

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616–091.0

doi:10.18499/2225-7357-2024-13-2-46-53

3.3.2 – патологическая анатомия



Морфофункциональные изменения моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1 типа

А. В. Смирнов^{1, 2✉}, И. Н. Тюренков^{1, 2}, А. И. Бисинбекова^{1, 2}, Д. А. Бакулин²¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения нейронов в моторной коре головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом (СД) 1 типа и его фармакологической коррекцией мефаргином, аминалоном и сукцикардом. **Материал и методы.** Моделирование сахарного диабета проводили на белых беспородных лабораторных крысах-самках в возрасте 12 мес. Животные были разделены на 5 групп: I – группа intactных животных; II-1 – группа фармакологической коррекции сукцикардом, II-2 – группа коррекции аминалоном, II-3 – коррекция мефаргином и III – группа животных с сахарным диабетом без лечения. Сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации. Лечение начинали через 6 месяцев после моделирования СД. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). **Результаты.** При гистологическом исследовании моторной коры головного мозга intactных крыс (группа I) были обнаружены гиперхромные нейроны во всех слоях. У крыс с сахарным диабетом, не получавших фармакологической коррекции, наблюдался выраженный гиперхроматоз во II, III, V слоях, в сравнении с группой I выявлено уменьшение площади перикарионов на 17,2% ($p < 0,001$) и площади ядер – на 26% ($p < 0,001$), наблюдалось снижение ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) на 18% ($p < 0,001$). У животных, получавших сукцикард (группа II-1), выявлены наименее выраженные нейродегенеративные изменения по сравнению с intactными особями (группа I), а также с животными, получавшими аминалон (группа II-2) и мефаргин (группа II-3). В группе II-1 наблюдалось увеличение площади перикарионов на 26% ($p < 0,001$), площади ядер – на 39,7% ($p < 0,001$) и ЯЦИ – на 23% ($p < 0,001$) по сравнению с группой без лечения (III). **Заключение.** При морфометрическом исследовании внутреннего пирамидного слоя моторной коры головного мозга изученных групп были обнаружены наиболее выраженные патоморфологические изменения у диабетических крыс без лечения, которые выражались в тенденции к увеличению содержания поврежденных нейронов, статистически значимом уменьшении площади перикарионов и ядер. Наиболее выраженный нейропротективный эффект наблюдался при использовании сукцикарда.

Ключевые слова: моторная кора; сахарный диабет 1 типа; стрептозотцин; сукцикард; мефаргин; аминалон; фармакокоррекция

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-00247

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А. Морфофункциональные изменения моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1 типа // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №2. С. 46–53. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-46-53>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Morphofunctional Changes in Cerebral Motor Cortex in Experimental Type I Diabetes Mellitus

A. V. Smirnov^{1, 2✉}, I. N. Tyurenkov^{1, 2}, A. I. Bisinbekova^{1, 2}, D. A. Bakulin²¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia²Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. The aim was to study morphofunctional changes in neurons in the motor cortex of rats with experimental type 1 diabetes mellitus (DM) and its pharmacological correction with mefargine, aminolone and succicard. **Material and methods.** Modeling of diabetes mellitus was performed on white mongrel female laboratory rats at the age of 12 months. The animals were divided into 5 groups: I – group of intact animals; II-1 – group of pharmacological correction with succicard, II-2 – correction with aminalol, II-3 – correction with mefargine and III – group of DM without treatment. DM was modeled by a single intraperitoneal administration

of streptozotocin dissolved in citrate buffer (0.1 M, pH 4.5) (Sigma, USA) at a dose of 60 mg/kg after 48 hours of food deprivation. Treatment was started 6 months after the DM simulation. Statistical processing of the obtained results was carried out using descriptive and analytical statistics using Prism 6 software (GraphPad Software Inc., USA). **Results.** Histological examination of the motor cortex of intact rats (group I) revealed hyperchromic neurons in all the cortical layers. In group III, pronounced hyperchromatosis was observed in layers 2, 3, 5, in comparison with group I, a decrease in the area of pericaryons was revealed by 17.2% ($p < 0.001$), the area of nuclei was less by 26% ($p < 0.001$), there was a decrease in nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) by 18% ($p < 0.001$). The animals treated with succicard (II-1) showed the least pronounced neurodegenerative changes in comparison with groups I, II-2 (aminalon) and II-3 (mefargine). In group II-1, there was an increase in the area of pericaryons by 26% ($p < 0.001$), the area of nuclei by 39.7% ($p < 0.001$), and the NCR by 23% ($p < 0.001$) compared with the group without treatment (I-1). **Conclusion.** Morphometric examination of the inner pyramidal layer of the motor cortex of the studied groups revealed the most pronounced pathomorphological changes in diabetic rats without treatment, which were expressed in a tendency to increase the content of damaged neurons, in a statistically significant decrease in the area of pericaryons and nuclei. The most pronounced neuroprotective effect was observed with the use of succicard.

Keywords: motor cortex; diabetes mellitus type 1; streptozotocin; succicard; mafargin; aminalom; pharmacocorrection

Funding: the study was carried out with the financial support of the RNF grant No. 24-25-00247

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A. Morphofunctional changes in cerebral motor cortex in experimental type I diabetes mellitus. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024. V. 13, №2. P. 46–53. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-2-46-53>

Введение

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний, которым страдает более 425 млн человек во всем мире, при этом число больных удваивается каждые 10–15 лет. Согласно последним эпидемиологическим данным, во всем мире число мужчин, больных СД, превышает число больных женщин на 17,7 миллионов. Однако, у женщин чаще диагностируется СД в постменопаузе. Это связано с возможным панкреопротекторным действием эстрогена. Также известно, что снижение эстрогена приводит к резистентности к инсулину [11].

Ежегодно на лечение СД и его осложнений расходуется от 2,5 до 15% бюджета здравоохранения в развитых странах. Среди осложнений СД наиболее значимыми являются неврологические нарушения, связанные как с центральной, так и с периферической нервной системой. К ним относятся снижение когнитивных функций и невропатии [3]. При длительном течении СД (более 5–7 лет) практически каждый больной подвержен осложнениям со стороны нервной системы [9].

Структурно-функциональные изменения головного мозга при СД проявляются атрофией серого и белого вещества, гиппокампа, снижением функциональной активности в моторной коре (при нейровизуализационных методах исследования) [4]. Моторная кора человека отвечает за планирование и выполнение произвольных движений, регулирует поведение и участвует в контроле психических функций [1]. Моторная кора является основным источником активирующих импульсов для мотонейронов спинного мозга. Во внутреннем пирамидном слое моторной коры

располагаются крупные пирамидные нейроны, которые связывают кору головного мозга с подкорковыми структурами, в том числе с лимбической системой, двигательными нейронами, что способствует инициации основного двигательного ответа и планировании двигательных актов.

Диабетическая периферическая невропатия является причиной двигательных нарушений, вплоть до слабости в нижних конечностях. Однако, достоверно неизвестно приводят ли повреждения ЦНС при СД к нарушениям двигательной функции. Одной из основных функций моторной коры головного мозга у крыс является формирование доминанты поведения, выбора социального взаимодействия и селекция движений [2]. В исследовании на грызунах было обнаружено повреждение кортикоспинального тракта, что привело к слабости задних конечностей и туловища животных [12], также отмечено снижение скорости передачи импульсов по аксонам [13]. В моторной коре крыс с экспериментальным СД 1 типа были обнаружены гиперхроматоз с изменением формы нейронов и хроматолиз с явлениями кариолизиса, уменьшение площади перикарионов и ядер нейронов [10, 12].

Таким образом, повреждения нейронов моторной коры головного мозга при СД 1 типа могут опосредовать не только нарушения когнитивных функций, но и в последующем служить причиной двигательных нарушений.

Препарат мефаргин, проявляющий выраженные эндотелиопротективные свойства, улучшающий функцию эндотелия за счет повышения выработки им NO, представляет собой новый класс эндотелиопротективных средств, которые могут быть использованы

при комплексном лечении СД на фоне применения противодиабетических препаратов [7].

Производные ГАМК (аминалон, сукцикард) стимулируют метаболизм в головном мозге, являясь основным тормозным медиатором ЦНС. Они улучшают кровоснабжение и энергетические процессы в клетках головного мозга, повышают окислительный метаболизм нейронов, улучшают поглощение глюкозы нейронами и утилизируют токсические продукты метаболизма [6].

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения нейронов в моторной коре головного мозга крыс с экспериментальным СД 1 типа и его фармакологической коррекцией мефаргином, аминалоном и сукцикардом.

Материал и методы исследования

Все эксперименты были выполнены в соответствии с законодательством Российской Федерации и техническими стандартами Евразийского экономического союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009, ГОСТ Р 51000.4-2011). Дизайн исследования и протокол были одобрены локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета, протокол №2022/116 от 04.03.2022 г. (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 [ONHRP]).

Экспериментальное исследование проведено на 25 белых беспородных лабораторных крысах-самках, в возрасте 12 мес. Животные были разделены на 5 групп по 5 особей в каждой: группа интактных животных; группа СД без лечения; группа коррекции мефаргином, группа коррекции сукцикардом и группа коррекции аминалоном. Животные содержались в условиях вивария (ГОСТ Р 51849-2001) со свободным доступом к питьевой воде и пище (ООО «Лабораторкорм», Москва). В качестве патологии была выбрана экспериментальная модель, рекомендованная для изучения отдаленных последствий СД, в которой с целью формирования осложнений СД используют крыс со стрептозотоциновым диабетом длительностью 6 месяцев. Стрептозототин-индуцированный СД моделировали однократным внутрибрюшинным введением растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотина («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации. В исследование брали животных с уровнем тощаковой (забор корма за 4 часа до измерения) гликемии ≥ 15 ммоль/л через 3 дня и 6 месяцев после инъекции. Для измерения уровня гликемии использовали глюкометр Contour TS (Индонезия) и соответствующие тест-полоски (Bayer). Кровь для измерений забирали при пункции подязычной вены. Лечение начинали через 6 месяцев после мо-

делирования СД. Исследуемое производное ГАМК – мефаргин, вводили перорально в течение 30 дней в дозе 20 мг/кг, сукцикард – в дозе 50 мг/кг и аминалон – в дозе 1000 мг/кг. Группе негативного контроля (крысы с СД 1 типа без лечения) вводили физиологический раствор. В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) той же партии животных.

После курсового лечения у наркотизированных (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутрибрюшинно) животных проводили взятие образцов тканей головного мозга. Материал фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4), обезжизняли и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На роторном микротоме изготавливали фронтальные срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы окрашивали тионином по методу Ниссля.

Оценивали структурные изменения коры головного мозга, удельное количество гиперхромных нейронов (обратимое повреждение) и гиперхромных сморщенных нейронов (необратимое повреждение).

Расположение моторной коры в гистологических препаратах головного мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа (<https://www.amazon.com/Paxinos-Franklins-Stereotaxic-Coordinates-Compact/dp/0128161590>). У каждого животного оценивали не менее 200 нейронов ганглионарного слоя моторной коры головного мозга, то есть в каждой экспериментальной группе оценивали не менее 1000 нейронов, что обеспечивало достаточный объем выборки для анализа.

Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 40$.

На срезах, окрашенных тионином по методу Ниссля, во внутреннем пирамидном слое моторной коры определяли следующие абсолютные и относительные показатели площади перикарионов нейронов, площади ядер нейронов, площади цитоплазмы перикарионов нейронов; относительную площадь нейропиля; ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ); отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропиллю. Удельное количество гиперхромных нейронов, а также сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы определяли путем подсчета поврежденных нейронов (в%) от 50 нейронов в одном поле зрения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Распределение количественных показателей оценивали с

использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики. Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Текущие клинические рекомендации по СД не содержат информации о тактике ведения и лечения пациентов с учетом особенностей пола. Большинство экспериментальных исследований, касающихся моделирования СД, проведены на половозрелых крысах-самцах, длительность заболевания у которых, как правило, не превышала 3–4 мес. Таким образом, необходимы дополнительные исследования влияния СД на кору головного мозга на экспериментальных моделях с участием крыс-самок. По данным литературы, дебют заболевания СД у женщин часто регистрируется в постменопаузе, что связано со снижением уровня эстрогена. Наша модель экспериментального СД отражает морфологические особенности коры головного мозга крыс с учетом влияния возраста и пола на течение СД.

При микроскопическом исследовании моторной коры головного мозга интактных крыс встречались единичные гиперхромные и гиперхромно-сморщенные нейроны во всех ее слоях. Однако, были обнаружены локусы слабовыраженного гиперхроматоза в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях. При исследовании внутреннего пирамидного слоя было обнаружено удельное количество гиперхромных нейронов, равное 0 [0; 10] %, гиперхромно-сморщенных нейронов – 0 [0; 10] % (рис. 1).

В моторной коре животных с СД 1 типа наблюдался выраженный гиперхроматоз нейронов в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях, умеренный гиперхроматоз во внутреннем пирамидном и внутреннем зернистом слоях. Местами обнаруживался перинеурональный сателлитоз. При исследовании внутреннего пирамидного слоя было обнаружено относительное количество гиперхромных нейронов, равное 10 [0; 20] %, гиперхромно-сморщенных нейронов – 10 [0; 20] %. У животных с СД 1 типа без лечения при морфометрии нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры наблюдалось значительное снижение размеров их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми. В группе СД 1 типа без лечения в сравнении с интактными животными было зарегистрировано уменьшение площади перикарионов на 17,2% ($p < 0,001$), площади

ядер – на 26% ($p < 0,001$), значения ЯЦИ – на 18% ($p < 0,001$).

По результатам гистологического исследования головного мозга крыс, получавших аминалон, наблюдался умеренный гиперхроматоз нейронов во II–V слоях, среди которых было большинство сморщенных нейронов. В ганглионарном слое было обнаружено удельное количество гиперхромных нейронов 0 [0; 10] % и гиперхромно-сморщенных 0 [0; 10] %.

В группе с мефаргином наблюдался умеренный гиперхроматоз во внутреннем зернистом и внутреннем пирамидном слоях моторной коры. При исследовании внутреннего пирамидного слоя было обнаружено удельное количество гиперхромных нейронов, равное 0 [0; 10] %, гиперхромно-сморщенных – 0 [0; 10] %. В сравнении с группой СД 1 типа без лечения после применения мефаргина площадь ядер увеличилась на 34% ($p < 0,001$), а значение ЯЦИ – на 12,48%.

В коре головного мозга крыс, получавших сукцикард, выявлены наименее выраженные нейродегенеративные изменения в сравнении с группами, где применяли аминалона, мефаргина, а также по сравнению с животными, страдавшими СД 1 типа, не получавшими лечения. Во всех слоях моторной коры было регистрировалось незначительное количество гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов. При исследовании внутреннего пирамидного слоя было обнаружено удельное количество гиперхромных нейронов, равное 0 [0; 10] %, гиперхромно-сморщенных – 0 [0; 10] %. По сравнению с группой СД 1 типа без лечения у животных, получавших сукцикард, наблюдалось увеличение площади перикарионов на 26% ($p < 0,001$), площади ядер – на 39,7% ($p < 0,001$), значений ЯЦИ – на 23%.

Таким образом, при морфометрии нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры у животных группы с СД 1 типа без лечения по сравнению с интактными животными наблюдалось значительное уменьшение размеров их перикарионов, форма большинства перикарионов становилась более вытянутой и менее округлой. При сравнении абсолютных морфометрических показателей во внутреннем пирамидном слое моторной коры исследуемых групп был выявлен ряд изменений. В группе СД 1 типа без лечения по сравнению с интактными животными наблюдалось уменьшение площади перикарионов на 17,2% ($p < 0,001$). В группе с применением сукцикарда в сравнении с группой СД 1 типа без лечения отмечалось увеличение площади перикарионов на 26% ($p < 0,001$). При сравнении площади перикарионов у крыс, страдавших СД 1 типа и не получавших лечения, животных, получавших аминалон и животных, получавших мефаргин, статистически значимых различий не установлено. В группе СД 1 типа

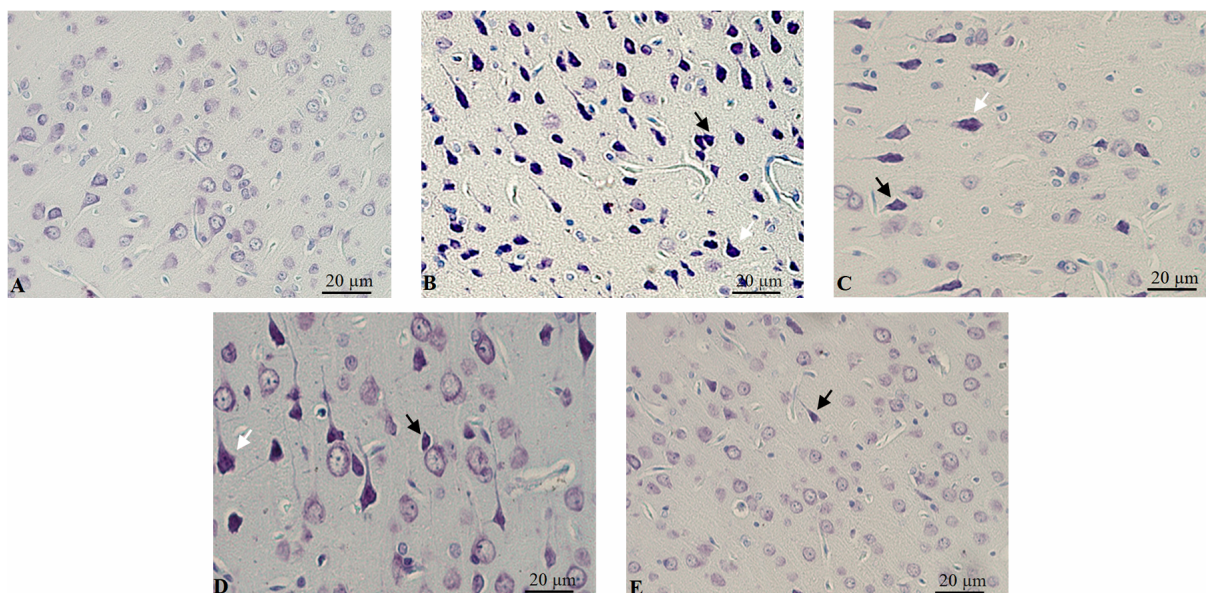


Рис. 1. Гистологическое строение внутреннего пирамидного слоя моторной коры исследуемых животных. А – группа I (интактные животные); В – группа III (СД 1 типа без лечения), выраженный гиперхроматоз во всех слоях коры; С – группа II-2 (Аминалон); D – группа II-3 (Мефаргин), умеренный гиперхроматоз во внутреннем пирамидном слое; E – группа II-1 (Сукцикард), слабый гиперхроматоз во внутреннем пирамидном слое. Белые стрелки – гиперхромные нейроны; черные стрелки – гиперхромные сморщенные нейроны. Окраска тионином по методу Ниссля. Ув. 400.

Fig. 1. Histological structure of the internal pyramidal layer of the motor cortex of the studied animals. A – group I (intact animals); B – group III (type 1 diabetes without treatment), pronounced hyperchromatosis in all the cortical layers; C – group II-2 (Aminalona); D – group II-3 (Mefargine) moderate hyperchromatosis in the inner pyramidal layer; E – II-1 (Succycard) mild hyperchromatosis in the inner pyramidal layer. White arrows – hyperchromic neurons, black arrows – hyperchromic wrinkled neurons. Thionine staining by the Nissl's method. Magnification $\times 400$.

без лечения по сравнению с группой интактных животных площадь ядер была меньше на 26% ($p < 0,001$). По сравнению с группой СД1 типа без лечения у животных, получавших мефаргина площадь ядер нейронов была выше на 34% ($p < 0,01$), а у крыс, получавших сукцикард, – на 39,7% ($p < 0,001$), однако в группе с применением аминалона статистически значимых различий по данному показателю не обнаружено. При сравнении площадей цитоплазмы между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено.

В группе СД1 типа без лечения по сравнению с группой интактных животных наблюдалось уменьшение значений ЯЦИ на 18% ($p < 0,001$). В группах с применением мефаргина и сукцикарда отмечалось увеличение значений ЯЦИ на 12,48% ($p < 0,05$) и 23% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями у животных группы СД 1 типа, не получавших лечения. В группе с применением аминалона при проведении аналогичных сравнений статистически значимых различий не наблюдалось.

При изучении таких показателей, как относительная площадь ядер нейронов, относительная площадь перикарионов нейронов, относительная площадь цитоплазмы перикарионов нейронов, относительная площадь нейропилия, отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропилию,

статистически значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено, хотя отмечалась тенденция к увеличению относительной площади перикарионов нейронов и, соответственно, снижению относительной площади нейропилия в группах с экспериментальным СД по сравнению с интактными животными (табл. 1).

При изучении удельного количества гиперхромных и гиперхромно-сморщенных нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры, мы не наблюдали статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Структурные изменения в коре головного мозга при СД являются причиной нарушения когнитивных функций [7]. Обратимыми структурными изменениями нейронов считаются гидропическая дистрофия, гиперхроматоз нейронов без изменения их формы. Считается, что при необратимых структурных повреждениях нейронов в цитоплазме перикарионов появляются вакуоли, отмечается формирование клеток-теней, гиперхроматоз перикарионов со сморщиванием, лизис аксонов с нейронофагией [4]. У крыс с экспериментальным СД 1 типа отмечена тенденция к увеличению количества нейронов с признаками обратимых и необратимых изменений. При этом поврежденные нейроны располагались гетерогенно единично и группами, преимущественно, во внутреннем пирамидном слое

Таблица 1 / Table 1

Морфометрических показателей нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры головного мозга у животных при СД 1 типа и различных видах фармакологической коррекции, (Me [LQ; UQ])

Morphometric indices of neurons of the internal pyramidal layer of cerebral motor cortex in animals with type 1 diabetes and various types of pharmacological correction, (Me [LQ; UQ])

Морфометрические показатели	Интактные животные	СД 1	СД1+амин-лон	СД1+мефар-гин	СД1+сукци-кард
Площадь ядер нейронов, мкм ²	75,49 [57,52–111,0]	56,18 [41,30–80,17] ***	54,08 [37,86–69,56]	75,74 [45,56–94,20] ##	78,49 [55,83–96,31] ###
Площадь перикарионов нейронов, мкм ²	101,4 [79,97–150]	83,88 [63,85–115,5] ***	82,22 [56,96–100,8]	106,3 [63,63–129,0] #	105,8 [80,95–130,7] ###
Площадь цитоплазмы перикарионов нейронов, мкм ²	28,01 [18,65–43,48]	27,70 [18,90–37,59]	25,91 [17,80–34,04]	26,84 [18,31–39,64]	26,66 [19,61–35,86]
Относительная площадь ядер нейронов, %	8,05 [6,35–10,59]	8,84 [7,53–9,49]	8,34 [7,70–9,10]	11,16 [7,62–12,21]	10,34 [7,28–10,88]
Относительная площадь перикарионов нейронов, %	11,42 [8,46–16,15]	13,30 [11,51–14,31]	12,71 [11,80–14,12]	16,18 [11,50–17,47]	14,83 [10,11–16,11]
Относительная площадь цитоплазмы перикарионов нейронов, %	3,608 [2,25–5,81]	4,242 [3,87–4,86]	4,367 [4,09–5,13]	4,692 [3,59–5,55]	4,152 [2,83–5,13]
Относительная площадь нейропи-ля, %	88,58 [83,85–91,54]	86,70 [85,69–88,49]	87,29 [85,88–88,20]	83,82 [82,53–88,50]	85,17 [83,89–89,89]
Ядерно-цитоплазматический индекс	2,56 [1,87–3,39]	2,08 [1,52–2,71] ***	2,00 [1,68–2,68]	2,34 [1,74–3,05] #	2,56 [1,97–3,38] ###
Отношение относительной площади перикарионов нейронов к нейропилю	0,13 [0,09–0,19]	0,15 [0,13–0,17]	0,15 [0,13–0,16]	0,19 [0,13–0,21]	0,17 [0,11–0,19]

Примечание: *** – различия статистически значимы по сравнению с группой интактных животных ($p < 0,001$); # – различия статистически значимы по сравнению с животными группы «СД 1 без лечения» ($p < 0,05$), ## – различия статистически значимы по сравнению с животными группы «СД 1 без лечения» ($p < 0,01$), ### – различия статистически значимы по сравнению с животными группы «СД 1 без лечения» ($p < 0,001$). Критерий Краскела–Уоллиса, апостериорный критерий Данна.

моторной коры. В группах с СД 1 типа и фармакокоррекцией отмечено уменьшение признаков повреждения и атрофических изменений в пирамидном слое, особенно на фоне коррекции сукцикардом по сравнению с группой контроля, что может быть связано с улучшением гликемического профиля.

Известно, что для старых крыс характерны атрофические изменения в коре головного мозга [14]. В нашем исследовании моделирование СД 1 типа проводилось на старых крысах-самках. При гистологическом исследовании головного мозга крыс группы интактного контроля обнаруживались явления гиперхромии во всех слоях моторной коры, у отдельных крыс – локусы умеренного гиперхроматоза во II–III слоях коры. Подобные изменения можно рассматривать в качестве возрастных.

СД может способствовать развитию повреждения нейронов в моторной коре головного мозга и снижению её объема [10]. Представленные нами результаты морфометрического исследования согласуются с данными

литературы, в которых показано, что при СД 1 типа в моторной коре у крыс-самцов были обнаружены гиперхроматоз нейронов со сморщиванием их перикарионов, уменьшение площади перикарионов нейронов и площади их ядер [10].

Заключение

Обнаруженное нами негативное влияние СД 1 типа на моторную кору головного мозга старых крыс, сопровождающееся увеличением удельного количества гиперхромных и гиперхромно-сморщенных нейронов, уменьшением площади перикарионов, ядра и ядерно-цитоплазматического индекса, свидетельствует о формировании глубоких метаболических нарушений в коре головного мозга, которые, в первую очередь, могут быть обусловлены длительной гипергликемией. Данные морфометрического исследования внутреннего пирамидного слоя моторной коры свидетельствуют о наличии атрофических изменений у диабетических крыс, которые

выражаются в уменьшение площади перикарионов нейронов и их ядер.

Влияние производных ГАМК способствует снижению степени повреждения и атрофических изменений в нейронах моторной коры головного мозга. Аминалон, мефаргин и сукцикард в монотерапии проявляли нейропротекторные свойства, что может служить новой терапевтической стратегией для пациентов с диабетической энцефалопатией и полинейропатией. Наиболее выраженные нейропротективные изменения обнаружены у животных, страдавших сахарным диабетом 1 типа и получавших фармакокоррекцию сукцикардом, наименее выраженные – в группе с применением аминалона.

Список источников / References

1. Брыксина З.Г., Ковалев В.В. Организация поведения и развитие моторной коры. *Акмеология*. 2016;4:255–7. Bryskina ZG, Kovalev VV. Organization of behavior and development of the motor cortex. *Acmeology*. 2016;4:255–7 (in Russ).
2. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Строение и развитие коры головного мозга крысы. Гродно: ГрГМУ; 2019. Zimatkin SM, Bon' EI. Stroenie i razvitie kory golovnogogo mozga krysy. Grodno: GrGMU; 2019 (in Russ).
3. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет*. doi: 2019;9:40–4. 10.21518/2079-701x-2019-9-40-44 Kotova OV, Akarachkova ES, Belyaev AA. Neurological complications of diabetes mellitus. *Medical Council*. 2019 Jun 12;9(40–4) (in Russ). doi: 10.21518/2079-701x-2019-9-40-44
4. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Ермак Е.Е., Тонких О.С. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):42–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46 Matveeva MV, Samoilova YG, Zhukova NG, Tolmachev IV, Ermak EE, Tonkih OS. Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus. *Nevrologiâ, nejropsihiatriâ, psihosomatika*. 2020 Jun 25;12(3):42–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46
5. Михайличенко Т.Е. Морфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(7):506–17. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750 Mikhailichenko TE. Morphological changes in the brain in diabetic encephalopathy. *International Journal of Endocrinology*. 2017;13(7):506–17 (in Russ). doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750
6. Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Суворин К.В., Тюренков И.Н. Влияние производного гамк сукцикарда на углеводный и липидный обмены потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в ближайшие и отдаленные периоды онтогенеза. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):325–35. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-325-335 Muziko EA, Perfilova VN, Nesterova AA, Suvorin KV, Tyurenkov IN. Effect of the Gaba Derivative Succicard on the Lipid and Carbohydrate Metabolism in the Offspring of Rats With Experimental Preeclampsia in Early and Late Ontogeny. *Pharmacy and pharmacology*. 2020;8(5):325–35 (in Russ). doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-325-335
7. Петров В.И., Тюренков И.Н., Бородин Л.Е. Влияние глутимета и мефаргина на физическую работоспособность и сенсомоторную функцию крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;4:398–401. doi: 10.14300/mnnc.2022.17093 Petrov VI, Tyurenkov IN, Borodina LE. The predictors of central nervous system damage in newborns with asphyxia. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022 Jan 1;17(4):398–401 (in Russ). doi: 10.14300/mnnc.2022.17093
8. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 4(8):218–30. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230 Solovyova AP, Goryachev DV, Arkhipov VV. Criteria for Assessment of Cognitive Impairment in Clinical Trials. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018 Dec 20;8(4):218–30 (in Russ). doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230
9. Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2013;7-2(85):29–35. Strokov IA, Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabetic encephalopathy. *State of the Art. Doctor.Ru*. 2013;7-2(85):29–35 (in Russ).
10. Темирова Е.А., Демидчук А.С., Чайковский Ю.Б. Морфологические изменения коры головного мозга у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании антиоксидантных лекарственных средств. *Рецепт*. 2018; 6 (21): 9–14. Temirova E.A., Demidchuk A.S., Tchaikovsky Yu.B. Morphological Changes in the Cerebral Cortex of Rats With Experimental Diabetes Under the Conditions of use Antioxidant Medicines. *Recipe*. 2018; 6 (21): 9-14 (in Russ).
11. Balkau B. The DECODE study. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Diabetes Metab*. 2000 Sep;26(4):282–6.
12. Muramatsu K, Ikutomo M, Tamaki T, Shimo S, Niwa M. Effect of streptozotocin-induced diabetes on motor representations in the motor cortex and corticospinal tract in rats. *Brain Research*. 2018 Feb;16(8):115–26. doi: 16.1015.0014-4886(85)6318
13. Pamidi N, Nayak BS, Mohandas KG, Rao SV, N. Venu Madhav. Environmental enrichment exposure restrains the neuronal damage induced by diabetes and stress in the motor cortex of rat brain. *Bratislavské lekárske listy*. 2014 Jan 1;115(04):197–202. doi: 10.4149/bl_2014_042
14. Van Gool WA, Pronker HF, Mirmiran M, Uylings HBM. Effect of housing in an enriched environ-

ment on the size of the cerebral cortex in young and old rats. *Experimental Neurology*. 1987

Apr;96(1):225–32. doi: 10.1016/0014-4886(87)90185-3

Информация об авторах

✉ Смирнов Алексей Владимирович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, пл. Павших Борцов, 1, Волгоград, 400066, Россия; alexeysmirnov.volgsmu@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

SPIN 8931-7823

Бисинбекова Айслу Ильнуровна – ассистент кафедры патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, aandmo8@mail.ru

SPIN 1387-7135

Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета; fibfuv@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

SPIN 6195-6378

Бакулин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета; mbfdoc@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

SPIN 3339-7228

Information about the authors

✉ Aleksei V. Smirnov – Doct. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pathologic Anatomy of Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400066, Russia;

alexeysmirnov.volgsmu@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

SPIN 8931-7823

Aislu I. Bisinbekova – assistant of the Department of Pathologic Anatomy of Volgograd State Medical University;

aandmo8@mail.ru

SPIN 1387-7135

Ivan N. Tyurenkov – corresponding member of RAS, Doct. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pharmacology and biopharmacy of FDI of Volgograd State Medical University; fibfuv@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

SPIN 6195-6378

Dmitrii A. Bakulin – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology and bioinformatics of Volgograd State Medical University;

mbfdoc@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

SPIN 3339-7228

Статья поступила в редакцию 17.01.2024; одобрена после рецензирования 16.06.2024; принята к публикации 28.06.2024.
Submitted 17.01.2024; Revised 16.06.2024; Accepted 28.06.2024.