© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-091.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14165>
ISSN – 2073-8137

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЫ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

А. В. Смирнов^{1,2}, М. Р. Экова¹, И. Н. Тюренков¹, Е. В. Волотова¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Волгоградский медицинский научный центр, Российская Федерация

CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN GYRUS DENTATUS AT THE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DEPRESSIVE STATUS IN ADULT RATS

Smirnov A. V.^{1,2}, Ekova M. R.¹, Tyurenkov I. N.¹, Volotova E. V.¹

¹ Volgograd State Medical University, Russian Federation

² Volgograd Medical Research Center, Russian Federation

При моделировании депрессии у крыс в возрасте 12 месяцев изучены структурные изменения в гранулярном слое зубчатой извилины, установлена возможность фармакологической коррекции выявленных изменений фенибутом и соединениями с лабораторными шифрами РГПУ-189 (салифен – аддукт γ -амино- β -фенилмасляной и салициловой кислот), РГПУ-135 (нейроглютам – β -фенильное производное глутаминовой кислоты). Были сформированы 5 групп по 10 животных в каждой: контрольные крысы; крысы, подвергавшиеся ежедневно в течение 7 суток 30-минутному стрессированию; стрессированные крысы, получавшие фенибут, РГПУ-189, РГПУ-135. Депрессивноподобное состояние вызывали путем моделирования мягкого стрессового воздействия в специальной установке, позволяющей производить комбинирование нескольких стрессорных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация). Показано, что после стрессового воздействия у животных в гранулярном слое зубчатой извилины наблюдалось увеличение удельного количества гиперхромных нейронов и удельного количества сморщенных гиперхромных нейронов. Применение соединения РГПУ-189 в большей степени оказывало коррективное действие, поскольку способствовало снижению как обратимых, так и необратимых изменений в нейронах.

Ключевые слова: зубчатая извилина, депрессия, стресс, фенибут, производные глутаминовой кислоты и ГАМК, крысы

When modeling depression in 12 months age rats, structural changes in the granular layer of dentate gyrus were studied, and the possibility of pharmacological correction of the revealed changes with phenibut and compounds with laboratory codes of RGPU-189 (salifen – adduct of γ -amino- β -phenylbutyric and salicylic acids), RGPU-135 (neuroglutam – β -phenyl derivative of glutamic acid). 5 groups of 10 animals each were formed: control rats; rats subjected to daily 30-minute stress for 7 days; stressed rats treated with phenibut, with RGPU-189, with RGPU-135. Depressive state was caused in animals by simulating mild stress in a special installation, which consists of 6 isolated compartments of the same volume, allowing combining several stressful stimuli (pulsating light, loud sound, vibration). After stress exposure in animals in granular layer of dentate gyrus an increase in specific number of hyperchromatic neurons and specific number of wrinkled hyperchromatic neurons was observed. The use of the compound RGPU-189 to a greater extent had a corrective effect, since it helped to reduce both reversible and irreversible changes in neurons.

Keywords: dentate gyrus, depression, stress, phenibut, glutamic acid and GABA derivatives, rat

Для цитирования: Смирнов А. В., Экова М. Р., Тюренков И. Н., Волотова Е. В. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЫ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):668-672. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14165>

For citation: Smirnov A. V., Ekova M. R., Tyurenkov I. N., Volotova E. V. CHARACTERISTIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN GYRUS DENTATUS AT THE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DEPRESSIVE STATUS IN ADULT RATS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):668-672. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14165> (In Russ.)

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ось)
ГР – глюкокортикоидные рецепторы
МР – минералокортикоидные рецепторы
BDNF – мозговой нейротрофический фактор роста

FGF – фактор роста фибробластов
GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок
IGE-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
NMDA – N-метил-D-аспартат
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

В современном обществе одним из наиболее распространенных расстройств настроения является депрессия. В течение жизни около 20 % населения страдают от этого заболевания [1, 2]. Исследование молекулярных механизмов депрессии привело к возникновению различного рода гипотез. Одна из гипотез связана с дисфункцией в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, которая, как известно, играет важную роль в патогенезе расстройств настроения [2, 3]. В норме уровень глюкокортикоидов регулируется ГГН осью посредством отрицательной обратной связи. Однако в стрессовых ситуациях постоянно высокие концентрации глюкокортикоидов приводят к нарушению регуляции ГГН оси, что вызывает повреждение нейронов гиппокампа, уменьшает уровень нейротрофинов и снижает нейрогенез в зубчатой извилине [4, 5]. В зубчатой извилине нейрогенез происходит в субгранулярном слое в течение всей жизни [6, 7], вновь образованные клетки перемещаются в гранулярный слой и интегрируются в существующие нейронные цепи, что оказывает положительное влияние на поддержание механизмов адаптации, регуляции настроения и играет важную роль в процессах обучения и памяти, зависящих от гиппокампа [8]. Таким образом, стимуляция нейрогенеза в зубчатой извилине является одной из важнейших стратегий в лечении не только нейродегенеративных заболеваний, но и психических расстройств, таких как депрессия.

Цель исследования – изучить структурные изменения в гранулярном слое зубчатой извилины крыс в возрасте 12 месяцев при моделировании депрессии, а также установить возможность фармакологической коррекции выявленных изменений фенибутом и соединениями под лабораторными шифрами РГПУ-189, РГПУ-135.

Материал и методы. Исследование проводили на 50 нелинейных белых крысах-самцах в возрасте 12 месяцев (ФГПУ Питомник лабораторных животных «Рапполово»). Депрессивноподобное состояние у животных вызывали путем моделирования мягкого стрессового воздействия в течение 7 дней (ежедневно по 30 минут). В качестве стрессирующих факторов была использована комбинация вибрации, громкого звука и пульсирующего яркого света. Действие стрессоров было непредсказуемым для животных, поскольку осуществлялось по стохастической схеме каждые 5 минут в специальной камере, состоящей из 6 изолированных отсеков. Дополнительным повреждающим воздействием во время стрессирования являлись ограничение подвижности животных в ячейках и повышение температуры внутри камеры на 7–8 °С, что обусловлено теплоотдачей животных, источниками света и работающим мотором установки. В данном случае создаются условия эмоционального стресса и фрустрации, приводящие к формированию отчаяния и развитию стойкого депрессивного состояния [9]. Было сформировано 5 групп по 10 животных в каждой: 1 группа – контрольные крысы; 2 группа – стрессированные крысы; 3 группа – крысы, подвергшиеся стрессовому воздействию, получавшие фенибут; 4 группа – крысы, подвергшиеся стрессовому воздействию, получавшие соединение с лабораторным шифром РГПУ-189 (салифен – производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), композиция фенибута с салициловой кислотой); 5 группа – крысы, подвергшиеся стрессовому воздействию, получавшие соединение с лабораторным шифром

РГПУ-135 (нейроглютам – β -фенильное производное глутаминовой кислоты). Исследуемые вещества вводили внутривентриально за 1 час до стресса в следующие дозы: фенибут 25 мг/кг, РГПУ-189 30 мг/кг, РГПУ-135 26 мг/кг. Контрольная и стрессированная группы получали эквивалентный объем физиологического раствора соответственно массе. Эвтаназию животных проводили с использованием «Гильотины для крыс» (AE0702, производитель «Open Science»). Головной мозг фиксировали в нейтральном забуференном 10 % формалине, парафиновые срезы изготавливали во фронтальной плоскости, окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по методу Ниссля и изучали на уровне от –2,40 мм до –3,96 мм относительно брегмы [10]. На срезах, окрашенных тионином по методу Ниссля, с использованием микроскопа «Axio Lab. A1» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) в гранулярном слое зубчатой извилины определяли удельное количество сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы и удельное количество нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы без сморщивания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Обобщенные данные представляли в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. Различия между группами оценивали по критерию Краскела – Уоллеса с последующим множественным сравнением групп между собой, использованием критерия Дана и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При гистологическом исследовании срезов головного мозга крыс, окрашенных тионином по методу Ниссля, в контрольной группе животных было выявлено, что для большинства нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины характерно наличие близких к округлой форме перикарионов и ядер, наличие центрально расположенных ядрышек, нормохромной цитоплазмы; перикарионы нейронов располагались компактно (рис. 1, А). Встречались единичные нейроны с гиперхроматозом цитоплазмы и сморщенные гиперхромные нейроны, удельное количество которых составило 3,6 (1,2–5,5) % и 1,1 (0–2,4) % соответственно (рис. 2). Сморщенные нейроны с гиперхроматозом цитоплазмы обнаруживались на границе гранулярного и субгранулярного слоев зубчатой извилины. В группе стрессированных животных в гранулярном слое зубчатой извилины наблюдались участки очаговых выпадений нейронов, преимущественно в районе гребня. Обращало внимание уменьшение размеров перикарионов нейронов, цитоплазма части нейронов характеризовалась резко выраженной базофилией, ядро и ядрышко не визуализировались, происходило изменение формы перикарионов нейронов вплоть до сморщивания. Сморщенные нейроны находились на границе гранулярного и субгранулярного слоев (рис. 1, Б). Увеличение удельного количества нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы отмечалось на 2,8 % ($p < 0,05$) и составило 6,4 (3,3–23,1) %, удельное количество сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы увеличилось на 21,3 % ($p < 0,05$) и составило 23,7 (10,2–42,0) % (рис. 2). При фармакологической коррекции депрессивного состояния у крыс фенибутом и соединениями с лабораторными шифрами РГПУ-135 и РГПУ-189 в гранулярном слое зубчатой извилины большинство нейронов характеризовалось ядрами и перикарионами близкими к округлым по форме (рис. 1, В, Г, Д). Сморщенные ги-

перхромные нейроны встречались в районе гребня и в субпирамидной части гранулярного слоя зубчатой извилины. При этом наиболее схожая с контрольной группой животных гистологическая картина наблюдалась при применении соединения с лабораторным шифром РГПУ-189, где сморщенные гиперхромные нейроны визуализировались в основном в субпирамидной части гранулярного слоя зубчатой извилины. В гранулярном слое зубчатой извилины всех трех подвергшихся фармакологической коррекции групп животных встречались нейроны с гиперхроматозом цитоплазмы без сморщивания тел. Применение РГПУ-135 на 3,6 % ($p < 0,05$), а РГПУ-189 на 3,5 % ($p < 0,05$) приводило к уменьшению удельного

количества нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы по сравнению с группой стрессированных животных. Данные показатели составили 2,8 (1,4–10,2) % и 2,9 (0,2–7,5) % соответственно. Снижение удельного количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы по отношению к группе животных, подвергнутых стрессовому воздействию, наблюдалось только у животных, получавших соединение РГПУ-189. Данный показатель составил 9,4 (5,2–19,0) % и снижался на 14,3 % ($p < 0,05$). Применение фенибута не продемонстрировало значимых различий по исследуемым параметрам с группой животных, подвергшихся мягкому стрессовому воздействию (рис. 2).

Рис. 1. Морфологические изменения в гранулярном слое зубчатой извилины крыс при моделировании комбинированного стресса:

А – 1 группа, контроль; Б – 2 группа, стресс; В – 3 группа, стресс + фенибут; Г – 4 группа, стресс + соединение РГПУ-189; Д – 5 группа, стресс + соединение РГПУ-135. Окраска тионином по методу Ниссля. Ув. $\times 400$

Исследование показало, что при мягком стрессовом воздействии, которое вызывает у животных симптомы депрессивноподобного состояния [9], в нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины отмечаются обратимые и необратимые изменения. Повреждение нейронов вследствие воздействия стрессорных раздражителей может быть обусловлено активацией ГН оси, что приводит к повышению уровня циркулирующих глюкокортикоидов [11–13]. Нейроны гранулярного слоя зубчатой извилины чувствительны к воздействию глюкокортикоидов, поскольку экспрессируют высокие уровни рецепторов как с высоким (минералокортикоидные рецепторы, МР), так и с низким (глюкокортикоидные рецепторы, ГР) сродством к глюкокортикоидам [12, 14]. Относительно немного клеток-предшественников экспрессируют ГР, тем не менее глюкокортикоиды оказывают негативное влияние на нейрогенез [14]. Так, адреналэктомия у крыс приводит к массовой гибели зрелых нейронов в гранулярном слое зубчатой извилины и к увеличению количества GFAP-позитивных клеток. Уменьшение количества пролиферирующих клеток достигается при этом введением кортикостерона животным через питьевую воду.

В аналогичном эксперименте крысам вводили подкожно кортикостерон и наблюдали значительное

Рис. 2. Динамика изменения удельного количества нейронов в гранулярном слое зубчатой извилины у 12-месячных крыс. Различия достоверны при $p < 0,05$:

* – по сравнению с животными группы Контроль, # – по сравнению с животными группы Стресс (критерий Краскела – Уоллиса с посттестом Дана)

уменьшение количества пролиферирующих клеток в зубчатой извилине. Удаление надпочечников у этих животных приводило к резкому увеличению количество пролиферирующих клеток [15]. Глюкокортикоиды могут действовать непосредственно на нейронные клетки-предшественники. Так, обработка агонистом ГР снижает пролиферацию клеток *in vitro*. shRNA-опосредованный нокаун ГР в гиппокампе нарушает миграцию и встраивание клеток в гранулярный слой зубчатой извилины, что свидетельствует о критической роли ГР в обеспечении интеграции клеток в существующие нейронные сети [16].

Длительное воздействие повышенных уровней глюкокортикоидов вызывает серию изменений, которые могут провоцировать снижение уровней мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), которые необходимы для выживания и дифференцировки вновь образованных нейронов в зубчатой извилине [14, 17]. Кроме того, эксайтотоксическое действие высоких концентраций глутамата, наблюдаемое при стрессе, может также приводить к гибели нейронов и снижению нейрогенеза [12], поскольку блокада глутаматных NMDA-рецепторов в синапсах нейронов перфорантного пути увеличивает нейрогенез у взрослых [18].

Было показано, что при фармакологической коррекции депрессивноподобного состояния у крыс зрелого возраста, в отличие от фенибута, соединения с лабораторными шифрами РГПУ-135 и РГПУ-189 в равной степени способствовали снижению удельного количества нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы в гранулярном слое зубчатой извилины. Наиболее эффективным оказалось соединение РГПУ-189, поскольку у животных наблюдалось уменьшение необратимо измененных нейронов, то есть снижалось удельное количество сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы. Вероятно, механизм действия РГПУ-189 связан с активацией ГАМК-А рецепторов. В зубчатой извилине и клетки-предшественники, и новые нейробласты содержат рецепторы ГАМК-А. На ранней стадии созревания новые клетки реагируют на ГАМК возбуждающим действием [19]. Новые нейроны имеют незрелые Cl-каналы, ГАМК оказывает деполяризующее действие в течение первых нескольких недель созревания [20].

ГАМКергическая деполяризация незрелых гранулярных клеток важна для роста дендритов и дифференцировки нейронов. Стресс уменьшает пролиферацию новых клеток и блокирует ГАМКергическую передачу в незрелых нейронах, что вызывает снижение плотности дендритов и их укорочение при созревании [21]. Изменение Cl-каналов для гиперполяризующего действия ГАМК в незрелых нейронах приводит к снижению роста дендритов и образования синапсов. Как только новые нейроны созревают, они показывают типичную ГАМКергическую гиперполяризацию и усиление синаптической потенциации по сравнению с ранее существовавшими нейрона-

ми. Интересно, что даже после гиперполяризующего действия ГАМК на постсинаптическую мембрану новые нейроны демонстрируют усиление долговременной потенциации по сравнению с более зрелыми нейронами [19].

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что при моделировании депрессивноподобного состояния у крыс зрелого возраста выраженные изменения в нейронах зубчатой извилины в виде увеличения количества гиперхроматозных сморщенных нейронов обнаруживаются преимущественно на границе гранулярного и субгранулярного слоёв. Применение соединения с лабораторным шифром РГПУ-189 (салифен) в большей степени оказывает корректирующее нейропротекторное воздействие, поскольку способствует снижению как обратимых, так и необратимых изменений в нейронах.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Волгоградской области в рамках научного проекта № 19-415-340004/19.

Информированное согласие. Экспериментальное исследование проведено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 МЗ СССР), принципами Хельсинкской декларации (2000), требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Zhou Y., Ma C., Li B.-M., Sun C. Polygala japonica Houtt. reverses depression-like behavior and restores reduced hippocampal neurogenesis in chronic stress mice. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:986-996. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.133>
- Park S.-C. Neurogenesis and antidepressant action. *Cell and Tissue Research*. 2019;377:95-106. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03043-5>
- Murata K., Fujita N., Takahashi R., Inui A. Ninjinyoeito improves behavioral abnormalities and hippocampal neurogenesis in the corticosterone model of depression. *Front. Pharmacol.* 2018;9:12-16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01216>
- Datson N. A., Speksnijder N., Mayer J. L., Steenbergen P. J., Korobko O. [et al.]. The transcriptional response to chronic stress and glucocorticoid receptor blockade in the hippocampal dentate gyrus. *Hippocampus*. 2012;22(2):359-371. <https://doi.org/10.1002/hipo.20905>
- Ekova M. R., Smirnov A. V., Schmidt M. V., Tyurenkov I. N., Volotova E. V. [et al.]. Comparison of morphofunctional features of the ventral hippocampus in adult and old rats after combined stress. *Advances in Gerontology*. 2016;6(3):204-211. <https://doi.org/10.1134/S2079057016030036>
- Amaral D. G., Scharfman H. E., Lavenex P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain. Res.* 2007;163:3-22. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5)
- Tawarayama H. Novel function of the chemorepellent draxin as a regulator for hippocampal neurogenesis. *Neural. Regen. Res.* 2018;13:799-800. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.232465>
- Wu Y. P., Gao H. Y., Ouyang S. H., Kurihara H., He R. R., Li Y. F. Predator stress-induced depression is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis in adult male mice. *Neural. Regen. Res.* 2019;14(2):298-305. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.244792>
- Tyurenkov I. N., Bagmetova V. V., Chernysheva Y. V., Borodin D. D. A depressive state in rats in chronic combined stress induced by combined stresses of different modalities. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2015;45(5):542-549. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0108-6>
- Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. New York (NY): Elsevier Academic Press, 2007.
- Батурин В. А., Фишер В. В., Сергеев С. А., Яцук И. В. Влияние премедикации с включением мексидола на уровень кортизола и эндотелиальную дисфункцию при операционном стрессе. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):99100. [Baturin V. A., Fisher V. V., Sergeev S. A., Yatsuk I. V. Premedication and mexidol impact on cortisol levels and endothelial function in operating stress. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(1):99100. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10019>
- Llorens-Martin M., Trejo J. L. Mifepristone prevents stress-induced apoptosis in newborn neurons and increases AMPA receptor expression in the dentate gyrus of C57/BL6 mice. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e28376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028376>
- Micheli L., Ceccarelli M., D'Andrea G., Tirone F. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:181-193. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>
- Schoenfeld T. J., Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp. Neurol.* 2012;233(1):12-21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>
- Aimone J. B., Li Y., Lee S. W., Clemenson G. D., Deng W., Gage F. H. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol. Rev.* 2014;94:991-1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>
- Fitzsimons C. P., van Hooijdonk L. W., Schouten M., Zalachoras I., Brinks V. [et al.]. Knockdown of the glucocorticoid receptor alters functional integration of newborn neurons in the adult hippocampus and impairs fear-motivated behavior. *Mol. Psychiatry*. 2013;18:993-1005. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.123>

17. Taliaz D., Stall N., Dar D. E., Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol. Psychiatry*. 2010;15:80-92. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
18. Maekawa M., Namba T., Suzuki E., Yuasa S., Kohsaka S., Uchino S. NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. *Neurosci. Res.* 2009;63:259-266. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.12.006>
19. Schoenfeld T. J., Gould E. Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013;15:139-64. https://doi.org/10.1007/7854_2012_233
20. Pathania M., Yan L. D., Bordey A. A. A symphony of signals conducts early and late stages of adult neurogenesis. *Neuropharmacology*. 2010;58:865-876. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.01.010>
21. Sun B., Halabisky B., Zhou Y., Palop J. J., Yu G. [et al.]. Imbalance between GABAergic and glutamatergic transmission impairs adult neurogenesis in an animal model of Alzheimer's disease. *Cell. Stem. Cell.* 2009;5:624-633. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.10.003>

Сведения об авторах:

Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, заведующий лабораторией морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза; тел.: (8442)375874; e-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Экова Мария Рафаэлевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии; тел.: (8442)375865; e-mail: maria.ekova@mail.ru

Тюренок Иван Николаевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ; тел.: (8442)403004 (добавочный 441); e-mail: fibfuv@mail.ru

Волотова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент; тел.: (8442)403004 (добавочный 441); e-mail: evv.md@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.9: 615.015.35: 615.099.036.11

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14166>

ISSN – 2073-8137

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НИОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВЕЩЕСТВА

И. А. Базиков¹, А. В. Аксенов², А. Н. Мальцев¹, В. С. Боташева¹,
А. В. Корниенко³, В. И. Королькова¹, Ф. И. Базиков⁴

¹Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

²Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь,
Российская Федерация

³Техасский государственный университет, Сан-Антонио, США

⁴Карлов университет, Прага, Чешская Республика

HISTOLOGICAL STUDIES OF ORGANS IN EXPERIMENT ON THE APPLICATION OF A NIOSOMAL FORM OF ANTI-TUMOR MEDICINE

Bazikov I. A.¹, Aksenov A. V.², Maltsev A. N.¹, Botasheva V. S.¹,
Kornienko A. V.³, Korolkova V. I.¹, Bazikov F. I.⁴

¹Stavropol State Medical University, Russian Federation

²North-Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

³University of Texas at San Antonio, USA

⁴Charles University, Prague, Czech Republic

Изучение гистологических изменений показало, что инкапсулирование противоопухолевого вещества N-hydroxy-2-(2-(naphthalen-2-yl)-1H-indol-3-yl)-2-phenylacetamide в ниосомы повышает его цитотоксичность. Это объясняется особенностями фармакинетики ниосомальных препаратов. При инкапсулировании происходит более медленная метаболизация вещества в печени и за счет этого более длительное нахождение в периферической крови и в более высоких концентрациях по сравнению с противоопухолевым веществом в чистом виде.

Ключевые слова: гистологические изменения, ниосомальная форма N-hydroxy-2-(2-(naphthalen-2-yl)-1H-indol-3-yl)-2-phenylacetamide, глиобластома