STRESS NATIJASIDA GIPOKAMPNING MORFOLOGIK O‘ZGARISHLARI

Kuylanov B.B. - t.f.n., dotsent
Alfraganus Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Usmanov R.Dj. - t.f.d., professor
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu maqolada surunkali stressning gipokamp morfologiyasiga ko‘rsatadigan ta’siri o‘rganilgan. Tadqiqot doirasida stress holatidagi onalardan tug‘ilgan laborator kalamush bolalarining gipokamp tuzilishi va rivojlanish dinamikasi nazorat guruhi bilan solishtirildi. Natijalar shundan dalolat beradiki, stressga ta’sirida tug‘ilgan avlodlarda gipokamp neyrotsitlarining kamayishi, sitoplazmaning vakuolizatsiyasi, yadro va sitoplazma o‘lchamlarining o‘zgarishi, shuningdek, neyrotsitlarning lizisi kuzatildi. Shuningdek, stress ta’siridagi kalamush bolalarining tana vazni nazorat guruhidagiga qaraganda past ekanligi aniqlandi. Olingan ma’lumotlar stressning gipokamp tuzilishiga salbiy ta’sir o‘tkazishi mumkinligini ko‘rsatdi.*

Kalit so‘zlar*: stress, gipokamp, neyrotsitlar, morfologiya, neyrogenez, patologik o‘zgarishlar, laborator kalamushlar*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОКАМПА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТРЕССА

Куйланов Б.Б.- к.м.н., доцент
Университет Альфраганус (Ташкент, Узбекистан)
Усманов Р.Дж. - д.м.н., профессор
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В данной статье изучается влияние хронического стресса на морфологию гиппокампа. В ходе исследования сравнивали структуру и динамику развития гиппокампа у потомства лабораторных крыс, родившихся от матерей, подвергшихся стрессу, с контрольной группой. Результаты показывают, что у потомства, подвергшегося стрессу, наблюдается уменьшение количества нейроцитов в гиппокампе, вакуолизация цитоплазмы, изменения размеров ядра и цитоплазмы, а также лизис нейроцитов. Кроме того, масса тела падающих из экспериментальной группы была ниже, чем в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о возможном негативном влиянии стресса на структуру гиппокампа.*

Ключевые слова: *стресс, гиппокамп, нейроциты, морфология, нейрогенез, патологические изменения, лабораторные крысы.*

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS RESULTING FROM STRESS

Kuylanov B.B. - C.M.Sc., associate professor
Alfraganus University (Tashkent, Uzbekistan)
Usmanov R.Dj. - D.M.Sc., professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This article examines the impact of chronic stress on the morphology of the hippocampus. The study compares the hippocampal structure and developmental dynamics of laboratory rat offspring born to stressed mothers with those in a control group. The results indicate that offspring exposed to stress exhibit a reduction in hippocampal neurocytes, vacuolization of the cytoplasm, changes in nuclear and cytoplasmic size, as well as neurocyte lysis. Additionally, the body weight of stressed rat offspring was found to be lower than that of the control group. The obtained data suggest that stress may have a negative impact on hippocampal structure.*

Keywords: *stress, hippocampus, neurocytes, morphology, neurogenesis, pathological changes, laboratory rats.*

Hozirgi kunda eng avj olib borayotgan ko‘p kasalliklarning xavf omili xisoblangan patologik holat bu stressdir. Global miqyosda, stress XXI asrning eng dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Insonning turmush tarzi, ish faoliyati, ijtimoiy munosabatlari va psixologik holati stress darajasiga bevosita ta’sir qiladi. Stressning markaziy asab tizimiga, ayniqsa, gipokampga ko‘rsatadigan ta’siri neyrobiologiya sohasida juda muhim masala hisoblanadi. Chunki gipokamp xotira, o‘quv qobiliyati, emotsional boshqaruv va ruhiy salomatlikda hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Gipokampning morfologik o‘zgarishi xotira va o‘quv qobiliyatining pasayishiga olib keladi. Uzoq

muddatli stress gipokampdagi neyronlarning shikastlanishi va neyrogenezning pasayishiga sabab bo‘ladi. Bu esa kognitiv funksiyalarning zaiflashishiga, ayniqsa, yosh o‘tishi bilan Alsgeymer kasalligi va demensiya xavfining ortadiganligiga ishora qiladi (2,6). Stress depressiya va tashvish (anksiyez) kabi ruhiy kasalliklar bilan bog‘liqdir. Gipokampning kichrayishi ushbu kasalliklarda kuzatilgan asosiy neyrobiologik o‘zgarishlardan biri hisoblanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, depressiyaga chalingan shaxslarda gipokamp hajmi odatdagidan kichikroq bo‘lishi mumkin (1). Bu esa stressga duch kelgan odamlarda ruhiy salomatlikni muhofaza qilish masalasini dolzarb qiladi. Ammo doimiy stress neyrogenezni kamaytirib, yangi neyronlarning shakllanishiga to‘sqinlik qiladi (3,5). Bu esa miyaning plastikligini, ya’ni yangi ma’lumotlarga moslashish va yangi qobiliyatlarni o‘rganish qobiliyatini pasaytiradi. Gipokampning stress natijasidagi morfologik o‘zgarishlari faqat ilmiy muammo bo‘lib qolmay, balki tibbiy va ijtimoiy jihatdan ham muhim ahamiyatga ega. Zamanaviy jamiyatda stress yuqori darajada bo‘lib, ruhiy kasalliklar va kognitiv pasayishlar keng tarqalgan. Hozirgi kunda stressni kamaytirish, gipokampni himoya qilish va uning faoliyatini yaxshilash uchun meditatsiya, jismoniy faollik, turli terapiya usullari va farmakologik vositalar qo‘llaniladi (2,4). Stress natijasida gipokampning morfologik o‘zgarishlari dolzarb muammolardan biri bo‘lib, u insonning kognitiv funksiyalariga, ruhiy salomatligiga va umumiy turmush sifatining pasayishiga sabab bo‘lishi mumkin. Shuning uchun, stressni kamaytirish, gipokampni himoya qilish va uning normal faoliyatini ta’minlash bo‘yicha tadqiqotlar va amaliy chora-tadbirlar ishlab chiqish juda muhimdir.

Yuqoridagilarni inobatga olib biz o‘z oldimizga surunkali stress holatidagi onalardan tug‘ilgan avlodlar gipokampini nerv to‘qimasini struktur funksional holatini o‘rganishni maqsad qilib qo‘ydik.

O‘rganish material va usullari. Maqsadga yetish uchun 120 ta oq laborator kalamushlardan foydalanildi. Oq laborator kalamushlar 2 ta guruhga ajratildi. 1- guruh 20 ta sog‘lom kalamushlar nazorat guruhini tashkil qildi. Nazorat guruhidagi ona kalamushlarga har kuni ertalab me’da ichiga 1,0 ml miqdorda fiziologik eritma berildi. Zond sifatida o‘mrov osti kateteridan foydalanildi. Kalamush bolalari tug‘ilgandan so‘ng 7, 14, 21, 30 kunlari efir narkozi ostida jonsizlantirildi. 2-guruh tajriba guruhi bo‘lib, ayol jinsiga mansub 20 ta oq laborator kalamushlarda tajribaviy stress chaqirish uchun ular maxsus tayyorlangan qafaslarda saqlandi. Kalamushlarga bir necha hafta davomida turli stress omillari (shovqin va ortiqcha yorug‘lik) ta’sir qilindi. Kalamushlar homilador bo‘lganidan so‘ng va bolasi tug‘ilgandan keyin ham bu stress modeli davom ettirildi. To‘qimalar 10% neytral formalin eritmasida 24 soat davomida fiksatsiya qilinib, parafin bloklarga joylashtirildi va mikrokeratom yordamida 5 mkm qalinlikdagi kesmalar tayyorlandi. Kesmalarga gematoksilin-eozin (umumiy gistologik tuzilmani, to‘qimalar va yadro-sitoplazma nisbatini baholash) va Masson trixrom (biriktiruvchi to‘qima va kollagen tolalarining zichligini aniqlash uchun) bo‘yash usullari qo‘llanildi.

Stress holatidagi onalardan tug‘ilgan avlodlar tana vazni nazorat guruhidagiga nisbatan kichikroq ekanligi kuzatildi. 30 kunga kelib ham tajriba guruhidagi kalamush bolalarining tana vazni nazorat guruhidagiga qaraganda kamroq ekanligi aniqlandi. Nazorat guruhidagi kalamush bolalarining tana vazni o‘rtacha 6,1±0,26 grammni tashkil qildi, tajriba guruhida esa tana vazni 18% ga kam bo‘ldi va o‘rtacha 5,03±0,23 gramni tashkil qildi. Nazorat guruhida 7 kunlik kalamush bolalarining tana vazni yangi tug‘ilgan bolalarning tana vazniga nisbatan 66,6%ga ishonchi oshishi kuzatildi va o‘rtacha 18,5±0,32 grammni tashkil qildi, tajriba guruhida esa nazorat guruhidagiga nisbatan 20,5% o‘sishdan orqada qolish kuzatildi va tana vazni o‘rtacha 14,75±0,37 grammni tashkil qildi. Nazorat guruhidagi ona kalamushlardan tug‘ilgan 14 kunlik kalamush bolalarining tana vazni o‘rtacha 33,25 ±0,44 grammni tashkil qildi bunda o‘sish sur’ati 44,1%ga teng bo‘ldi. Bu davrdagi tajriba guruhidagi avlodlarning tana vazni eng sezilarli (25,6%ga) o‘sishdan orqada qolishi aniqlandi va o‘rtacha 24,7±0,23 grammni tashkil qildi. Nazorat guruhida 21 kunlik kalamush bolalarining tana vazni oldingi guruhdagi kalamush bolalarining tana vazniga nisbatan 31,4%ga ishonchli oshishi kuzatildi va o‘rtacha 48,5±0,88 grammni tashkil qildi, tajriba guruhida esa nazorat guruhidagiga nisbatan 17,5% o‘sishdan orqada qolish kuzatildi va tana vazni o‘rtacha 40±1,38 grammni tashkil qildi.

Nazorat guruhidagi ona kalamushlardan tug‘ilgan 30 kunlik kalamush bolalarining tana vazni o‘rtacha 71,4±0,97 grammni tashkil qildi, bunda o‘sish sur’ati 32%ga teng bo‘ldi. Bu davrdagi tajriba guruhidagi avlodlarning tana vazni 60,5 ±0,63 grammga teng bo‘ldi, va nazorat guruhidagiga qaraganda 15,2% kam ekanligi qayd qilindi. 60 kunlik davrga kelib nazorat guruhidagi kalamushlarning tana vazni oldingi davrga nisbatan o‘sish sur’ati 29%ni tashkil qildi, bunda tana vazni 100,7±2,4 grammga teng bo‘ldi. Tajriba guruhidagi kalamushlarning esa tana vazni 83,7±1,0 grammni tashkil qildi, bu esa nazorat guruhidagiga nisbatan 16% kam ekanligi qayd etildi. Tajriba va nazorat guruhidagi onalarda tug‘ilgan avlodlar bosh miyasining gistologik tuzilishi o‘zaro solishtirilganida 14 kunga kelib, po‘stloq qismi to‘liq shakllanganligi aniqlandi. Tajriba guruhidagi kalamush bolalarida ham, nazorat guruhidagiga singari bosh miyaning po‘stloq qismida 2-4 ta yadrolik ikki qutbli hujayralar aniqlanadi. Bosh miyaning po‘stloq qismining 2 va 3 qavatlari bir biriga zich joylashgan. Bu davrda nazorat va tajriba guruhidagi kalamush

bolalarining bosh miyasida farqi sezilarli emas. Tajriba guruhidagi po‘stloq neyrotsitlari nisbatan yumaloq shaklda va nazorat guruhidagiga qaraganda kichikroq o‘lchamda. Bu neyrotsitlarda sitoplazmasida katta bo‘lmagan hoshiya bo‘lib, yadrosi yorqin ranglar va hajmi nisbatan kattaroq o‘lchamda.

Nazorat hayvonlarida bazofil modda yirik hujayralarda sitoplazmaning apikal va bazal zonalarida bo‘lakchalar shaklida shakllangan bo‘lsa, tajriba hayvonlarida bunday hujayralarning sitoplazmasi tionin bilan diffuz bo‘yaladi, Nissl moddasi sitoplazmaning perinuklear sohasida joylashgan bo‘ladi.

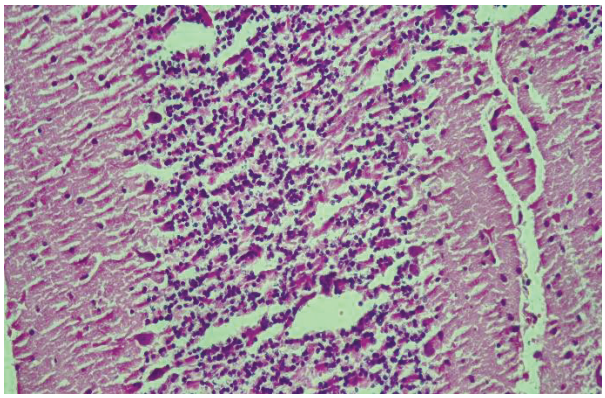
Nazorat guruhidagi ona kalamushlardan tug‘ilgan avlodlarning bosh miyasi 21 kunga kelib to‘liq shakllangan, neyrotsitlarning morfologik tuzilishi to‘liq shakllangan. Po‘stloqning turli qatlamlaridagi ham har xil kattalikdagi yirik, hamda mayda o‘lchamdagi hujayralarning ko‘pchiligida bazal o‘simtalar yaqqol ko‘zga tashlanadi, yadrosi asosan dumaloq shaklda bo‘ladi.

21 kunlik tajriba guruhidagi avlodlar bosh miyasidagi neyrotsitlar esa och rangda, sitoplazmasi yaxshi rivojlanmagan, yumaloq shaklda, neyrotsitlar ko‘p hollarda perinuklear joylashgan, ba’zi neyrotsitlarda bazal soxasida joylshaganligi aniqlanadi. Neyrotsitlar g‘adir budir tuzilishga ega bo‘lib, yadrosining chegarasi aniq. Tajribaning bu davriga kelib neyrotsitlarning kamayishi kuzatiladi. Neyrotsitlarning o‘lchamlari tajribaning bu kuniga nazorat guruhidagiga nisbatan kichikroq ekanligi aniqlandi. Bu ayniqsa sitoplazmada yaqqol aks etdi. Sitoplazma va yadroning chegaralari nazorat guruhi bilan solishtirilganda aniq emas. Gipokamda joylashlagan neyrotsitlar nazorat guruhidagidan sitplazmasidagi bazofid moddaning joylashishi farq qildi. Bazofil modda sitoplazmaning markazida joylashadi atrofi esa oqimtirroq ekanligi aniqlandi. Tajribaning 21 kuniga kelib gipokampda patologik o‘zgargan hujayralar ham aniqlana boshladi. Bu yerda yakka yakka joylashgan sitoplazmasi oqishroq va yadrosi shishgan hujayralarni uchratish mumkin.

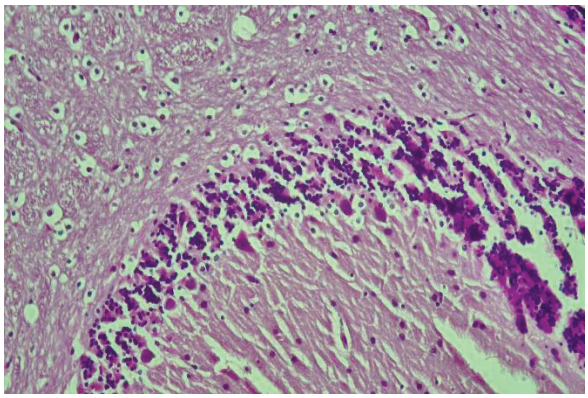
Postnatal ontogenezning dastlabki kunlariga kelib, tajriba avlodlarida yirik va mayda neyrotsitlarining aksariyat qismida yaqqol vakuolizatsiyalanganligi aniqlandi. Bunda sitoplazmada perinuklear shish, periferiyada joylashgan yirik va mayda vakuolalari yoki butun sitoplazmani to‘ldirgan neyrotsitlarni uchratish mumkin. Tajriba guruhidagi neyrotsitlar yumaloq shaklga ega bo‘lib, sitoplazmasi to‘rga o‘xshab turadi. Bu neyrotsitlarning yadrolari atrofida to‘rsimon modda hoshiyaga o‘xshab o‘rab oladi. Bu hujayralarning yadrolari ko‘pincha shishganligi aniqlandi. Yadrolar oqimtir, ba’zi holatlarda bazofil ekanligi qayd qilindi. Tajribaning bu davrida gliotsit hujayralarning nazorat guruhidagiga qaraganda soni 22% ga kamroq ekanligi aniqlandi. Perineyronal satellitlarning soni esa nazorat guruhidagiga nisbatan 30% ga kam ekanligi qayd etildi.

Tajribaning 30 kuniga kelib, gipokampning neyrotsitlarning katta va o‘rtacha o‘lchamdagilari vakuolizatsiyalashganligi, sitoplazmasida perinuklear shish borligi aniqlandi. Bu hujayralarning yadrolari chegaralari aniq, yadrochasi esa kichkina qora nuqta shaklida ko‘rinadi. Bu davrda neyrotsitlarning soya hujayralari aniqlanadi. Bu davrda neyrotsitlarning o‘choqli lizisi aniqlanadi.

Tajribaning 60 kuniga kelib, tajriba guruhidagi neyrotsitlarning tuzilishi nazorat guruhidagidan farq qiladi. Bu davrga kelib, sitoplazmasi vakuolizatsiyalangan hujayralar yakka yakka uchrab, asosan neyrotsitlarning sitoplazmasi to‘rsimon tuzilishga ega. Bazofil moddasi yadro atrofida joylashadi. Bu hujayralarning yadrolari oqimtir rangda ekanligi aniqlandi (1-расм). Ularning o‘lchamlari nazorat guruhidagiga nisbatan kattalashgan. Xromatin koptokchalari ko‘p holatlarda yadroning periferiyasida joylashganligi aniqlandi (2-расм).



1-расм. **60 kunlik tajriba guruhidagi kalamush bolalarining gipokampini ko‘rinishi. Sitoplazmasi vakuolizatsiyalangan hujayralar yakka yakka tartibda joylashgan. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.**



2-расм. **Xromatin koptokchalari yadroning periferiyasida joylashgan. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.**

Shunday qilib, ushbu tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, surunkali stress holatidagi onalardan tug‘ilgan avlodlar gipokampning morfologik o‘zgarishlariga uchraydi. Tajriba va nazorat guruhlaridagi kalamush bolalarining tana vazni, neyrotsitlarning tuzilishi va gipokampdagi patomorfologik o‘zgarishlar o‘zaro solishtirilganda, stressga duch kelgan avlodlarda salbiy ta’sirlar kuzatildi. Tajriba guruhidagi kalamush bolalarining tana vazni nazorat guruhidagiga qaraganda kam bo‘lib, ularda o‘sish sur’ati past ekanligi aniqlandi. Shuningdek, ularning gipokamp to‘qimasida neyrotsitlar kamayishi, sitoplazmada vakuolizatsiya, perinuklear shish va yadro o‘zgarishlari qayd etildi. Neyrotsitlarning lizisi va patologik o‘zgargan hujayralarning paydo bo‘lishi, stress natijasida gipokampdagi neyronlar zararlanishi mumkinligini ko‘rsatadi. Bularning barchasi stressning nafaqat ruhiy salomatlikka, balki miya tuzilishi va kognitiv funksiyalarga ham jiddiy ta’sir ko‘rsatishini tasdiqlaydi. Shuning uchun, surunkali stressning oldini olish va uning ta’sirini kamaytirish uchun maxsus choralar ishlab chiqish, gipokampni himoya qilish va kognitiv funksiyalarni qo‘llab-quvvatlash bo‘yicha tadqiqotlarni davom ettirish muhim hisoblanadi.

ADABIYOTLAR

Behavioral deficits induced by third-trimester equivalent alcohol exposure in male C57BL/6J mice are not associated with reduced adult hippocampal neurogenesis but are still rescued with voluntary exercise / G. F. Hamilton [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2016. – Vol. 314. – P. 96-105.

2. Hippocampal abnormalities in youth with alcoholrelated neurodevelopmental disorder [Electronicresource] / J. Dubek [et al.] // Journal of the International Neuropsychological Society. – 2014. – Vol. 20, iss.– P. 181-191.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000; 403 (6769): 503–511.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406 (6797):747–752.

Haibe-Kains B, Culhane A, Desmedt C, Bontempi G, Quackenbush J, Sotiriou C. Robustness of breast cancer molecular subtypes identification. Ann Oncol. 2010;21(suppl 4):iv49–iv59.

Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, et al. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(19):3185–3191.

Teschendorff AE, Caldas C. The breast cancer somatic ‘muta-ome‘: tackling the complexity. Breast Cancer Res. 2009; 11(2):301.