

© К. Ю. Максимова, С. В. Логвинов, Н. А. Стефанова, 2015  
УДК 611.813.3:612.67:599.323.4

*К. Ю. Максимова<sup>1</sup>, С. В. Логвинов<sup>1</sup>, Н. А. Стефанова<sup>2</sup>*

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИППОКАМПА КРЫС ЛИНИЙ OXYS И ВИСТАР В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. — проф. С. В. Логвинов), Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; <sup>2</sup> сектор молекулярных механизмов старения (зав. — проф. Н. Г. Колосова), Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

С помощью световой и электронной микроскопии изучены структурные изменения гиппокампа преждевременно стареющих крыс линии OXYS (n=20) и линии Вистар (n=20) в возрастном аспекте. Методами световой микроскопии в полях CA1, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа выявлены нейроны с признаками хроматолиза, гиперхромные нейроны, свидетельствующие о наличии у крыс линии OXYS признаков дегенерации уже в 4 мес. К 18-месячному возрасту структурные изменения развиваются во всех регионах гиппокампа у крыс линии OXYS. Ультрамикроскопически в возрасте 4 мес у последних определяются начальные проявления деструкции митохондрий и накапливаются гранулы липофусцина, с возрастом эти изменения прогрессируют, для 18-месячных животных характерна значительно выраженная деструкция органелл. Полученные данные свидетельствуют о больших возрастных изменениях нейронов у крыс линии OXYS, чем у крыс линии Вистар.

**Ключевые слова:** гиппокамп, старение, крысы линии OXYS, ультраструктура

В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения возрастает доля людей со структурно-функциональными изменениями головного мозга, сопровождающимися психологическими и поведенческими расстройствами. В первую очередь, повреждения затрагивают кору большого мозга и лимбическую систему. В значительной степени дегенерации подвержены поля CA1, CA3 и зубчатая извилина гиппокампа [9].

Моделью для изучения возрастных нейродегенеративных нарушений может служить созданная в 70-е годы в Институте цитологии и генетики СО РАН линия крыс OXYS, полученная в результате селекции и инбридинга крыс линии Вистар, чувствительных к катарактогенному воздействию галактозы. Сниженная устойчивость крыс OXYS к окислительному стрессу приводит к развитию катаракты, возрастной хориоретинальной дегенерации, ранней инволюции тимуса [4], остеопорозу. Ускоренное старение мозга у крыс линии OXYS проявлялось развитием поведенческих и когнитивных нарушений уже в 3-месячном возрасте [11]. С возрастом в мозгу крыс этой линии содержание окислительных белков нарастает быстрее, чем у животных линии Вистар [2]. Изучение сосудов головного мозга и параметров мозгово-

го кровотока с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 12-месячных крыс линии OXYS выявило структурные и функциональные изменения, в том числе снижение реактивности сосудов [5]. Объективным показателем старения мозга у крыс линии OXYS может служить содержание измененных нейронов. В связи с этим цель настоящей работы — исследование структурных изменений пирамидных нейронов гиппокампа в процессе старения крыс линий OXYS и Вистар.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 20 преждевременно стареющих крысах линии OXYS и 20 крысах линии Вистар на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все животные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу входили крысы линии OXYS в возрасте 4 мес, во 2-ю — в возрасте 18 мес, в 3-ю и 4-ю — крысы линии Вистар аналогичного возраста.

Животные были ингаляционно анестезированы CO<sub>2</sub> и транскардиально перфузированы 10% раствором формалина на фосфатном буфере (pH 7.4). Мозг извлекали и дополнительно фиксировали в том же растворе в течение 1 сут. После фиксации материал обезжизивали в этаноле возрастающей концентрации, заливали в парафин по стандартной методике и готовили сагиттальные срезы головного мозга толщиной 5 мкм. Для выявления хроматофильного вещества в перикарионах нейронов гиппокампа срезы окрашивали

### Сведения об авторах:

Максимова Ксения Юрьевна (e-mail: kseniya.maksimova.88@mail.ru), Логвинов Сергей Валентинович (e-mail: s\_logvinov@mail.ru), кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2;

Стефанова Наталья Анатольевна (e-mail: stefanovan@mail.ru), сектор молекулярных механизмов старения, Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

0,1% крезиловым фиолетовым по Нисслию. На препаратах, полученных от каждого животного, в 10 полях зрения при об. 100, ок. 10 в СА1, СА3 и зубчатой извилине гиппокампа подсчитывали нейроны с очаговым, тотальным хроматолизом, гиперхромные сморщенные нейроны, гиперхромные нейроны без сморщивания.

Для электронной микроскопии головной мозг фиксировали путем транскардиальной перфузии раствором, содержащим смесь параформальдегида (4%) и глутаральдегида (0,5%), приготовленном на основе 0,2М какодилатного буфера (рН 7,4). Материал дополнительно фиксировали в 2% растворе четырехокиси осмия на холоде в течение 3 ч, дегидратировали в этаноле восходящей концентрации, ацетоне, пропиленоксиде и заливали в эпон-812. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме Leica EM UC7 (Leicamicrosystems, Австрия). Полутонкие срезы окрашивали толудиновым синим. Ультратонкие серебристые и бледно-золотистые срезы наносили на сетки-подложки, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, изучали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-7A (Jeol, Япония). С помощью окулярной сетки при увеличении 10 000 определяли удельную площадь органелл в пирамидных нейронах (в % от общей площади цитоплазмы).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи лицензионного пакета программ Statistica 6,0 Windows. Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между показателями в исследованных группах животных считали значимыми при  $P < 0,05$ .

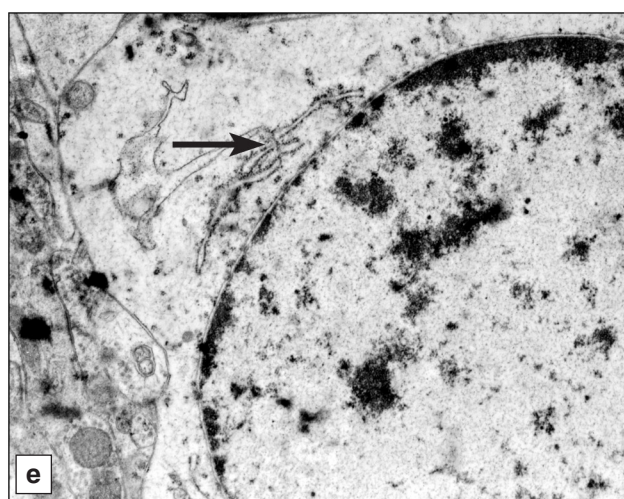
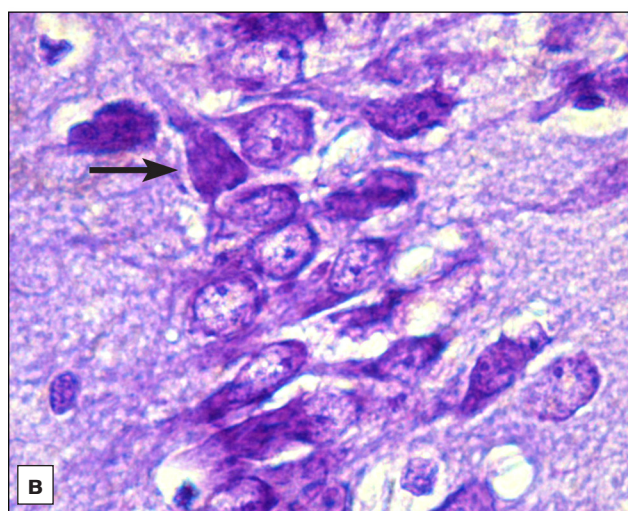
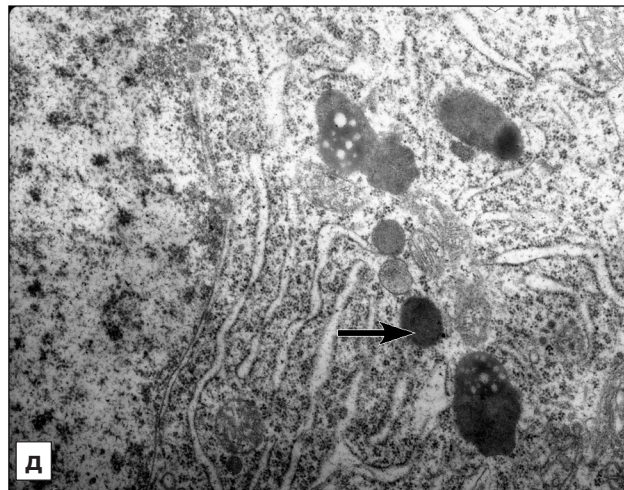
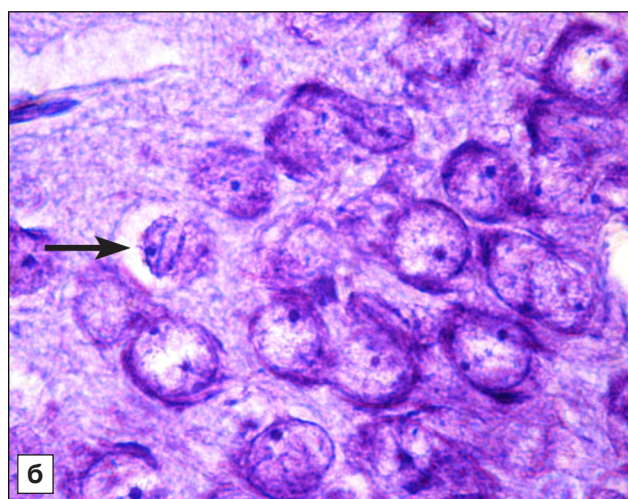
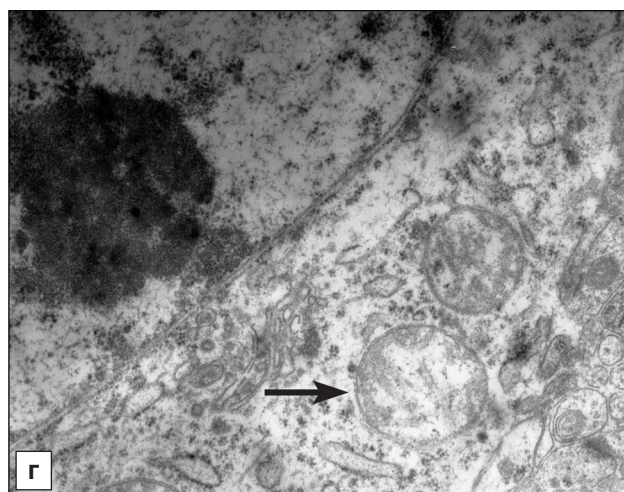
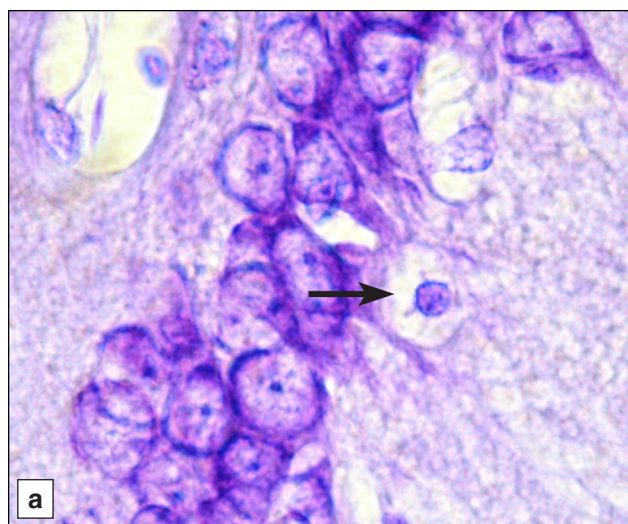
**Результаты исследования.** При светоптоическом исследовании гиппокампа 4-месячных животных выявлено, что у крыс линии OXYS по сравнению с крысами линии Вистар в поле СА1 значимо больше доля нейронов с признаками тотального хроматолиза, гиперхромных нейронов без сморщивания, а в поле СА3 и зубчатой извилине — гиперхромных нейронов без сморщивания. В возрасте 18 мес у животных обеих линий изменения нарастают по сравнению с таковыми в предыдущий срок, но в большей степени у крыс линии OXYS. Так, у последних, по сравнению с крысами линии Вистар, в поле СА1 значимо выше доля нейронов с признаками тотального (рисунк, а), очагового хроматолиза (см. рисунок, б) и гиперхромных сморщенных нейронов, а в поле СА3 — гиперхромных нейронов без сморщивания (см. рисунок, в) и нейронов с признаками тотального хроматолиза. При анализе нейронов зубчатой извилины обнаружено значительное увеличение гиперхромных сморщенных и гиперхромных нейронов без сморщивания у крыс линии OXYS по сравнению с таковым у крыс линии Вистар (табл. 1).

При электронно-микроскопическом исследовании пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа у крыс линии OXYS в возрасте 4 мес выяв-

лено набухание митохондрий с просветлением матрикса и частичной фрагментацией крист (см. рисунок, г). Цистерны гранулярной эндоплазматической сети утрачивали характерную для них правильную параллельную ориентацию, были изогнуты, фрагментированы, часть цистерн резко расширены. В некоторых нейронах цитоплазма была почти лишена как описываемой органеллы, так и свободных единичных рибосом и полисом, что создавало типичную картину тотального хроматолиза. Встречались расширение перинуклеарного пространства и увеличение количества ядерных пор. В цитоплазме определялись гранулы липофусцина (см. рисунок, д).

У преждевременно стареющих крыс линии OXYS в возрасте 18 мес отмечались бóльшие, чем в предыдущий срок деструкция и повреждение нейронов (см. рисунок, е). Размер митохондрий по сравнению с наблюдаемым у крыс линии Вистар, как правило, меньше, кристы подвержены деструкции, матрикс был электронно-плотным, гомогенизированным, определялся неровный контур наружной и внутренней мембран. В комплексе Гольджи отмечалось расширение и фрагментация цистерн. Лизосомы имели различную величину, интенсивно и гомогенно прокрашивались четырехокисью осмия. В цитоплазме имелись вакуоли различной величины и конфигурации. В некоторых нейронах наблюдалась гипертрофия ядрышек, увеличение в них гранулярного компонента, увеличение количества ядерных пор. Морфометрический анализ пирамидных нейронов в возрасте 4 мес у крыс линии OXYS в отличие от линии Вистар выявил меньшую удельную площадь митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети и значимо большую удельную площадь вакуолей и лизосом, в том числе липидных включений. Удельная площадь комплекса Гольджи у исследуемых линий крыс не различалась. В возрасте 18 мес у крыс линии OXYS наблюдалось значительно выраженное, чем в предыдущий срок и у крыс линии Вистар увеличение в перикарионах нейронов удельной площади лизосом, вакуолей, но снижение удельной площади митохондрий гранулярной эндоплазматической сети. Удельная площадь комплекса Гольджи существенно не изменялась ни в одной из исследуемых групп (табл. 2).

**Обсуждение полученных данных.** Гиппокамп, участвующий в механизмах обучения и консолидации памяти, становится одной из первых структур головного мозга, поражаемых в процессе старения. Проведенное нами исследование нейронов пирамидного слоя гиппокампа у



Пирамидные нейроны гиппокампа крыс линии OXYS в возрасте 4 мес (г, д) и 18 мес (а–в, е).

а — нейрон с тотальным хроматолизом (стрелка) в поле CA1; б — нейрон с очаговым хроматолизом (стрелка) в поле CA1; в — гиперхромный пикноморфный нейрон (стрелка) в поле CA3; г — митохондрия с частичной фрагментацией крист и набуханием (стрелка), расширение цистерн эндоплазматической сети в нейроне поля CA1; д — гранулы липофусцина (стрелка), расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети в нейроне поля CA1; е — сниженное содержание эндоплазматической сети и рибосом в нейроне поля CA1. а–в — окраска крезиловым фиолетовым по Нисслю; г–е — электронные микрофотографии. а–в — об. 100, ок. 10; г–е — ув. 10 000

Таблица 1

**Относительное содержание пирамидных нейронов с различными морфологическими изменениями в гиппокампе у крыс линий OXYS и Вистар разного возраста [Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>), %]**

| Регион гиппокампа | Исследованные нейроны        | Возраст крыс линии Вистар, мес |                         | Возраст крыс линии OXYS, мес |                           |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
|                   |                              | 4                              | 18                      | 4                            | 18                        |
| Поле CA1          | Неизмененные                 | 93,75<br>(93,65–95,46)         | 78,95*<br>(78,36–79,95) | 85,74*<br>(85,58–88,84)      | 65,05*+<br>(64,98–65,72)  |
|                   | С тотальным хроматолизом     | 0,19<br>(0,17–0,26)            | 6,43*<br>(5,41–6,78)    | 2,21*#<br>(1,25–2,43)        | 11,92*#+<br>(11,39–12,55) |
|                   | С очаговым хроматолизом      | 3,68<br>(2,18–4,76)            | 5,45*<br>(5,16–5,98)    | 4,69<br>(4,01–5,99)          | 11,61*#+<br>(10,38–12,35) |
|                   | Гиперхромные сморщенные      | 0,26<br>(0,17–0,39)            | 3,47*<br>(3,09–4,28)    | 0,41#<br>(0,33–0,53)         | 3,74*+<br>(3,71–4,49)     |
|                   | Гиперхромные без сморщивания | 1,39<br>(1,07–2,63)            | 4,87*<br>(4,33–5,01)    | 5,63*<br>(5,24–8,36)         | 7,55*#<br>(7,28–8,76)     |
| Поле CA3          | Неизмененные                 | 93,81<br>(92,82–95,59)         | 79,71*<br>(79,39–83,95) | 90,57<br>(88,81–90,84)       | 70,53*+<br>(69,84–72,26)  |
|                   | С тотальным хроматолизом     | 0,66<br>(0,31–0,71)            | 5,91*<br>(4,46–6,08)    | 0,81*#<br>(0,77–0,81)        | 10,08*#+<br>(9,21–10,97)  |
|                   | С очаговым хроматолизом      | 2,72<br>(1,85–2,59)            | 3,38*<br>(2,77–5,06)    | 2,83<br>(2,77–3,08)          | 5,61*#+<br>(5,24–5,64)    |
|                   | Гиперхромные сморщенные      | 0,33<br>(0,31–0,35)            | 2,81*<br>(2,77–3,09)    | 0,67#<br>(0,38–0,81)         | 3,81*+<br>(3,17–4,07)     |
|                   | Гиперхромные без сморщивания | 2,12<br>(1,32–3,71)            | 6,79*<br>(6,75–7,91)    | 4,74*<br>(4,09–6,94)         | 9,66*#+<br>(9,24–11,42)   |
| Зубчатая извилина | Неизмененные                 | 96,94<br>(96,87–97,09)         | 82,84*<br>(80,45–83,19) | 96,34<br>(95,99–96,36)       | 72,08*+<br>(71,84–76,47)  |
|                   | С тотальным хроматолизом     | 0,26<br>(0,25–0,27)            | 4,79*<br>(4,73–4,94)    | 0,25#<br>(0,24–0,26)         | 5,37*+<br>(4,92–5,54)     |
|                   | С очаговым хроматолизом      | 1,39<br>(1,3–1,42)             | 4,64*<br>(4,53–6,01)    | 1,25#<br>(1,03–1,44)         | 4,16*+<br>(4,01–6,78)     |
|                   | Гиперхромные сморщенные      | 0,27<br>(0,26–0,41)            | 2,15*<br>(2,07–2,47)    | 0,68#<br>(0,62–0,87)         | 0,64*#+<br>(4,48–5,84)    |
|                   | Гиперхромные без сморщивания | 0,97<br>(0,82–1,01)            | 4,84*<br>(4,44–6,66)    | 1,37*#<br>(1,25–1,76)        | 11,96*#+<br>(9,73–12,64)  |

Здесь и в табл. 2: \* различия значимы при сравнении с показателями в группе крыс линии Вистар 4 мес при P<0,05; # различия значимы при сравнении с показателями в группе крыс линии Вистар 18 мес при P<0,05; + различия значимы при сравнении с показателями в группе крыс линии OXYS 4 мес при P<0,05.

Таблица 2

**Удельная площадь оргanelл в цитоплазме пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа у крыс линий OXYS и Вистар ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ , %)**

| Линии крыс | Возраст крыс, мес | Митохондрии | Лизосомы   | Комплекс Гольджи | Гранулярная эндоплазматическая сеть | Вакуоли  |
|------------|-------------------|-------------|------------|------------------|-------------------------------------|----------|
| Вистар     | 4                 | 12,5±1,5    | 8,4±1,1    | 1,8±0,7          | 38±5                                | 2,7±0,9  |
|            | 18                | 10,2±0,8*   | 8,2±1,5    | 1,0±0,4          | 27±4*                               | 3,9±2,9  |
| OXYS       | 4                 | 10,9±1,8*   | 10,9±1,5*  | 2,0±0,7          | 27±6*                               | 4,8±1,2* |
|            | 18                | 3,2±0,7*#+  | 11,8±2,7*# | 1,2±0,4          | 11,1±2,7*#+                         | 8±3*#+   |

крыс отражает эту возрастную зависимость увеличением числа измененных нейронов у старых животных. Установлено, что возрастные изменения головного мозга морфологически обусловле-

ны увеличением доли измененных нейронов, их гибелью и замещением глиальными элементами [7].

При сравнении крыс линии Вистар и крыс линии OXYs наблюдаются значимые различия в выраженности деструктивных изменений структурных компонентов гиппокампа, развивающихся с возрастом, что свидетельствует об ускоренном старении животных линии OXYs.

Так, в период активного проявления ускоренного старения мозга у крыс линии OXYs (возраст 4 мес) среди измененных клеток преобладают гиперхромные нейроны без сморщивания, что функционально интерпретируется как реактивное заторможенное состояние нейрона. В этом возрасте наиболее уязвимым регионом гиппокампа становится поле CA1, о чем свидетельствует увеличение в нем числа нейронов с очаговым хроматозом, наряду с гиперхромией. Вероятно, этот феномен является результатом длительного раздражения и функционального напряжения нейронов с их последующим истощением и возможным превращением в клетки-тени [3]. Выявленные межлинейные различия по степени изменений пирамидных нейронов в гиппокампе могут свидетельствовать в пользу разной чувствительности к окислительному стрессу крыс исследуемых линий. Повышенный уровень окислительных повреждений белков и липидов регистрируется в мозгу крыс линии OXYs позже, чем становятся заметными фенотипические проявления ускоренного старения их мозга [2]. Потенциально инициировать раннее развитие нейродегенеративных процессов в мозгу у крыс линии OXYs может гипоксия. Как было показано ранее, становление мозга на фоне гипоксии обусловлено задержкой формирования микроциркуляторного русла. К концу 1-го месяца жизни развиваются изменения энергетического метаболизма, типичные для адаптации к гипоксии: увеличено накопление фосфокреатина и его расходование на синтез АТФ [10]. С возрастом адаптивные резервы истощаются, и у 1-годовалых крыс линии OXYs методами МРТ выявляются признаки хронической гипоксии, характерные для ишемии изменения церебрального кровотока [1]. Таким образом, хроническая ишемия неизбежно способствует прогрессированию нейродегенеративных изменений.

Нарастающие с возрастом структурно-функциональные изменения митохондрий крыс линии OXYs рассматриваются как один из ключевых факторов их преждевременного старения. В возрасте 3 мес в печени у этих крыс были обнаружены изменения соотношения цитохромов внутренней мембраны митохондрий, снижение активности  $F_1F_0$ -АТФ-синтетазы, дыхательно-контроля и скорости фосфорилирования [6]. Структурные изменения митохондрий: деструк-

ция крист, лизис матрикса, снижение объемной и поверхностной плотности митохондрий были выявлены ранее в клетках сетчатки, печени и мышцах [5].

При электронно-микроскопическом изучении пирамидных нейронов гиппокампа начальные проявления деструкции митохондрий и появление гранул липофусцина были отмечены у 4-месячных крыс линии OXYs. Для 18-месячных животных были характерны большая деструкция митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети, накопление липофусцина, деформация контуров ядра. Кроме того, существенным изменением являлось накопление липофусцина в цитоплазме нейронов, характеризовавшее необратимые повреждения клетки [8]. Увеличение у крыс линии OXYs относительного содержания лизосом можно рассматривать как проявление усиленной аутофагии, направленной на удаление поврежденных мембран и органелл. При этом, наряду с деструктивными изменениями, в нейронах наблюдались отчетливо выраженные адаптационные, компенсаторные процессы: увеличение складчатости оболочки ядра и числа ядерных пор, гипертрофия ядрышек, смещение их на периферию ядра.

Таким образом, выявленные нами в настоящей работе интенсивно нарастающие с возрастом изменения в гиппокампе у крыс линии OXYs убеждают в соответствии использования этих животных в качестве модели для поиска новых способов лечения и профилактики преждевременного старения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова И.Г., Колосова Н.Г., Мищенко Н.П., Чайкина Е.Л. Влияние гистохрома на состояние сосудов головного мозга и поисково-исследовательскую активность преждевременно стареющих крыс OXYs. Магниторезонансная томография в диагностике хронической ишемии // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 143, № 4. С. 446–450.
2. Айдагулова С.В., Колосова Н.Г., Непомнящих Г.И. и др. Динамика структурно-функциональных изменений митохондрий гепатоцитов преждевременно стареющих крыс линии OXYs // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 132, № 8. С. 235–240.
3. Жданкина А.А., Колосова Н.Г., Логвинов С.В., Фурсова А.Ф. Клинико-морфологические особенности хориоретинальной дегенерации у преждевременно стареющих крыс линии OXYs // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 146, № 10. С. 435–438.
4. Обухова Л.А., Вайс В.Б., Бакеева Л.Е. и др. Структурно-функциональные основы ускоренной инволюции тимуса крыс OXYs // Успехи геронтол. 2013. Т. 23, № 2. С. 229–235.
5. Сапунова В.Б., Лелекова М.А., Колосова Н.Г., Бакеева Л.Е. Биохимия SkQ1 замедляет развитие зависимых от возраста деструктивных процессов в сетчатке и сосудистом слое глаз Wistar и OXYs // Биохимия. 2007. Т. 77, № 6. С. 796–808.

6. Шабалина И.Г., Колосова Н.Г., Гришанова А.Ю. и др. Активность окислительного фосфорилирования,  $F_0F_1$ -АТФ-азы и содержание цитохромов митохондрий печени крыс с врожденным повышением способности радикалообразования // Биохимия. 1995. Т. 60, № 12. С. 45–52.
7. Шемяков С.Е., Михайлова Е.В. Динамика морфогистохимических показателей и перекисного окисления липидов в процессе старения коры полушарий головного мозга человека // Морфология. 2002. Т. 121, вып. 1. С. 31–33.
8. Cash A.D., Aliev G., Siedlak S.L. et al. Microtubule reduction in Alzheimer's disease and aging is independent of tau filament formation // Am. J. Pathol. 2003. Vol. 162, № 5. P. 1623–1627.
9. Clavaguera F., Bolmont T., Crowther R.A. et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain // Nat. Cell Biol. 2009. Vol. 11, № 7. P. 909–913.
10. Sergeeva S., Bagryanskaya E., Korbolina E., Kolosova N. Development of behavioral dysfunctions in accelerated-senescence OXYS rats is associated with early postnatal alterations in brain phosphate metabolism // Exp. Gerontol. 2006. Vol. 41. P. 141–150.
11. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 // J. Alzheimer's Disease. 2014. Vol. 38, № 3. P. 681–694.

Поступила в редакцию 02.04.2014

## MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF OXYS AND WISTAR RAT HIPPOCAMPUS IN THE AGING PROCESS

*K. Yu. Maksimova<sup>1</sup>, S. V. Logvinov<sup>1</sup>, N. A. Stefanova<sup>2</sup>*

Using light and electron microscopy, the structural changes in the hippocampus of senescence-accelerated OXYS rats (n=20) and Wistar (n=20) were examined in the age aspect. By light microscopy, the neurons with the signs of chromatolysis and hyperchromatic neurons were detected in CA1, CA3 fields and the dentate gyrus of the hippocampus, suggesting the presence of the signs of degeneration already in 4 month-old OXYS rats. By the age of 18 months, severe structural changes occurred in all the regions of the hippocampus of OXYS rats. Ultramicroscopically, in 4 month-old OXYS rats the initial manifestation of destruction of mitochondria and accumulation of lipofuscin granules were found. These changes were shown to progress with age; 18-month-old animals were characterized by more significant degradation of organelles. These findings indicate more pronounced age-related changes of neurons in OXYS rats as compared to those in Wistar rats.

**Key words:** *hippocampus, aging, OXYS rats, ultrastructure*

<sup>1</sup> Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup> Sector of Molecular Mechanisms of Aging, RAS Siberian Branch Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk