

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.813.3:616.211-089:599.323.4

И. В. Кастыро^{1, 2}, *М. Г. Костяева*², *В. И. Торшин*¹, *И. З. Еремина*², *Н. В. Ермакова*¹,
*Г. В. Хамидулин*¹, *Т. Х. Фатхудинов*², *Ю. Ш. Гущина*³, *В. В. Суровцев*¹, *Г. А. Дроздова*⁴

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРЕССА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В ОБЛАСТИ НОСА

¹ Кафедра нормальной физиологии (зав. — д-р биол. наук, проф. В. И. Торшин), ² кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — д-р мед. наук доц. Т. Х. Фатхудинов), ³ кафедра общей и клинической фармакологии (зав. — д-р мед. наук проф. С. К. Зырянов), ⁴ кафедра патологической физиологии и общей патологии (зав. — д-р мед. наук проф. М. Л. Благоданов), ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Цель — изучить морфологические изменения в гиппокампе мозга крыс при моделировании пластики носовой перегородки.

Материалы и методы. Работа выполнена на 80 половозрелых крысах-самцах. В экспериментальных 1-й и 2-й группе проводили премедикацию раствором фенотезапа. 1-я группа включала 30 крыс, подвергнутых местной инфильтрационной анестезии 2% раствором лидокаина; 2-я группа — 30 крыс, подвергнутых местной инфильтрационной анестезии 2% раствором артикаина и эпинефрина (0,5 мг/100 мл), послеоперационной аналгезии раствором диклофенака натрия в течение 6 сут после операции. 3-я и 4-я группа были контрольными и включали по 10 животных. В 1–3-й группе проводилась предтрепанционная фиксация головного мозга, в 4-й группе подобной фиксации не проводилось и подсчитывались артефактные темные нейроны (ТН). Изучали число ТН в гиппокампе на срезах головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, на 2-, 6-е и 14-е сутки после операции.

Результаты. Во 2-й группе в зонах CA1, CA2, CA3 и DG наблюдали меньшее число ТН по сравнению с 1-й группой на 6-е сутки. На 14-е сутки число ТН во 2-й и 3-й группе было сопоставимо в зонах CA1 и CA2. В 4-й группе по сравнению с 3-й группой число ТН было больше во всех исследованных зонах гиппокампа.

Вывод. Количественные изменения ТН в различных зонах гиппокампа могут свидетельствовать о выраженном хирургическом стрессе во время моделирования септопластики при различном анестезиологическом пособии.

Ключевые слова: гиппокамп, темные нейроны, крысы, септопластика, хирургический стресс

Любое хирургическое вмешательство является стрессогенным фактором для организма и проявляется как изменениями в нейрогуморальной регуляции, так и появлением психоэмоциональных и поведенческих расстройств [31, 39]. Особая роль в регуляции поведения в головном мозгу отведена гиппокамп [11, 26].

Структура гиппокампа, ключевые функции которого включают контекстуальное обучение и формирование памяти [14], может влиять на чувствительность к депрессогенному воздействию окружающей среды [40]. Исследования показывают, что внешнесредовые факторы оказывают влияние на морфофункциональное развитие гиппокампа у детей и подростков [10, 29], а также что гиппокамп обладает чувствительностью к внешним воздействиям [40]. В экспериментах, проведенных на грызунах, установлено, что стресс может влиять на объем и функцию гиппокампа [3], а длительное воздействие стресса вызывает атрофию дендритов у нейронов гип-

покампа, что приводит к дефициту памяти [4]. N. Tottenham и соавт. [36] высказали предположение о том, что стресс может приводить к заметным функциональным нарушениям гиппокампа у подростков. Результаты других исследований, проведенных как на животных, так и с участием людей, показали, что положительный стресс и опыт обучения могут приводить к увеличению объема гиппокампа и улучшению его функционирования [22]. Известно также, что функциональная активность гиппокампа способствует новообразованию нейронов в зернистом слое зубчатой извилины (DG). Активирующие воздействия на новообразованные нейроны инициируют дифференцировку нейронов зернистого слоя [38]. Однако роль нейронных цепей, которые регулируют функцию новых нейронов, зависящих от DG, до сих пор изучается, и определение этих взаимосвязей находится на стадии интенсивных исследований [24].

Сведения об авторах:

Кастыро Игорь Владимирович (e-mail: ikastyro@gmail.com), *Торшин Владимир Иванович*, *Ермакова Наталья Викторовна*, *Хамидулин Георгий Валерьевич*, *Суровцев Виктор Васильевич*, кафедра нормальной физиологии; *Костяева Маргарита Гурьевна*, *Еремина Ирина Здиславовна*, *Фатхудинов Тимур Хайсамудинович*, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии; *Гущина Юлия Шамилевна*, кафедра общей и клинической фармакологии; *Дроздова Галина Александровна*, кафедра патологической физиологии и общей патологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Ранее нами было показано, что хирургические вмешательства в области лица связаны с острой болью, что делает прогнозирование ее уровня и борьбу с ней актуальной проблемой [2]. Постоперационный болевой синдром является одной из составляющих хирургического стресса при таком виде ринохирургии, как пластика носовой перегородки (септопластика). В предыдущих наших исследованиях было показано значение оценки уровня боли в постоперационной аналгезии [16].

На сегодняшний день в доступной нам литературе не отражены результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи между хирургическим стрессом после септопластики и морфологическими изменениями в гиппокампе.

Цель — изучить морфологические изменения в гиппокампе мозга крыс при моделировании пластики носовой перегородки.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 80 беспородных половозрелых крысах-самцах в возрасте 12–18 мес. Все крысы были разделены на 4 группы. 1-я и 2-я группы (по 30 крыс в каждой группе) подвергались хирургическому вмешательству на перегородке носа. 3-я и 4-я группы включали по 10 крыс и служили контролем (таблица).

Дизайн исследования и само исследование были одобрены этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол № 8 от 19.10.2016 г.). Исследования на животных проводились согласно требованиям приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Перед операцией в хвостовую вену крысы вводили раствор фенотезапа (0,05 мг/кг). После местной инфильтрационной анестезии проводили зигзагообразную скарификацию слизистой оболочки перегородки носа острым зондом в каудокраниальном направлении. В 1-й группе использовали 0,5 мл раствора лидокаина (20 мг/мл), во 2-й — 0,5 мл раствора

артикаина (20 мг/мл) с эпинефрином (0,5 мг/100 мл). Во 2-й группе перед операцией и в течение 6 сут после нее внутрибрюшинно вводили раствор диклофенака натрия в дозировке 2 мг/кг. Животных выводили из эксперимента при помощи гильотинизации. В обеих экспериментальных группах (1-я и 2-я группа) крыс выводили из эксперимента по 10 шт. на 2-, 6-е и 14-е сутки после операции. В первых 3 группах фиксацию головного мозга проводили предтрепанационно путем введения через сердце изотонического раствора NaCl, а затем 10 % раствора формалина в течение 5–10 мин. В 4-й группе (группе контроля) предтрепанационной фиксации не проводили. После трепанации черепа головной мозг фиксировали в 10 % растворе формалина, после чего заключали в парафиновые блоки. От каждой крысы получали 4 среза головного мозга во фронтальной плоскости толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Изучали поля гиппокампа CA1, CA2, CA3 и зубчатую извилину (DG). Подсчитывали абсолютное число темных нейронов (ТН) в пирамидном слое на каждом срезе. Вычислялись средние значения и стандартные ошибки для срезов каждого животного и группы в соответствующем поле. Для оценки значимости различий между группами использовали критерий Манна—Уитни и различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Сравнивая результаты между экспериментальными группами, установили, что на 2-е сутки после операции число ТН в CA2 было значимо больше в 1-й группе (рис. 1, б; 2, з), а в CA3 и DG — во 2-й группе (см. рис. 1, в, г; 3, в, з). В CA1 между 1-й и 2-й группами никаких отличий не наблюдалось (см. рис. 1, а; 2, а; 3, а).

В обеих экспериментальных группах на 14-е сутки отмечалось значимое снижение числа ТН в CA1 (см. рис. 2, к; 5, а), во 2-й группе на 6-е и 14-е сутки их было значительно меньше (см. рис. 1, а; 4, а) по сравнению со 2-ми сутками после хирургического вмешательства.

В CA2 на 6-е и 14-е сутки после операции ТН преобладали в 1-й группе (см. рис. 2, ж, л), тогда как во 2-й группе их число значимо уменьшалось

Дизайн исследования

Вид хирургического вмешательства	Группы исследования			
	1-я (n=30)	2-я (n=30)	3-я (контроль) (n=10)	4-я (контроль) (n=10)
	Модель септопластики			Нет
Премедикация	Раствор фенотезапа			
Местная анестезия	2 % раствор лидокаина	2 % раствор артикаина+эпинефрин (0,5 мг/100 мл)	Нет	
Постоперационная аналгезия	Нет	2,5 % раствор диклофенака натрия		
Фиксация головного мозга:				Нет
предтрепанационная	10 % раствор формалина			
посттрепанационная	10 % раствор формалина			
Реактивы для выявления микроструктур	Гематоксилин — эозин			

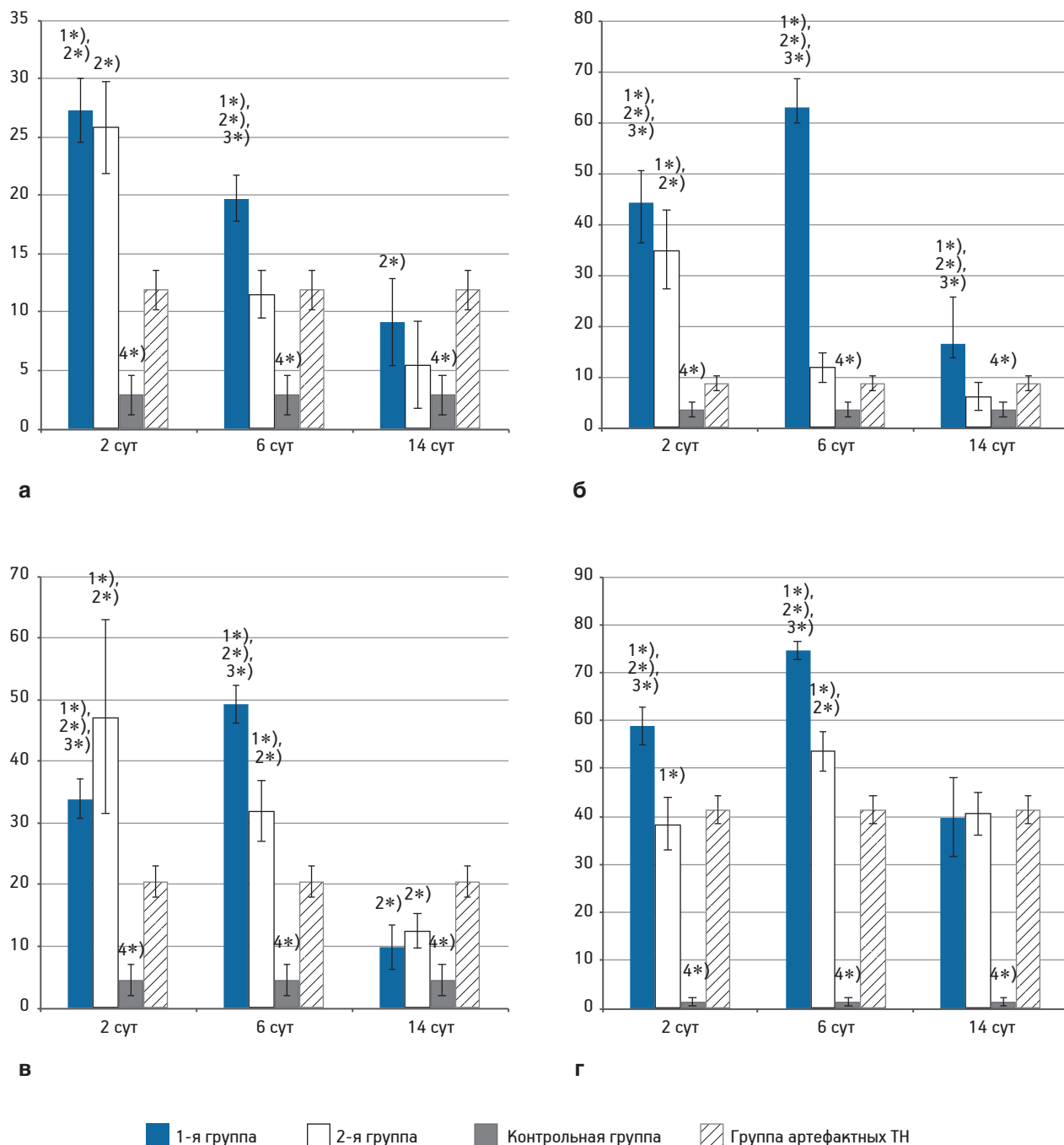


Рис. 1. Сравнение числа темных нейронов (ТН) в пирамидном слое гиппокампа у крыс.

а — поле CA1; б — поле CA2; в — поле CA3; г — зубчатая извилина (DG). ^{1)*} — число ТН значительно отличается от последующего срока исследования; ^{2)*} — число ТН значительно отличается в экспериментальных группах (в 1-й и 2-й группе) от контрольной 3-й группы ($p < 0,05$); ^{3)*} — число ТН значительно различается между экспериментальными 1-й и 2-й группой на соответствующем этапе исследования ($p < 0,05$); ^{4)*} — число ТН значительно различается между контрольными 3-й и 4-й группой на соответствующем этапе исследования ($p < 0,05$)

по сравнению с предыдущим сроком и по сравнению с 1-й группой (см. рис. 1, б; 3, б; 4, б; 5, б). В 1-й группе на 6-е сутки наблюдали увеличение числа ТН, однако на 14-е сутки их стало меньше даже в сравнении со 2-ми сутками после операции.

В CA3 у животных 1-й группы наблюдалась похожая картина, что и в CA2, а именно: рост числа ТН на 6-е сутки и его уменьшение

на 14-е сутки (см. рис. 1, в; 2, г–м). Во 2-й группе в CA3 число ТН с каждым сроком уменьшалось по сравнению с предыдущими сутками наблюдения (см. рис. 1, в; 3, в; 4, в; 5, в). В DG на 6-е сутки наблюдалось увеличение числа ТН в 1-й группе по сравнению со 2-й группой и по сравнению со 2-ми сутками после выведения животных из эксперимента (см. рис. 1, г; 2, д, и; 3, г; 5, г).

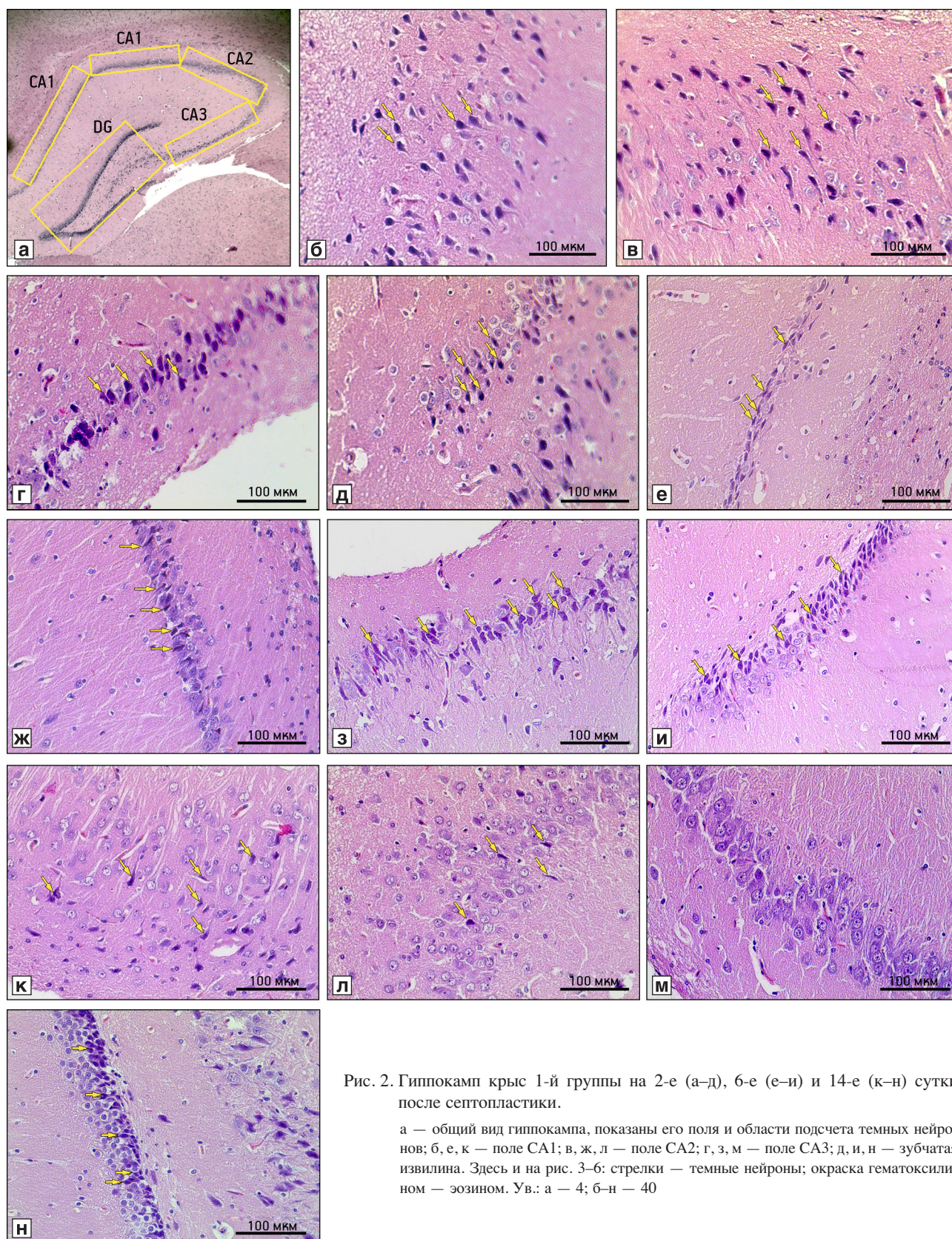


Рис. 2. Гиппокамп крыс 1-й группы на 2-е (а–д), 6-е (е–и) и 14-е (к–н) сутки после септопластики.

а — общий вид гиппокампа, показаны его поля и области подсчета темных нейронов; б, е, к — поле CA1; в, ж, л — поле CA2; г, з, м — поле CA3; д, и, н — зубчатая извилина. Здесь и на рис. 3–6: стрелки — темные нейроны; окраска гематоксилином — эозином. Ув.: а — 4; б–н — 40

На 14-е сутки число ТН в 1-й группе значительно уменьшилось (см. рис. 2, н) по сравнению с 6-ми и 2-ми сутками. У животных 2-й группы в зубчатой извилине наблюдалась отрицательная динамика числа ТН на 14-е сутки (см. рис. 5, г).

Обсуждение полученных данных. *Анестезиологическое пособие при моделировании септопластики.* В клинической практике септопластика может проводиться как в хрящевом, так и в костном отделах носовой перегородки [16].

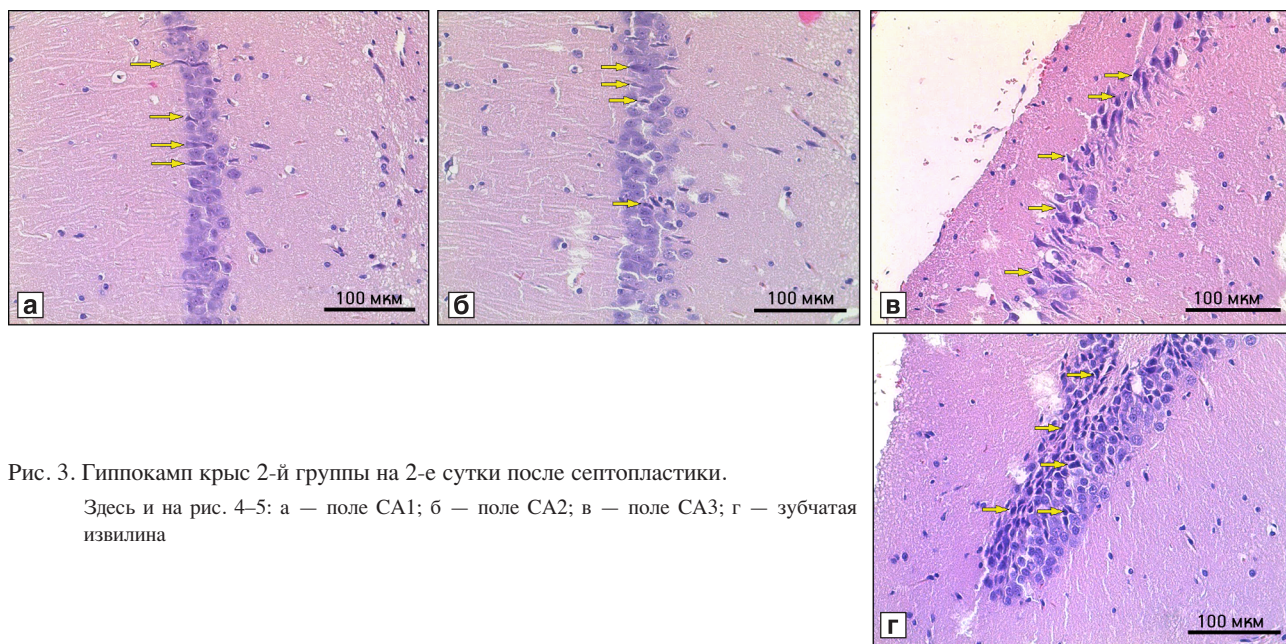


Рис. 3. Гиппокамп крыс 2-й группы на 2-е сутки после септопластики.

Здесь и на рис. 4–5: а — поле CA1; б — поле CA2; в — поле CA3; г — зубчатая извилина

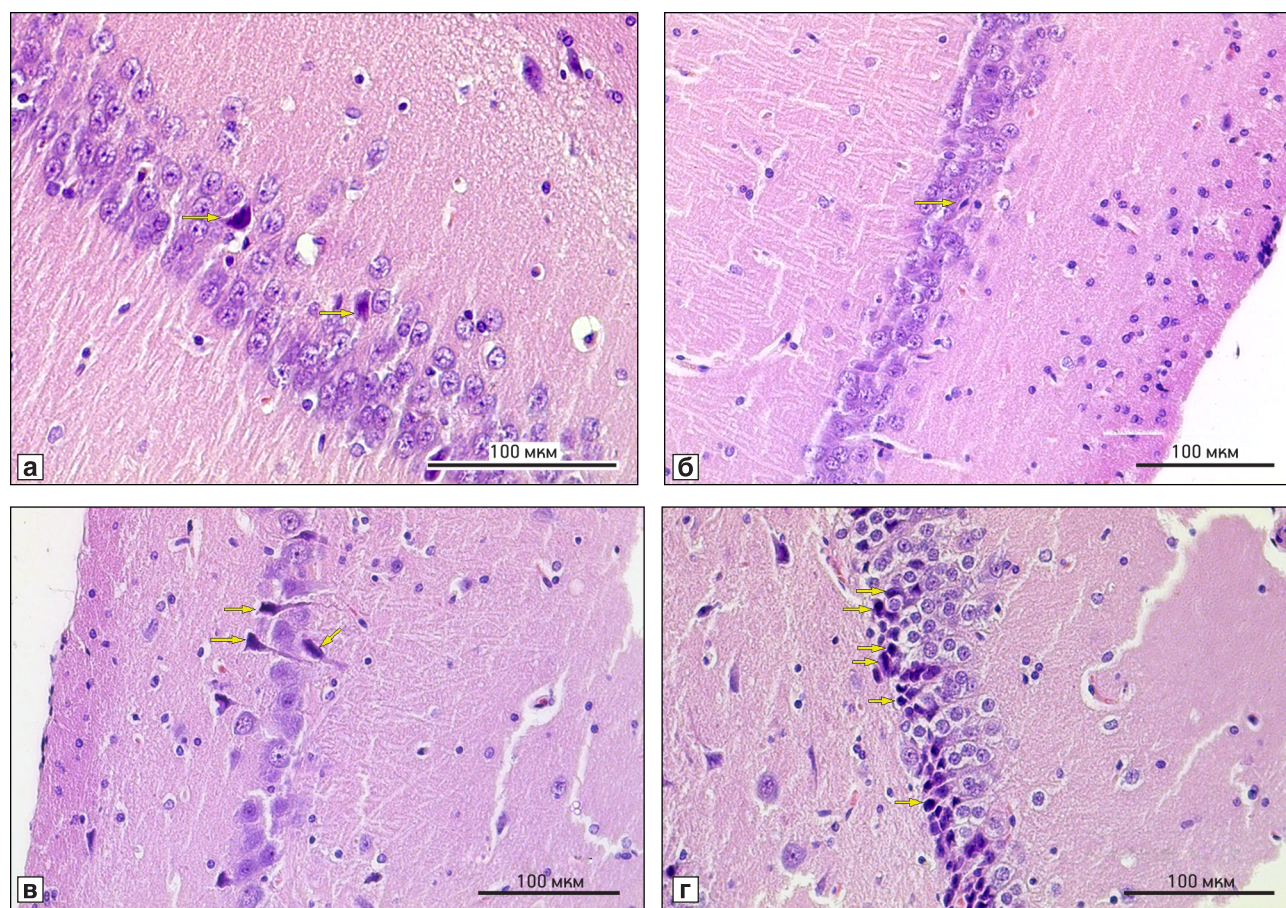


Рис. 4. Гиппокамп крыс 2-й группы на 6-е сутки после септопластики

Одним из самых распространенных местных анестетиков, наряду с прокаинам, является лидокаин. Учитывая, что в процессе септопластики у человека заинтересована и костная ткань (сошник, решетчатая кость, твердое небо), нам представи-

лось интересным изучить влияние на стрессовый ответ артикаина. Для уменьшения носового кровотечения, вызванного травматизацией слизистой оболочки полости носа, мы использовали сочетание артикаина с эпинефрином (0,5 мг/100 мл).

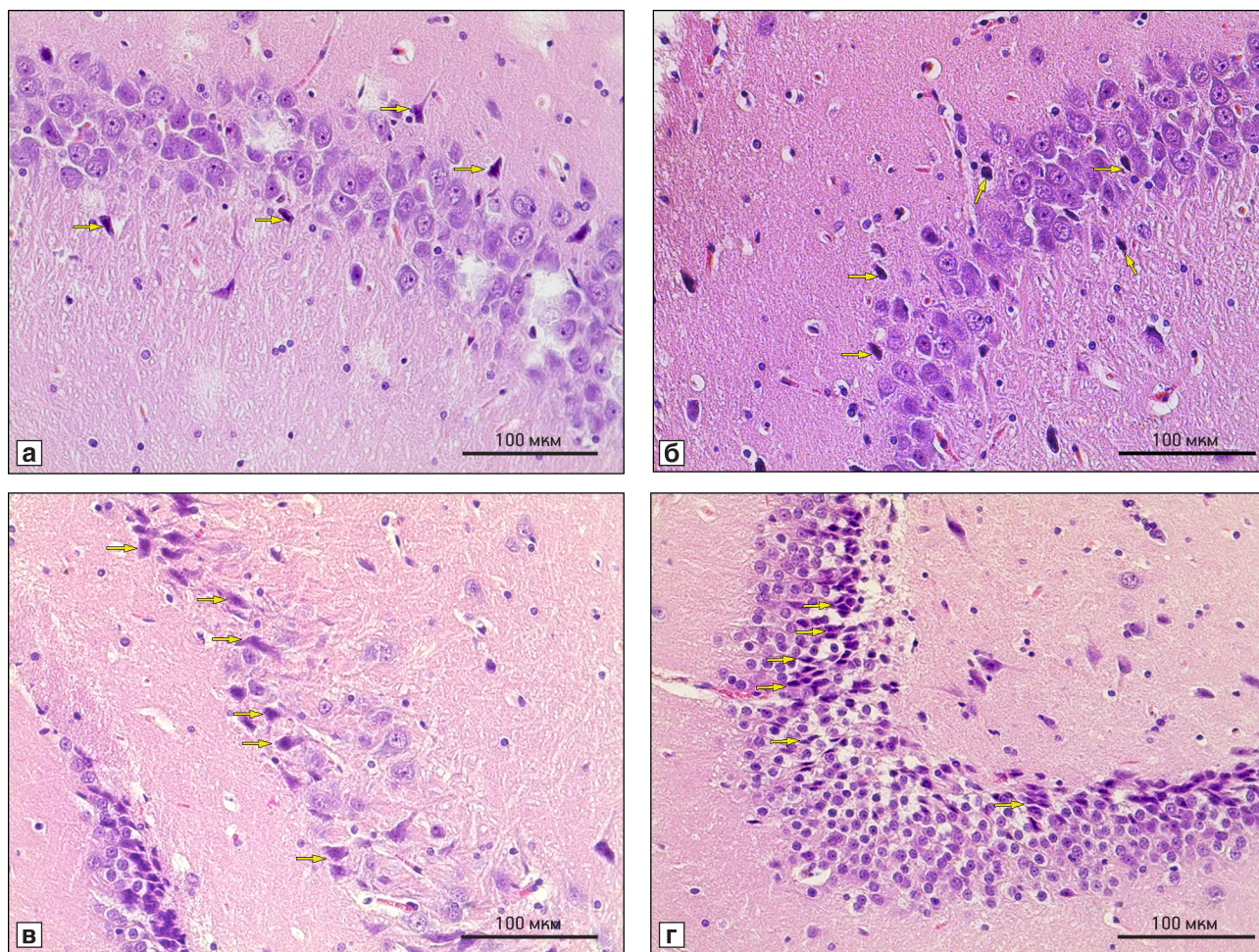


Рис. 5. Гиппокамп крыс 2-й группы на 14-е сутки после септопластики

Известно, что среди всех местных анестетиков именно артикаин обладает наилучшей проникаемостью в костную ткань [20, 35]. Для уменьшения послеоперационного воспаления во 2-й экспериментальной группе мы также применили распространенный неселективный блокатор циклооксигеназы — диклофенак натрия.

Формирование ТН и артефактные ТН. Отличительной особенностью всех ТН являются гипербазофилия, гипераргирофилия, гиперэлектронная плотность и резкое уплотнение ультраструктурных элементов [19]. Среди темных нейронов в настоящее время по обратимости процесса формирования ТН и причинам возникновения ТН выделяют следующие типы: необратимые эксайтотоксические, необратимые неостриатальные, обратимые и артефактные [13]. Однако для каждого из этих типов характерны общие морфологические характеристики, проявляющиеся в виде резкого уплотнения всех ультраструктурных элементов в области перикариона и дендритов. Согласно гипотезе F. Gallyas и соавт. [8], формирование «темных» нейронов состоит из иницирующего и исполнительного процессов.

В то время как иницирующий фактор демонстрирует широкое разнообразие биохимических процессов (различные патобиохимические каскады или мгновенные физические повреждения, например, ишемия или травма головы), процесс исполнения является одним и тем же физическим событием — фазовым переходом гель — гель [7]. Самая важная особенность дегенерации нейронов заключается в том, что она неоднородна по внешнему виду, тогда как артефактные темные нейроны всегда мономорфны [9]. В связи с существующим мнением, что ТН всегда представляют собой артефакт [15], в нашем исследовании мы ввели дополнительную группу контроля (4-я группа артефактных ТН) без предтрепанационной перфузии головного мозга для того, чтобы подтвердить или опровергнуть значимость влияния хирургического стресса в формировании ТН. Число ТН в группе контроля 4 во всех полях гиппокампа было значительно больше, чем в группе контроля 3. На 2-е послеоперационные сутки во всех группах и во всех зонах (исключение — DG 2-й группы, где число ТН не отличалось от 4-й группы) ТН было больше в экспериментальных группах

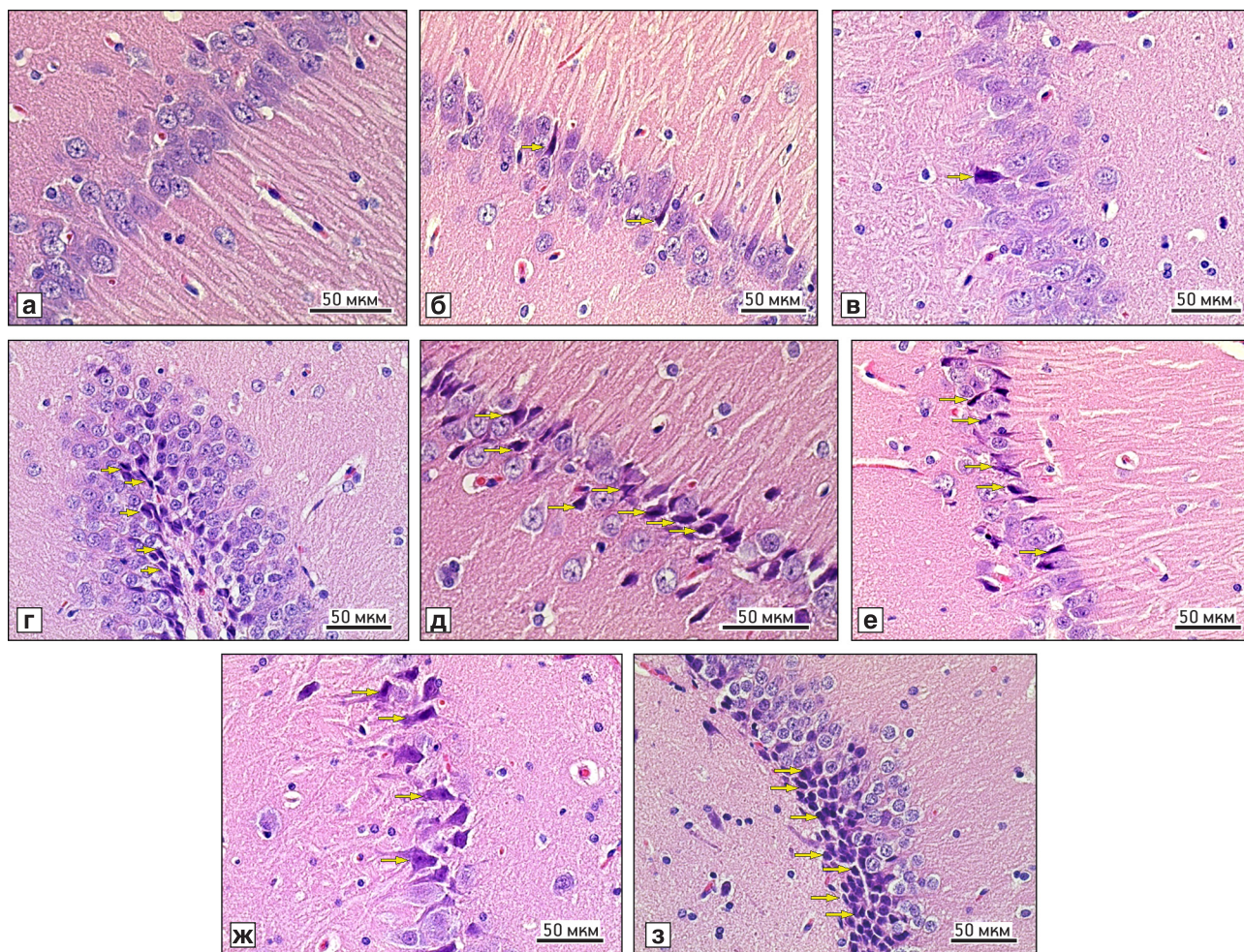


Рис. 6. Гиппокамп крыс 3-й группы (а–г) и 4-й группы (д–з).

а, д — поле CA1; б, е — поле CA2; в, ж — поле CA3; г, з — зубчатая извилина

по сравнению с группой артефактных нейронов (рис. 6).

В аммоновом роге (CA1, CA3) на 14-е сутки в 4-й группе число ТН было значимо больше (см. рис. 1, а, в; рис. 6, д, ж) по сравнению со 2-й группой, и только в 1-й группе их число было больше в CA1 и CA2 по сравнению с группой артефактных ТН (см. рис. 1, а, б). По нашему мнению, полученные данные свидетельствуют о том, что в экспериментальных группах если и имело место возникновение артефактных ТН, то оно не повлияло значимо на общее количество темных нейронов. Об этом говорит и различие между обеими контрольными группами (см. рис. 6, а–з).

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что хирургическая травма вызывает нарушение поведения и провоцирует нейровоспалительные реакции в мозгу крыс [5, 23]. У человека психологический стресс сопутствует основной операции и возникает до ее начала. Известно, что он воздействует на 60–80 % пациентов хирургических отделений [32]. Провоспалительные цитокины ингибируют нейрональные функции гип-

покампа в формировании и поддержании памяти [37]. В частности, интерлейкин-1 β модулирует NMDA-, AMPA-рецепторы в гиппокампе [21]. Каспазный каскад также может активировать глутаматные рецепторы, что приводит к формированию темных нейронов в головном мозгу [34]. В нашем исследовании число ТН преобладает именно в 1-й группе, где проводилось минимальное анестезиологическое пособие.

Аммонов рог. В исследовании D. Kim и соавт. [17] в эксперименте на крысах по перерезке обоих подъязычных нервов, выполняющих двигательную иннервацию языка, было выявлено, что моторные повреждения языка сопровождались уменьшением числа нейронов в полях CA1 и CA3 гиппокампа. Известно, что атрофия апикальных дендритов или снижение плотности нейронов в CA1 и CA3 приводит к нарушениям памяти у крыс и мышей [25, 27], а уменьшение объема гиппокампа в поле CA3 или DG у людей связаны с проблемами обучения и памяти [41]. Результаты настоящего исследования четко показывают, что имеются различия между экспериментальными группами

по числу ТН в полях СА1 и СА2 на 6-е и 14-е сутки после операции. Так, число ТН было значительно больше в группе с заведомо неадекватным обезболиванием. В зоне СА3 большее число ТН наблюдалось на 6-е сутки после хирургической травматизации перегородки носа именно в 1-й группе. Данные настоящего исследования подтверждаются результатами предыдущих наших работ, в которых было показано, что само хирургическое вмешательство в области перегородки носа ведет к изменениям в поведенческих реакциях у крыс — уменьшению двигательной активности и нарушению неассоциативной памяти [1].

Зубчатая извилина. Известно, что новые нейроны в течение жизни продолжают возникать в зубчатой извилине гиппокампа [28, 30]. Созревая, они одновременно мигрируют в различные отделы гиппокампа [30]. Этот процесс связан с обучением и памятью, стрессом и физическими нагрузками. Есть мнение, что на него влияют неврологические заболевания. В одних исследованиях было показано, что у взрослых людей в зубчатой извилине ежедневно возникают сотни новых нейронов [6, 18, 33]. Показано, что нейрогенез в зубчатой извилине представляет собой многоступенчатый процесс, посредством которого стеблеподобные клетки-предшественники пролиферируют в предэволюционные предшественники, дифференцируются в незрелые нейроны и затем созревают в полностью функциональные нейроны клеток зернистого слоя гиппокампа [12].

Предполагается, что уменьшение нейрогенеза в зубчатой извилине может способствовать уменьшению числа клеток в полях СА1 и СА3 гиппокампа у крыс с моторными нарушениями, которые являются частью нейронных механизмов, ответственных за когнитивные нарушения, индуцированные повреждениями [17].

На основании данных настоящего исследования, а также результатов, полученных другими авторами, можно предположить, что существует баланс между погибающими нейронами и появлением новых дифференцированных нейронов в норме. Появление ТН, возможно, свидетельствует о нарушении этого баланса. Безусловно, что такие данные требуют дополнительных исследований в области изучения ассоциативной памяти и расстройств обонятельного анализатора при моделировании септопластики.

Заключение. Подсчет темных нейронов в полях СА1, СА2 и зубчатой извилине гиппокампа может служить критерием для оценки степени послеоперационного стресса и качества периперационного анестезиологического пособия в эксперименте при моделировании хирургиче-

ских вмешательств в области носа. Во избежание формирования артефактных ТН необходимо проводить предтрепанационную перфузионную фиксацию головного мозга.

Неполноценная анальгетическая и противовоспалительная послеоперационная терапия в периперационном периоде провоцирует выраженный хирургический стресс-ответ и нарушение функционирования нейронов гиппокампа, что проявляется в возникновении темных нейронов во всех его отделах.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. К., И. З. Е.

Сбор и обработка материала: И. В. К., Г. В. Х., М. Г. К.

Статистическая обработка данных: И. В. К., Г. В. Х., М. Г. К.

Анализ и интерпретация данных: И. В. К., М. Г. К., Н. В. Е., В. И. Т., Т. Х. Ф.

Написание текста: И. В. К., Н. В. Е., М. Г. К., И. З. Е., Ю. Ш. Г.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кастыро И.В., Иноземцев А.Н., Попадюк В.И., Торшин В.И., Хамидуллин Г.В., Баринов А.В., Гулинов К.А., Ермакова Н.В. Воздействие травматизации слизистой оболочки полости носа на поведенческие реакции у крыс в эксперименте // Голова и шея=Head and neck. Russian Journal. 2018. № 2, прил. С. 59–60 [Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Popadyuk V.I., Torshin V.I., Khamidulin G.V., Barinov A.V., Gulinov K.A., Ermakova N.V. Effect of trauma to the nasal mucosa on behavioral responses in rats in the experiment // Golova i sheya=Head and neck. Russian Journal. 2018. № 2, suppl. P. 59–60. In Russ.].
2. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Септопластика и тонзиллэктомия: сравнение эффективности местных анестетиков с позиций острого стресс-ответа // Вестн. оториноларингологии. 2016. Т. 81, № 3. С. 7–11 [Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics // Vestnik otorinolaringologii. 2016. Vol. 81, № 3. P. 7–11. In Russ.]. doi: 10.17116/otorino20168137-11
3. Bagot R.C., van Hasselt F.N., Champagne D.L., Meaney M.J., Krugers H.J., Joels M. Maternal care determines rapid effects of stress mediators on synaptic plasticity in adult rat hippocampal dentate gyrus // Neurobiol. Learn. Memory. 2009. Vol. 92. P. 292–300.
4. Brunson K.L., Kramar E., Lin B., Chen Y.C., Colgin L.L., Yanagihara T.K. et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 9328–9338.
5. Cao X.Z., Ma H., Wang J.K., Liu F., Wu B.Y., Tian A.Y. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats // Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 34, № 8. P. 1426–1432.
6. Dennis C.V., Suh L.S., Rodriguez M.L., Kril J.J., Sutherland G.T. Human adult neurogenesis across the ages:

- an immunohistochemical study // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016. Vol. 42. P. 621–638.
7. Gallyas F., Csordás A., Schwarcz A., Mázló M. «Dark» (compacted) neurons may not die through the necrotic pathway // *Exp. Brain. Res.* 2005. Vol. 160, № 4. P. 473–486.
 8. Gallyas F., Farkas O., Mázló M. Gel-to-gel phase transition may occur in mammalian cells: mechanism of formation of «dark» (compacted) neurons // *Biol. Cell.* 2004. Vol. 96. P. 313–324.
 9. Garman R.H. Histology of the central nervous system // *Toxicol. Pathol.* 2011 Vol. 39, № 1. P. 22–35.
 10. Giedd J.N., Vaituzis A.C., Hamburger S.D., Lange N., Rajapakse J.C., Kaysen D., Vauss Y.C., Rapoport J.L. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: Ages 4–18 years // *J. Comp. Neurol.* 1996. Vol. 366. P. 223–230.
 11. Glickman S.E., Higgins T.J., Isaacson R.L. Some effects of hippocampal lesions on the behavior of Mongolian gerbils // *Physiol. Behav.* 1970. Vol. 5, № 8. P. 931–938.
 12. Goncalves J.T., Schafer S.T., Gage F.H. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior // *Cell.* 2016. Vol. 167. P. 897–914.
 13. Graeber M.B., Blakemore W.F., Kreutzberg G.W. Cellular pathology of the central nervous system. In: Graham D.I., Lantos P.L. (eds) *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold, 2002. Vol. 1. P. 126.
 14. Holland P.C., Bouton M.E. Hippocampus and context in classical conditioning // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999. Vol. 9. P. 195–202.
 15. Jortner B.S. The return of the dark neuron. A histological artifact complicating contemporary neurotoxicologic evaluation // *Neurotoxicology*. 2006. Vol. 27, № 4. P. 628–634.
 16. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty // *Russ. Open Med. J.* 2017. Vol. 6, № 3. P. 305–310.
 17. Kim D., Chung S., Lee S.-H., Choi S.-Y., Kim S.-M., Koo J.H., Lee J.-H. Decreased hippocampal brain-derived neurotrophic factor and impaired cognitive function by hypoglossal nerve transection in rats // *J. Cell. Mol. Med.* 2017. Vol. 21, № 12. P. 3752–3760.
 18. Knoth R., Singec I., Ditter M., Pantazis G., Capetian P., Meyer R.P., Horvat V., Volk B., Kempermann G. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. P. e8809.
 19. Kövesdi E., Pál J., Gallyas F. The fate of «dark» neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects // *Brain Res.* 2007. Vol. 1147. P. 272–283.
 20. Kolli N.K., Nirmala S.V., Nuvvula S. The effectiveness of articaine and lidocaine single buccal infiltration versus conventional buccal and palatal injection using lidocaine during primary maxillary molar extraction: a randomized control trial // *Anesth. Essays Res.* 2017. Vol. 11. Iss. 1. P. 160–164.
 21. Lai A.Y., Swayze R.D., El-Husseini A., Song C. Interleukin-1 beta modulates AMPA receptor expression and phosphorylation in hippocampal neurons // *J. Neuroimmunol.* 2006. Vol. 175, Iss. 1–2. P. 97–106.
 22. Leuner B., Gould E. Structural plasticity and hippocampal function // *Ann. Rev. Psych.* 2010. Vol. 61. P. 111–140.
 23. Ma Y., Cheng Q., Wang E., Li L., Zhang X. Inhibiting tumor necrosis factor- α signaling attenuates postoperative cognitive dysfunction in aged rats // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 12, № 2. P. 3095–3100.
 24. Mandyam C.D., Somkuwar S.S., Oliver R.J., Takashima Y. New Neurons in the Dentate Gyrus Promote Reinstatement of Methamphetamine Seeking // *J. Exper. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 1–4.
 25. McEwen B.S. Stress and hippocampal plasticity // *Ann. Rev. Neurosci.* 1999. Vol. 22. P. 105–122.
 26. Moadab G., Bliss-Moreau E., Bauman M.D., Amaral D.G. Early amygdala or hippocampus damage influences adolescent female social behavior during group formation // *Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 131, № 1. P. 68–82.
 27. Onozuka M., Watanabe K., Mirbod S.M. et al. Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice // *Brain Res.* 1999. Vol. 826. P. 148–153.
 28. Patzke N., Spocter M.A., Karlsson K.Æ., Bertelsen M.F., Haagenen M., Chawana R., Streicher S., Kaswera C., Gillisen E., Alagaili A.N., Mohammed O.B., Reep R.L., Bennett N.C., Siegel J.M., Ihunwo A.O., Manger P.R. In contrast to many other mammals, cetaceans have relatively small hippocampi that appear to lack adult neurogenesis // *Brain Struct. Funct.* 2015. Vol. 220. P. 361–383.
 29. Paz-Alonso P.M., Gheiti S., Donohue S.E., Goodman G.S., Bunge S.A. Neurodevelopmental correlates of true and false recognition // *Cerebral Cortex*. 2008. Vol. 18. P. 2208–2216.
 30. Praag H. van, Schinder A.F., Christie B.R., Toni N., Palmer T.D., Gage F.H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // *Nature*. 2002. Vol. 415. P. 1030–1034.
 31. Santos M.M.B. dos, Martins J.C.A., Oliveira L.M.N. Anxiety, depression and stress in the preoperative surgical patient // *Revista de Enfermagem Referência*. 2014. Sér. IV. № 3. P. 7–15.
 32. Shevde K., Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia // *Anesth. Analgesia*. 1991. Vol. 73, № 2. P. 190–198.
 33. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Huttner H.B., Boström E., Westerlund I., Vial C., Buchholz B.A., Possnert G., Mash D.C., Druid H., Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell*. 2013. Vol. 153. P. 1219–1227.
 34. Strahlendorf J., Box C., Attridge J., Diertien J., Finckbone V., Henne W.M., Medina M.S., Miles R., Oomman S., Schneider M., Singh H., Veliyaparambil M., Strahlendorf H. AMPA-induced dark cell degeneration of cerebellar Purkinje neurons involves activation of caspases and apparent mitochondrial dysfunction // *Brain Res.* 2003. Vol. 994, № 2. P. 146–159.
 35. Syed G.A., Mulay S. Articaine vs lidocaine: a review // *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2014. Vol. 13. Iss. 9. Ver. V. P. 40–44.
 36. Tottenham N., Sheridan M.A. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: A consideration of developmental timing // *Front. Human Neurosci.* 2010. Vol. 3. P. 18.
 37. Vasconcelos A.R., Yshii L.M., Viel T.A., Buck H.S., Mattson M.P., Scavone C. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment // *J. Neuroinflam.* 2014. Vol. 11. P. 85.
 38. Vivar C., Potter M.C., Choi J. Monosynaptic inputs to new neurons in the dentate gyrus // *Nat. Commun.* 2012. Vol. 3. P. 1107.

39. Wetzel C.M., Kneebone R.L., Woloshynowych M., Nestel D., Moorthy K., Kidd J., Darzi A. The effects of stress on surgical performance // *Amer. J. Surg.* 2006. Vol. 191, № 1. P. 5–10.
40. Whittle S., Yap M.B., Sheeber L., Dudgeon P., Yücel M., Pantelis C., Simmons J.G., Allen N.B. Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: a prospective study of adolescent depressive symptoms // *Dev. Psychopathol.* 2011. Vol. 23, № 1. P. 115–129.
41. Yassa M.A., Stark S.M., Bakker A. Highresolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic mild cognitive impairment // *NeuroImage.* 2011. Vol. 51. P. 1242–1252.

Поступила в редакцию 23.11.2018
Получена после доработки 03.02.2019

THE STUDY OF THE EFFECT OF STRESS ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS AFTER SURGICAL INTERVENTIONS IN THE NASAL REGION

I. V. Kastyro^{1, 2}, *M. G. Kostyaeva*², *V. I. Torshin*¹,
*I. Z. Eremina*², *N. V. Ermakova*¹, *G. V. Khamidulin*¹,
*T. K. Fatkhudinov*², *Yu. Sh. Guschina*³, *V. V. Surovtsev*¹,
*G. A. Drozdova*⁴

Objective — to study the morphological changes in the hippocampus of the rat brain following modeling septoplasty.

Material and methods. The study was conducted on 80 adult male rats. In the experimental groups 1 and 2, premedica-

tion with Phenazepamum was carried out. Group 1 included 30 rats subjected to local infiltration anesthesia with 2% lidocaine solution; group 2 included 30 rats subjected to local infiltration anesthesia with 2% solution of articain & epinephrine (0,5 mg/100 ml) and postoperative analgesia with diclofenac sodium solution for 6 days after surgery. Groups 3 and 4 were controls and included 10 animals each. In groups 1–3, fixation of the brain was performed prior to trepanation; in group 4, similar fixation was not performed and artifact dark neurons were counted. The number of dark neurons in the hippocampus was counted on hematoxylin-eosin stained brain sections on days 2, 6 and 14 after surgery.

Results. In group 2, in the CA1, CA2, CA3 and DG zones, there were fewer dark neurons (DN) on day 6 compared with group 1. On 14th day, the number of DN in areas CA1 and CA2 was comparable in groups 2 and 3. In group 4, compared with group 3, the number of DN was greater in all studied hippocampal zones.

Conclusion. The quantitative changes of DN in different zones of the hippocampus may indicate the severity of surgical stress following simulation of septoplasty under different types of anesthesia.

Key words: *hippocampus, dark neurons, rats, septoplasty, surgery stress*

¹ Department of Physiology, ² Department of Histology, Embryology and Cytology, ³ Department of Pharmacology, ⁴ Department of Pathophysiology and General Pathology, Peoples' Friendship University of Russia, 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198