

---

# МОРФОЛОГИЯ

---

**А. В. Смирнов, М. В. Шмидт, Н. Г. Паньшин, В. А. Кузнецова**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
Волгоградский медицинский научный центр, НИИ фармакологии,  
кафедра фармакологии,  
кафедра патологической анатомии

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

УДК 615.015:616.379-008.64

---

В настоящей работе представлены результаты, свидетельствующие о наличии патоморфологических изменений в структурах вентрального и дорсального гиппокампа головного мозга крыс при экспериментальном моделировании стрептозоточин-индуцированного сахарного диабета.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, стрептозоточин.

---

**A. V. Smirnov, M. V. Schmidt, N. G. Panshin, V. A. Kuznetsova**

## **MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS IN A MODEL OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY**

---

The study presents the findings indicating pathological changes in the ventral and dorsal hippocampus in rats with streptozotocin-induced diabetes.

*Key words:* diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, streptozotocin.

---

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных и тяжелых нарушений обмена веществ, характеризующихся гипергликемией и патологическими изменениями метаболизма липидов, углеводов и белков [1, 3].

Независимо от типа, сахарный диабет приводит к морфологическим изменениям различных структур головного мозга как у людей, так и у животных при экспериментальном моделировании болезни. Данные патоморфологические изменения сопровождаются развитием астроглиоза, снижением синаптической пластичности в структурах гиппокампа [4, 5]. Кроме того, хроническая гипергликемия способствует усилению нейротоксичности путем активации оксидативного стресса и увеличению внеклеточной концентрации глутамата [6].

Несмотря на накопленный материал о патогенном влиянии сахарного диабета 1-го и 2-го типа на центральную нервную систему, включая такие отделы головного мозга как кора, гиппокамп, гипоталамус и мозжечок, чрезвычайно морфологический и клинический полиморфизм диабетической

энцефалопатии требует более глубокого и детального изучения структурных изменений головного мозга на фоне сахарного диабета.

У пациентов с сахарным диабетом наблюдается тенденция к ухудшению памяти и способности к обучению [6].

В связи с этим особую значимость приобретает изучение морфо-функциональных изменений структур гиппокампа.

С одной стороны, гиппокамп является одной из самых уязвимых и чувствительных областей головного мозга, с другой – чрезвычайно важен для декларативного и пространственного обучения и формирования памяти [8].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить патоморфологические изменения структур вентрального и дорсального гиппокампа при экспериментальном моделировании диабетической энцефалопатии у крыс с длительной гипергликемией, вызванной стрептозоточиновой интоксикацией.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 10 половозрелых беспородных крысах-самцах массой 200–230 г, которых содержали в условиях вивария ВолгГМУ с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной по содержанию питательных веществ диете для лабораторных животных, согласно ГОСТ Р50258-92.

Экспериментальный сахарный диабет моделировали путем однократного внутривенного введения стрептозотоцина («Sigma», США), растворенного в 0,1 М цитратном буфере с pH 4,5 в дозе 45 мг/кг [2]. Количественное определение глюкозы в крови проводили на 3-и сутки после введения цитотоксина и далее еженедельно в утреннее время натощак в течение всего срока эксперимента длительностью 12 недель, с использованием глюкометра «Глюкокард» (Россия). В эксперимент брали животных с уровнем глюкозы натощак более 17 ммоль/л.

В случае превышения значения гликемии натощак уровня 20 ммоль/л животным вводили инсулин длительного действия «ЛантусСолоСтар», Франция (подкожно).

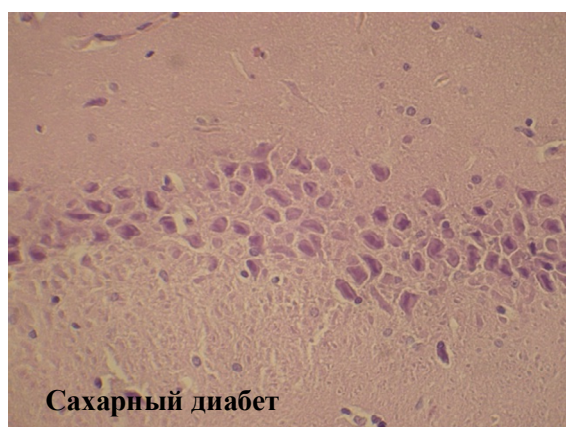
Для проведения гистологического исследования головной мозг фиксировали в течение 24 часов в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4), обезживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На ротаторном микротоме изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и тионином по методу Ниссля.

Гистологические препараты фотографировали цифровой камерой Аxiосam 105 color (Карл Цейс, Германия, 5 мегапикселей) на базе

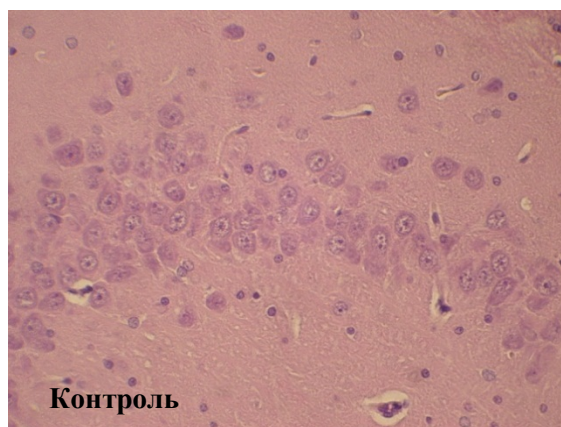
микроскопа Аxiосam plus (Карл Цейс, Германия) с использованием объектива  $\times 10$ ;  $\times 40$  и окуляра  $\times 10$ . При морфологическом исследовании оценивали наличие изменений в пирамидном слое различных полей вентрального и дорсального гиппокампа, а также гранулярном слое зубчатой извилины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных с экспериментальным сахарным диабетом отмечались следующие морфологические изменения в структурах вентрального гиппокампа. В СА1 поле гиппокампа не было выявлено существенных изменений по сравнению с животными контрольной группы. В СА3 поле гиппокампа у 50 % экспериментальных животных обнаруживались слабые изменения, в целом соответствующие таковым у интактных (контрольных) животных. Однако у половины исследуемых животных выявлялись выраженные морфологические изменения пирамидных нейронов СА2 и СА3 полей правого гиппокампа (в симметричных нейронах контралатерального полушария похожих изменений не обнаруживалось). Повреждение носило тотальный характер на участке располагающегося в проекции бокового желудочка. Нейроны характеризовались выраженным сморщиванием клеточных тел, гомогенизацией цитоплазмы. Соответственно, снижалась абсолютная и относительная площади перикарионов нейронов пирамидного слоя СА2 и СА3. Пикнотические, резко гиперхромные ядра имели полигональную форму. В некоторых клетках ядерный материал не визуализировался или отмечались признаки кариорексиса (рис. 1).



Сахарный диабет



Контроль

Рис. 1. Сморщенные, нейроны пирамидного слоя вентрального гиппокампа (СА3) с гомогенизацией цитоплазмы и пикнотическими изменениями ядер. Головной мозг крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 400$

В остальных отделах аммонова рога и зубчатой извилины существенных патоморфологических изменений, по сравнению с животными контрольной группы, выявлено не было.

Со стороны сосудов микроциркуляторного русла, существенных патоморфологических изменений выявлено не было. Наблюдающиеся

признаки слабого перицеллюлярного и периваскулярного отека, имели место и у контрольных животных.

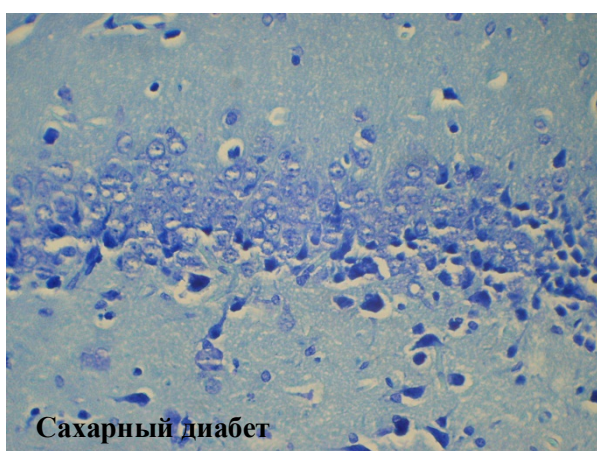
Микроскопическое исследование дорсальных отделов гиппокампа продемонстрировало следующие результаты. В СА3 наблюдалось умеренное увеличение количества нейронов,

характеризующихся сморщиванием клеточных тел, гиперхромией и гомогенизацией цитоплазмы перикарионов. Такие клетки приобретали вытянутую извитую форму. При этом форма пикнотических гиперхромных ядер, как правило, соответствовала форме перикарионов. Ядрышки практически не визуализировались. У большинства животных изменения носили нерегулярный, мозаичный характер, только в одном случае наблюдалось значительное сморщивание нейронов СА3 как в правом, так и левом полушариях головного мозга.

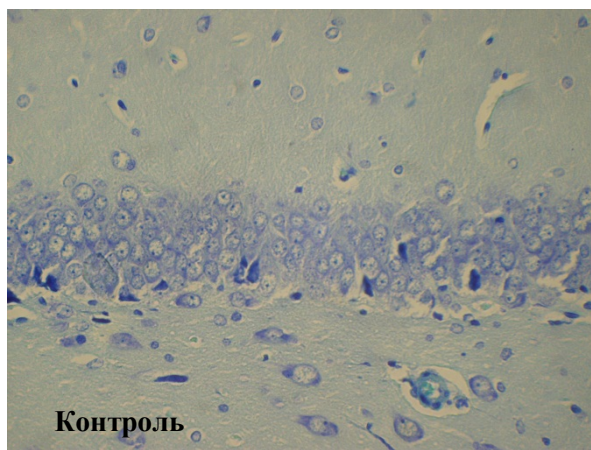
При изучении препаратов окрашенных тионином по методу Ниссля, в сморщенных деформированных нейронах отмечалось исчезновение базофильной зернистости. Интенсивная окраска ядра и перикарионов делала невозможным идентификацию клеточных компонентов. В СА1 дорсального гиппокампа изменения

носили менее выраженный характер. В целом морфологическая структура пирамидного слоя соответствовала контрольным животным. В отдельных случаях выявлялись очаговые изменения в виде сморщивания и гиперхромии нервных клеток.

Схожий характер патогистологических изменений наблюдался и в нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины. У большинства животных встречались небольшие участки с увеличением удельной плотности сморщенных, гиперхромных нейронов (рис. 2). Только в одном случае у животного с моделируемым сахарным диабетом выявлялись выраженные изменения, вовлекающие большинство нейронов гранулярного слоя. Данные изменения также носили неспецифический характер и выражались в сморщивании и гиперхромии клеточных тел и ядер.



Сахарный диабет



Контроль

Рис. 2. Увеличение удельной плотности сморщенных, гиперхромных нейронов в гранулярном слое зубчатой извилины. Головной мозг крысы. Окраска тионином по методу Ниссля. Ув.  $\times 400$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при экспериментальном воспроизведении стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета в головном мозге белых крыс выявлялись признаки повреждения и атрофии нейронов различных отделов гиппокампа, свидетельствующие о развитии диабетической энцефалопатии. Полученные результаты согласуются с литературными данными о наличии расстройств обучения и памяти у крыс после 12-недельного экспериментального диабета [7]. Морфологические изменения носили умеренный, очаговый характер и проявлялись преимущественно формированием и увеличением удельной плотности так называемых «темных нейронов». Несмотря на то, что изменения, как правило, носили разрозненный и несимметричный характер в различных полях гиппокампа, в целом можно сделать вывод о развитии более выраженных повреждений в пирамидных нейронах СА3 и СА2 полей вентрального гиппокампа. Однако необходимо отметить, что в единичных случаях мы наблюдали значительные патоморфологические изменения и в СА3 дорсального гиппокампа, а также гранулярном слое зубчатой извилины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по доклиническому изучению пероральных лекарственных средств для лечения сахарного диабета // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. А. Спасов и др.; под ред. А. Н. Миронова. – М., 2012. – Ч. 1. – С. 670–684.
2. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова и др.; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: «МИА», 2011. – 480 с.
3. Спасов А. А., Смирнов А. В., Соловьева О. А. и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – № 3. – С. 36–40.
4. Ahmadpour S. H., Haghiri H. // J. Morphol. Embryol., – 2010. – Asian J. Med. Sci. – Vol. 2. – P. 11–15.
5. Biessels G. J., Heide L., Kamal A., et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 441. – P. 1–14.
6. Golalipour M. J., Kaboli S. Kafshgiri, Ghafari S. // Folia Morphol. – 2012. – Vol. 71, № 2. – P. 71–77.
7. Ji-ping Liu, Liang Feng, Ming-hua Zhang, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2013. – Vol. 150. – P. 371–381.
8. Yao-Wu Liu, Xia Zhu, Liang Zhang, et al. // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. – 2014. – Vol. 117. – P. 128–136.