

© Коллектив авторов, 2016

УДК 611.813.3.018:616.8-008.615:599.323.4

*А.В.Смирнов^{1,3}, Н.В.Григорьева¹, М.Р.Экова¹, М.В.Шмидт^{1,3},
Д.С.Медников¹, И.Н.Тюренков², Д.В.Куркин², Е.В.Волотова²*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ СЕРИНОВОЙ РАЦЕМАЗЫ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ СТРЕССОРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

¹ Кафедра патологической анатомии (зав. — проф. А.В.Смирнов), ² кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей (зав. — чл.-кор. РАН И.Н.Тюренков), Волгоградский государственный медицинский университет; ³ лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза (зав. — проф. А.В.Смирнов), Волгоградский медицинский научный центр

Исследованы структурные изменения в вентральном отделе гиппокампа и особенности экспрессии сериновой рацемазы у 12- и 24-месячных крыс при комбинированном стрессорном воздействии. Были сформированы 4 группы по 10 животных в каждой: 1-я группа — контрольные крысы в возрасте 12 мес; 2-я группа — контрольные крысы в возрасте 24 мес; 3-я группа — крысы в возрасте 12 мес, подвергавшиеся ежедневно в течение 7 сут 30-минутному стрессированию; 4-я группа — крысы, подвергшиеся стрессорному воздействию в возрасте 24 мес. Стрессирование проводили в специальной установке, представляющей собой 6 изолированных отсеков одинакового объема и позволяющей производить комбинирование нескольких стрессорных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация). У подопытных животных в вентральных отделах гиппокампа были отмечены увеличение удельного количества сморщенных гиперхромных нейронов в поле СА3, уменьшение плотности расположения нейронов, переецеллюлярный отёк, вакуолизация цитоплазмы, снижение экспрессии сериновой рацемазы в нейроне радиального слоя полей СА1 и СА3. У стрессированных животных были обнаружены изменения в нейронах пирамидного слоя поля СА3, которые сочетались со снижением уровня экспрессии сериновой рацемазы в дендритах радиального слоя полей СА1 и СА3, что рассматривается как признак нарушения NMDA-рецепторно-опосредованной передачи нервных импульсов в гиппокампе.

Ключевые слова: гиппокамп, нейроны, сериновая рацемаза, старение, стресс, крыса

Неотъемлемой частью стресс-реакции является адаптация организма к воздействию различных неблагоприятных факторов, нарушающих гомеостаз [10]. Воздействие стрессорного фактора опосредованно влияет на нейроэндокринно-иммунные механизмы, а диапазон структурных изменений в головном мозгу может варьировать. На первом этапе стресс-реакции («реакция тревоги») при активации автономной нервной системы и выбросе катехоламинов и глюкокортикоидов (ГК) в результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы происходит взаимодействие стресс-реализующих и стресс-лимитирующих лимбических и гипоталамических структур головного мозга, которые координируют эмоциональные, когнитивные ней-

роэндокринные процессы и вегетативные входы, определяют величину и специфику поведенческих, нейрональных и гормональных реакций на стресс [3]. Повышение содержания ГК (кортикостерона у грызунов и кортизола в организме человека) сопровождается активацией мембранно-связанных рецепторов в головном мозгу и, в частности, в гиппокампе, что делает его к этому более уязвимым [10]. Известно, что повреждение нейронов гиппокампа может привести к нарушениям процессов обучения и памяти, связанным с вовлечением рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Для активации NMDA-рецептора необходимо связывание не только медиатора глутамата, но и его коагониста — D-серина, который образуется при участии сериновой рацемазы (СР)

Сведения об авторах:

Смирнов Алексей Владимирович (e-mail: alexey-smirnov@rambler.ru), Григорьева Наталья Владимировна (e-mail: ngrigorievavsmu@gmail.com), Экова Мария Рафаэлевна (e-mail: maria.ekova@mail.ru), Медников Дмитрий Сергеевич (e-mail: mednikov1988@gmail.com), кафедра патологической анатомии; Тюренков Иван Николаевич (e-mail: fibfuv@mail.ru), Куркин Денис Владимирович (e-mail: strannik986@mail.ru), Волотова Елена Владимировна (e-mail: evv.md.@yandex.ru), кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей, Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Шмидт Максим Вячеславович (e-mail: schmidtmed@mail.ru), лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза, Волгоградский медицинский научный центр, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

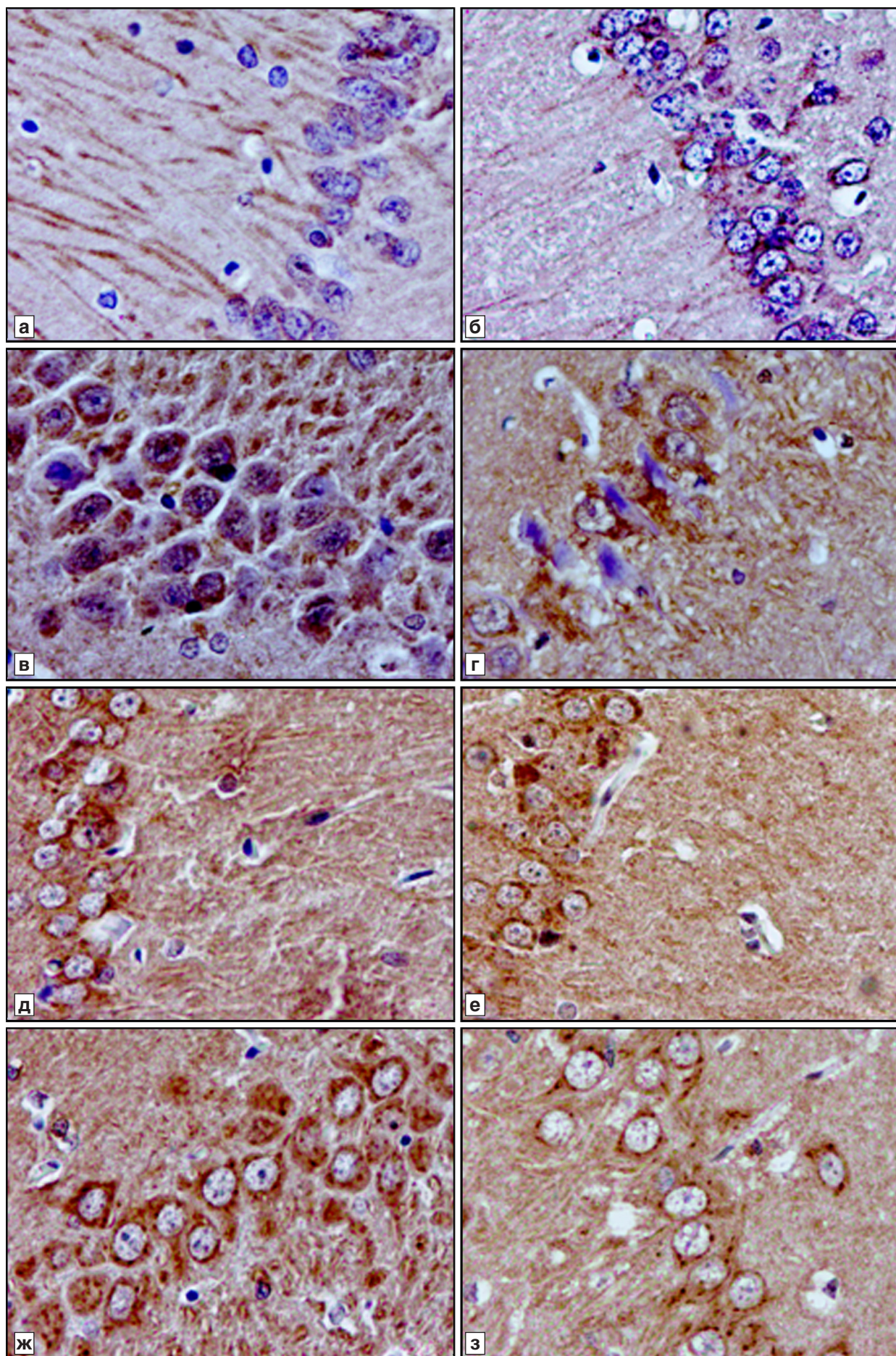
[6]. В процессе старения чрезмерная активация оксидативного стресса приводит к инактивации СР, что влияет на синтез D-серина в нейронах гиппокампа и на динамику изменений нейронной сети при физиологическом старении, лежащих в основе нарушений памяти [11]. Цель настоящего исследования — изучение структурных изменений полей СА1 и СА3 в вентральных отделах гиппокампа и особенностей экспрессии СР у 12- и 24-месячных крыс при комбинированном стрессорном воздействии.

Материал и методы. Работа выполнена на 40 нелинейных белых крысах-самцах в возрасте 12 и 24 мес (ФГПУ Питомник лабораторных животных «Рапполово») с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Были сформированы 4 группы по 10 животных в каждой. 1-я группа — контрольные крысы в возрасте 12 мес, 2-я группа — контрольные крысы в возрасте 24 мес, 3-я группа — крысы в возрасте 12 мес, подвергшиеся длительному неизбежному стрессированию в течение 7 сут (ежедневно по 30 мин) в специальной камере, состоящей из 6 изолированных отсеков, каждые 5 мин по стохастической схеме, таким образом, чтобы каждое последующее стрессирующее воздействие (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация) было для них непредсказуемым, 4-я группа — крысы, подвергшиеся стрессорному воздействию в возрасте 24 мес. Во время стрессирования животные в ячейки были иммобилизованы, а температура внутри камеры повышалась на 7–8 °С, что обусловлено теплоотдачей животных, источниками света и работающим мотором установки, что являлось дополнительным повреждающим воздействием. Эвтаназию животных проводили путем декапитирования. Головной мозг фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином — эозином, тионином по методу Ниссля. Степень повреждения нейронов в пирамидном слое полей СА1 и СА3 вентрального отдела гиппокампа оценивали по удельному количеству сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы. Экспрессию СР исследовали иммуногистохимическим методом по классической схеме с использованием полимерной системы (Thermo Scientific, Fremont, Канада). В качестве первичных антител использовали моноклональные мышиные антитела к СР (Santa Cruz, Biotechnology, Inc. Канада, США 1:50). В качестве хромогена был применен диаминобензидин. Уровень экспрессии СР оценивали путём определения удельного количества иммунопозитивных нейронов и относительной площади иммунопозитивного материала в полях СА1 и СА3 с использованием программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия), а также интенсивности окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 — иммунонегативная реакция; 1 — слабо выраженное окрашивание; 2 — умеренно выраженное окрашивание; 3 — максимально выраженное окрашивание). Микропрепараты исследовали с помощью микроскопа «Micros» (Австрия), фотодокументирование осуществляли камерой «Olympus» (Япония). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Обобщенные данные представляли в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 — 25-й процентиль, Q3 — 75-й процентиль. Различия

между группами оценивали по U-критерию Манна — Уитни и считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. При гистологическом исследовании вентральных отделов гиппокампа 12- и 24-месячных контрольных крыс в пирамидном слое поля СА3 было отмечено увеличение количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы, удельное количество которых составило 12,5 (9,8; 15,0) и 25,9 (15,7; 52,7)% соответственно ($P < 0,001$). При исследовании вентральных отделов гиппокампа 12- и 24-месячных крыс, подвергнутых стрессорному воздействию, наиболее выраженные изменения были отмечены в пирамидном слое поля СА3. При окраске по методу Ниссля в этом слое выявлялись нейроны с гиперхроматозом, хроматолизом и кариопикнозом. Удельное количество сморщенных гиперхромных нейронов в группе 12-месячных стрессированных крыс составило 32,7 (15,7; 56,9)%, что было выше контрольных значений на 20,2% ($P < 0,001$). Значимых различий удельного количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы у 24-месячных контрольных и стрессированных животных обнаружено не было. Данный параметр в группе контрольных старых крыс на 13,4% ($P < 0,001$) был выше, чем в группе контрольных 12-месячных крыс. Отмечалось снижение, по сравнению с контролем, толщины пирамидного слоя и плотности расположения нейронов, встречались участки очаговых выпадений нейронов и уменьшение размеров перикарионов части нейронов. Наблюдались очаговое полнокровие капилляров, спазм артериол, стаз эритроцитов, а также признаки периваскулярного отека. У 24-месячных стрессированных крыс патоморфологические изменения были выражены значительно.

При оценке результатов иммуногистохимического исследования вентральных отделов гиппокампа 12-месячных стрессированных крыс с использованием антител к СР были отмечены различия в локализации иммунопозитивного материала (ИПМ) в поле СА1. У стрессированных животных ИПМ был локализован преимущественно в перикарионах нейронов пирамидного слоя (2 балла). В радиальном слое отмечалась слабо выраженная экспрессия ИПМ (1 балл) лишь в единичных дендритах в отличие от таковой в контрольной группе животных, у которых в большинстве дендритов наблюдалась умеренно выраженная степень экспрессии ИПМ (2 балла) (рисунк, а–г). Статистически значимых изменений удельного количества иммунопозитивных нейронов в пирамидном слое поля СА1 не обнаружено ($P > 0,05$). При этом суммарно в дендритах



и перикарионах нейронов при компьютерном морфометрическом анализе наблюдалась тенденция к снижению относительной площади иммунопозитивного материала ($P>0,05$).

У 12-месячных стрессированных животных в поле СА3, наряду с иммунопозитивными нейронами (2 балла), встречались нейроны с иммунонегативной реакцией, которые характеризовались сморщиванием перикарионов, базофилией цитоплазмы и овальным гиперхромным ядром. Иммунопозитивные нейроны имели не всегда чётко различимые границы перикарионов. Отмечалось снижение экспрессии ИПМ в радиальном слое поля СА3 как в дендритах, так и в окружающем нейропиле. Экспрессия ИПМ была умеренно выраженной (2 балла) (см. рисунок). Статистически значимых изменений удельного количества иммунопозитивных нейронов пирамидного слоя поля СА3 обнаружено не было. Однако отмечалось снижение относительной площади иммунопозитивного материала в поле СА3 на 2,2% и составляло у стрессированных животных 7,9 (3,4; 10,6)%.

У 24-месячных стрессированных крыс в пирамидном слое поля СА1 отмечалось преобладание нейронов с умеренно выраженной экспрессией ИПМ (2 балла), лишь в единичных перикарионах наблюдалось максимально выраженное окрашивание (3 балла) в отличие от контрольной группы животных, у которых преобладали нейроны с максимально выраженной экспрессией ИПМ (3 балла). В то же время, в радиальном слое поля СА1 отмечено равномерное распределение гранулярного ИПМ, сопоставимое с контролем, однако, у контрольной группы животных в радиальном слое выявлялись дендриты с иммунонегативной реакцией (см. рисунок, д–з). Таким образом, суммарная экспрессия ИПМ (т. е. относительной площади ИПМ) в пирамидном и радиальном слоях поля СА1 статистически не различалась ($P>0,05$). Статистически значимых изменений удельного количества иммунопозитивных нейронов пирамидного слоя поля СА1 не обнаружено ($P>0,05$). У 24-месячных стрессированных животных иммуногистохимическое окрашивание было умеренно выражено (2 балла), но отмечалось уменьшение площади экспрессии ИПМ в цитоплазме перикарионов нейронов. Наблюдалось уменьше-

ние толщины пирамидного слоя при сохранении удельного количества иммунопозитивных нейронов, что свидетельствует о снижении количества иммунопозитивных нейронов (см. рисунок). Статистически значимых различий исследуемых параметров обнаружено не было.

Обсуждение полученных данных. Обнаруженное нами у 12- и 24-месячных стрессированных крыс сочетание процессов повреждения нейронов с атрофическими изменениями, преимущественно, в пирамидном слое поля СА3, может быть связано с наблюдаемым при старении нарушением регуляции в лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, что приводит к увеличению негативного влияния ГК в условиях продолжительного комбинированного стресса. Хронический стресс или чрезмерное воздействие ГК вызывает уменьшение количества и плотности расположения нейронов в гиппокампе у грызунов и приматов [10], что сопровождается когнитивными нарушениями [1]. У людей с синдромом Кушинга и пациентов, получающих ГК в качестве терапии, может наблюдаться атрофия гиппокампа [10]. Мы полагаем, что повреждение нейронов гиппокампа при длительном стрессе также может быть связано с эксайтотоксическим действием высоких концентраций глутамата, которое, согласно общепринятой точке зрения, осуществляется в основном за счёт сверхактивации NMDA-рецепторов [7]. Известно, что чрезмерная стимуляция экstrasинаптических NMDA-рецепторов GluN2B вызывает множество эффектов, включая нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, образования свободных радикалов, активацию протеаз и киназ [14], запуск механизмов клеточной гибели путём активации сигнальных нейрональных комплексов смерти (NDC) [9, 13, 14]. Активация NMDA-рецепторов сопряжена с NO [14], который вызывает уменьшение активности CP и тем самым снижает уровень D-серина, что, в свою очередь, приводит к уменьшению NMDA-зависимой передачи нервных импульсов [6, 12]. Ранее было обнаружено увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы в гиппокампе стрессированных животных [2, 4], что способствует образованию пероксинитрита и увеличивает эксайтотоксическое действие глутамата. Полученные нами данные свидетельствуют

Гиппокамп контрольных крыс в возрасте 12 мес (а, в), крыс 24 мес (д, ж) и крыс, находившихся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б, г, е, з).

а, б, д, е — содержание иммунореактивного материала в дендритах нейронов радиального слоя поля СА1 при стрессе (б, е) по сравнению с контролем (а, д) уменьшено; в, г, ж, з — содержание иммунореактивного материала в поле СА3 при стрессе (г, з) по сравнению с контролем (в, ж) уменьшено. Иммуногистохимическая реакция на антитела к сериновой рацемазе. Докраска гематоксилином. Ув. 400

о преимущественной экспрессии СР в цитоплазме нейронов гиппокампа, что согласуется с литературными данными последних лет о локализации фермента в нейронах и лишь незначительно в астроцитах. Ранее считалось, что СР и D-серин присутствуют только в глиоцитах [6]. Согласно «шатл-гипотезе», L-серин в основном синтезируется из глюкозы в астроцитах и поступает в нейроны с помощью нейтрального переносчика аминокислот (ASCT или аналогичных). Нейрональная СР синтезирует D-серин, который захватывается и аккумулируется астроцитами. Астроцитарный и нейронный D-серин могут стимулировать NMDA-рецепторы [15]. Обнаруженное нами снижение уровня экспрессии СР в перикарионах нейронов пирамидного слоя СА1 вентрального отдела гиппокампа у стрессированных животных может способствовать ухудшению гиппокамп-зависимых когнитивных процессов при старении. Поскольку у мышей с отсутствием гена СР, наряду с дефицитом памяти [8], наблюдается уменьшение ветвлений, общей длины и плотности расположения шипиков апикальных и базальных дендритов пирамидных нейронов в первичной соматосенсорной коре [5]. Снижение экспрессии ИПМ в полях СА3 и СА1 при стрессе, а также в поле СА1 при старении, более выраженное в дендритах радиального слоя у взрослых животных, свидетельствует о стрессиндуцированном и зависимом от возраста уменьшении синтеза D-серина и, как следствие, нарушении когнитивных и мнестических функций. Данная гипотеза подтверждается обнаружением снижения двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у крыс 12- и 24-месячного возраста, а у последних — ухудшением мнестической функции при длительном комбинированном стрессорном воздействии [1]. Нами при комбинированном стрессе отмечено значимое снижение уровня экспрессии СР в поле СА3 у 12-месячных стрессированных животных, в то время как у 24-месячных крыс значимых различий не было выявлено, такая динамика исследованного маркера может быть связана с зависимым от возраста нарушением интранейронального транспорта фермента [4].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при длительном комбинированном стрессорном воздействии у 12- и 24-месячных крыс-самцов обнаруживаются изменения в нейронах пирамидного слоя поля СА3 вентрального отдела гиппокампа, которые сочетаются со снижением уровня экспрессии СР в дендритах радиального слоя поля СА1, что рассматривается как признак нарушения NMDA-

рецепторно-опосредованной передачи нервных импульсов в гиппокампе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. и др. Влияние фенибута на память и поведение крыс различных возрастных групп, подвергшихся 7-дневному комбинированному стрессорному воздействию // *Вестн. ВолгГМУ*. 2013. № 2. С. 14–17.
2. Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Шмидт М.В. и др. Влияние комбинированного стресса на морфологические изменения и экспрессию NO-синтаз в вентральном отделе гиппокампа крыс // *Бюл. exper. биол.* 2015. Т. 160, № 7. С. 110–114.
3. Хлебников В.В., Кузнецов С.Л., Чернов Д.А. и др. Возрастные особенности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при хроническом гетеротипическом стрессе. // *Морфология*. 2015. Т. 147, вып. 1. С. 15–20.
4. Экова М.Р., Смирнов А.В., Шмидт М.В. и др. Сравнительная морфофункциональная характеристика вентрального гиппокампа у взрослых и старых крыс под влиянием комбинированного стресса // *Успехи геронтол.* 2016. Т. 29, № 1. С. 59–67.
5. Balu D.T., Basu A.C., Corradi J.P. et al. The NMDA receptor co-agonists, D-serine and glycine, regulate neuronal dendritic architecture in the somatosensory cortex // *Neurobiol. disease*. 2012. Vol. 45, № 2. P. 671–682.
6. Campanini B., Spyraakis F., Peracchi A., Mozzarelli A. Serine racemase: a key player in neuron activity and in neuropathologies // *Front. in biosci.* 2013. Vol. 18. P. 1112–1128.
7. Fujikawa D.G. *Acute Neuronal Injury: the role of excitotoxic programmed cell death mechanisms*. New York: Spring, 2010.
8. Guercio G.D., Bevicitori L., Vargas-Lopes C. et al. D-serine prevents cognitive deficits induced by acute stress // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 86. P. 1–8.
9. Lee J.M., Zipfel G.J., Choi D.W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms // *Nature*. 1999. Vol. 399. P. A7–14.
10. Lucassen P.J., Pruessner J., Sousa N. et al. Neuropathology of stress // *Acta Neuropathol.* 2014. Vol. 127. P. 109–135.
11. Mustafa A.K., Ahmad A.S., Zeynalov E. et al. Serine racemase deletion protects against cerebral ischemia and excitotoxicity // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, № 4. P. 1413–1416.
12. Mustafa A.K., Kumar M., Selvakumar B. et al. Nitric oxide S-nitrosylates serine racemase, mediating feedback inhibition of D-serine formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104, № 8. P. 2950–2955.
13. Tu W., Xu X., Peng L. et al. DAPK1 Interaction with NMDA receptor NR2B subunits mediates brain damage in stroke // *Cell*. 2010. Vol. 140, № 2. P. 222–234.
14. Wang Y., Qin Z-H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death // *Apoptosis*. 2010. Vol. 15. P. 1382–1402.
15. Wolosker H. Serine racemase and the serine shuttle between neurons and astrocytes // *Biochim. Biophys. Acta-proteins and proteomics*. 2011. Vol. 1814. P. 1558–1566.

Поступила в редакцию 15.05.2016

MORPHOLOGICAL CHANGES AND SERINE RACEMASE EXPRESSION IN RAT HIPPOCAMPUS UNDER COMBINED STRESS CONDITION

A. V. Smirnov^{1,3}, N. V. Grigorieva¹, M. R. Ekova¹,
M. V. Schmidt^{1,3}, D. S. Mednikov¹, I. N. Tyurenkov²,
D. V. Kurkin², Ye. V. Volotova²

Structural changes and serine racemase expression in the ventral hippocampus in response to combined stress were studied in 12- and 24-month-old rats. Four groups of 10 animals each were used: group 1 — control rats aged 12 months; group 2 — control rats aged 24 months; group 3 — rats aged 12 months that underwent 30-minute stress daily during 7 days; group 4 — rats aged 24 months that underwent similar stress. The stress was modeled in a special chamber consisting of 6 isolated compartments of equal volume which allowed combination of different stress-inducing factors (pulsating bright light, noise, vibration).

In experimental animals, the stress resulted in an increase of the proportion of shrunken hyperchromatic neurons in the CA3 area, decreased density of neurons in the ventral hippocampus, as well as pericellular edema, vacuolization of cytoplasm, decreased expression of serine racemase in the neuropil of radial layer of CA1 and CA3. It was concluded that stress produced pronounced changes in pyramidal neurons of CA3 in the ventral hippocampus, combined with reduction of serine racemase expression in the dendrites of radial layers of CA1 and CA3, which is regarded as a sign of disturbance of NMDA-dependent neurotransmission in the hippocampus.

Key words: hippocampus, neurons, serine racemase, aging, stress, rat

¹ Department of Pathological Anatomy, ² Department of Pharmacology and Biopharmaceutics, Faculty for Postgraduate Medical Education, Volgograd State Medical University; ³ laboratory of morphology, immunohistochemistry and carcinogenesis, Volgograd medical scientific center

© Коллектив авторов, 2016
УДК 611.817.1.018:612.67

Е. Г. Сухорукова, Е. Г. Гилерович, М. А. Сырцова, А. Д. Новикова, Д. Э. Коржевский

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОФУСЦИНА В КОРЕ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы (зав. — проф. РАН Д. Э. Коржевский), отдел общей и частной морфологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Липофусцин является общепризнанным внутриклеточным маркером старения. Цель настоящего исследования состояла в установлении топографических особенностей распределения скоплений гранул липофусцина в коре мозжечка. Пигмент выявляли, используя его свойство автофлуоресцировать, на срезах коры мозжечка у людей (n=25, возраст 20–89 лет) с помощью флуоресцентной микроскопии. Анализ препаратов показал наличие в различных слоях коры мозжечка гранул липофусцина, обладающих преимущественно желто-зеленой автофлуоресценцией. Выявлено, что с возрастом появляется тенденция к увеличению количества этих гранул и их размеров. Обнаружено, что липофусцин накапливается в слоях коры мозжечка неравномерно — заметнее в клетках Пуркинье; при этом с возрастом происходит изменение локализации липофусцина — от перинуклеарного к месту отхождения отростков.

Ключевые слова: липофусцин, кора мозжечка, человек, флуоресцентная микроскопия

Мозжечок является центральной структурой головного мозга, ответственной за двигательную активность и когнитивные навыки [12–14]. Известно, что с возрастом происходят нарушения этих важнейших функций, которые сопровождаются гибелью клеток [4, 5, 11], а потому данные о структурных изменениях, происходящих в моз-

жечке при старении, представляют исключительный интерес.

На протяжении многих лет одним из важнейших морфологических признаков старения клеток человека считается накопление в их цитоплазме гранул липофусцина [15]. Этот липо пигмент, впервые описанный Р. Вирховым еще в 1847 г.,

Сведения об авторах:

Гилерович Елена Георгиевна, Сухорукова Елена Геннадьевна (e-mail: len48@inbox.ru), Сырцова Марина Александровна, Новикова Анастасия Дмитриевна, Коржевский Дмитрий Эдуардович (e-mail: dek2@yandex.ru), лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы, отдел общей и частной морфологии, Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12