

*С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь*

## ТЕМНЫЕ НЕЙРОНЫ МОЗГА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С. М. Зиматкин), Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

На светооптическом и электронно-микроскопическом уровне в норме и при различных видах патологии описано строение темных гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов головного мозга, а также дана их функциональная характеристика. Гиперхромный темный нейрон является клеткой с активным белковым синтезом, которая, однако, при длительном и интенсивном воздействии неблагоприятных факторов или при генетических сбоях может погибнуть путем апоптоза.

**Ключевые слова:** гиперхромный нейрон, мозг

Все исследователи встречают в гистологических препаратах мозга темные (гиперхромные), а иногда и темные сморщенные нейроны. Темные нейроны мозга всегда были предметом дискуссии в клинической и экспериментальной нейроморфологии. До настоящего времени не ясно, являются ли они артефактом или свидетельствуют о патологических изменениях? Каково происхождение, природа (морфофункциональные особенности) и судьба таких нейронов?

### Морфологическая характеристика и встречаемость темных нейронов

К темным несморщенным нейронам мозга относят клетки с гиперхромной цитоплазмой, размеры которых не отличаются от нормохромных, а к сморщенным гиперхромным — уменьшенные в размерах вытянутые, узкие, деформированные, иногда со штопорообразно закрученным отростком, с пикнотичным ядром [4, 5].

При аккуратном взятии и быстрой фиксации образцов в жидкости Карнуа во фронтальной коре мозга у взрослых интактных крыс темные, гиперхромные нейроны составляют 2%, в коре мозжечка — 4%, в ядре E2 гипоталамуса — 1%. При этом темные сморщенные нейроны встречаются ещё реже, их менее 1% [4]. В постнатальном онтогенезе в неокортексе у интактных крыс на препаратах, окрашенных по Нисслю, на 2-е сутки после рождения темные нейроны составляют 8% от общего количества нейронов, на 45-е сутки — 11%, а на 90-е — 9%. При этом гиперхромные сморщенные нейроны выявляются лишь с 20-х суток после рождения (2%), на 45-е сутки они составляют 3%, а на 90-е — практически не встречаются [8, 9].

При экспериментальных воздействиях и патологических состояниях количество темных нейронов может значительно возрастать. При моделировании подпеченочного холестаза у крыс в новой коре мозга наблюдалось увеличение содержания темных и темных сморщенных нейронов до 6%, а в коре мозжечка — до 16 и 25% соответственно [4]. После полного 5-суточного отведения всей желчи у крыс в коре мозга и мозжечка количество темных нейронов резко возрастало. Их ядра повторяли форму клетки, оболочка ядра образо-

вывала складки, количество ядерных пор увеличивалось, и происходил массовый выход гранул рибонуклеопротеинов в цитоплазму. Гранулярная эндоплазматическая сеть (ГЭС) имела расширенные цистерны с уменьшенным количеством рибосом. Однако последние в большом количестве присутствовали в цитоплазме, образуя свободные полирибосомы. Кристы в митохондриях были разрушены или вовсе отсутствовали, цистерны комплекса Гольджи расширены. В сморщенных нейронах имелись участки дегенерации цитоплазмы с вакуолями [4, 5].

Применение аминазина в дозе 1 мг/кг в соматосенсорной коре мозга у крыс вызывало значительное увеличение числа гиперхромных нейронов, они составляли около 30% от общего числа подсчитанных клеток. Изменения нейронов сопровождались уменьшением количества синаптических окончаний, их набуханием и истончением [14, 27]. Эпилептические судороги, вызванные аппликацией на теменную кору мозга анестезированных крыс кристалла блокатора калиевых каналов 4-аминопиридина, сопровождались появлением темных нейронов в гиппокампе и ретикулярной формации моста [34].

У крыс после антенатальной алкоголизации во все сроки после рождения в коре мозга выявлено повышение количества темных пирамидных нейронов. При этом в различные сроки постнатального развития выраженность этих изменений была неодинаковой. Так, на 45-е сутки количество гиперхромных сморщенных нейронов было увеличено на 66% по сравнению с контролем. Гиперхромные сморщенные нейроны у контрольных животных на 45-е и 90-е сутки почти исчезали, а у крыс, подвергавшихся антенатальной алкоголизации, напротив, их количество резко возрастало [8, 9].

Установлено, что в цитоплазме несморщенных темных нейронов в коре мозга у крыс, подвергавшихся антенатальной алкоголизации, количество митохондрий на единицу площади цитоплазмы на 20-е и 45-е сутки после рождения было значительно меньше, чем в контроле. При этом митохондрии становятся более сферичными и менее вытянутыми, количество и длина крист на 1 мкм<sup>2</sup> в них были ниже на 20-е и осо-

### Сведения об авторах:

Зиматкин Сергей Михайлович (e-mail: smzimatkin@mail.ru), Бонь Елизавета Игоревна, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, 230015, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80

бенно на 45-е сутки после рождения. В цитоплазме общее количество рибосом на единице площади и содержание рибонуклеопротеинов в гиперхромных нейронах у этих животных было значительно выше, чем в нормохромных нейронах. При этом в них относительное количество свободных рибосом в постнатальном онтогенезе прогрессивно нарастало, а связанных — снижалось. При этом происходило значительное уменьшение протяженности цистерн ГЭС на единицу площади цитоплазмы и их расширение, особенно на 45-е сутки постнатального развития [11, 12].

Темные сморщенные нейроны на 20-е и 45-е сутки постнатального развития у крыс после антенатальной алкоголизации имеют темные цитоплазму и складчатое ядро. В цитоплазме наблюдаются дезорганизация и деструкция органелл. Канальцы ГЭС содержат мало рибосом, цистерны комплекса Гольджи расширены, митохондрии набухшие, без крист, с осмиофильным матриксом. Преобладают свободные рибосомы, образующие обширные скопления. В цитоплазме встречаются гиперосмиофильные гомогенные участки, что определяет темную окраску этих нейронов на электронно-микроскопических фотографиях [11, 12].

В сенсомоторной коре мозга потомства крыс при различных патологических состояниях на электронно-микроскопическом уровне выделяют 3 типа темных нейронов. Гиперхромные клетки первого типа содержат менее осмиофильное по сравнению с цитоплазмой ядро, в цитоплазме — расширенные цистерны эндоплазматической сети, распавшиеся на вакуоли цистерны комплекса Гольджи, митохондрии с разрушенными кристами. В гиперхромных клетках второго типа повышена осмиофилия цитоплазмы за счет накопления мелкогранулярного материала, а уплотненное ядро приобретает неправильные очертания. Гиперхромные нейроны третьего типа имеют темное, неправильной формы ядро; в их цитоплазме выявляются щелевидные уплотнения и поврежденные органеллы [19, 20, 26].

После хронического потребления крысами алкоголя в дозе 3,5 г/(кг·сут) в гистаминергическом ядре E2 гипоталамуса доля гиперхромных нейронов возрастала с 1 до 10%. При этом в цитоплазме нейронов происходили ультраструктурные изменения, которые свидетельствуют об активации ядерного аппарата (гипертрофия и перемещение ядрышек к ядерной оболочке, конденсация субъединиц рибосом вблизи ее внутренней мембраны, расширение перинуклеарного пространства и возрастание складчатости ядерной оболочки), деструкции и гипертрофии различных органелл (эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, лизосом, митохондрий), отражающих адаптационные изменения изучаемых нейронов [13].

Темные нейроны характерны для гипоксии мозга и расцениваются как ишемически измененные сморщенные клетки [32]. При окклюзии средней мозговой артерии у крыс гиперхромные нейроны были выявлены в неокортексе, гиппокампе, боковом стриатуме, ядрах таламуса и миндалевидного тела [35]. После 30-минутной субтотальной ишемии мозга при двусторонней перевязке общих сонных артерий во фронтальной коре мозга значительно возрастает число темных и темных сморщенных нейронов [29]. При этом гиперхромные нейроны составляют основную массу всех нейронов гистаминергического ядра E2. Ядра гиперхромных нейронов угловато-округлые, с извилистой оболочкой. Периметр ядер этих нейронов на 45% больше, а сферичность на 10% меньше, чем в контроле. Количество рибосом на 1 мкм наружной мембраны ядерной оболочки на 60% больше. В гиперхромных нейронах целостность этой мембраны часто нарушена.

Хроматин в них мелкозернистый, распределён равномерно, встречаются лишь небольшие участки гетерохроматина, площадь их ядрышек на 44% больше, чем в контроле. Отмечено смещение ядрышка к периферии и массовый выход из него гранул рибонуклеопротеинов. Количество свободных рибосом на 1 мкм<sup>2</sup> цитоплазмы гиперхромных нейронов гистаминергического ядра E2 на 46% больше, чем в контроле. Митохондрии в этих нейронах распределены по цитоплазме неравномерно, их кристы, внешняя и внутренняя мембраны часто подвержены деструкции. Общее количество лизосом в таких нейронах на 25% больше, чем у животных контрольной группы [23]. Аналогичные ультраструктурные изменения развивались при гипоксии и в коре большого мозга [20, 32].

### Происхождение тёмных нейронов

Спорным остается вопрос о происхождении темных нейронов мозга. Являются ли они артефактом или это проявление их патологического состояния? Показано, что увеличение интервала времени от взятия образца мозга до фиксации приводит к увеличению числа тёмных нейронов: если через 10 и 30 мин количество их существенно не возрастает, то через 12–24 ч все нейроны становятся тёмными [37].

Даже после внутрисердечной перфузии раствором глутаральдегида кратковременное механическое повреждение мозга с помощью стержня вызывало в окружающей зоне появление многочисленных тёмных нейронов. При этом аналогичное повреждение после микроволнового нагревания мозга не сопровождалось появлением тёмных нейронов [40]. Темные и сморщенные нейроны наблюдались в участках механического повреждения коры мозга у крыс при взятии образцов для исследования. Позднее либо грубое взятие образцов мозга может приводить к артефактному образованию темных нейронов. При адекватном взятии материала для исследования возникновения этого артефакта можно избежать.

На основании светооптических и электронно-микроскопических данных в экспериментах на животных предположено, что тёмные нейроны появляются в результате нарушения функционирования хранящих энергию железодобных структур, которые занимают пространство между ультраструктурными элементами (*вероятно, автор имеет в виду гиалоплазму*). При этом механизмом образования тёмных нейронов является непрограммированная инициация фазового перехода этих структур (*возможно, переход гиалоплазмы из золя в гель*), которая может быть обратимой (при некоторых физиологических состояниях) или необратимой, приводящей к гибели клетки путём, отличным от некроза и апоптоза [37, 38].

При введении аминазина в дозе 5 мг/кг в коре мозга и ретикулярной формации преобладали явления гиперхромного окрашивания нейронов, накопления в них РНК, белков с одновременным понижением активности кислой фосфатазы, что рассматривается как выражение понижения функциональной активности клеток коры. Доза 20 мг/кг вызывала появление резко гиперхромных нейронов и единичных сморщенных [1]. При длительном (30 сут) введении аминазина установлены усиливающаяся гиперхромия и сморщивание нейронов [14].

Полагают, что предшествующие (прижизненные) патологические воздействия лишь увеличивают чувствительность нейронов к артефактной ишемии и развитию тёмных нейронов [37].

Предположено, что формирование тёмных (сжатых, сморщенных) нейронов сопровождается крупномасштабной экс-

крецией воды, что происходит при многих неврологических заболеваниях, таких как ишемия, и обеспечивается ферментативными механизмами [39]. Считают, что темные сморщенные нейроны возникают в результате быстрой потери более половины объема цитоплазматической жидкости (воды, неорганических ионов и метаболитов), которая в течение нескольких минут покидает клетки путём пассивной диффузии, без затрат энергии. Этот процесс усиливается в результате обезвоживания организма (при использовании мочегонных средств) [38].

### Морфофункциональное состояние тёмных нейронов

L. Einarson и E. Krogh [36] определяли гиперхроматофилию клетки как состояние торможения, временного прекращения ее активности. Накопление базофильного вещества в нейроне и его гиперхромное окрашивание рассматривают как морфологическое выражение процесса охранительного торможения [24, 27]. Б.Н. Косовский и Е.Н. Космарская [21] выделяют несколько стадий изменений нейронов коры мозга при тормозном состоянии от первоначального набухания перикариона и гипохромии до гиперхромной окраски. Гиперхромное окрашивание, за исключением сморщивания, относят к группе функциональных изменений. Иногда гиперхромия затрагивает только часть нейрона, что приводит к мысли о том, что отдельные зоны клетки могут находиться в различном функциональном состоянии [27]. Подтверждением низкой функциональной активности темных сморщенных нейронов служат результаты электронно-микроскопического и ауто-радиографического исследования, показавшие снижение скорости выведения вновь синтезированной РНК из ядра в цитоплазму [28]. Вместе с тем, существуют данные, согласно которым темный несморщенный нейрон — это клетка с интенсивным белковым синтезом, который обеспечивается суперэкспрессией амплифицированных генов [16].

С.Г. Калинин и Н.Ю. Матвеева относят гиперхромные сморщенные нейроны к клеткам в состоянии пикноза и атрофии с признаками коагуляционного некроза [17]. Однако Н.Е. Ярыгин и В.Н. Ярыгин [33] исключили гиперхромное окрашивание клетки с признаками сморщивания из группы дистрофических изменений и отнесли эти изменения к функционально-приспособительным.

Гиперхроматофилия нейронов может характеризовать преобладание синтеза белка над его расходом [26], а сморщивание с дегидратацией цитоплазмы, возможно, происходит в связи с нарушением водно-солевого обмена нейронов.

По нашим данным, гиперхромные нейроны коры мозга имеют ряд характерных особенностей развития органелл в постнатальном онтогенезе. Так, происходит уменьшение относительного числа митохондрий, количества и длины их крист, что сопровождается снижением в цитоплазме этих нейронов активности маркерных ферментов митохондрий сукцинатдегидрогеназы и NADH-дегидрогеназы [10]. Это свидетельствует об уменьшенной функциональной активности митохондрий и энергетического обеспечения нейронов. По сравнению с нормохромными гиперхромные нейроны имеют гораздо больше связанных и, особенно, свободных рибосом, что обеспечивает их гиперхромную окраску по Нисслю. Уменьшение количества связанных с ГЭС рибосом и увеличение числа свободных рибосом свидетельствуют о переключении биосинтеза белка на собственные нужды нейронов, что необходимо для их выживания в неблагоприятных условиях. Однако из-за сниженного синтеза белка

на экспорт в терминали участие этих нейронов в деятельности коры мозга, по-видимому, будет уменьшено. При этом сморщивание части гиперхромных нейронов, вероятно, можно рассматривать как срыв адаптации, ведущий к последующей их гибели [8].

Сморщивание гиперхромных нейронов А.Е. Снесарев [31] относил к дегенеративной атрофии, биологический смысл которой заключается в приспособлении к длительной консервации в неблагоприятных условиях [25]. Д.Э. Коржевский расценивает сморщивание нейронов как патологическое состояние, которое предшествует гибели клетки [22]. Для сморщенных нейронов характерен пикноз клеточного ядра, отражающий происходящие в клетке некробиотические процессы, что свидетельствует о них как о структурах, пребывающих в состоянии физиологической дегенерации [2, 6, 15].

### Судьба тёмных несморщенных и сморщенных нейронов

Данные о судьбе темных нейронов весьма противоречивы. В ранние сроки после экспериментальной черепно-мозговой травмы (первые 7 сут) у крыс встречались гиперхромные сморщенные нейроны с плохо различимым ядром и ядрышком, с извитыми, деформированными отростками, некоторые из которых затем восстанавливали свою структуру [18].

После ишемии, в течение первого часа после восстановления кровообращения, в гиперхромных нейронах наблюдалось уплотнение органелл, но их ультраструктура восстанавливалась в течение 1-х суток. Те нейроны, в которых не произошли восстановительные процессы, погибали и были элиминированы путем фагоцитоза [43].

Были исследованы окрашенные по Нисслю темные нейроны неокортекса и гиппокампа при латеральном гидравлическом ударе мозга у крыс (моделирование черепно-мозговой травмы). В неокортексе число погибших нейронов через 24 ч после повреждения было меньше, чем темных нейронов в более ранний период. При этом в гиппокампе число погибших нейронов было равно числу темных нейронов [41, 44].

Морфологические особенности и дальнейшее существование гиперхромных нейронов в коре мозга, гиппокампе и ретикулярной формации оценивали после индуцированной эпилепсии. В пораженных клетках было выявлено набухание митохондрий, часть из нейронов подвергалась отеку, постепенному распаду органелл и выходу их остатков в окружающую среду через большие разрывы в плазмолемме и фагоцитозу [34, 39].

Анодная поляризация вызывает появление темных нейронов в неокортексе независимо от интенсивности и длительности поляризационных токов. Такие нейроны практически не встречались у контрольных животных. Темные нейроны были наиболее распространенными во II и IV слое фронтальной коры через 24 ч после последней поляризации. После этого почти все нейроны постепенно вернулись к нормальному морфофункциональному состоянию в течение 1 мес после последней поляризации [42]. Гиперхромия и сморщивание нейронов коры мозга расценивали как дегенеративные, но не лишенные возможности обратимости изменения [14].

В течение 1 ч после восстановления кровотока после 1-часовой перевязки средней мозговой артерии тело и дендриты темных нейронов проявляли гипербазофилию, аргирофилию, осмиофилию и резкое электронно-микроскопическое уплотнение ультраструктур. Между 1 ч и 1 сут после перевязки степень ультраструктурного уплотнения уменьшалась и появлялись происходящие из митохондрий спиральные,

слоистые мембранные структуры. В дальнейшем цитоплазма некоторых нейронов проявляла апоптотическую конденсацию ядерного хроматина как у только появившихся «темных» нейронов. Затем апоптотические нейроны превращались в мембранно-связанные, плотные и электронно-плотные фрагменты, которые поглощались фагоцитами [43].

Согласно данным литературы, жизненный цикл гиперхромных нейронов можно разделить на 3 периода. Первый период характеризуется паранекротическим состоянием. В одних случаях темные клетки выходят из такого состояния и превращаются в нормохромные. В других случаях явления, характеризующие первый период, прогрессируют, темные клетки дегенерируют и исчезают. В гиперхромных клетках, активно синтезирующих белок, происходит активация генетического аппарата, сопоставимая со стрессовой ситуацией на уровне генома. В этих условиях есть большая вероятность сбоя в механизмах регуляции активности генов. Следствием такого сбоя может быть «хаотическая» экспрессия, приводящая к трансформации клеток и запрограммированной клеточной гибели — апоптозу [3, 7, 16, 30]. Механизм образования «темных» нейронов может быть обратимым (при некоторых физиологических состояниях) или необратимым, приводящим к гибели клетки путём, отличным от некроза и апоптоза [37].

При холестазе или потере желчи у крыс в коре мозга и мозжечка обнаружено, что темные сморщенные нейроны мозга одновременно были гиперфузиофильными, которые относят к гибнущим нейронам [45]. Вместе с тем, в коре мозга животных, подвергавшихся антенатальной алкоголизации, значительное увеличение числа темных сморщенных нейронов с 20-х суток после рождения не сопровождалось дальнейшей убылью общего числа нейронов при исследовании через 45 и 90 сут [8, 9].

Судьба «темных» нейронов (восстановление или смерть) зависит от существующих условий. При этом восстановление объёма сморщенных нейронов требует энергии, поскольку блокада ферментов митохондрий тормозит это восстановление и приводит к гибели этих нейронов [38].

### Заключение

В нормальных условиях, при адекватной подготовке материала, в мозгу животных и человека встречаются лишь единичные темные (гиперхромные) и еще реже темные сморщенные нейроны. Их количество может значительно возрастать в участках механического повреждения мозга при взятии образцов для исследования или при отсроченной фиксации (в этих случаях их следует рассматривать как артефакт). При экспериментальных воздействиях и патологических состояниях число темных нейронов может значительно возрастать. Темные несморщенные нейроны имеют поврежденные митохондрии и повышенное количество свободных рибосом, определяющее гиперхроматоз цитоплазмы и повышенный белковый синтез для собственных нужд клетки. Последнее можно рассматривать как адаптационную реакцию, направленную на выживание нейронов в неблагоприятных условиях. Однако способность таких нейронов выполнять свои обычные функции в мозге остается неясной.

Сморщивание нейронов возникает, вероятно, в результате резкого нарушения их водно-солевого обмена и быстрой потери значительного количества воды. При этом объем цитоплазмы клеток уменьшается, что приводит к увеличению плотности расположения в них рибосом и гиперхроматозу. Кроме того, происходит фрагментарное сгущение и уплот-

нение гиалоплазмы этих нейронов, видимое на электронно-микроскопических фотографиях как гомогенные участки гиперосmioфилии. Сморщивание нейронов следует рассматривать как тяжелое патологическое изменение, иногда необратимое и приводящее к их гибели. Вместе с тем, вопросы о функциональном состоянии и судьбе темных нейронов мозга остаются нерешенными и нуждаются в дальнейшем исследовании.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александровская М.М., Гейнисман Ю.Я. Структурные и метаболические изменения головного мозга у животных после повторного введения аминазина // Бюл. exper. биол. 1964. Т. 68, № 9. С. 80–86 [Aleksandrovskaia M. M., Geynisman Y. Ya. Structural and metabolic changes in the brain in animals after repeated administration of aminazine // Byullyuten' eksperimental'noi biologii. 1964. Vol. 68, № 9. P. 80–86. In Russ.].
2. Войно-Ясенецкий М.В., Жаботинский Ю.М. Источник ошибок при морфологических исследованиях. Л.: Наука, 1970. 196 с. [Voino-Yasinetzkiy M. V., Zhabotinsky Yu. M. The source of errors in morphological studies. Leningrad: Nauka, 1970. 196 p. In Russ.].
3. Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Молекулярные механизмы запрограммированной клеточной гибели // Успехи соврем. биол. 1994. № 6. С. 679–692 [Volyansky Yu. L., Kolotova T. Yu., Vasiliev N. V. Molecular mechanisms of programmed cell death // Uspekhi sovremennoy biologii. 1994. № 6. P. 679–692. In Russ.].
4. Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. Мозг при холестазе: монография. Гродно: ГрГУ, 2011. 265 с. [Emelyanchik S. V., Zimtkin S. M.: The brain in cholestasis a monograph. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyi universitet, 2011. 265 p. In Russ.].
5. Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. Мозг при отведении желчи: монография. Гродно: ГрГУ, 2012. 303 с. [Emelyanchik S. V., Zimtkin S. M. The brain with bile flow: a monograph. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyi universitet, 2012. 303 p. In Russ.].
6. Ермохин П.Н. Гистология центральной нервной системы. М.: Медицина, 1969. 278 с. [Ermokhin P. N. Histology of the central nervous system. Moscow: Meditsina, 1969. 278 p. In Russ.].
7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Вольский Н.Н. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз // Успехи современной биологии. 1999. № 5. С. 440–450 [Zenkov NK, Menshikova EB, Volsky N. N. Intracellular oxidative stress and apoptosis. Uspekhi sovremennoy biologii. 1999. № 5. P. 440–450. In Russ.].
8. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Инволюция нейронов коры головного мозга крыс, потреблявших алкоголь во время беременности // Весті НАН Беларусі. 2016. № 1. С. 59–64 [Zimtkin S. M., Bon Ye. I. Involution of cerebral cortex neurons in rats that consumed alcohol during pregnancy // Vesci NAN Belarusi. 2016. Vol. 1. P. 59–64. In Russ.].
9. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Динамика гистологических изменений во фронтальной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя // Морфология. 2016. Т. 149, № 2. С. 11–15 [Zimtkin S. M., Bon Ye. I. Dynamics of histological changes in the frontal cortex of rats subjected to antenatal exposure to alcohol // Morphologiya. 2016. Vol. 149, № 2. P. 11–15. In Russ.].

10. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Динамика цитохимических изменений в цингулатной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя // *Новости мед.-биол. наук.* 2016. № 1. С. 17–22 [Zimatkin S.M., Bon' Ye.I. Dynamics of cytochemical changes in the cingulate cortex of the brain of rats subjected to antenatal exposure to alcohol // *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2016. № 1. P. 17–22. In Russ.].
11. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктура нейронов фронтальной коры мозга 20-суточных крыс после антенатальной алкоголизации // *Весті НАН Беларусі.* 2016. № 3. С. 43–46 [Zimatkin S.M., Bon' Ye.I., Otrovskaya O.B. Ultrastructure of the neurons of the frontal cortex of the brain of 20-day rats after antenatal alcoholization // *Vesci NAN Belarusi.* 2016. № 3. P. 43–46. In Russ.].
12. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Островская О.Б. Ультраструктурные изменения нейронов фронтальной коры мозга у 45-суточных крыс после пренатального воздействия алкоголя // *Новости мед.-биол. наук.* 2016. № 3. С. 33–37 [Zimatkin S.M., Bon' Ye.I., Otrovskaya O.B. Ultrastructural changes in neurons of the frontal cerebral cortex in 45-day-old rats after prenatal exposure to alcohol // *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2016. № 3. P. 33–37. In Russ.].
13. Зиматкин С.М., Федина Е.М. Гистаминергические нейроны мозга крысы после хронической алкогольной интоксикации // *Новости мед.-биол. наук.* 2012. № 2. С. 137–144 [Zimatkin S.M., Fedina E.M. Histaminergic neurons of rat brain after chronic alcohol intoxication // *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2012. № 2. P. 137–144. In Russ.].
14. Зурабошвили З.А. Вопросы патоархитектоники и гистохимии центральной нервной системы при действии аминазина и тофранила. Тбилиси: Изд-во АН Грузинской ССР, 1964. 120 с. [Zuraboshvili Z.A. Aspects of pathoarchitectonics and histochemistry of the central nervous system under the action of aminazine and tofranil. Tbilisi: Izdatel'stvo AN Gruzinskoi SSR, 1964. 120 p. In Russ.].
15. Ионтов А.С., Шефер В.Ф. Изменения в коре головного мозга при височной эпилепсии // *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 1981. № 6. С. 891–895 [Iontov A.S., Shefer V.F. Changes in the cerebral cortex due to temporal epilepsy // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S S Korsakova.* 1981. № 6. P. 891–895. In Russ.].
16. Калимуллина Л.Б. К вопросу о «темных» и «светлых» клетках // *Морфология.* 2002. Т. 122, вып. 4. С. 75–80 [Kalimullina L.B. "Dark" and "light" cells // *Morphologiya.* 2002. Vol. 122, № 4. P. 75–80. In Russ.].
17. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе // *Морфология.* 2007. Т. 131, вып. 2. С. 16–28 [Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Morphological characteristics of apoptosis and its significance in neurogenesis // *Morphologiya.* 2007. Vol. 131, № 2. P. 16–28. In Russ.].
18. Карахан В.Б., Крылов В.В., Лебедев В.В. Травматические поражения центральной нервной системы. М.: Медицина, 2001. 744 с. [Karakhan V.B., Krylov V.V., Lebedev V.V. Traumatic lesions of the central nervous system. Moscow: Meditsina, 2001. 744 p. In Russ.].
19. Клешинов В.Н. Ультраструктура нейронов с гиперхромией и вакуолизацией, наблюдаемых в нервной ткани в результате гипоксии // *Бюл. exper. биол.* 1987. Т. 124, № 11. С. 622–625 [Kleshchinov V.N. Ultrastructure of neurons with hyperchromia and vacuolation, observed in nervous tissue as a result of hypoxia // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1987. Vol. 124, № 11. P. 622–625. In Russ.].
20. Клешинов В.Н., Койдан Е.И., Коломеев Н.С. Характеристика гиперхромных нейронов из очага локальной деструкции // *Бюл. exper. биол.* 1983. Т. 96, № 8. С. 104–106 [Kleshchinov V.N. Characterization of hyperchromic neurons from the local destruction // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1983. Vol. 96, № 8. P. 104–106. In Russ.].
21. Клосовский Б.Н., Космарская Е.Н. Деятельное и тормозное состояние мозга. М.: Медгиз, 1961. 411 с. [Klosovsky B.N., Kosmarskaya E.N. The active and inhibitory state of the brain. Moscow: Medgiz, 1961. 411 p. In Russ.].
22. Коржевский Д.Э. Молекулярная нейроморфология. СПб.: СпецЛит, 2015. 110 с. [Korzhetskii D.E. Molecular neuromorphology. St. Petersburg: SpetsLit, 2015. 110 p. In Russ.].
23. Кузнецова В.Б., Криштофик Е.И., Козлякова О.О. Особенности ультраструктуры нейронов гистаминергического ядра E2 гипоталамуса после субтотальной ишемии головного мозга и реперфузии // *Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та.* 2015. № 1. С. 45–48 [Kuznetsova V.B., Krishtofik E.I., Kozlyakova O.O. Peculiarities of the ultrastructure of the neurons of E2 histaminergic nucleus of the hypothalamus after subtotal brain ischemia and reperfusion // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015. № 1. P. 45–48. In Russ.].
24. Орловская Д.Д., Клешинов В.Н. Нейрон и его гиперхромное состояние // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 1986. № 7. С. 981–988 [Orlovskaya D.D., Kleshchinov V.N. Neuron and its hyperchromic state // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S S Korsakova.* 1986. № 7. P. 981–988. In Russ.].
25. Попова Э.Н. Мозг и алкоголь: монография. М.: Наука, 1984. 223 с. [Popova E.N. Brain and alcohol: a monograph. Moscow: Nauka, 1984. 223 p. In Russ.].
26. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство. М.: Научный мир, 2010. 155 с. [Popova E.N. Ultrastructure of the brain, alcohol and offspring. Moscow: Nauchnyi mir, 2010. 155 p. In Russ.].
27. Попова Э.Н., Лапин С.К., Кривицкая Г.Н. Морфология приспособительных изменений нервных структур. М.: Медицина, 1976. 263 с. [Popova E.N., Lapin S.K., Krivitskaya G.N. Morphology of adaptive changes in nerve structures. Moscow: Meditsina, 1976. 263 p. In Russ.].
28. Рублева З.Я., Савулев Ю.И., Пылаев А.С. Сравнительное электронно-микроскопическое и ауторадиографическое исследование «темных» и «светлых» нейронов коры головного мозга // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 1977. Т. 77, № 7. С. 966–970 [Rublyova Z.Ia., Savulev Yu.I., Pylaev A.S. Comparative electron microscopic and autoradiographic study of the "dark" and "light" neurons of the cerebral cortex // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im S S Korsakova.* 1977. Vol. 77, № 7. P. 966–970. In Russ.].
29. Рукан Т.А., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры мозга крыс в условиях его ишемии—перфузии // *Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та.* 2012. № 4. С. 35–38 [Rukan T.A., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. Morpho-functional changes of neurons of rat brain frontal cortex under conditions of its ischemia-perfusion // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012. № 4. P. 35–38. In Russ.].

30. Сенчик Ю.И., Поленов А.Л. Некоторые данные по электронной микроскопии нейросекреторных клеток супраоптического ядра белой мыши // *Арх. анат.* 1976. Т. 70, вып. 3. С. 45–53 [Senchik Yu.N., Polenov A.L. Some data on electron microscopy of neurosecretory cells of the supra-optical nucleus of the white mouse // *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 1976. Vol. 70, № 3. P. 45–53 In Russ.].
31. Снесарев А.Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М.: Медгиз, 1950. 372 с. [Snesarev A.E. Theoretical bases of the pathological anatomy of mental illnesses. Moscow.: Medgiz, 1950. 372 p. In Russ.].
32. Черкасова Л.В., Давлетчикова Р.Ф. Ультраструктура нейронов коры больших полушарий мозга при гипоксической гипоксии // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 1988. Т. 88, № 7. С. 16–19 [Cherkasova L.V., Davletchikova R.F. Ultrastructure of the neurons of the cerebral cortex during hypoxic hypoxia // *Zhurnal nevropatologii i psikhatrii im S.S. Korsakova.* 1988. Vol. 88, № 7. P. 16–19. In Russ.].
33. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейронов. М.: Медицина, 1973. 190 с. [Yarygin N.Ye., Yarygin V.N. Pathological and adaptive changes in neurons. Moscow: Meditsina, 1973. 190 p. In Russ.].
34. Baracska P., Szepesi Z., Orban G. Generalization of seizures parallels the formation of «dark» neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat // *Brain Res.* 2008. Vol. 1228. P. 217–228.
35. Czurko A., Nishino H. 'Collapsed' (argyrophilic, dark) neurons in rat model of transient focal cerebral ischemia // *Neurosci. Lett.* 1993. Vol. 162. P. 71–74.
36. Einarson L., Krogh E. Variation in the basophilia of nerve cells associated with increased cell activity and functional stress // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 1955. Vol. 18. P. 1–12.
37. Gallyas F. Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on «dark» neurons revisited // *Ideggyogy. Sz.* 2007. Vol. 78. P. 212–222.
38. Gallyas F., Gasz B., Szigeti A., Mazlo M. Pathological circumstances impair the ability of «dark» neurons to undergo spontaneous recovery // *Brain Res.* 2006. Vol. 1110. P. 211–220.
39. Gallyas F., Kiglics V., Baracska P., Jushasz G. The mode of death of epilepsy-induced «dark» neurons is neither necrosis nor apoptosis: an electron-microscopic study // *Brain Res.* 2008. Vol. 1239. P. 207–215.
40. Gallyas F., Pal J., Bucovich P. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Res.* 2009. Vol. 1270. P. 152–156.
41. Ishida K., Shimizu H., Hida H., Urakawa S. Argyrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive // *Neuroscience.* 2004. Vol. 125. P. 633–644.
42. Islam N., Moriaki A., Hattori Y., Hori Y. Appearance of dark neurons following anodal polarization in the rat brain // *Acta Med. Okayama.* 1994. Vol. 48. P. 123–130.
43. Kovacs E., Pal 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.
44. Oigawa H., Nawashiro H., Fukui S., Otani N., Osumi A. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate // *Acta Neuropathol.* 2006. Vol. 112. P. 471–481.
45. Victorov I., Prass K. Improved selective, simple, and contrast staining of acidophilic neurons with vanadium acid fuchsin // *Brain Res. Protocols.* 2000. Vol. 5. P. 135–139.

Поступила в редакцию 19.04.2017

## «DARK» BRAIN NEURONS

*Zimatkin S.M., Bon' Ye.I.*

The structure of dark hyperchromic and hyperchromic shrunken brain neurons is described at light and electron microscopic level under normal and various pathological conditions and their functional characteristic is given. Hyperchromic dark neuron is a cell with active protein synthesis, which, however, may die by apoptosis after prolonged and intense exposure to adverse factors or as a result of genetic malfunctions.

**Key words:** *hyperchromic neuron, brain*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University, 80 Gor'kogo St., Grodno 230023, Belarus