

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 591.39:612.826:599.323.4

**ОРГАНИЗУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНА НА НЕЙРОНЫ
ЗАДНЕГО МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА
МОЗГА КРЫСЫ**

© 2008 г. А. В. Ахмадеев

Башкирский государственный университет

450074 Уфа, ул. Фрунзе, д. 32

E-mail: mpha@ufanet.ru

Поступила в редакцию 12.03.07 г.

Окончательный вариант получен 12.03.08 г.

Впервые у половозрелых самок крыс Вистар с помощью метода Гольджи выявлены изменения в дендроархитектонике нейронов заднего медиального ядра миндалевидного комплекса мозга, формируемые вследствие введения тестостерон-пропионата в дозе 1250 мкг на 5-е сут после рождения.

Ключевые слова: половые стероиды, половая дифференцировка мозга, нейронная организация, миндалевидный комплекс мозга.

Согласно новой концепции, палеоамигдала (древняя амигдала) включает в себя три структуры заднего отдела миндалевидного комплекса – дорсомедиальное, заднее медиальное и заднее кортикальное ядра, развитие которых детерминировано, а во взрослом организме модулируется половыми стероидами (Ахмадеев, Калимуллина, 2004б). Морфогенетический эффект андрогена выявлен в дорсомедиальном и заднем кортикальном ядрах миндалевидного комплекса (Ахмадеев, Калимуллина, 2004а; Ахмадеев, 2006). Третья структура – заднее медиальное ядро – топографически находится между дорсомедиальным и задним кортикальным ядрами и имеет с ними много сходных черт в нейронной организации (Ахмадеев, Калимуллина, 2003). Нейроны этого ядра реагируют на овари- и орхидэктомии изменением кариеволюметрических показателей (Ахмаев, Калимуллина, 1982), кроме того на его территории обнаружены половые различия в связывании нейронами α -бунгаротоксина, который является лигандом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Arimatsu, Seto, 1982). Реализуется ли в заднем медиальном ядре морфогенетический эффект андрогена в период половой дифференцировки мозга, остается неизвестным.

Цель работы – исследование влияния неонатальной андрогенизации самок крыс на характеристики нейронов заднего медиального ядра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Исследования проведены на крысах Вистар, содержащихся в идентичных условиях вивария

при свободном доступе к еде и воде. На 5-е сут после рождения десяти самкам однократно вводили 1250 мкг тестостерон-пропионата. Всех животных (20 контрольных и 10 неоандрогенизированных самок) умерщвляли в возрасте 3 мес с соблюдением всех правил работы с лабораторными животными. Фронтальные срезы толщиной 100 мкм обрабатывали по методу Гольджи и заключали в канадский бальзам. Идентификацию нейронов проводили на основании классификации Леонтович (1978). На рисунках нейронов заднего медиального ядра, выполненных с помощью рисовального аппарата РА-4 при 200-кратном увеличении, подсчитывали число первичных дендритов d , свободных концов всех дендритов нейрона Bd , всех точек ветвления дендритов нейрона Gd , а также измеряли общую длину дендритов нейрона Ld и площадь дендритного поля Sda . У длинноаксонных густоветвистых нейронов кроме указанных выше параметров измеряли длину самого длинного C и самого разветвленного Cr дендритов, а также подсчитывали число точек ветвлений Gc и GCr и свободных окончаний Bdc и Bdr . У ретикулярных и густоветвистых нейронов определяли суммарную величину длины всех концевых веточек дендритов Ldt . Использовали и произвольные параметры – соотношение числа свободных концов дендритов нейрона к числу первичных дендритов Bd/d и общей длины дендритов к их числу Ld/d . Величины выражали в условных единицах. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета программ “Statistica 5.5”.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В составе заднего медиального ядра как у контрольных, так и неонатально андрогенизированных самок выявлены все виды длинноаксонных редковетвистых нейронов – нейробластоформные, короткодендритные и ретикулярные, а также длинноаксонные густоветвистые нейроны.

Нейробластоформные нейроны располагались в медиальных зонах заднего медиального ядра, прилежащих к стенке нижнего рога бокового желудочка. Они имели два – три тонких, слабоветвящихся дендрита, которые отходили от округлых тел, располагаясь под углом друг к другу. Характеристики этих нейронов позволяют предполагать, что они являются эквивалентами стволовых прогениторных клеток. У неонатально андрогенизированных крыс дендриты приобретали вторичные ветви, у них отмечалось увеличение *Bd* ($p < 0.05$, таблица).

Короткодендритные нейроны встречались чаще остальных форм редковетвистых нейронов. Тела нейронов были крупнее, чем у нейробластоформных, и обладали овальной и полигональной формой. Часто короткодендритные нейроны располагались в периваскулярных зонах. Дендриты отходили от тел нейронов на небольшие расстояния, были закрученными, имели волнистый ход, а на их поверхности присутствовали шипики. Влияние тестостерон-пропионата на мозг крыс в период половой дифференцировки проявилось у неоандрогенизированных самок увеличением не только длины *Ld* ($p < 0.05$), но и возрастанием ветвления дендритов (*Bd*, $p < 0.05$, *Gd*, $p < 0.05$), следствием чего стало и увеличение площади дендритного поля *Sda* ($p < 0.05$).

Ретикулярные нейроны имели массивные тела и крупные дендриты, при этом переход от тела нейрона к дендриту был плавным, что затрудняло определение их границ. Дендриты располагались на далеких расстояниях от тел нейронов, разветвляясь, как правило, на концах. На поверхности дендритов определялись палочковидные немногочисленные шипики. У неонатально андрогенизированных крыс в ретикулярных нейронах обнаружены изменения количественных характеристик: увеличение длины дендритов ($p < 0.01$), расширение площади дендритного поля ($p < 0.05$) и удлинение концевых веточек дендритов ($p < 0.05$).

Длинноаксонные редковетвистые нейроны преобладали в медиальных зонах заднего медиального ядра, их число уменьшалось в латеральных зонах, где чаще выявлялись длинноаксонные густоветвистые нейроны. Последние носили характер древовидных и кустовидных нейронов, различаясь между собой расположением точек ветвления по отношению к началу дендритов. Между древовидными и кустовидными нейронами встречались переходные формы, имеющие

Количественные характеристики дендритов заднего медиального ядра миндалевидного комплекса мозга у контрольных и неонатально андрогенизированных самок крыс Вистар ($M \pm m$)

Дендриты нейронов	Параметры [#]	Самки	
		контрольные (n = 20)	андрогенизированные (n = 10)
Нейробластоформных	<i>d</i>	2.00 ± 0.32	2.60 ± 0.24
	<i>Bd</i>	3.00 ± 0.32	4.40 ± 0.40*
	<i>Ld</i>	4.80 ± 0.37	6.20 ± 0.48
	<i>Sda</i>	39.60 ± 5.11	42.40 ± 4.40
	<i>Gd</i>	1.20 ± 0.2	1.80 ± 0.20
	<i>Bd/d</i>	1.56 ± 0.12	1.54 ± 0.07
	<i>Ld/d</i>	2.56 ± 0.46	2.44 ± 0.19
Короткодендритных	<i>d</i>	2.80 ± 0.37	3.40 ± 0.24
	<i>Bd</i>	6.60 ± 0.40	8.80 ± 0.37*
	<i>Ld</i>	10.80 ± 0.86	13.00 ± 0.70*
	<i>Sda</i>	97.80 ± 3.82	107.20 ± 4.36*
	<i>Gd</i>	3.60 ± 0.24	5.20 ± 0.20*
	<i>Bd/d</i>	2.46 ± 0.22	2.61 ± 0.12
	<i>Ld/d</i>	4.00 ± 0.33	3.88 ± 0.13
Ретикулярных	<i>d</i>	4.00 ± 0.44	4.60 ± 0.24
	<i>Bd</i>	8.40 ± 0.81	10.20 ± 0.58
	<i>Ld</i>	28.60 ± 1.21	37.40 ± 1.20**
	<i>Sda</i>	484.00 ± 14.70	570.80 ± 23.70*
	<i>Gd</i>	4.20 ± 0.58	5.40 ± 0.50
	<i>Ldt</i>	9.00 ± 1.09	13.20 ± 1.20*
	<i>Bd/d</i>	2.21 ± 0.28	2.22 ± 0.14
Густоветвистых	<i>Ld/d</i>	7.52 ± 0.91	8.21 ± 0.44
	<i>d</i>	4.60 ± 0.81	5.80 ± 0.37
	<i>Bd</i>	13.40 ± 1.16	17.00 ± 1.09
	<i>Ld</i>	22.80 ± 2.05	38.20 ± 2.28**
	<i>Sda</i>	374.00 ± 15.36	426.2 ± 31.88
	<i>Gd</i>	8.40 ± 0.24	10.80 ± 0.86
	<i>C</i>	13.00 ± 0.89	26.00 ± 2.73
	<i>Gc</i>	3.00 ± 0.70	4.60 ± 0.67
	<i>Bdc</i>	4.00 ± 0.70	5.60 ± 0.68
	<i>Cr</i>	11.80 ± 1.40	17.80 ± 1.71
	<i>Gr</i>	3.60 ± 0.92	6.00 ± 1.04
	<i>Bdr</i>	4.60 ± 0.92	7.00 ± 1.04
	<i>Ldt</i>	7.40 ± 1.40	12.00 ± 1.81**
	<i>Bd/d</i>	2.42 ± 0.43	2.95 ± 0.18
<i>Ld/d</i>	5.49 ± 0.96	6.84 ± 0.58	

Примечания. [#]См. в разделе “Материал и методика”; различия значимы по сравнению с показателями контрольных самок при: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

различный характер ветвления дендритов. Среди длинноаксонных густоветвистых нейронов выявлены и единичные мультиполярные гигантские нейроны. Анализ количественных характеристик длинноаксонных густоветвистых нейронов у неандрогенизированных самок по сравнению с контрольными выявил значимое увеличение общей длины дендритов Ld ($p < 0.01$) и удлинение концевых веточек дендритов Ldt ($p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В системе нейроэндокринной регуляции, составляющей основу интеграции организма, центральное место занимают стероидные и, прежде всего, половые гормоны. Они являются универсальными индукторами широкого круга процессов: от экспрессии генов до детерминирующего действия на морфогенез его систем (Акмаев, Калимуллина, 1993; Угрюмов, 1999; Шаляпина, 2005). Ярким примером последнего является так называемая половая дифференцировка мозга, осуществляемая андрогенами в определенный (критический) период раннего онтогенеза (Резников, 1982; Резников и др., 1990, 2004). Половая дифференцировка мозга, проявляющаяся формированием полового диморфизма его структур, интенсивно исследуется на разных по сложности иерархических уровнях нейроэндокринной системы. Наибольшие успехи связаны с изучением гипоталамической области мозга, по отношению к которой описаны основные механизмы формирования и функционирования центров регуляции секреции гонадотропинов. Особое внимание в этом процессе уделяется роли внегипоталамических структур, одной из которых является миндалевидный комплекс.

В исследованиях по гистофизиологии заднего медиального ядра миндалевидного комплекса показано, что на гонадэктомию его нейроны реагируют изменением кариоволометрических показателей (Акмаев, Калимуллина, 1982). Это хорошо объяснимо с помощью данных о наличии у нейронов рецепторов к половым стероидам (Асрибекова, Калимуллина, 1989). Также известно, что задний отдел миндалевидного комплекса вовлечен в процессы половой дифференцировки мозга, что доказывается активностью на его территории ароматазного ферментного комплекса и 5α -редуктазы в пренатальном и неонатальном периодах развития крысы (Акмаев, Калимуллина, 1993).

Приведенные выше данные показывают, что заднее медиальное ядро состоит из длинноаксонных редковетвистых и густоветвистых нейронов, дендроархитектоника которых изменяется после неонатальной андрогенизации в период половой дифференцировки мозга. Морфогенетический эффект андрогена проявляется увеличением

ветвления дендритов у нейробластоформных и короткодендритных нейронов, а также удлинением дендритов ретикулярных нейронов и длинноаксонных густоветвистых нейронов. Установлено, что нарастание длины дендритов происходит за счет их концевых ветвей, что подтверждает участие в реализации генотропного влияния половых стероидов белков цитоскелета клетки, в частности микротубулинассоциированного белка – MAP-2 (Iwata et al., 2005).

Сопоставление полученных в нашей работе данных с результатами ранее проведенных исследований по морфогенетическому действию половых стероидов на нейроны заднего кортикального ядра (Ахмадеев, Калимуллина, 2004а) и дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга (Ахмадеев, 2006) показывает однонаправленный характер детерминирующего влияния андрогена. Выявленный морфогенетический эффект сводится к повышению ветвистости дендритов в редковетвистых нейронах и увеличению длины дендритов в густоветвистых нейронах.

Наибольшая выраженность половых различий обнаружена среди короткодендритных нейронов заднего медиального ядра, у которых из семи исследованных параметров значимо отличались четыре: *Bd*, *Sda*, *Gd* и *Ld*. Известно, что короткодендритные нейроны широко представлены в нейросекреторных ядрах. Они выявлены в гипоталамической и преоптической областях, что свидетельствует об их пластичности и причастности к обеспечению взаимосвязей между нервной и эндокринной системами.

Ретикулярные нейроны выявлялись равномерно как в латеральных, так и в медиальных зонах заднего медиального ядра. С помощью длинных дендритов они формировали сеть, на фоне которой располагались другие формы редковетвистых нейронов, а также густоветвистые нейроны. Вероятно, в заднем медиальном ядре проявляется выявленная в конечном мозгу общая закономерность – наличие единой системы древних интегративных ретикулярных клеток среди длинноаксонных густоветвистых нейронов, способных оказывать модулирующее влияние на деятельность центров нервной системы (Леонтович и др., 2005). Выявленные в ретикулярных нейронах перестройки, происходившие под влиянием неонатальной андрогенизации, позволяют предполагать, что механизм формирования рецептивных решеток и их деятельность происходят при влиянии половых стероидов.

Интересным является обнаружение в составе заднего медиального ядра единичных мультиполярных гигантских нейронов, которые рассматриваются как особые клетки, специализирующиеся на интеграции с помощью своих длинных, вет-

вращающихся по радиусам дендритов разнообразной импульсации как от окружающих ретикулярных нейронов, так и от приходящих к ним афферентов (Леонтович, 1978). Обнаружение этих нейронов в составе заднего медиального ядра позволяет предполагать, что это ядро может выполнять функции интегративно-пускового центра палеоамигдалы.

Интерес к исследованию полового диморфизма в ЦНС год от года возрастает. Большая часть работ выполнена на секс-диморфных ядрах преоптической и гипоталамической области мозга, в которых установлено, что половые различия формируются между вторым и третьим днем постнатального развития крыс (Voogd, Nottebohm, 1981; Mong et al., 1999; Fannon et al., 2001). Также показано, что половая дифференцировка имеет место во многих структурах лимбической системы мозга (Juraska et al., 1985; Zehr et al., 2006).

Полученные в нашей работе, а также в ранних исследованиях результаты (Ахмадеев, Калимуллина, 2004а; Ахмадеев, 2006) показывают, что все структуры палеоамигдалы испытывают в период половой дифференцировки мозга организующее влияние андрогена. Палеоамигдала находится в медиобазальных отделах височной доли мозга, которые играют ведущую роль в патогенезе эпилепсии (Карлов, 1990). Выявленный морфогенетический эффект андрогенов и их модулирующее влияние на нейроны палеоамигдалы во взрослом организме углубляют современные представления о патогенетических механизмах этого заболевания и определяют пути разработки новых лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс гонадэктомированных крыс, реакция нейронов кортико-медиального отдела // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1982. Т. 83. № 12. С. 48–59.
- Ахмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: Наука, 1993. 272 с.
- Асрибекова М.К., Калимуллина Л.Б. Структурно-функциональная организация миндалевидного комплекса мозга в динамике эстрального цикла // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1989. Т. 107. № 3. С. 748–750.
- Ахмадеев А.В. Влияние фактора пола и неонатальной андрогенизации на дендроархитектонику нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного тела мозга // *Морфология*. 2006. Т. 129. № 3. С. 30–33.
- Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Структурная и количественная характеристика дендритов нейронов заднего отдела миндалевидного тела мозга крысы // *Там же*. 2003. Т. 123. № 3. С. 36–39.
- Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Дендроархитектоника нейронов заднего кортикального ядра миндалевидного тела мозга крысы под влиянием фактора пола и неонатальной андрогенизации // *Там же*. 2004а. Т. 125. № 2. С. 22–25.
- Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Древняя амигдала: цитоархитектоника, организация и цитологические характеристики нейронов // *Там же*. 2004б. Т. 126. № 5. С. 15–19.
- Карлов В.А. Лекции по эпилепсии. М.: Медицина, 1990. 262 с.
- Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина, 1978. 384 с.
- Леонтович Т.А., Хренов А.И., Мухина Ю.К. и др. Единая система редковветвистых проекционных (ретикулярных) НАДФН-диафаразных нейронов в образованиях из густовветвистых клеток переднего мозга человека // *Журн. высш. нерв. деятельности*. 2005. Т. 55. № 6. С. 798–811.
- Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. Киев.: Наук. думка, 1982. 252 с.
- Резников А.Г., Акмаев И.Г., Фиделина О.В. и др. Метаболизм тестостерона в дискретных областях мозга плодов крыс // *Пробл. эндокринологии*. 1990. Т. 36. № 3. С. 57–61.
- Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 351 с.
- Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1999. 196 с.
- Шаляпина В.Г. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб., 2005. С. 4–8.
- Arimatsu Y., Seto A. Ontogeny of sexual difference in α -bungarotoxin binding capacity in the mouse amygdala // *Brain Res*. 1982. V. 234. № 1. P. 27–39.
- Fannon S.A., Vidaver R.M., Marts S.A. An abridged history of sex steroid hormone receptor action // *J. Appl. Physiol*. 2001. V. 91. № 4. P. 1854–1859.
- Iwata M., Muneoka K., Shirayama Y. et al. 2 (MAP-2), in rats neonatally treated neurosteroids, pregnenolone and dehydroepiandrosterone (DHEA) // *Neurosci. Lett*. 2005. V. 386. № 3. P. 145–149.
- Juraska J.M., Fitch J., Henderson C. et al. Sex differences in the dendritic branching of dentate granule cells following differential experience // *Brain Res*. 1985. V. 333. № 1. P. 73–80.
- Mong J.A., Glaser E., McCarthy M.M. Gonadal steroids promote glial differentiation and alter neuronal morphology in the developing hypothalamus in a regionally specific manner // *J. Neurosci*. 1999. V. 19. № 4. P. 1464–1472.
- Voogd T. de, Nottebohm F. Gonadal-hormones induce dendritic growth in the adult avian brain // *Science*. 1981. V. 214. №. 4517. P. 202–204.
- Zehr J., Todd R., Schulz K. et al. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster // *J. Neurobiol*. 2006. V. 66. № 6. P. 578–590.

Organizing Effect of Androgenization on Neurons in Posterior Medial Nucleus of Amygdala in Rats

A. V. Akhmadeev

Bashkir State University, ul. Frunze 32, Ufa 450074, Russia.

e-mail: mpha@ufanet.ru

Abstract—The changes in neuron dendroarchitectonics in the posteromedial nucleus of the amygdala induced by administration of 1250 μg testosterone propionate on neonatal day 5 have been revealed in adult female Wistar rats for the first time.

Key words: sex hormones, sexual differentiation of the brain, neuronal organization, amygdala.