

## УСТОЙЧИВОСТЬ НЕЙРОНОВ ГРУШЕВИДНОЙ КОРЫ МОЗГА К ХОЛЕСТАЗУ

**T. В. Климуть<sup>1</sup>, A. В. Заерко<sup>1</sup>, C. В. Емельянчик<sup>2</sup>, C. М. Зиматкин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

<sup>2</sup>*Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь*

**Введение.** Холестаз – застой желчи, который приводит к поступлению ее компонентов в кровь, что оказывает токсическое воздействие на различные органы и системы, включая головной мозг. Представляло интерес изучить влияние данной патологии на нейроны филогенетически древней грушевидной коры головного мозга крыс.

**Цель.** Оценить морфофункциональные изменения нейронов грушевидной коры головного мозга крыс при холестазе, а также сравнить их с ранее установленными нарушениями в нейронах филогенетически новой и переходной коры.

**Материал и методы.** Исследовали нейроны второго и третьего слоя грушевидной коры мозга крыс в разные сроки после перевязки/перерезки у них общего желчного протока или ложной операции (контроль). Использовали гистологический, гистохимический, морфометрический, статистический методы.

**Результаты.** В нейронах второго слоя грушевидной коры выявлены умеренные гистологические изменения, в нейронах третьего слоя изменения не выявлялись.

**Выводы.** Нейроны филогенетически древней грушевидной коры мозга крыс проявляют большую устойчивость к подпеченочному холестазу, по сравнению с нейронами новой и промежуточной коры.

**Ключевые слова:** крысы, головной мозг, грушевидная кора, нейроны, холестаз

**Для цитирования:** Устойчивость нейронов грушевидной коры мозга к холестазу / Т. В. Климуть, А. В. Заерко, С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 6. С. 601-609. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-601-609>

### **Введение**

Холестаз – застой желчи в результате нарушения ее оттока из печени в двенадцатиперстную кишку. Сопровождается повышенным поступлением компонентов желчи в кровь, что оказывает токсическое воздействие на различные органы и системы, включая центральную нервную систему. Многие заболевания печени и желчевыводящих путей сопровождаются таким осложнением, как холестаз. Особенно часто оно встречается при желчекаменной болезни, которой страдает более 10% населения планеты [1].

Ранее нами было установлено, что при подпеченочном холестазе в головном мозге крыс развиваются тяжелые морфологические изменения. Так, в филогенетически новой коре мозга (лобная, теменная) возрастает число гиперхромных, сморщеных нейронов и клеток-теней, наблюдается сателлитоз и нейронофагия, гибель до 30% нейронов [2, 3]. Филогенетически переходная кора, на примере поясной коры, также реагирует на холестаз массовой гибелю нейронов (уменьшается их число, особенно холинергических), нейроны уменьшаются в размерах, становятся вытянутыми, гиперхромными и сморщенными, а в сохранившихся нейронах снижается содержание рибонуклеопротеинов (РНП). Холестатические нарушения морфофункционального состояния нейронов начинаются и заканчиваются раньше в мелкоклеточном, чем в крупноклеточном слое поясной коры [4].

Представляло интерес изучить в таких же условиях холестаза изменения нейронов филогенетически древней, грушевидной коры головного мозга крыс.

**Цель исследования.** Оценить морфофункциональные изменения нейронов грушевидной коры головного мозга крыс при холестазе, а также сравнить их с ранее установленными нарушениями в нейронах филогенетически новой и переходной коры.

### **Материал и методы**

В работе использованы 72 беспородные белые крысы-самцы массой  $225 \pm 25$  граммов. Контрольных и опытных животных содержали в стандартных условиях вивария Гродненского государственного медицинского университета, в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и полноценной пище. Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей [5]. На данное исследование получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 11.01.2024). Для моделирования подпеченочного холестаза использовали перерезку общего желчного протока (ОЖП) между двумя лигатурами на 2–3 мм ниже места слияния печеночных протоков [6]. Выбор уровня перевязки/перерезки обусловлен тем, что перевязка выше этого уровня может не приводить к полному холестазу, а ниже него в ОЖП впадают многочисленные протоки поджелудочной железы, перевязка которых приводит к развитию панкреатита и быстрой гибели всех животных [7]. Животным контрольной группы проводили ложную операцию (лапаротомию с сохранением физиологического тока желчи).

## Оригинальные исследования

Тяжесть холестаза контролировали по результатам биохимического анализа крови животных (содержание билирубина, холестерина, желчных кислот) [2].

Через 2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток после операции в утренние часы опытных и контрольных животных синхронно выводили из эксперимента путем декапитации, предварительно усыпив парами эфира. Для исследования брали кусочки больших полушарий головного мозга, фиксировали их в жидкости Карнуга при +4°C (на ночь), а затем обезвоживали и заключали в парафин. Фронтальные срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротома (LeicaRM 2125 RTS, Германия) и монтировали на предметные стекла. Препараты окрашивали по методу Нисселя (0,1% водным раствором тионина) для анализа их количества, размеров и хроматофилии цитоплазмы, а также галлоцианин-хромовыми квасцами по методу Эйнарсона [8] для выявления содержания РНП. Для идентификации грушевидной коры использовали схемы стереотаксического атласа [9]. Морфометрию нейронов проводили во втором и третьем слоях грушевидной коры.

Количество нейронов подсчитывали на 1000 мкм<sup>2</sup> площади этих слоев. Оценку размеров и формы перикарионов нейронов проводили, обводя курсором контуры их перикарионов и ядер на экране монитора, с получением следующих параметров: минимального и максимального диаметров, периметра, площади, форм-фактора ( $4\pi S/P^2$ , где S – площадь сечения перикариона, P – периметр перикариона) и фактора элонгации ( $D_{max}/D_{min}$ , где D<sub>max</sub> – максимальный диаметр, D<sub>min</sub> – минимальный диаметр перикариона).

Для анализа цитоплазмы нейронов второго и третьего слоев грушевидной коры по степени хроматофилии подсчитывали процент нормохромных (умеренная окраска цитоплазмы), гиперхромных (интенсивная окраска цитоплазмы), гиперхромных сморщеных (интенсивная окраска цитоплазмы и сморщенный перикарион), гипохромных (слабая окраска цитоплазмы) нейронов и клеток-теней (бледные остатки цитоплазмы и ядра).

Содержание РНП оценивали по оптической плотности полученного осадка хромогена в цитоплазме нейронов второго и третьего слоев грушевидной коры, на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакции, обводя курсором на экране монитора цитоплазму нейронов и выражали в единицах оптической плотности.

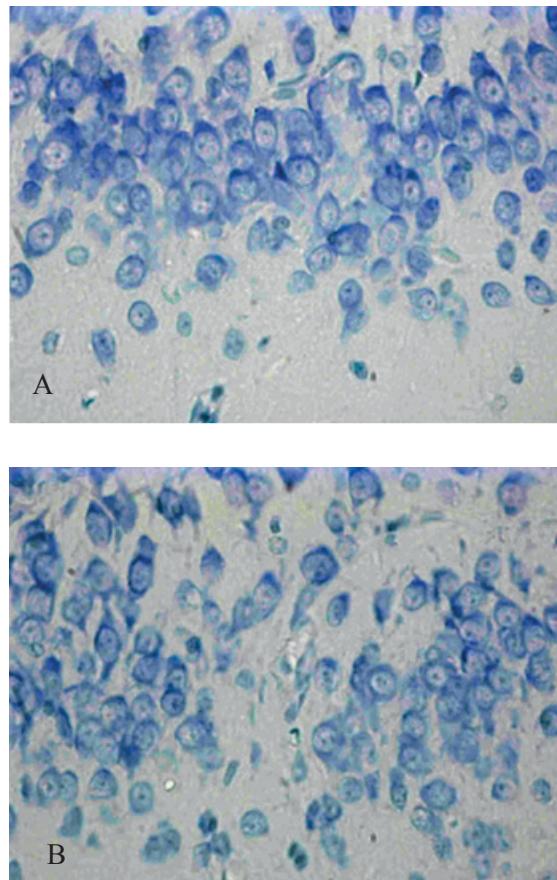
Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), встроенной цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (BitFlow, США) [<http://www.imagewarp.com/app.html>].

В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0

для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением описательной статистики. Так как в эксперименте нами использовались малые выборки, которые не всегда имели нормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me), значение нижнего квартиля (LQ), значение верхнего квартиля (UQ) и интерквартильного диапазона (IQR). Объекты исследования набирали в группы независимо друг от друга, поэтому сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% (p<0,05; где p – критическое значение уровня значимости) [10].

## Результаты

Тела нейронов второго слоя грушевидной коры лежат в виде четкой пластинки, очень плотно, около 6 клеток на 1000 мкм<sup>2</sup> (рис. 1).



**Рисунок 1 – Нейроны второго слоя грушевидной коры на 20-е сутки (A – контроль, В – опыт) после перерезки ОЖП. Окраска по методу Нисселя. Цифровая микрофотография, ×400**

*Figure 1 – Neurons of the second layer of the piriform cortex on the 20th day (A – control, B – experiment) after transection of the common bile duct. Stained using the Nissl method. Digital micrograph, ×400*

На 2–10-е сутки после перерезки ОЖП количество нейронов по сравнению с контрольной группой статистически значимо не меняется. Но, начиная с 20-х суток опыта, их количество снижается на 15% ( $p<0,001$ ), и это снижение сохраняется во все более поздние сроки исследования (рис. 2).

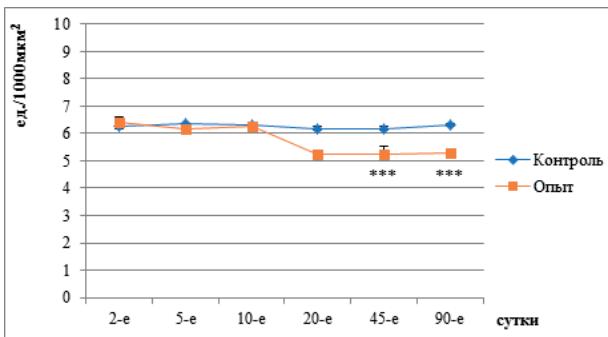


Рисунок 2 – Количество нейронов второго слоя на единицу площади переднего отдела грушевидной коры  
Примечание – \*\*\* –  $p<0,001$  при сравнении с контролем того же срока.

Figure 2 – Number of layer 2 neurons per unit area of the anterior piriform cortex

Note: \*\*\* –  $p < 0.001$ , when compared with the control of the same period

При анализе размеров и формы нейронов второго слоя грушевидной коры установлено, что через 2-е сутки после перерезки ОЖП увеличивается периметр на 6,6% ( $p<0,001$ ). На 5-е сутки после перерезки ОЖП происходит увеличение площади перикарионов нейронов второго слоя на 7,5% ( $p<0,05$ ), периметра – на 14,4% ( $p<0,001$ ). При этом уменьшается фактор элонгации на 6,1% ( $p<0,05$ ) и форм-фактор на 4,5% ( $p<0,001$ ). На 10-е сутки статистически значимых изменений размеров и формы нейронов не наблюдается. На 20-е сутки уменьшается площадь перикарионов на 10,2% ( $p<0,01$ ), форм-фактор – на 2,3% ( $p <0,05$ ). На 45-е сутки снижается площадь на 5,7% ( $p<0,01$ ), малый радиус на 5,4% ( $p<0,01$ ). На 90-е сутки после перевязки ОЖП в нейронах второго слоя грушевидной коры площадь перикарионов снижена на 9,9% ( $p<0,05$ ), фактор элонгации – на 3,5% ( $p<0,01$ ), форм-фактор – на 3,4% ( $p<0,001$ ) (рис. 3).

При оценке числа нейронов с разной хроматофилией цитоплазмы установлено, что во втором слое грушевидной коры на 5-е сутки после перевязки/перерезки ОЖП количество нормохромных нейронов статистически значимо уменьшается на 7,4%, на 10-е сутки – на 4,3%, но при этом значительно растет число гиперхромных – на 45,8%, клеток-теней – на 62,5%. На 20-е сутки холестаза количество нормохромных нейронов уменьшено на 6,8%, а количество гиперхромных нейронов увеличено на 38,9% ( $p\leq 0,05$  при сравнении с контрольной группой) (рис. 4). Через 45 и 90 суток после перевязки ОЖП изменения в нейронах грушевидной коры второго слоя по степени хроматофилии их цитоплазмы не наблюдаются (рис. 4, 5).

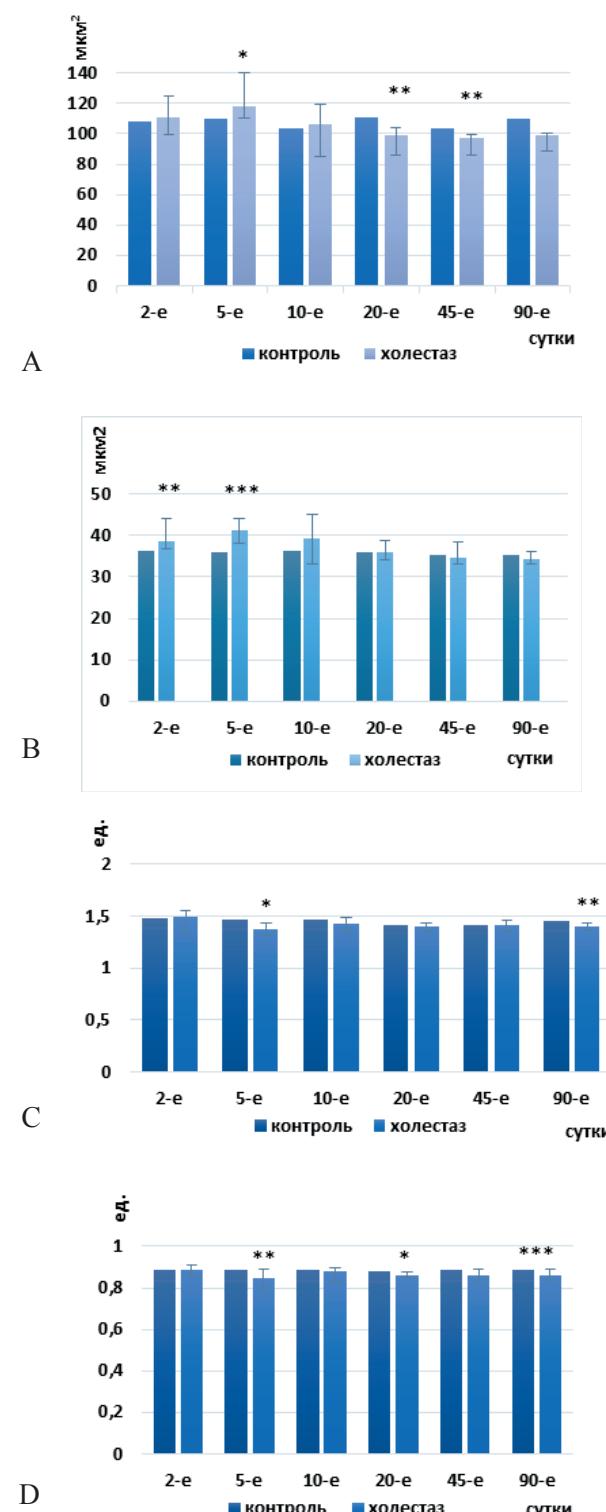
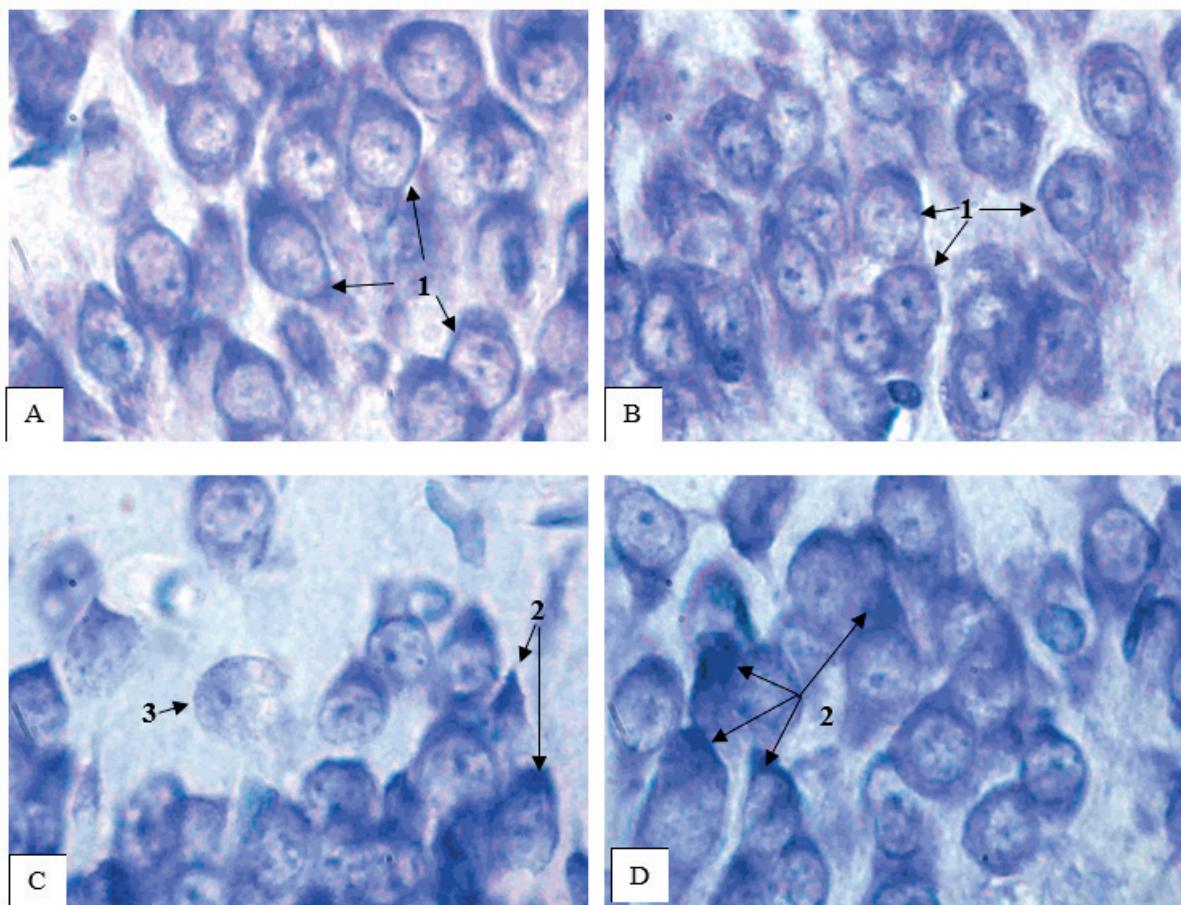


Рисунок 3 – Изменение площади (А), периметра (Б), фактора элонгации (С), форм-фактор (Д) перикарионов нейронов второго слоя переднего отдела грушевидной коры при холестазе

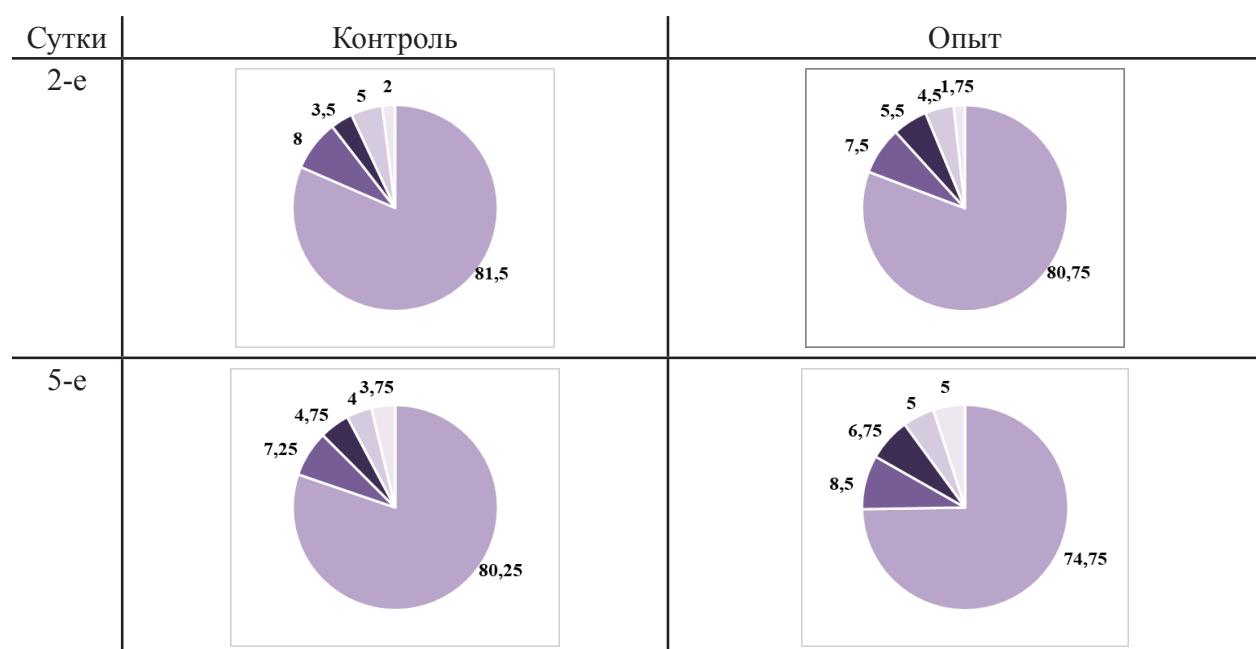
Примечания – \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$ , \*\*\* –  $p<0,001$  при сравнении с контролем того же срока.

Figure 3 – Changes in area (A), perimeter (B), elongation factor (C), and form factor (D) of perikarya of neurons in the second layer of the anterior piriform cortex during cholestasis



**Рисунок 4 – Нейроны второго слоя грушевидной коры мозга крысы на 10-е сутки (A) и 20-е сутки в контрольной группе (B); на 10-е (C) и 20-е сутки холестаза (D). 1 – нормохромные; 2 – гиперхромные; 3 – клетки-тени. Окраска по методу Нисселя,  $\times 1000$**

**Figure 4 - Neurons of the second layer of the piriform cortex of the rat brain on the 10th day (A) and the 20th day in the control group (B); on the 10th (C) and 20th day of cholestasis (D). 1 - normochromic; 2 - hyperchromic; 3 - shadow cells. Staining using the Nissl method,  $\times 1000$ .**



## Продолжение рисунка 5



**Рисунок 5 – Процентное содержание числа нейронов с разной хроматофилией цитоплазмы во втором слое грушевидной коры**

*Figure 5 – Percentage of neurons with different cytoplasmic chromatophilia in the second layer of the piriform cortex*

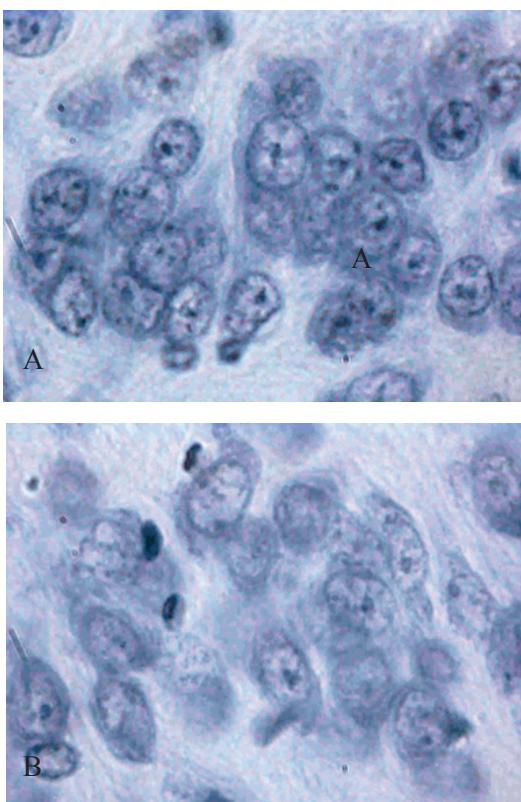
На 2-е и 5-е сутки после операции не наблюдалось статистически значимых изменений содержания РНП в цитоплазме нейронов второго слоя грушевидной коры при сравнении с контрольными группами тех же сроков. На 10-е и 20-е сутки наблюдается снижение содержания РНП в нейронах опытной группы на 9,1% и 6,1% ( $p<0,05$ ). На 45-е и 90-е сутки холестаза значимых изменений не выявлено (рис. 6, 7).

В третьем слое грушевидной коры нейроны лежат одиночно по сравнению со вторым слоем около 1 клетки на  $1000 \text{ мкм}^2$  (плотность

их расположения в 6 раз меньше, чем в 2-м слое) (рис. 8).

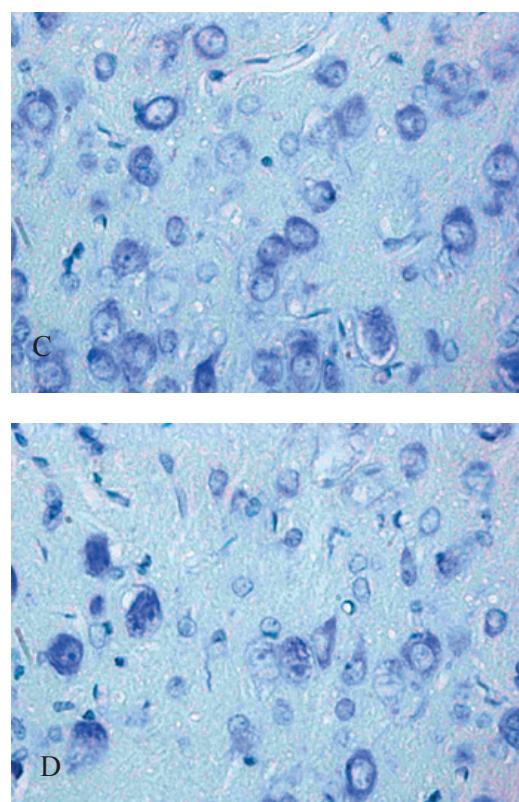
При подсчете количества нейронов третьего слоя на единицу площади грушевидной коры установлено, что во все изученные сроки (2, 5, 10, 20, 45 и 90-е сутки) после перерезки ОЖП количество нейронов по сравнению с контрольной группой значимо не меняется (рис. 9).

При изучении размеров и формы перикарионов нейронов третьего слоя грушевидной коры на изучаемые сроки установлено, что данные показатели также статистически значимо не из-



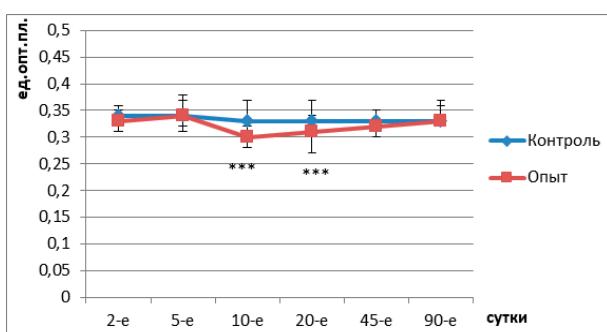
**Рисунок 6 – Нейроны второго слоя грушевидной коры мозга крысы на 10-е сутки после операции в контрольной (А) и опытной группах (В). Окраска по Эйнарсону,  $\times 1000$**

Figure 6 - Neurons of the second layer of the piriform cortex of the rat brain on the 10th day after surgery in the control (A) and experimental group (B). Einarson staining;  $\times 1000$



**Рисунок 8 – Нейроны третьего слоя на 20-е сутки (А – контроль, Б – опыт) после перерезки ОЖП. Окраска по методу Ниссля. Цифровая микрофотография,  $\times 400$**

Figure 8 – Neurons of the third layer on the 20th day (A – control, B – experiment) after transection of the common bile duct. Stained using the Nissl method. Digital micrograph,  $\times 400$

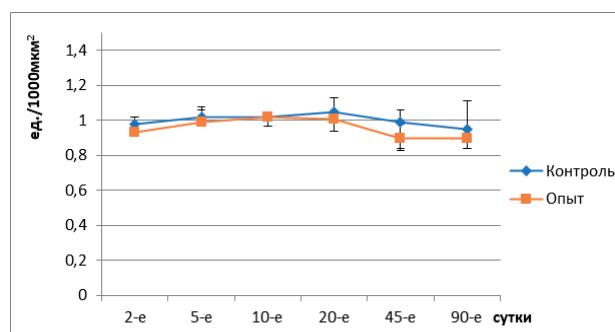


**Рисунок 7 – Изменения содержания РНП в нейронах второго слоя грушевидной коры крыс в динамике холестаза**

Примечание – \*\*\* –  $p < 0,001$  при сравнении с контролем того же срока.

Figure 7 – Changes in RNP content in neurons of the second layer of the piriform cortex of rats during cholestasis  
Note: \*\*\* –  $p < 0.001$ , when compared to controls of the same period.

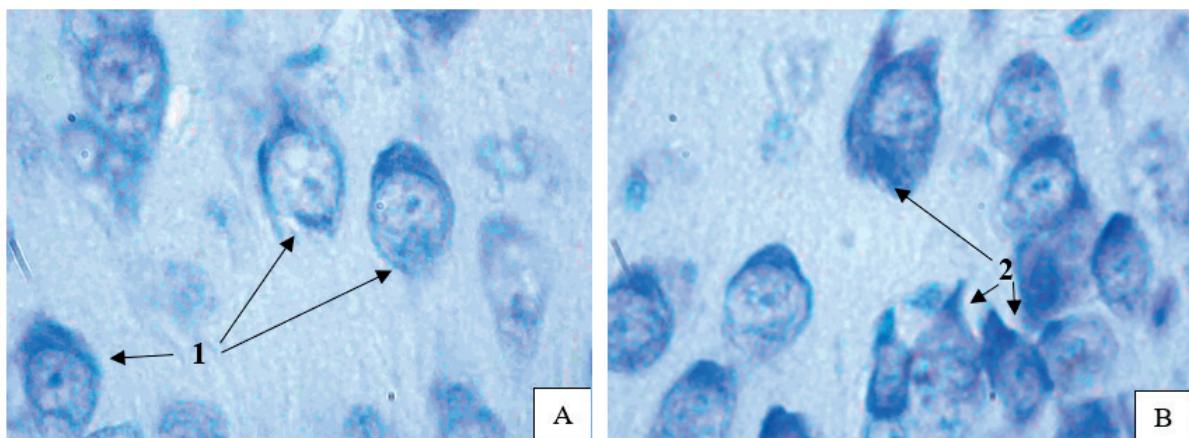
меняются по сравнению с контрольной группой. При изучении нейронов этого слоя по степени хроматофилии цитоплазмы при холестазе отмечено увеличение числа гиперхромных нейронов на 10-е сутки на 32,3% ( $p \leq 0,05$  при сравнении с контрольной группой) (рис. 10). В другие сроки исследования различий по этому показателю между контролем и опытом не обнаружено.



**Рисунок 9 – Количество нейронов третьего слоя на единицу площади переднего отдела грушевидной коры**

Figure 9 – Number of neurons of the third layer per unit area of the anterior piriform cortex

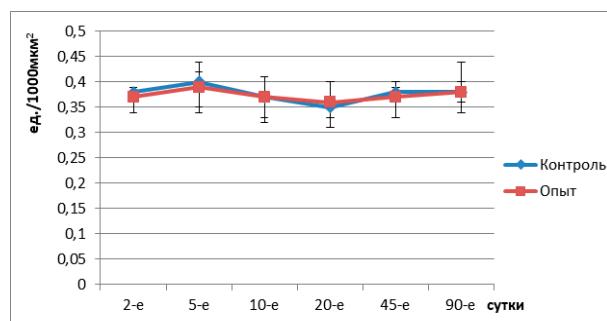
При изучении размеров и формы перикарионов нейронов третьего слоя грушевидной коры на изучаемые сроки установлено, что данные показатели также статистически значимо не изменяются по сравнению с контрольной группой. При изучении нейронов этого слоя по степени хроматофилии цитоплазмы при холестазе отмечено увеличение числа гиперхромных нейронов на 10-е сутки на 32,3% ( $p \leq 0,05$  при сравнении с контрольной группой) (рис. 10). В другие сроки исследования различий по этому показателю между контролем и опытом не обнаружено.



**Рисунок 10 – Нейроны третьего слоя грушевидной коры мозга крысы на 10-е сутки (A) в контрольной группе и (B) при холестазе. 1 – нормохромные; 2 – гиперхромные. Окраска по методу Нисселя,  $\times 1000$**

**Figure 10 - Neurons of the third layer of the piriform cortex of the rat brain on the 10th day (A) in the control group and (B) with cholestasis. 1 - normochromic; 2 - hyperchromic. Staining using the Nissl method,  $\times 1000$ .**

Содержание РНП в цитоплазме нейронов третьего слоя грушевидной коры в опытной группе на 2–90-е сутки холестаза значимо не менялось при сравнении с контролем в те же сроки (рис. 11).



**Рисунок 11 – Изменения содержания РНП в нейронах третьего слоя грушевидной коры крыс в динамике холестаза**

**Figure 11 - Changes in the RNP content in neurons of the third layer of the piriform cortex of rats during cholestasis dynamics**

### Обсуждение

Нейроны филогенетически древней, грушевидной коры мозга крыс (особенно третьего слоя) более устойчивы к подпеченочному холестазу по сравнению с нейронами новой (лобная и теменная) и промежуточной (поясной) коры. Позже (только на 20-е сутки после перевязки/перерезки общего желчного протока), и меньшее число (15%) нейронов погибает во втором слое грушевидной коры, а в третьем слое гибель нейронов не наблюдается совсем. В новой и промежуточной коре гибель нейронов во всех слоях начинается с 10-х суток после операции и достигает 30–40% [3, 4, 11].

При этом размеры и форма нейронов 2-го слоя грушевидной коры меняются весьма умеренно и волнообразно, а в 3-м слое не изменяются вообще. В то же время в новой и промежу-

точной коре на пике холестаза они во всех слоях резко уменьшаются в размерах и вытягиваются.

В грушевидной коре на 10–20-е сутки холестаза умеренно (на 30–50%) возрастает число гиперхромных нейронов (признак адаптации), а число гиперхромных сморщеных нейронов (тяжелые нарушения) не меняется. При этом в новой и промежуточной коре число гиперхромных, сморщенных нейронов возрастает в 2–6 раза, а клеток-теней – в 10 раз, наблюдается сателлитоз и нейронофагия, очаговая гибель нейронов, что не происходит в грушевидной коре.

Содержание РНП в цитоплазме нейронов грушевидной коры снижается умеренно и только в 2-м слое, на 10–20-е сутки опыта, тогда как в нейронах новой и промежуточной коры оно падает раньше, во всех слоях и гораздо более значительно.

Все это указывает на высокую устойчивость нейронов, особенно 3-го слоя грушевидной коры к токсическому действию холестаза и более высокие их адаптационные возможности в этих условиях. Это возможно связано с наличием нейрональных клеток предшественников, что было подтверждено иммуноокрашиванием соответствующих молекулярными маркерами, причем большинство этих клеток обнаруживалось на границе II и III слоев [12, 13]. Кроме того, субпопуляция клеток во втором слое грушевидной коры взрослых животных экспрессирует маркеры нейроразвития, такие как полисиалированная форма молекулы адгезии нейрональных клеток (PSA-NCAM) и даблкортина (DCX), что подтверждает их незрелость [14, 15, 16].

### Заключение

Нейроны филогенетически древней грушевидной коры мозга крыс проявляют большую устойчивость к подпеченочному холестазу по сравнению с нейронами новой и промежуточной коры.

**Литература**

1. Юлдашева, Г. Б. Распространенность желчнокаменной болезни и современные методы лечения / Г. Б. Юлдашева // Re-health journal. – 2022. – № 1. – С. 42-50.
2. Емельянчик, С. В. Структурные и гистохимические изменения в нейронах фронтальной коры мозга крысы при холестазе / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 7-12. – edn: YRZOQP.
3. Зиматкин, С. М. Нейроны мозга при нарушениях циркуляции желчи : монография / С. М. Зиматкин, С. В. Емельянчик. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – 367 с. – edn: TIYPUZ.
4. Изменения хроматофилии цитоплазмы и содержания РНК в нейронах поясной коры мозга крыс при подпечёночном холестазе / Т. В. Климуть, А. В. Заерко, С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. – 2024. – Т. 162, № 1. – С. 41-53. – doi: 10.17816/morph.629000. – edn: RDKJVC.
5. Buzek, J. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / J. Buzek, O. Chastel // Official Journal of the European Union. – 2010. – L276. – P. 35-81. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2010:276:FULL> (date of access: 25.05.2025).
6. Кизюкевич, Л. С. Причины развития полиорганной недостаточности при хирургической патологии желчевыводящих путей / Л. С. Кизюкевич // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2005. – № 2. – С. 118-121. – edn: HSHAPL.
7. Кизюкевич, Л. С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе / Л. С. Кизюкевич. – Гродно : ГрГМУ, 2005. – 239 с. – edn: NBMDLT.
8. Гистологические методы исследования : учебное пособие для магистрантов учреждений высшего образования по специальности «Гистология, цитология, клеточная биология» / под ред. С. М. Зиматкина. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 179 с.
9. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – London : Academic Press, 2007. – 448 p.
10. Омельченко, В. П. Информатика, медицинская информатика, статистика / В. П. Омельченко, А. А. Демидова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 608 с. – doi: 10.33029/9704-5921-8-MIS-2021-1-608. – edn: JMQCHY.
11. Гистологические изменения нейронов поясной коры мозга крысы при холестазе / Т. В. Климуть, А. В. Заерко, С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 75-83. – edn: ENZFKM.
12. Pekcec, A. Neurogenesis in the adult rat piriform cortex / A. Pekcec, W. Löscher, H. Potschka // Neuroreport. – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 571-4. – doi: 10.1097/00001756-200604240-00003.
13. Remodeling of the piriform cortex after lesion in adult rodents / S. L. Rossi, V. Mahairaki, L. Zhou [et al.] // Neuroreport. – 2014. – Vol. 25, № 13. – P. 1006-12. – doi: 10.1097/WNR.0000000000000203.
14. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex / A. Rubio, M. Belles, G. Belenguer [et al.] // Dev Neurobiol. – 2016. – Vol. 76, № 7. – P. 748-63. – doi: 10.1002/dneu.22357.
15. Noradrenergic regulation of plasticity marker expression in the adult rodent piriform cortex / K. C. Vadodaria, S. U. Yanpalawar, M. Vadhwani [et al.] // Neurosci Lett. – 2017. – Vol. 644. – P. 76-82. – doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.060.
16. Olfactory bulbectomy, but not odor conditioned aversion, induces the differentiation of immature neurons in the adult rat piriform cortex / M. Á. Gómez-Climent, S. Hernández-González, K. Shionoya [et al.] // Neuroscience. – 2011. – Vol. 181. – P. 18-27. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.004.

**References**

1. Yuldasheva GB. Prevalence of cholelithiasis and modern treatments. *Re-Health Journal*. 2022;(1):42-50. (Russian).
2. Yemelyanchik SV, Zimatkina SM. Structural and histochemical changes in neurons of rat frontal cerebral cortex in cholestasis. *Morphology*. 2018;153(1):7-12. doi: 10.17816/morph.398175. edn: YRZOQP. (Russian).
3. Zimatkina, SM, Emelyanchik SV. Nejrony mozga pri narushenijah cirkuljaci zhelchi. Grodno: GrGMU; 2021. 367 p. edn: TIYPUZ. (Russian).
4. Klimuts TV, Zaerko AV, Emelyanchik SV, Zimatkina SM. Changes in cytoplasmic chromatophily and RNA content in neurons of the cingulate cortex of rats with sub-hepatic cholestasis. *Morphology*. 2024;162(1):41-53. doi: 10.17816/morph.629000. edn: RDKJVC. (Russian).
5. Buzek, J, Chastel O. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union* [Internet]. 2010;L276:35-81. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2010:276:FULL>.
6. Kizjukevich LS. Prichiny razvitiya poliorgannoj nedostatochnosti pri hirurgicheskoy patologii zhelchevyvodjashchih putej. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series*. 2005;(2):118-121. edn: HSHAPL. (Russian).
7. Kizjukevich LS. Reaktivnye izmenenija v pochkah pri eksperimentalnom holestaze. Grodno: GrGMU; 2005. 239 p. edn: NBMDLT. (Russian).
8. Zimatkina SM, editor. *Gistologicheskie metody issledovaniya*. Grodno: GrGMU; 2015. 179 p. (Russian).
9. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. London: Academic Press; 2007. 448 p.
10. Omelchenko VP, Demidova AA. *Informatika, medicinskaja informatika, statistika*. Moskva: GJeOTAR-Media; 2021. 608 p. doi: 10.33029/9704-5921-8-MIS-2021-1-608. edn: JMQCHY. (Russian).
11. Klimut TV, Zaerko AV, Emelyanchik SV, Zimatkina SM. Histological changes in the neurons of the rat cingulate cortex during cholestasis. *News of biomedical sciences*. 2024;24(2):75-83. edn: ENZFKM. (Russian).
12. Pekcec A, Löscher W, Potschka H. Neurogenesis in the adult rat piriform cortex. *Neuroreport*. 2006;17(6):571-4. doi: 10.1097/00001756-200604240-00003.
13. Rossi SL, Mahairaki V, Zhou L, Song Y, Koliatsos VE. Remodeling of the piriform cortex after lesion in adult rodents. *Neuroreport*. 2014;25(13):1006-12. doi: 10.1097/WNR.0000000000000203.
14. Rubio A, Belles M, Belenguer G, Vidueira S, Fariñas I, Nacher J. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. *Dev Neurobiol*. 2016;76(7):748-63. doi: 10.1002/dneu.22357.
15. Vadodaria KC, Yanpalawar SU, Vadhwani M, Toshniwal D, Liles LC, Rommelfanger KS, Weinshenker D, Vaidya

- VA. Noradrenergic regulation of plasticity marker expression in the adult rodent piriform cortex. *Neurosci Lett.* 2017;644:76-82. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.060.
16. Gómez-Climent MÁ, Hernández-González S, Shionoya K, Belles M, Alonso-Llosa G, Datiche F, Nacher J. Olfactory bulbectomy, but not odor conditioned aversion, induces the differentiation of immature neurons in the adult rat piriform cortex. *Neuroscience.* 2011;181:18-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.004.

## RESISTANCE OF PIRIFORM CORTEX NEURONS TO CHOLESTASIS

**T. V. Klimuts<sup>1</sup>, A. V. Zaerko<sup>1</sup>, S. V. Emelyanchik<sup>2</sup>, S. M. Zimatkin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

<sup>2</sup>*Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus*

*Background.* Cholestasis is bile stagnation which leads to bile components entering the bloodstream, causing toxic effects on various organs and systems, including the brain. It was of interest to study the impact of this pathology on neurons in the phylogenetically ancient piriform cortex of the rat brain.

*Objective.* To evaluate the morphofunctional changes in the piriform cortex neurons of the rat brain during cholestasis and to compare them with previously established disturbances in neurons of the phylogenetically newer neocortex and transitional cortex.

*Material and methods.* Neurons in the second and third layers of the piriform cortex of rats at various times after common bile duct ligation/transection or sham surgery (control) were examined. Histological, histochemical, morphometric, and statistical methods were used.

*Results.* Moderate histological changes were detected in neurons of the second layer of the piriform cortex while no changes were detected in neurons of the third layer.

*Conclusions.* Neurons of the phylogenetically ancient piriform cortex of the rat brain exhibit greater resistance to subhepatic cholestasis compared to neurons of the neocortex and intermediate cortex.

**Keywords:** rats, brain, piriform cortex, neurons, cholestasis

**For citation:** Klimuts TV, Zaerko AV, Emelyanchik SV, Zimatkin SM. Resistance of piriform cortex neurons to cholestasis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2025;23(6):601-609. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-601-609>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Financing.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Климут Татьяна Викторовна / Klimut Tatyana, e-mail: klimuts@yandex.ru, ORCID: 0009-0001-5670-9030

Заерко Анастасия Викторовна / Zaerko Anastasia, ORCID: 0000-0001-6155-040X

Емельянчик Сергей Владимирович / Emelyanchik Sergey, ORCID: 0009-0009-3032-8203

Зиматкин Сергей Михайлович / Zimatkin Sergey, ORCID: 0000-0001-5728-2588

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.10.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2025