

12. Corpins, E. M. *Thoracic disc herniation and acute myelopathy: clinical presentation, neuroimaging findings, surgical considerations, and outcome* / E. M. Corpins, M. L. Janssen // *J. Neurosurg. Spine.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 520–528.
13. Cudia, S. P. *Thoracolumbar intervertebral disk disease in large, nonchondrodystrophic dogs* / S. P. Cuida, J. M. Duval // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 1997. – Vol. 33, № 5. – P. 456–460.
14. Meij, B. P. *Degenerative lumbosacral stenosis in dogs* / B. P. Meij, N. Bergknut // *Vet. Clin. North Am Small Anim. Pract.* – 2010. – Vol. 40, № 5. – P. 983–1009.
15. Pacisewski, T. *The surgical and medical perioperative complications of anterior spinal fusion surgery in the thoracic and lumbar spine in adults: A review of 1223 procedures* / T. Pacisewski, R. B. Winter // *Spine.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1592–1599.
16. Perez-Cruet, M. J. *Thoracic microendoscopic discectomy* / M. J. Perez-Cruet, B. S. Kim, F. Sandhu // *J. Neurosurg. Spine.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 58–63.

УДК 616.83-006:616.831-005.98-076.4

Латвис В., аспирант

Малашко В.В., доктор ветеринарных наук, профессор

УО «Гродненский государственный аграрный университет», г. Гродно

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА СОБАК ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Резюме

При опухолях головного мозга собак патологические процессы в нервных структурах сопровождаются деструкцией дендритов, снижением количества синаптических везикул в аксонных терминалах при астроцитоме на 29,06 % и олигодендроглиоме – на 28,13 %. На основании ультраструктурных характеристик синаптических элементов определено два типа изменений синаптического аппарата в нейронах коры головного мозга.

Summary

In canine brain tumors pathological processes in nervous structures are accompanied by the destruction of dendrites and activation of pinocytosis process in neuroglial cells. The number of synaptic vesicles in axonal terminals in astrocytoma has been found to be reduced by 29,06 percent, in oligodendroglioma – by 28,13 compared with the physiological norm. On the basis of ultrastructural characteristics, two types of changes in the synaptic apparatus in cerebral cortex neurons have been identified.

Поступила в редакцию 22.09.2020 г.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема взаимосвязи структуры и функции нейрона является одной из важнейших в современной нейробиологии. Наиболее существенное теоретическое и прикладное значение имеет вопрос функциональных перестроек в структуре ЦНС при различных патологических состояниях [3, 7, 8, 13]. В связи с этим онкологические заболевания представляют актуальную медицинскую и ветеринарную проблему в нейрохирургии, онкологии и диагностике. Опухоли головного мозга, в частности у че-

ловека, составляют 85–90 % всех опухолей ЦНС и характеризуются широким спектром генетических нарушений, которые проявляются утратой или приобретением генетического материала с последующим туморогенезом. В процессе прогрессирования опухоли активируются различные сигнальные пути. Прежде всего это каскады, связанные с рецепторами фактора роста (эпидермального – EGF, тромбоцитарного – PDGF, сосудистого – VEGF и др.). Они вызывают многочисленные эффекты, направленные на усиление пролиферации,

инвазии и неоангиогенеза [2].

Опухоли головного мозга могут быть первичными, возникающими из клеток головного мозга и его оболочек, или вторичными, возникающими в другом месте и распространяющимися на мозг. Общая классификация опухолей головного мозга разделяет все виды опухолей на две большие группы: 1) субтенториальные – расположены в нижней части мозга (астроцитомы мозжечка); 2) супратенториальные – расположенные над мозжечковым наметом в верхних частях головного мозга [12].

Наиболее характерными гистопатологическими признаками, например, глиобластомы являются клеточный атипизм, фигуры митоза, фокусы некрозов с периферическими псевдополосадными структурами, пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, что отличает их от низкодифференцированных астроцитарных опухолей. Глиобластома трудно отличима от анапластической (злокачественной) астроцитомы. Злокачественные глиомы часто демонстрируют внутриопухолевую гетерогенность или потерю характерных гистологических признаков.

Остановившись кратко на цитологической диагностике отдельных опухолей ЦНС, следует обратить внимание на астроглиальные опухоли. При фибриллярной астроцитоме в мазках видны вытянутые клетки опухоли с овально-круглыми ядрами, нежным хроматином и длинными тонкими четкими биополярными, реже мультиполярными отростками. В мазках пилоцитарной астроцитомы ядра имеют более грубый хроматин, четкие толстые отростки, длина которых достигает 100 мкм, толщина – 3–5 мкм. Для глиобластомы важным признаком является резко выраженный ядерный и клеточный полиморфизм [5, 10].

Мазки типичных менингиом, как правило, многоклеточные, представлены крупными скоплениями, более мелкими группами синтициального вида и одиночно расположенными клетками. Форма клеток может варьировать от полигональной и

эпителиоидной до веретенообразной, в ней могут быть видны ШИК-положительные включения и липиды [4].

Исходя из цитологического анализа, Ю.К. Батороев и др. [1] выделяют следующие подходы при цитологической диагностике опухолей ЦНС. Общие диагностические признаки, которые можно обнаружить при цитологической диагностике опухолей ЦНС, авторы разделили на клеточные и структурные. Фенотипы клеток нейроглии (астроциты различного типа и олигодендроциты) имеют определённые характерные клеточные признаки. Это клетки фибриллярной, протоплазматической и тучноклеточной астроцитомы. Ядра ганглиозных клеток, внутриядерные цитоплазматические включения в некоторых типах менингиом являются характерными особенностями клеток определенных видов опухолей [11, 13].

К структурным признакам Ю.К. Батороев и др. [1] относят: 1) розетки (нейробластома, медуллобластома); 2) папиллы (эпендиома, менингиома); 3) концентрические менинготелиоматозные тельца; 4) псаммомы; 5) нормальные и пролиферирующие сосуды; 6) топография клеток опухоли вокруг межклеточного матрикса шаровидной формы в миксопапиллярной эпендимоме.

До настоящего времени отсутствуют систематизированные количественные данные об изменении гомеостатических и морфологических параметров тканевых компонентов головного мозга домашних животных при поражении менингиомами, олигодендроглиомами, глиомами, периневромами, шванномами и другими злокачественными образованиями [14, 16, 18].

Прогресс в иммунологии, генетике, молекулярной биологии раскрыл многие механизмы, связанные с возникновением и развитием онкологического процесса. Появились новые подходы в диагностике, терапии, хирургические приемы в борьбе с опухолевыми образованиями в ЦНС и периферической нервной системе у домашних животных. Тем не менее, и сегодня не существует четких критериев и объясне-

ний в особенностях течения онкологической болезни у животных при поражении определенных функциональных зон головного мозга [15, 17, 19, 20].

Цель исследования – выявить структурно-функциональные изменения при онкологии головного мозга собак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для постановки диагноза и классификации опухолей головного мозга у собак использовали предварительно адаптированную нейронную программу для аппарата МРТ GoogLeNet (перенос обучения) для послойного анализа при формировании рисунка. Опухоли головного мозга были разделены на три категории: астроцитарные, внутрижелудочковые и менингиомы согласно установленным МРТ признакам различных опухолей и данным ВОЗ «Классификация опухолей ЦНС, 2016», а также проведению гистологических исследований.

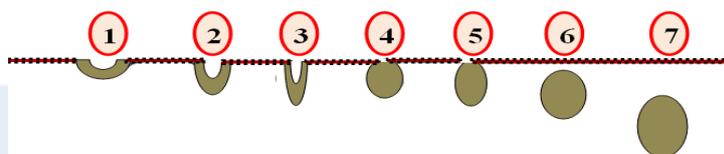
Для электронно-микроскопического исследования биоматериал (фрагменты размером 1,5–2,5 мм коры головного мозга собак, пораженного астроцитомой, олигодендроглиомой и менингиомой) фиксировали методом погружения в охлажденный 2,5%-ный раствор глутарового альдегида, приготовленного на фосфатном буфере (рН 7,3) в течение 2–3 часов. В последующем ткани помещали в 1%-ный раствор четырехоксида осмия на 2 часа при температуре +4 °С. После завершения альдегид-осмиевой фиксации биоматериал дегидрировали в спиртах возрастающей концентрации (70 %, 80 %, 90 %, 100 %) и заключали в аралдит. Срезы готовили на ультратоме марки LKB (Швеция), контрастировали цитратом свинца по E.S. Reynolds (1963) и

просматривали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100CX фирмы «JEOL» (Япония). Общее количество просмотренных нейронов (n=120) принимали за 100 % и определяли долю клеток с измененной ультраструктурой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании морфологических проявлений адаптивных изменений в нервной системе делается упор на изучение структуры синаптического аппарата, вовлеченного в обеспечение новых функциональных свойств. При электронно-микроскопическом анализе удалось выявить некоторые новые детали строения в синаптических соединениях нейронов коры головного мозга собак при онкологии. Формировались мультифокальные синапсы, когда одна аксонная терминаль контактировала с несколькими дендритами. Этот процесс можно условно назвать «дендритной интервенцией».

Впервые обращено внимание, что при опухолях головного мозга в нервных структурах активизируется микропиноцитоз, очевидно, являясь показателем временного повышенного метаболизма при патологических состояниях нейрона. На рисунке 1 показано формирование пиноцитозных везикул. На аксонной терминали булавовидной формы видны все стадии пиноцитозного образования везикул – от намечающегося выпячивания наружной мембраны вплоть до отшнуровки вновь образованного пузырька. Нередко пиноцитозные пузырьки бывают окаймлены по внешнему контуру электронно-плотными точечными частицами (это так называемые «coated vesicles» – опушенные, или окаймленные везикулы).

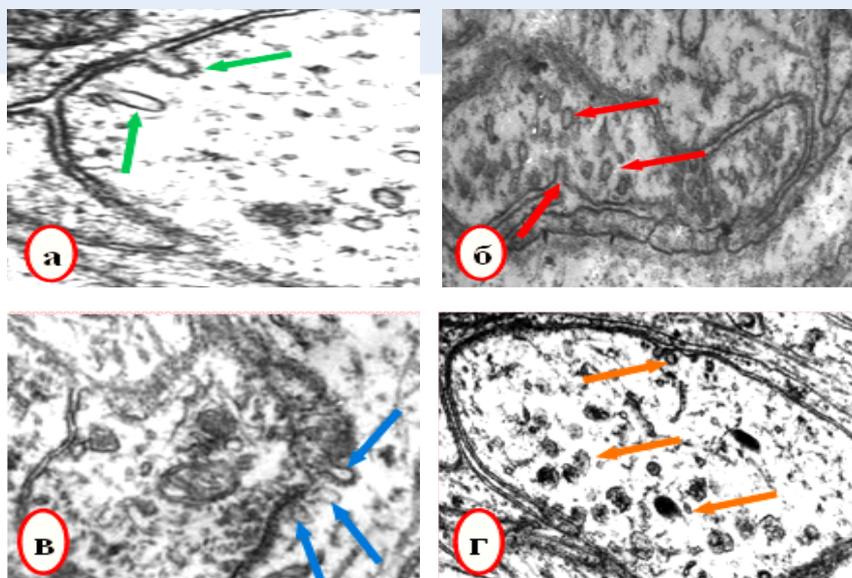


1–4 – намечающиеся выпячивания наружной мембраны;
5–7 – отшнуровки образованного пузырька

**Рисунок 1. – Последовательные этапы формирования пиноцитозных пузырьков.
Схема (по В.В. Малашко и др., 2020)**

Синаптические окончания способны осуществлять транспортировки через мембрану высокомолекулярных соединений с помощью пиноцитоза (рисунок 1). Особенно это проявляется при экстремальных ситуациях. Для простых углеводов и низкомолекулярных веществ мембрана синаптической бляшки проницаема, а высокомолекулярные соединения (белковые молекулы, нуклеопротеиды и др.) попадают в синаптическое окончание посредством тока аксоплазмы. Мы обнаружили, что при онкологии головного мозга активизируется пиноцитоз. Данный механизм направлен на поддержание функционирования межнейрональных контактов (рисунок 2). На данных электронограммах можно видеть все стадии пиноцитозного образования ве-

зикул. Вновь образованные везикулы несколько больше классических синаптических пузырьков, чаще их размер составляет 50–80 нм, пиноцитозных – 100–150 нм. Крупные везикулы обычно локализуются по периферии синаптического окончания, вдали от активных зон. Процессы микропиноцитоза часто наблюдаются в тех местах, где имеется плотный контакт с отростками глиоцитов. Мембрана образованного пузырька может растворяться, и его содержимое используется как пластический материал для строительства новых мембран (рисунок 2 г). Таким же образом происходит восполнение белкового дефицита синаптического окончания для построения различных ферментов, медиаторов, участвующих в синаптической передаче.



а – стадии формирования пиноцитозных везикул (стрелки); **б** – выпячивание мембраны (стрелка) и поступление в аксоплазму везикул (стрелки); **в** – везикулы на разных стадиях формирования, расположенные вдоль мембраны (стрелки); **г** – вновь сформированные везикулы в синаптической бляшке, везикулы на разных стадиях зрелости (стрелки)

Рисунок 2. – Последовательные этапы формирования пиноцитозных пузырьков в синаптических структурах при опухолях. Электронограммы. Ув.: а, б, в, г ×15000

При патологии, когда появляются нетипичные или измененные макромолекулы, микропиноцитоз играет существенную роль в результате изменения состояния плазмолеммы. Микровезикулы, выполняя транспортную функцию, в то же время являются полифункциональными органел-

лами, содержащими ряд ферментов, в том числе АТФ-азу, что указывает на их важную метаболическую активность. В экстремальных условиях (онкология головного мозга) в дендритах активно прогрессирует эндоцитоз. Лишенные микротрубочек дендриты захватывают фрагменты синаптичес-

ких бляшек, везикулы и другие структуры близлежащих зон. По сути дела, дендриты выполняют фагоцитарную роль при захвате синаптических бляшек. Следовательно, в условиях развития онкологического процесса для дендритов наиболее характерны изменения, которые проявляются вакуолизацией, набуханием, появлением миелоноподобных структур, нарушением ориентации микротрубочек и нейрофиламентов.

Деструкция микротрубочек приводит к включению интерстициального пространства для поддержания функциональной и трофической деятельности целевых тканей. При физиологической норме микротрубочки в дендритах различного диаметра равномерно заполняют дендритное пространство, в крупных и средних по размеру дендритах локализуются электронно-плотные митохондрии, их количество составляет от 2 до 5-6 органелл в поле зрения.

При опухолевом процессе нарушалось правильное пространственное распределение микротрубочек и появлялись различной формы и размеров вакуоли. Во многих случаях дендритические микротрубочки полностью исчезали. У некоторых дендритов, лишенных микротрубочек, бы-

ла отмечена интересная особенность: в них наблюдался активный процесс эндоцитоза, выражающийся в «заглатывании» фрагментов прилежащих к ним структур.

В крупных дендритах сохранились лишь единичные микротрубочки, чаще расположенные около оболочки отростков, отсюда дендроплазма содержит хлопьевидный материал. В мелких дендритах единичные микротрубочки рассредоточены по всей территории отростка. Происходит лизис мембран, и формируются плотные контакты между отростками. Оболочки дендритов покрыты хлопьевидным материалом. Просветленная дендроплазма, возможно, свидетельствует о гидропических изменениях, в частности при нарушении водно-электролитного баланса. Произведен подсчет плотности микротрубочек на единицу (1 мкм^2) площади поперечного сечения дендрита (таблица 1). Следует отметить, что дендритические микротрубочки, являющиеся строго унифицированными органеллами, присущи всем дендритам без исключения. Не исключено, что правильно пространственно организованные микротрубочки могут иметь отношение к проведению нервного возбуждения.

Таблица 1. – Плотность расположения микротрубочек в дендритах коры головного мозга собак

Вид опухоли	Концентрация микротрубочек на 1 мкм^2	
	норма	опухоль
Астроцитома	127,64±6,72	93,05±2,18*
Олигодендроглиома	118,81±4,86	94,31±2,27*
Менингиома	114,95±3,38	107,19±2,63 ^{н/д}

Примечание – * $P < 0,01$; н/д – недостоверно

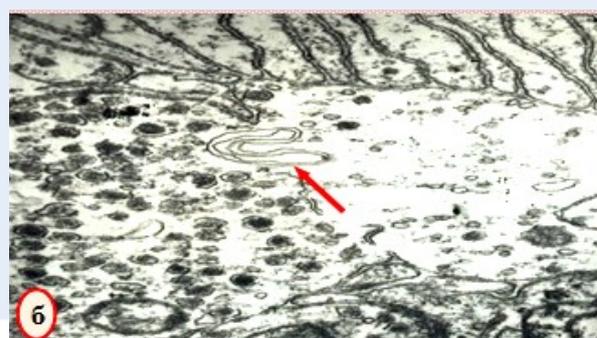
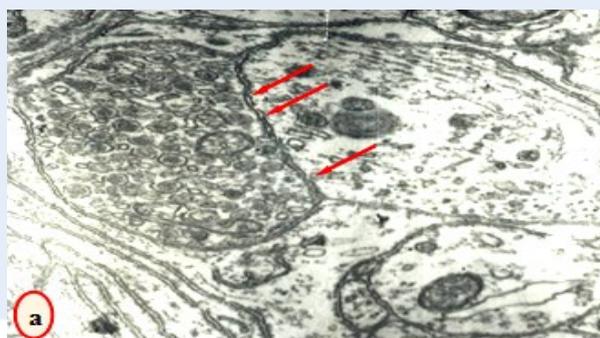
Анализ данных таблицы 1 показывает, что при астроцитоме плотность микротрубочек на 1 мкм^2 снижается на 27,10 % ($P < 0,01$), при олигодендроглиоме – на 20,62 % ($P < 0,01$), в то время как при менингиоме этот показатель недостоверен. Следует подчеркнуть, что микротрубочки наряду с микрофиламентами играют важную роль в регуляции пролиферации клеток, прежде всего влияя на подвижность

поверхностных рецепторов, а также отдельных внутриклеточных структур, включая эндоцитозные везикулы и др. В патологически измененных дендритах встречаются многочисленные мультивезикулярные тельца, таких структур на 23,17–28,38 % больше по сравнению с неизменными дендритами. Они представляют собой округлые формирования около 450–600 нм, всегда окружены элементарной

мембраной и содержат различной величины и формы пузырьки. Глубокие патологические изменения при глиоме, олигодендроглиоме происходят в синаптическом аппарате. В аксонной терминали концентрируется большое количество различной формы, электронной плотности и структуры везикул, часть которых полностью разрушена. Они локализируются по всей площади аксона (рисунок 3).

Вместе с тем, несмотря на большое число синаптических везикул, активной зо-

ны не формируется. В области двух контактирующих участков наблюдается фрагментация пре- и постсинаптической мембраны, которая напоминает цепочку. Аксонная терминаль становится электронно-плотной структурой, и, наоборот, дендрит электронно-светлый из-за деструкции органелл. В результате вышеуказанного патологического процесса аксонная терминаль дегенерирует по «светлому типу» (рисунок 3 б).



а – деформация синаптических везикул, участки разрушения мембраны, большая часть электронно-плотные и плеоморфные, фрагментация пре- и постсинаптической мембраны и формирование перфораций, (стрелки); **б** – дегенерация аксонной терминали по «светлому типу», превращение пре- и постсинаптической мембраны в полусферическую структуру (стрелка), лизис гранулярных и агранулярных синаптических везикул.

Разрушение мембран на границе бывших контактов

Рисунок 3. – Ультраструктура синапсов коры головного при опухолевом процессе. Электронограмма. Ув.: а, б ×20000

Это связано с тем, что большая часть структур лизировалась без их слияния и без нарушения целостности поверхностных мембран. В то же время пре- и постсинаптическая мембрана превращалась в деформированную своеобразную мембранную структуру. Наблюдается отек пресинаптического окончания, увеличение размеров. При «светлом типе» дегенерации происходит разборка элементов цитоскелета. Механизмом запуска повреждения может служить повышенная концентрация ионов кальция в цитоплазме при стойкой деполяризации наружной мембраны. Проведены количественные стереологические расчеты элементов синапсов коры головного мозга у интактных животных и при опухолях

(таблица 2). Из таблицы 2 видно, что ряд стереологических показателей имеет достоверные отличия от интактных животных. Наблюдается снижение числа синаптических везикул при астроцитоме на 29,06 % ($P < 0,01$), при олигодендроглиоме – на 28,13 % ($P < 0,01$). Не установлено достоверных отличий среди контроля и опухолей по числу активных зон синапсов. Снижение длины активных зон констатировано при астроцитоме, где данный показатель уменьшается на 27,54 % ($P < 0,01$).

Констатировано, что при астроцитоме длина контакта с телом нейрона уменьшается на 20,05 % ($P < 0,1$), при олигодендроглиоме – на 16,25 % ($P < 0,01$) и при менингиоме – на 17,66 % ($P < 0,01$).

Таблица 2. – Количественные данные элементов синапсов коры головного мозга собак

Показатель	Интактные животные	Вид опухоли		
		астроцитомы	олигодендроглиомы	менингиомы
Число везикул в синапсе, шт.	47,35±2,74	33,59±3,47*	34,03±3,72*	44,52±2,14 ^{н/д}
Число активных зон синапса	0,64±0,04	0,51±0,05 ^{н/д}	0,52±0,03 ^{н/д}	0,61±0,02 ^{н/д}
Длина активных зон синапса, нм	185,45±13,28	134,37±11,03*	147,87±10,87 ^{н/д}	174,33±14,49 ^{н/д}
Площадь синапса, мкм ²	2,78±0,45	2,14±0,37 ^{н/д}	2,51±0,42 ^{н/д}	2,64±0,48 ^{н/д}
Фактор формы синапса	0,92±0,03	0,95±0,03	0,94±0,04	0,91±0,04
Длина контакта синапса с телом нейрона, нм	2314,16±89,35	1851,22±63,54*	1938,06±61,19*	1905,43±58,38*

Примечание – *P<0,01; н/д – недостоверно

Увеличение фактора формы, означающее вытягивание структурных элементов синапса, приводит к увеличению расстояния между мембранами и свидетельствует о снижении функциональной активности. Синаптическая щель в месте синаптического комплекса несколько шире, чем обычное межклеточное пространство, и заполнено осмиофильным материалом. Проведенные стереологические расчеты показали, что ширина синаптической щели у интактных животных была в пределах 20,52±0,44–21,76±0,67 нм, при опухолях синаптическая щель меняла свои параметры за счет ее расширения. При астроцитоме размер синаптической щели превышал контрольные показатели на 45,36 % (P<0,01), при олигодендроглиоме и менингиоме – на 11,16 % (P<0,05) и 9,42 % (P<0,05) соответственно.

Таким образом, выделено два типа изменений синапсов в коре головного мозга собак при опухолях. I тип изменений сопровождается тем, что пресинаптические окончания содержат немногочисленные сравнительно крупные круглые светлые (агранулярные) и единичные вытянутые синаптические везикулы, образующие ассиметричные синапсы. II тип перестроек характеризуется тем, что пресинаптические

окончания заполнены мелкими круглыми светлыми и единичными гранулярными синаптическими пузырьками. Пресинаптические окончания формируют симметричные синапсы. Весьма чувствительны к онкологическому воздействию компоненты аксо-дендритических синапсов, т.е. те структурные части аксо-дендритических синапсов, которые несут рецептивную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного электронно-микроскопического мониторинга установлено, что при поражении опухолями головного мозга в нервных структурах активизируется пиноцитоз на границе нейрон-глия. Патологические изменения дендритов нейронов сопровождаются вакуолизацией, набуханием, появлением миелиноподобных структур, нарушением ориентации микротрубочек и нейрофиламентов. При астроцитоме плотность микротрубочек на 1 мкм² площади дендритов снижается на 27,10 %, олигодендроглиоме – на 20,62 %, уменьшение числа синаптических везикул в аксонных терминалях при астроцитоме – на 29,06 %, олигодендроглиоме – на 28,13 % по отношению к физиологической норме. На основании

ультраструктурного анализа установлено два типа изменений синапсов в коре головного мозга собак при опухолях: при I типе пресинаптические окончания содержат немногочисленные крупные круглые светлые

(агранулярные) везикулы, образующие асимметричные синапсы, при II типе пресинаптические окончания заполнены мелкими круглыми светлыми и единичными гранулярными синаптическими пузырьками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батороев, Ю. К. *Возможности цитологической диагностики опухолей центральной нервной системы* / Ю. К. Батороев, В. В. Дворниченко // *Архив патологии*. – 2008. – Т. 70, № 4. – С. 26–30.
2. Борисов, К. Е. *Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом* / К. Е. Борисов, Д. Д. Сакаева // *Архив патологии*. – 2013. – Т. 75, № 3. – С. 52–61.
3. Гейнисман, Ю. Я. *Зависимость между характером синтетических влияний и направленность сдвигов содержания РНК в мотонейронах спинного мозга крысы* / Ю. Я. Гейнисман // *Нейрофизиология*. – 1972. – Т. 4, № 4. – С. 418–422.
4. Дралюк, М. Г. *Клинико-цитологическая диагностика в хирургии опухолей головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 16.00.03* / М. Г. Дралюк : Ленингр. мед. ин-т. – Л., 1980. – 22 с.
5. Ермакова, К. В. *Морфологические критерии прогнозирования рецидивирования глиальных опухолей после фотодинамической терапии* / К. В. Ермакова, Е. А. Коган, С. А. Демура // *Российский биотерапевтический журн.* – 2007. – № 1. – С. 17.
6. Лобанова, Н. В. *Клинические, иммуногистохимические молекулярно-генетические факторы прогноза у больных глиобластомой* / Н. В. Лобанова, Л. В. Шишкина, М. В. Рыжова // *Архив патологии*. – 2016. – Т. 78, № 4. – С. 10–19.
7. Меркулова, О. С. *Реакция нейронов на длительную стимуляцию. Морфофизиологическое исследование* / О. С. Меркулова, Ю. А. Даринский. – Л. : Наука, 1982. – С. 3–6.
8. Чуппина, Л. М. *Созревание нейрональных элементов коры больших полушарий и коры мозжечка в отсутствие афферентного притока* / Л. М. Чуппина // *Роль сенсорного притока в созревании функций мозга: материалы междунар. симпозиума*. – М. : Наука, 1987. – С. 111–115.
9. Carmona, R. *Neuronal density in the different zones of the rabbit dLGN* / R. Carmona, R. Calvente // *Acta stereol.* – 1986. – Vol. 6, Suppl., № 3/1. – P. 515–530.
10. Cragg, B. G. *Plasticity of synapses* / B. G. Cragg // *The structure and function of nervous tissue*. – N. Y.; L. Acad. press, 1972. – Vol. 4. – P. 1–60.
11. Cuenod, M. *Enlarged synaptic vesicles in optic nerve terminals induced by intraocular injection of colchicine* / M. Cuenod, C. Sandri, K. Akert // *Brain Res.* – 1972. – Vol. 39. – P. 285–296.
12. Lutterbach, J. *Gliosarcomas: a clinical study* / J. Lutterbach, R. Guttenberger, R. Pagenstecher // *Radiother. and Oncol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 57–64.
13. Vannucci, S. J. *Hypoxia-ischemia in the immature brain* / S. J. Vannucci, H. Hatberg // *J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 207, № 18. – P. 3149–3154.
14. Varowsky, P. J. *Neuronal activity and energy metabolism* / P. J. Varowsky, D. H. Indvar // *Fed. Proc.* – 1981. – Vol. 40. – P. 2353–2362.
15. Vogt, M. *The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs* / M. Vogt // *J. physiol. (Gr. Brit.)*. – 2004. – Vol. 123. – P. 451–481.
16. Voshioka, H. *Dendritic development of cortical neurons of mice subjected to total asphyxia* / H. Voshioka, A. Ochi, S. Lino // *Acta neuropathol.* – 1986. – Vol. 70, № 4. – P. 185–189.
17. Wallace, M. N. *Glycogen phosphorylase as a histochemical marker of functional activity in the mouse brain* / M. N. Wallace // *J. Physiol (Gr. Brit.)*. – 1982. – Vol. 328. – P. 46–47.
18. Welsh, F. A. *Patterns of microcirculatory failure during incomplete cerebral ischemia* / F. A. Welsh, M. J. O'Connor // *Adv. Neural.* – 1978. – Vol. 20. – P. 133–139.
19. Wiggins, R. C. *Undernutrition and the development of brain neurotransmitter systems* / R. C. Wiggins, G. Fuller, S. I. Enna // *Life Sci.* – 1984. – Vol. 35, № 21. – P. 2085–2094.
20. Williams, R. W. *The control neuron number* / R. W. Williams, K. Herrup // *Anm. Rev. Neurosci.* – 1988. – Vol. 11. – P. 423–453.