

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.813.1:615.874.25:599.323.4

Н. М. Парамонова, О. В. Чистякова, И. Б. Сухов, К. В. Деркач, А. О. Шпаков

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕОКОРТЕКСА КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТОЙ

Лаборатория молекулярной эндокринологии и нейрохимии (зав. — д-р биол. наук А. О. Шпаков), ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Цель — изучение особенностей нейрональной и глиальной реакции на хроническую гипергликемию и инсулиновую резистентность в неокортексе крыс с метаболическим синдромом (МС), индуцированным высококалорийной диетой.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар (20 особей). С использованием электронной микроскопии исследована ультраструктура I–VI слоев сенсомоторной коры крыс с МС, вызванным высококалорийной диетой продолжительностью 15 нед. Проводили изучение нейронов и глиоцитов, а также подсчитывали число межнейронных, нейро-глиальных и нейро-вазальных контактов.

Результаты. При МС отмечено снижение относительного содержания нормохромных нейронов на 13%, а также увеличение апоптотически измененных нейронов в 5 раз, межнейронных контактов — в 1,5 раза, нейро-вазальных контактов — в 2,3 раза по сравнению с контролем. У крыс с МС увеличивалось число контактов нормохромных нейронов с гиперхромными нейронами и с гиперхромной глией, наблюдались полиморфные структурные изменения миелиновых оболочек.

Выводы. У крыс с метаболическим синдромом, развившимся в результате длительной высококалорийной диеты, наблюдались неблагоприятные ультраструктурные изменения нейронов и глиоцитов, а также межнейронных, нейро-глиальных и нейро-вазальных контактов в сенсомоторной коре неокортекса крыс. Предполагается, что эти изменения происходят вследствие ангиопатической гипоксии в условиях системной инсулиновой резистентности и гипергликемии.

Ключевые слова: *нейрон, глия, миелин, крыса, метаболический синдром, гипергликемия*

Метаболический синдром (МС) — симптомокомплекс, для которого характерны нарушения обменных и гормональных процессов, вызванные системной инсулиновой резистентностью. Негативное влияние МС на функции мозга во многом обусловлено нарастанием окислительного стресса [4, 7], в условиях которого снижается функциональная активность ЦНС и развиваются ряд нейродегенеративных расстройств [6, 11]. Исследование ранних этапов повреждения неокортекса в условиях МС на ультраструктурном уровне исключительно важно для своевременной компенсации и предупреждения патологических состояний, приводящих к гипоксии корковых формаций мозга и развитию когнитивных нарушений.

Наиболее адекватным подходом для создания экспериментальной модели МС является длительное содержание грызунов на диете, обогащенной насыщенными жирами и легкими углеводами. У крыс, получавших высокоуглеводную/высокожировую диету (ВУ/ВЖ-Д), развиваются метаболические нарушения, соответствующие основным критериям МС у человека — повышение удельной массы жировой ткани, гипергликемия,

инсулиновая резистентность, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе [1, 9].

Цель исследования — изучение особенностей нейрональной и глиальной реакции на хроническую гипергликемию и инсулиновую резистентность в неокортексе крыс с МС, индуцированным высококалорийной диетой.

Материал и методы. Эксперименты проводили в соответствии с правилами, утвержденными этическим комитетом ИЭФБ РАН (30.12.2015 г.) и согласно правилам и требованиям Директивы Европейского парламента (1986 г.). Для создания модели МС использовали крыс-самцов линии Вистар (20 особей). На 26-е сутки после рождения крысят рандомизировали на 2 группы: контрольную (Кгр, n=10), получавшую экструдированный сухой комбикорм П-120 (ООО «Лабораторкорм»), и с МС (МСгр, n=10), получавшую ВУ/ВЖ-Д, которая в дополнение к стандартному рациону включала 30% раствор сахарозы (вместо питьевой воды). В качестве источника насыщенных жиров использовали маргарин (5–7 г на крысу в сутки).

Уровень глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены крыс, определяли с помощью тест-полосок «One Touch Ultra» (США). Уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и его комплексов с липопротеидами низкой (Х-ЛПНП) и высокой (Х-ЛПВП) плотности определяли с помощью наборов фирмы «Olvex Diagnosticum» (Россия). За 2 сут до окончания эксперимента для оценки чувствительности к глюкозе проводили глюкозотолерантный тест, для чего

Сведения об авторах:

Парамонова Наталья Михайловна (e-mail: natapa@bk.ru), *Чистякова Оксана Викторовна*, *Сухов Иван Борисович*, *Деркач Кира Викторовна*, *Шпаков Александр Олегович*, лаборатория молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

крысам внутрибрюшинно вводили раствор глюкозы (2 г/кг) и в течение 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови. Определяли значение AUC_{0-120} — площадь под кривой «концентрация глюкозы (мМ) — время (мин)», от 0 до 120 мин. В возрасте 130 сут после 15 нед ВУ/ВЖ-Д животных выводили из эксперимента.

Крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг), затем транскардиально перфузировали фиксирующей смесью, состоящей из 0,5% глутаральдегида и 4% параформальдегида при 4 °С. Кусочки мозга, иссеченные из сенсомоторного отдела неокортекса, дополнительно фиксировали в охлажденном 1% растворе тетраоксида осмия. После дегидратации образцы заключали в смесь аралдитов. Фронтальные ультратонкие срезы толщиной 50–60 нм получали с помощью ультратома «LKB-III» (Швеция). Для исследования и фотосъемки использовали трансмиссионный электронный микроскоп «FEI Tecnai G2 Spirit BioTWIN» (Нидерланды) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Проводили ультраструктурный анализ нейронов и глиоцитов (астроцитов и олигодендроцитов), а также подсчитывали число межнейронных, нейроглиальных и прямых нейро-вазальных контактов на 1 $\mu\text{м}^2$.

Полученные количественные данные обрабатывали с помощью программы «Microsoft Office Excel 2007» (настройка «AtteStat 12.5») и программы «GraphPad Prism 7 software» (GraphPad Software, LaJolla, США). Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для метаболических показателей и средней величины и стандартной ошибки ($M \pm SEM$) для показателей ультраструктурных изменений. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Д'Агостино—Пирсона и Шапиро—Уилка. Для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением использовали двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента. Данные, не удовлетворяющие критериям нормального распределения и не прошедшие тест на равенство дисперсий, обрабатывали с применением непараметрических методов с использованием *U*-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования. Крысы с МС имели значимые отличия по сравнению с контролем: большую массу тела (397 ± 25 против 315 ± 17 г в контроле), большее количество абдоминального жира ($9,8 \pm 2,2$ против $4,2 \pm 1,2$ г), умеренную гипергликемию с концентрацией глюкозы $5,2 \pm 0,5$ против $3,4 \pm 0,4$ мМ, повышенный уровень ТГ ($1,52 \pm 0,30$ против $0,96 \pm 0,15$ мМ), ОХ ($5,67 \pm 0,49$ против $4,07 \pm 0,35$ мМ), атерогенного Х-ЛПНП ($2,90 \pm 0,35$ против $1,27 \pm 0,16$ мМ). Содержание Х-ЛПВП в экспериментальной и контрольной группах оставалось одинаковым. С помощью глюкозотолерантного теста показано, что уровень глюкозы через 120 мин после нагрузки и значение AUC_{0-120} у МСГр были значимо выше, чем у Кгр ($7,7 \pm 0,7$ против $4,0 \pm 0,5$ мМ, 1312 ± 127 против 887 ± 76 усл. ед.).

Анализ ультраструктурных особенностей сенсомоторной коры у Кгр и МСГр позволил выделить четыре типа нейронов, различающихся

по состоянию цито- и кариоплазмы, а также степени сохранности мембранных компонентов.

Нормохромные нейроны (НрХрН) (рис. 1, а, б, д; 2, а) имели светлую цитоплазму и ядра овальной формы с преобладанием эухроматина.

В цитоплазме идентифицировались комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, митохондрии, рибосомы и полирибосомы, а также гранулы липофусцина и элементы цитоскелета. Умеренно гиперхромные нейроны (УмГрХрН) представляли собой реактивно измененные клетки с признаками гипертрофии по количеству органелл и плотности цитоплазмы. Дегенеративные гиперхромные нейроны (ГрХрН) имели электронноплотные ядро и цитоплазму с плохо различимой границей между ними. Цитоплазма была вакуолизирована, что связано с набуханием цистерн эндоплазматической сети, аппарата Гольджи и митохондрий (см. рис. 1, б, г). Специфичными морфологическими признаками нейронов в состоянии апоптоза (АпН) было характерное изменение формы нервной клетки, конденсация хроматина, с образованием гетерохроматиновых структур, гомогенно распределенных по всей кариоплазме (см. рис. 1, в).

Относительное содержание НрХрН среди одиночных нейронов неокортекса крыс МСГр снижалась на 13% по сравнению с Кгр. При этом доля НрХрН в общей популяции нейронов имела тенденцию к снижению (табл. 1).

У крыс МСГр доля УмГрХрН и ГрХрН среди одиночных, а также их доля в общей популяции нейронов имели тенденцию к увеличению. Доля АпН в общей популяции одиночных нейронов при МС увеличивалась в 5 раз. Общее число межнейронных пар при МС по сравнению с контролем возрастало в 1,5 раза (83 ± 16 против 55 ± 10). Число прямых нейро-вазальных контактов у крыс МСГр возрастало в 2,3 раза ($57,2 \pm 14$ против $25,5 \pm 4$) (см. рис. 1, д). При этом доля УмГрХрН, контактирующих с базальной мембраной, увеличивалась в 4,5 раза, ГрХрН — в 2,2 раза, тогда как доля НрХрН уменьшалась в 2 раза (табл. 2).

На электронограммах неокортекса крыс выявлены достаточно крупные астроциты и олигодендроциты. Для астроцитов была характерна неправильная форма, ее контур соответствовал элементам в окружающем нейропиле (см. рис. 2, а). Астроциты имели крупные ядра, как правило, с тонким краем гетерохроматина у ядерной оболочки. В обширной бледной цитоплазме часто наблюдали темные гетерогенные включения. Многочисленные отростки астроцитов располагались рядом с нейронами и формировали расширения, почти полностью покрывающие внутрикор-

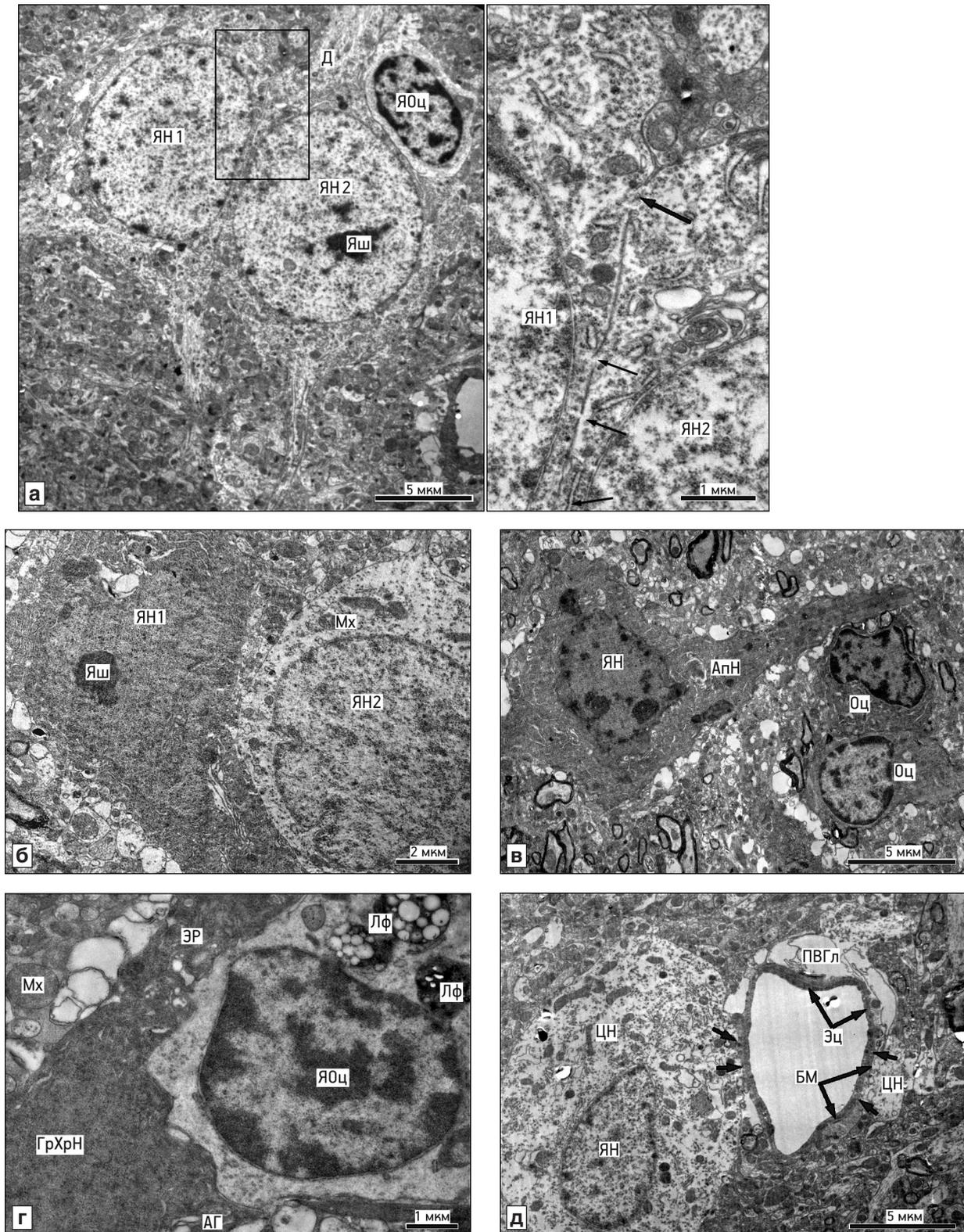


Рис. 1. Межнейронные, нейро-глиальные и нейро-вазальные контакты в неокортексе крыс с метаболическим синдромом.

а: слева — комплекс из пары нормохромных нейронов и олигодендрокита; справа — зона контакта между нормохромными нейронами. Стрелки — синцитиальные перфорации; б — нормохромный и гиперхромный нейроны; в — нейрон с признаками апоптоза и два олигодендрокита, верхний — с признаками апоптоза; г — контакт между гиперхромным нейроном и олигодендрокитом, содержащим включения липофусцина; д — нормохромный нейрон. Короткие стрелки — нейро-вазальный контакт, умеренный отек периваскулярной глии.

АпН — нейрон с признаками апоптоза; АГ — аппарат Гольджи; БМ — базальная мембрана; ГрХрН — гиперхромный нейрон; Д — дендрит; ЛФ — липофусцин; Мх — митохондрия; Оц — олигодендрокит; ПВГл — периваскулярная глиа; ЦН — цитоплазма нейрона; Эр — эндоплазматическая сеть; Эц — эндотелиоцит; ЯН — ядро нейрона; ЯОц — ядро олигодендрокита; Яш — ядрышко. Здесь и на рис. 2: электронные микрофотографии. Ув.: а (слева) — 2550; а (справа), б — 6000; в, д — 4200; г — 9900

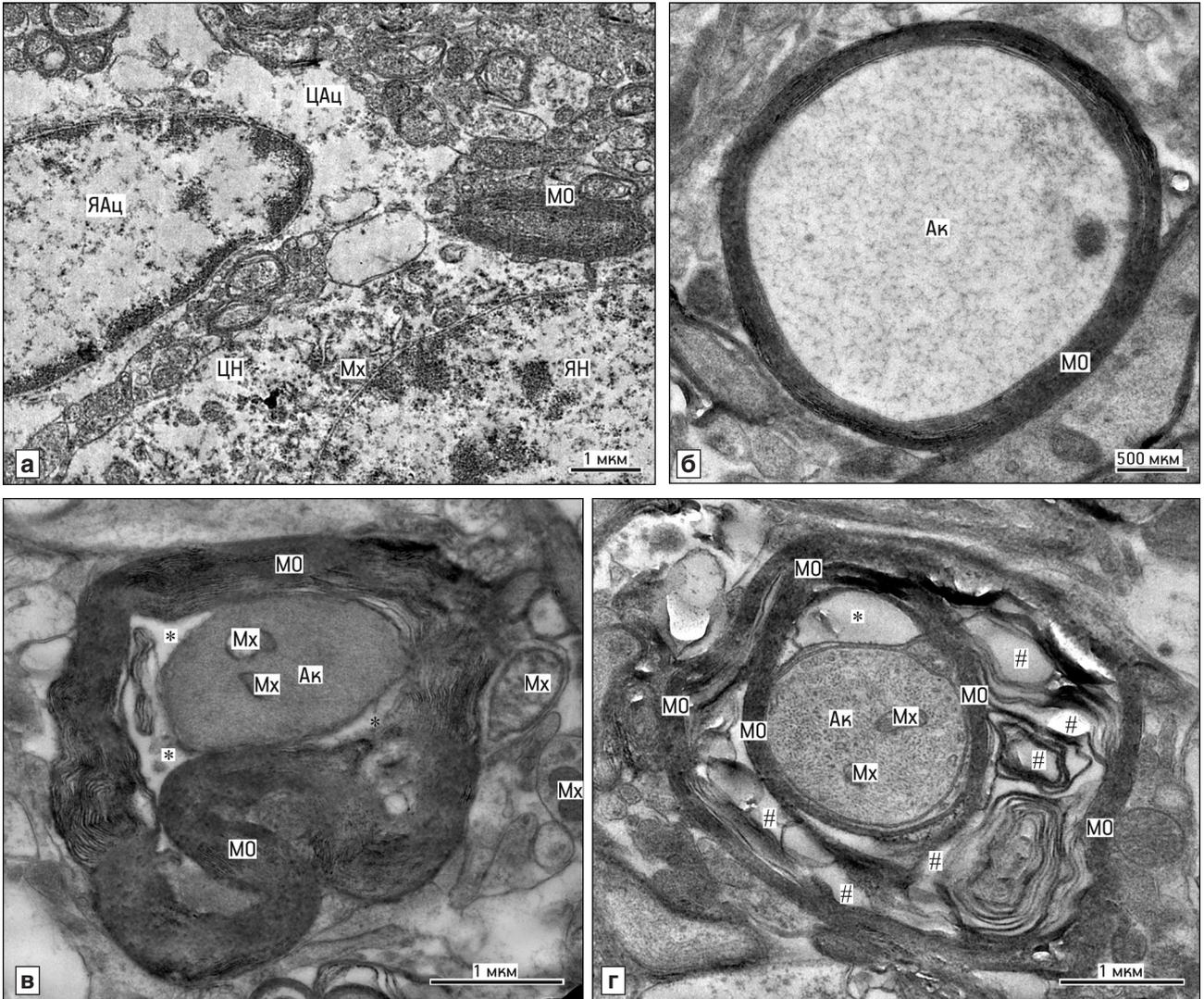


Рис. 2. Состояние миелиновых волокон неокортекса крыс с метаболическим синдромом.

а — миелиновое волокно между астроцитом и нормохромным нейроном; б — миелиновая оболочка нормального строения соответствует периметру аксона; в — гипертрофированная миелиновая оболочка формирует изгибы, впячиваясь в осевой цилиндр, констрикция аксона сопровождается отеком периаксонального пространства (*); г — расслоение ламелл миелина с образованием множества полостей (#). Ак — аксон; МО — миелиновая оболочка; Мх — митохондрия; ЦАц — цитоплазма астроцита; ЦН — цитоплазма нейрона; ЯАц — ядро астроцита; ЯН — ядро нейрона. Ув.: а — 9900; б — 20 500; в — 6500; г — 16 500

ковые капилляры. У крыс с МС часто наблюдали отек периваскулярной глии (см. рис. 1, д).

Олигодендроциты характеризовались меньшим, чем у астроцитов размером тела овальной

формы с характерной темноокрашенной цитоплазмой. В ядре гетерохроматин сгруппирован вблизи ядерной оболочки. У крыс МСгр в олигодендроцитах часто развивались деструктив-

Таблица 1

Состав нейронов в неокортексе контрольных и МС-крыс (M±SEM)

Типы нейронов	Доля нейронов (%) от общего числа одиночных нейронов		Доля нейронов (%) от общего числа нейронов во всей популяции	
	Контрольная группа	Крысы с метаболическим синдромом	Контрольная группа	Крысы с метаболическим синдромом
Нормохромные нейроны	58,8±3,0	45,1±5,6*	62,1±3,0	50,9±5,1
Умеренно гиперхромные нейроны	21,6±2,1	29,7±4,2	16,7±1,6	22,6±3,0
Дегенеративные гиперхромные нейроны	19,5±2,9	24,6±2,8	21,1±2,8	26,07±2,9
Нейроны в состоянии апоптоза	0,11±0,05	0,55±0,12 *	0,08±0,03	0,39±0,08*

* Здесь и в табл. 2: различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой при p<0,05.

Таблица 2

Относительное содержание межнейронных, нейро-глиальных и нейро-вазальных контактов в неокортексе контрольных крыс и с метаболическим синдромом (M±SEM)

Типы контактов	Контрольная группа	Крысы с метаболическим синдромом
<i>Межнейронные контакты</i>		
Между нормохромными нейронами	52,7±5,6	60,0±6,7
Между нормохромными и гиперхромными нейронами	36,3±2,8	25,9±4,0
Между гиперхромными нейронами	10,9±5,7	14,0±5,1
<i>Нейро-глиальные контакты</i>		
Между нормохромными нейронами и нормохромными глиоцитами	57,2±7,1	51,5±9,6
Между гиперхромными нейронами и нормохромными глиоцитами	29,7±7,7	23,9±6,9
Между нормохромными нейронами и гиперхромными глиоцитами	8,3±1,8	15,0±3,3*
Между гиперхромными нейронами и гиперхромными глиоцитами	4,8±1,2	9,9±4,1*
<i>Нейро-вазальные контакты</i>		
Между нормохромными нейронами и БМ кровеносных сосудов	78,9±11,1	39,1±5,4*
Между умеренно гиперхромными нейронами и БМ кровеносных сосудов	6,4±2,4	29,1±12,4*
Между гиперхромными нейронами и БМ кровеносных сосудов	14,7±4,6	31,7±9,7*

Примечание. За 100% принято общее число контактов определенного типа.

ные изменения, в частности, скопления в цитоплазме продуктов метаболизма, липофусцина (см. рис. 1, г). Были выявлены олигодендроциты с апоптотическими изменениями ядра — конденсацией гетерохроматина по всей кариоплазме (см. рис. 1, в). С помощью уплощенных концов своих отростков олигодендроциты спирально окружали аксоны нейронов, образуя компактные липидно-белковые мембраны — миелиновые оболочки (МО) (см. рис. 2, а), структурные изменения которых у крыс МСгр имели полиморфный характер (см. рис. 2, в, г). Распространенной формой нарушений являлось расщепление МО разной степени выраженности. В легких случаях оно затрагивало 1–2 смежные ламеллы миелина. В случаях расщепления несколько рядов ламелл, в образующихся «карманах» происходило обширное расширение межламеллярного пространства. Патологическое разрастание миелина приводило к выпячиваниям и инвагинациям оболочки. Выявляли участки с полной деструкцией МО, с гомогенным и зернистым распадом ее мембран (см. рис. 2, в).

Наряду с качественными морфофункциональными особенностями глиоцитов, в неокортексе крыс МСгр имели место количественные изменения нейро-глиальных контактов по сравнению с контролем. В контрольной и экспериментальной группах олигодендроциты располагались по соседству с телами нейронов, в результате чего плазматические мембраны клеток-спутников контактировали друг с другом (см. рис. 1, а, г). В целом при МС по сравнению с контролем

число нейро-глиальных пар не менялось (67,2±9,0 против 60,5±5,0), но значительно возросло число контактов между НрХрН и ГрХрГ (в 1,6 раза), а также между ГрХрН и ГрХрГ (в 2 раза) (см. табл. 2).

Обсуждение полученных данных. У крыс, длительное время находящихся на ВУ/ВЖ-Д, развиваются все основные признаки МС, включая умеренную гипергликемию, дислипидемию, инсулиновую резистентность, что негативно отражается на функционировании ЦНС. Проведенные ультраструктурные исследования сенсомоторной коры крыс МСгр это в полной мере подтверждают.

Хроническая гипергликемия в сочетании с инсулиновой резистентностью приводят к гиперосмолярности и дегидратации клеток, что нарушает их функциональную активность и выживаемость [12]. При повышении доли УмГрХрН и ГрХрН с необратимой дегенерацией доля НрХрН в общей популяции нейронов неокортекса крыс МСгр значительно снижается. Наши данные, в целом, согласуются с результатами других авторов [3], которые показали, что при фруктозо-индуцированном МС изменения клеточного состава неокортекса носят деструктивно-дегенеративный характер. Можно полагать, что снижение доли НрХрН, показанное в работе [3], обусловлено более продолжительным развитием МС и, как следствие, более выраженными метаболическими и функциональными нарушениями.

Другим механизмом негативного влияния гипергликемии является изменение активности эндотелиальной NO-синтазы, катализирующей образование оксида азота [10]. В эндотелии сосудов, а также в глиальных клетках и нейронах NO влияет на активность апоптотических процессов, функциональное состояние внеклеточного матрикса, систему антиоксидантной защиты [2]. Таким образом, недостаточность продукции NO может быть одной из причин выявленного нами значительного (в 5 раз) нарастания числа АпН у крыс МСгр.

Интерес к нейроглии значительно возрос после того, как была доказана важность нейро-глиальных взаимодействий в регуляции пре- и постнатального нейрогенеза, обеспечении нейрональной трофики и пластичности, межнейронной интеграции и синаптической передачи [13]. Анализ полученных нами ультраструктурных данных показал, что глия в неокортексе крыс восприимчива к повреждающему действию инсулиновой резистентности в условиях МС, что выражается в нарастании числа дегенеративно измененных глиоцитов и в нарушениях структуры миелина. Ранее локальные повреждения структуры миелина были выявлены при ультраструктурном исследовании гиппокампа у крыс линии Zucker, широко используемых как модель хронического диабета 2-го типа [8].

Обнаруженное у крыс МСгр уменьшение доли НрХрН от общего числа одиночных нейронов в сочетании с увеличением нейро-вазальных контактов и участием в них нейронов с деструктивными изменениями (УмГрХрН и ГрХрН) может свидетельствовать об общем гипоксическом статусе неокортекса у крыс с МС. Увеличение числа нейро-вазальных контактов свидетельствует о возрастании потребности нейронов в питательных веществах и кислороде, что особенно важно для УмГрХрН, имеющих высокую метаболическую активность. В условиях гипергликемии гематоэнцефалический барьер нарушается из-за повреждения эндотелия кровеносных сосудов. При этом возникает недостаток полноценного обмена между кровью и клетками глии, что негативно отражается на состоянии близлежащих нейронов [5]. Образующиеся в этих условиях нейро-вазальные контакты будут вызывать дальнейшее повреждение нейронов, способствуя переходу деструктивных изменений в дегенеративные и переводя УмГрХрН в ГрХрН. В итоге компенсаторная реакция на гипоксию, умеренную на начальных стадиях МС, со временем усиливает процессы нейродегенерации и способствует развитию цереброваскулярных осложнений при МС.

Адаптивные изменения числа нейро-глиальных пар, компенсаторная стимуляция нейро-вазальных контактов и реактивная гиперактивация энергетического обмена в нейронах при МС являются факторами, ускоряющими деструктивные процессы в неокортексе.

Таким образом, обнаруженные нами особенности межклеточных контактов на фоне реактивных и патологических изменений нейронов и макроглии в неокортексе крыс с МС можно трактовать как компенсаторные и адаптивные механизмы мозга в условиях хронической ангиопатической гипоксии, индуцированной гипергликемией и инсулиновой резистентностью.

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзаданию Министерства науки и высшего образования РФ (№ АААА-А18-118012290427). Электронный микроскоп предоставлен ЦКП ИЭФБ РАН.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. О. Ш., Н. М. П.

Сбор и обработка материала: Н. М. П., И. Б. С., К. В. Д., О. В. Ч.

Статистическая обработка данных: И. Б. С., К. В. Д.

Анализ и интерпретация данных: Н. М. П., О. В. Ч., И. Б. С., К. В. Д., А. О. Ш.

Написание текста: О. В. Ч., Н. М. П., А. О. Ш.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деркач К. В., Бондарева В. М., Трашков А. П., Чистякова О. В., Верлов Н. А., Шпаков А. О. Метаболические и гормональные показатели у крыс с пролонгированной моделью метаболического синдрома, индуцированной высокоуглеводной и высокожировой диетой // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30, № 1. С. 31–38 [Derkach K. V., Bondareva V. M., Trashkov A. P., Chistyakova O. V., Verlov N. A., Shpakov A. O. Metabolic and hormonal indices in rats with prolonged model of metabolic syndrome induced by high-carbohydrate and high-fat diet // Uspekhi gerontologii. 2017. Vol. 30, № 1. P. 31–38. In Russ.].
2. Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Метельская В. А. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2010. Т. 9, № 8. С. 63–68 [Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Metelskaya V. A. Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2010. Vol. 9, № 8. P. 63–68. In Russ.].
3. Мархонь Н. А., Мамчур В. И., Жилиук В. И., Петрук Н. С. Морфологический анализ влияния резвератрола на состояние нейронов и глии в неокортексе крыс с метаболическим синдромом // Морфология. 2015. Т. 9, № 2. С. 42–48 [Markhon' N. A., Mamchur V. I., Zhilyuk V. I., Petruk N. S. Morphological analysis of resveratrol influence on the state of neurons and glial cells in the neocortex in rats with metabolic syndrome // Morphologiya. 2015. Vol. 9, № 2. P. 42–48. In Russ.].
4. Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением // Росс. физи-

- ол. журн. им. И. М. Сеченова. 2018. Т. 104, № 2. С. 138–155 [Chistyakova O. V., Sukhov I. B., Shpakov A. O. Metabolic syndrome: relationship between oxidative stress and chronic inflammation // Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova. 2018. Vol. 104, № 2. P. 138–155. In Russ.].
5. Bogush M., Nathan A., Heldt N.A., Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: unrecognized effects on brain and cognition // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2017. Vol. 12, № 4. P. 593–601. doi: 10.1007/s11481-017-9752-7
 6. Del Zoppo G.J. The neurovascular unit in the setting of stroke // *J. Intern. Med.* 2010. Vol. 267, № 2. P. 156–171. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02199.x
 7. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A. Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 16, № 1. P. 378–400. doi: 10.3390/ijms16010378
 8. Nam S.M., Yoo D.Y., Kwon H.J., Kim J.W., Jung H.Y., Kim D.W., Han H.J., Won M.H., Seong J.K., Hwang I.K., Yoon Y.S. Proteomic approach to detect changes in hippocampal protein levels in an animal model of type 2 diabetes // *Neurochem. Int.* 2017. Vol. 108. P. 246–253. doi: 10.1016/j.neuint.2017.04.011
 9. Obadia N., Lessa M.A., Daliry A., Silveiras R.R., Gomes F., Tibiriçá E., Estato V. Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury // *BMC Neurosci.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 67. doi: 10.1186/s12868-017-0384-x
 10. Peterson E.C., Wang Z., Britz G. Regulation of cerebral blood flow // *Int. J. Vasc. Med.* 2011. Vol. 2011. P. 823525. doi: 10.1155/2011/823525
 11. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways // *Nat. Neurosci.* 2016. Vol. 19, № 6. P. 771–783. doi: 10.1038/nn.4288
 12. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9, № 1. P. 36–45. doi: 10.1038/nrn2294
 13. Zhang Y., Reichel J.M., Han C., Zuniga-Hertz J.P., Cai D. Astrocytic process plasticity and IKK β /NF- κ B in central control of blood glucose, blood pressure, and body weight // *Cell Metab.* 2017. Vol. 25, № 5. P. 1091–1102.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.002

Поступила в редакцию 28.09.2018
Получена после доработки 27.03.2019

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE NEOCORTEX OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME INDUCED BY A HIGH-CALORIE DIET

N. M. Paramonova, O. V. Chistyakova, I. B. Sukhov, K. V. Derkach, A. O. Shpakov

Objective — to study the features of neocortex neuronal and glial reaction to chronic hyperglycemia and insulin resistance in rats with the metabolic syndrome (MS) induced by a high calorie diet.

Material and methods. The study was performed on male Wistar rats (20 animals). The ultrastructure of I–VI layers of sensorimotor cortex of rats with MS induced by a 15 weeks high-calorie diet was studied by means of electron microscopy.

The ultrastructural analysis of neurons and glial cells was carried out and the number of the neuron-neuron, neuron-glia and neuro-vascular contacts was counted.

Results. In case of MS, a 13% decrease in the proportion of normochromic neurons and a 5-fold increase in the proportion of apoptotic neurons were shown; the number of neuron-neuron contacts increased 1,5 times and the number of the neuro-vascular contacts increased 2,3 times compared with the control. The number of contacts of normochromic neurons with both hyperchromic neurons and hyperchromic glia increased in MS-rats, and polymorphic structural changes in the myelin sheaths were observed.

Conclusions. In rats with metabolic syndrome induced by a high-calorie diet, the adverse ultrastructural changes in neurons and glial cells, and in neuron-neuron, neuron-glia and neuro-vascular contacts in the rat sensorimotor cortex were observed. It is assumed that these changes occur due to angiopathic hypoxia in conditions of systemic insulin resistance and hyperglycemia.

Key words: *neuron, glia, myelin, rat, metabolic syndrome, hyperglycemia*

Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44 Toreza av., St. Petersburg 194223