

**В.І.Жилюк**  
**В.Й.Мамчур**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** алоксановий діабет, ноотропи, нейроморфометрія, гіпокамп, нейрони, ендотеліоцити.

*Надійшла: 20.12.2011*  
*Прийнята: 10.02.2012*

УДК: 615.214:612.822:611.018.74:612.122:676.31-092.9

## **ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НЕРВОВИХ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН СА1 ЗОНИ ГІПОКАМПУ У ЩУРІВ З АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ**

*Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболювальної та нейропротекторної медикаментозної терапії в умовах моделюємої патології» (номер державної реєстрації 0104U006269).*

**Резюме.** В досліджах на білих щурах за допомогою нейроморфометричного аналізу досліджені відмінності в дії ноотропних засобів на морфофункціональний стан нейронів та ендотеліоцитів гіпокамбу, вміст у них РНК, кількість апоптотично та деструктивно змінених нейронів у щурів з хронічною алоксан-індукованою гіперглікемією. Встановлено, що діабет у щурів супроводжується характерними морфофункціональними змінами та активацією процесів апоптозу у нейронах СА1-зони гіпокамбу, що можуть бути пов'язані з порушенням локального кровообігу внаслідок ураження ендотелію. N-карбамоіл-метил-4-феліл-2-піролідон (ентроп), N-фенілацетил-L-проліл гліцину (ноопепт), прамірацетам, цереброкурин та цитиколін демонструють нейрон- та ендотеліопротекторні ефекти, по силі значно переважаючи екстракт гінґо білоба, пірацетам та пентоксифілін, що проявляються у вигляді зменшення числа апоптотично та деструктивно змінених нейронів СА1-зони гіпокамбу, збільшення щільності функціонуючих нервових та ендотеліальних клітин, активації біосинтезу РНК в нейроцитах і ендотеліоцитах.

**Морфологія.** – 2012. – Т. VI, № 1. – С. 31-36.  
© В.І.Жилюк, В.Й.Мамчур, 2012

**Zhylyuk V.I., Mamchur V.I. Description of morphological changes in neurons and endothelial cells of CA1-area of hippocampus in rats with alloxan-induced hyperglycemia under application of nootropic drugs.**

**Summary.** Using neuromorphometry analysis differences in the effects of nootropic drugs on morphology and function of neurons and endothelial cells of hippocampus, content of RNA, content of apoptotic and destructive neurons were examined in white rats with chronic alloxan-induced hyperglycemia. It has been found that diabetes in rats is accompanied by specific morphological and functional changes and activation of apoptosis in neurons of the CA1-area in hippocampus, which may be related to disturbance of local blood flow due to endothelial damage. N-carbamoyl-methyl-4-phenyl-2-pyrrolidone (entrop), N-phenylacetyl-L-prolylglycine (noopept), pramiracetam, cerebrocurin and citicoline show protective effects on neurons and endothelial cells, which are much larger in force than effects of ginkgo biloba extract, piracetam and pentoxifylline. This protective activity is characterized by reducing the number of apoptotic and destructive neurons in hippocampal CA1-area, increasing the density of functioning nerve and endothelial cells, activation of RNA biosynthesis in the neurocytes and endothelial cells.

**Key words:** alloxan diabetes, nootropic drugs, neuromorphometry, hippocampus, neurons, endothelial cells.

### **Вступ**

Цукровий діабет є одним з найбільш розповсюджених патологічних станів у світі. При цьому він являє собою одну з найбільш значимих соціальних проблем, в основі якої є висока смертність та рання інвалідизація хворих, внаслідок ускладнень з боку серцево-судинної системи. Найбільш частими є ураження судин, у тому числі – головного мозку (Ефимов А.С., 1996; Дорогой А.П., 2007; Мищенко Т.С. и соавт., 2009). Це

призводить до виникнення синдрому хронічної цереброваскулярної недостатності, яка спричинює розвиток діабетичної енцефалопатії і проявляється легким чи помірним когнітивним дефіцитом, супутніми афективними розладами, які можуть розглядатися як фактор розвитку деменції (Arvanitakis Z. et al., 2006; Pasquier F. et al., 2006).

Відомо, що одним з утворень яке має пряме відношення до механізмів навчання та форму-

вання довготривалої пам'яті є гіпокамп. Зокрема гіпокамп відповідає за епізодичну пам'ять в якій зберігаються моменти життя людини, пов'язані саме з нею, її «я». Епізодична пам'ять створює людську особистість, робить людину людиною (Потієнко М.В., 2010).

Сьогодні багатьма дослідженнями встановлена роль порушень функціонування гіпокампу при цукровому діабеті і його роль у розвитку «діабетичної енфалопатії» (Shi X. et al., 2011). Зокрема електрофізіологічно встановлено, що відхилення в поведінці та мнестичних процесах при цукровому діабеті у тварин пов'язані з дефіцитом довготривалої потенціації в зоні СА1 гіпокампу (Gispén W.H. et al., 2000; Biessels G.J. et al., 2002). Достатньо давно визначено селективне зменшення пірамідальних нейронів в СА1 зоні гіпокампу внаслідок нетривалої ішемії (Schmidt-Kastner R. et al., 1991). Також встановлена роль гіперглікемії в активації механізмів ушкодження та активації апоптозу у гіпокампі щурів (Anarkooli I.J. et al., 2008; Ahmadpour S.H. et al., 2011).

Відомо, що смерть нейронів є повільним процесом і триває до появи морфологічних ознак (відстрочена, нейрональна смерть). Це вказує на присутність певного проміжку часу після ішемії, коли відсутні морфологічні ознаки, однак присутні риси порушення функціональних характеристик нейронів. Цей інтервал часу є ключовим моментом для фармакологічного захисту нейронів, який міг би перервати каскад процесів ушкодження у нейронах, забезпечити їх повернення до оптимального функціонуючого стану та попередити відстрочену нейрональну загибель.

Тому вивчення ранніх клітинних механізмів пошкодження нервової тканини при ішемії є актуальним і значимим для розробки шляхів фармакологічної корекції цієї патології (Коваленко Т.М., 2006).

**Мета роботи.** визначити ступінь морфологічних змін нервових та ендотеліальних клітин СА1 зони гіпокампу у щурів з алоксан-індукованою гіперглікемією за умов застосування ноотропних засобів.

#### **Матеріали та методи**

Дослідження були проведені на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 250 – 300 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію (температура повітря:  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , світлий/темний цикл: 12/12 годин). Експериментальний еквівалент цукрового діабету у тварин формували шляхом застосування діабетогенної речовини - алоксану моногідрату (Sigma, США), який в дозі 150 мг/кг (5% розчин в ацетатному буфері, рН 4,5) вводили одноразово підшкірно, після попередньої 24-годинної депривації їжі (при збереженому доступі до води) (Dave K.R. et al., 2002; Garcia M. et al., 2005). Для зменшення загибелі тварин внаслідок гіпоглікемічного шоку

після введення алоксану, щури в на протязі 24 годин після індукції діабету замість води отримували 5% розчин глюкози.

Рівень глюкози крові визначався на 11 добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для подальших досліджень використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози ( $>11$  ммоль/л).

Препарати: гінкго білоба екстракт (EGb 761) («Танакан», таблетки по 40 мг, виробництва «Бофур-Іпсен», Франція) в дозі 40 мг/кг  $n=10$ , внутрішньошлунково, пентоксифілін («Трентал», таблетки по 100 мг, виробництва «Авентіс Фарма Лтд.», Індія) в дозі 100 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково, пірацетам («Луцетам», таблетки по 800 мг, виробництва «Егіс», Угорщина) в дозі 500 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково, прамірацетам («Прамістар», таблетки по 300 мг, виробництва «Менаріні Груп», Італія) в дозі 300 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково, цереброкурин (ампули по 0,5 мл, виробництва «НІР», Україна) в дозі 0,05 мл/кг,  $n=10$ , внутрішньо-очеревинно, цитиколін (розчин для внутрішнього застосування 100 мг/1 мл, виробництва «Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія») в дозі 500 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково, N-фенілацетил-L-пролін гліцину («Ноопепт», таблетки по 10 мг, виробництва «ЛЕСККО», Росія) в дозі 10 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково та N-карбамоіл-метил-4-феніл-2-піролідон («Ентроп», таблетки по 100 мг, виробництва «Олайнський ХФЗ», Латвія) в дозі 100 мг/кг,  $n=10$ , внутрішньошлунково, вводили 1 раз на добу протягом 20 днів, починаючи з 11 дня експерименту та встановлення рівня гіперглікемії. Інтактним тваринам ( $n=10$ ) та тваринам контрольної групи ( $n=10$ ) у відповідному режимі внутрішньошлунково (в/ш) вводили дистильовану воду.

На 30 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Для морфологічних досліджень у тварин вивільнялась ліва та права півкулі головного мозку, які в подальшому на протязі 24 годин фіксувалися в 10% рідині Буена (Пирс Е., 1962), та за стандартною схемою поміщалися в парафінові блоки, з яких готували 5-мікронні гістологічні зрізи. Для вивчення морфофункціонального стану нейронів СА1-зони кори гіпокампу гістологічні зрізи депарафінували та фарбували галоціанін-хромовими квасцями за Ейнарсеном для специфічного виявлення РНК. Зображення кори мозку отримували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина) та за допомогою 8-бітної CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Морфометричний аналіз клітин мозку здійснювали в автоматичному режимі за допомогою програми, розробленої в спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-2.5

(Kontron Elektronik, Німеччина). Визначали наступні показники для нейронів:

- щільність нейронів (кількість клітин на  $1\text{мм}^2$  площі зрізу кори мозку);
- площа тіл нейронів, ( $\text{мкм}^2$ );
- концентрацію РНК в нейронах, (одиниці оптичної щільності,  $E_{\text{оп}}$ ), які розраховували як логарифм відношення оптичної щільності тіла клітини до оптичної щільності міжклітинної речовини;
- кількість апоптично і деструктивно змінених клітин, клітин/ $\text{мм}^2$ .

Для ендотеліальних клітин судин:

- площа ядра;
- концентрацію РНК в ядрі (одиниці оптичної щільності,  $E_{\text{оп}}$ );
- щільність ядер ендотеліоцитів (кількість клітин на  $1\text{мм}^2$  площі зрізу СА1-зони кори гіпокампу).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006 (див. <http://www.analystsoft.com/ru/>) на персональному комп'ютері «Intel Pentium-IV». Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень ( $M$ ), їх похибок ( $\pm m$ ), вірогідність різниці середніх арифметичних ( $p$ ) за допомогою непараметричного – U- критерію Манна-Уїтні.

Усі експериментальні процедури здійснені згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» та Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 г.

#### Результати та їх обговорення

Аналіз наведених даних свідчить, що перебіг хронічної гіперглікемії призводив до зменшення на 19% ( $p < 0,001$ ) щільності нейронів СА1 зони гіпокампу у порівнянні з показниками тварин інтактною групи (табл. 1). При цьому відмічено значиме збільшення площі нейронів, яке поєдналося із зниженням у них вміст РНК на 25,8% ( $p < 0,001$ ).

Слід зазначити, що гісто-морфологічні зміни, що проявлялися у тварин підчас експериментальної терапії залежали від впливу конкретного досліджуваного засобу (табл. 1). В ході експерименту, за ступенем виразності проявів нейропротекторної активності, всі препарати були поділені на 3 групи. Так перша група, до складу якої входили ноопепт та ентроп показувала незначну, однак достовірну активність, що в основному проявлялася збільшенням щільності нейроцитів (на 4,3% та 4,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно) та вмісту РНК, у порівнянні з групою діабетних тварин. Водночас вплив цих засобів не відображався на площі тіл нейронів.

Таблиця 1  
Вплив ноотропних засобів на морфофункціональні показники нейронів СА1 зони гіпокампу щурів з експериментальною хронічною гіперглікемією

Група тварин	Щільність клітин, клітин/ $\text{мм}^2$	Площа тіл нейронів, $\text{мкм}^2$	РНК, $E_{\text{оп}}$	Кількість апоптично і деструктивно змінених клітин, клітин/ $\text{мм}^2$
Інтактні (n=10)	1399,3 ± 5,41***	75,1 ± 0,49***	9,81 ± 0,145***	84,4 ± 1,86***
Алоксановий діабет (контроль) (n=10)	1133,9 ± 5,43	79,1 ± 0,51	7,28 ± 0,033	224,1 ± 2,18
EGb 761 (n = 10)	1175,0 ± 18,37	78,1 ± 0,44	7,35 ± 0,040	222,8 ± 2,67
Ентроп (n = 10)	1182,2 ± 17,60*	78,2 ± 0,40	7,48 ± 0,038**	222,2 ± 1,89
Ноопепт (n = 10)	1189,1 ± 15,88*	79,7 ± 0,43	7,41 ± 0,035*	220,3 ± 1,23
Пентоксифілін (n = 10)	1146,3 ± 11,61	79,4 ± 0,32	7,24 ± 0,019	224,5 ± 2,74
Пірацетам (n = 10)	1140,3 ± 8,95	79,6 ± 0,31	7,23 ± 0,022	226,1 ± 2,22
Прамірацетам (n = 10)	1202,4 ± 16,10**	76,6 ± 0,62**	9,10 ± 0,031***	168,0 ± 4,85***
Цереброкурин (n = 10)	1301,5 ± 17,22***	74,8 ± 0,55***	10,57 ± 0,190***	121,7 ± 2,35***
Цитиколін (n = 10)	1262,6 ± 15,83***	75,5 ± 0,33***	9,73 ± 0,117***	168,7 ± 2,63***

Примітки: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до групи контролю, \*\* -  $p < 0,01$  по відношенню до групи контролю, \*\*\* -  $p < 0,01$  по відношенню до групи контролю.

У другій групі тварин, з алоксаніндукованим діабетом відмічалися більш вагомі зміни. Так щільність нейроцитів у тварин, які отримували прамірацетам, цереброкурин та цитиколін зростала відповідно на 6% ( $p < 0,01$ ), 14,8 ( $p < 0,001$ ) та 11,3% ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Разом з цим суттєво підвищувався і вміст РНК к нервових клітинах на 25% ( $p < 0,001$ ), 45,2% ( $p < 0,001$ ) та 33,6% ( $p < 0,001$ ) відповідно при використанні прамірацетаму, цереброкурину та цитиколіну. Характерно, що ці засоби помірно, однак значимо, в діапазоні від 3,2 – 5,4% ( $p < 0,01$ )

зменшували площу тіл нейронів, яка по свої числовим параметрам не відрізнялася від показників інтактних тварин. Це може свідчити про попередження набряку нервових клітин. В свою чергу, збільшення вмісту РНК в нейронах без змін площі їх тіл, може розглядатися як свідчення активізації процесів біосинтезу і як показник нейрональної пластичності, направленої на подолання наслідків ушкодження нейронів.

В свою чергу застосування таких препаратів як пірацетам, екстракт гінкго білоба та пентоксифілін, не чинило достовірного нейропротекторного ефекту (табл. 1).

Слід зазначити, що перебіг хронічної гіперглікемії супроводжувався достовірним зростанням в 2,65 рази кількості апоптичних та деструктивно змінених нейронів (табл. 1). Встановлено, що тільки за умов застосування прамірацетама,

цереброкуруину та цитиколіну суттєво на 25% ( $p < 0,001$ ), 45,7% ( $p < 0,001$ ) та 24,7% ( $p < 0,001$ ) відповідно, знижувалось число цих клітин у порівнянні з групою алоксан-діабетних щурів.

Дослідження судинного компоненту (капілярної мережі) гіпокампу показало, на 30 добу після введення алоксану спостерігалось зниження щільності ядер ендотеліоцитів на 32,8% ( $p < 0,001$ ) на одиницю площі зрізу у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 2). Разом з цим спостерігалось інтенсивне зниження пулу РНК в ядрах ендотеліоцитів в капілярній мережі гіпокампу на 54,8% ( $p < 0,001$ ) та зменшення площі ядер цих клітин на 28,7% ( $p < 0,001$ ). Дані прояви відображають процеси ушкодження та порушення функції ендотеліальної тканини, які сприяють закриттю капілярів та індукують процеси ішемізації гіпокампу.

Таблиця 2

Вплив ноотропних засобів на морфофункціональні показники ендотеліоцитів СА1 зони гіпокампу щурів з експериментальним цукровим діабетом

Група тварин	Щільність ядер клітин, клітин/мм <sup>2</sup>	Площа ядер ендотеліоцитів, мкм <sup>2</sup>	РНК, E <sub>оп</sub>
Інтактні (n=10)	919,9 ± 8,16***	8,7 ± 0,40**	0,31 ± 0,004***
Алоксановий діабет (контроль) (n=10)	618,5 ± 13,88	6,2 ± 0,42	0,14 ± 0,006
EGb 761 (n = 10)	643,5 ± 2,53	7,1 ± 0,28	0,16 ± 0,003**
Ентроп (n = 10)	731,7 ± 2,65***	7,2 ± 0,47	0,20 ± 0,003***
Ноопепт (n = 10)	703,8 ± 5,24***	6,4 ± 0,43	0,16 ± 0,002**
Пентоксифілін (n = 10)	605,7 ± 4,28	6,2 ± 0,36	0,14 ± 0,001
Пірацетам (n = 10)	589,6 ± 8,46	6,1 ± 0,35	0,14 ± 0,003
Прамірацетам (n = 10)	706,3 ± 4,56***	7,3 ± 0,21*	0,19 ± 0,003***
Цереброкуруин (n = 10)	796,3 ± 5,13***	7,9 ± 0,31**	0,27 ± 0,006***
Цитиколін (n = 10)	702,5 ± 4,12***	7,7 ± 0,26*	0,22 ± 0,003***

Примітки: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до групи контролю, \*\* -  $p < 0,01$  по відношенню до групи контролю, \*\*\* -  $p < 0,01$  по відношенню до групи контролю.

Повторне, на протязі 20 діб, застосування нейропротекторних засобів характеризувалося неоднаковими фармакологічними ефектами. Так. Якщо такі дослідні препарати як EGb 761, пентоксифілін та пірацетам не чинили суттєвого впливу на морфо-функціональний стан ендотелію алоксану-діабетних щурів, то ентроп, ноопепт, прамірацетам, цереброкуруин та цитиколін підтримували відновлення проліферативної активності

#### Висновки

Перебіг хронічної гіперглікемії у щурів супроводжується характерними морфо-функціональними змінами та активацією процесів апоптозу у нейронах СА1-зони гіпокампу, що можуть бути пов'язані з порушенням локального кровообігу внаслідок ураження ендотелію.

N-карбамоіл-метил-4-феніл-2-піролідон (ентроп), N-фенілацетил-L-пролін гліцину (ноопепт), прамірацетам, цереброкуруин та цитиколін демонструють нейрон- та ендотеліопротекторні

ендотелію капілярів гіпокампа і, відповідно, стимуляцію процесів ревазуляризації в даному утворенні мозку (табл. 2). Вказані засоби сприяли збільшенню на 13,6%–28,7% ( $p < 0,001$ ) показника щільності ядер та на 14,3% ( $p < 0,01$ ) – 92,8% ( $p < 0,001$ ). Найбільш виразні позитивні зміни ендотелію у щурів з хронічною гіперглікемією спостерігалися за умов застосування цереброкуруину.

ефекти, по силі значно переважаючи екстракт гінкго білоба, пірацетам та пентоксифілін, що проявляються у вигляді зменшення числа апоптично та деструктивно змінених нейронів СА1-зони гіпокампа, збільшення щільності функціонуючих нервових та ендотеліальних клітин, активації біосинтезу РНК в нейронах і ендотеліоцитах.

#### Перспективи подальших досліджень

Наведені дані є частиною досліджень по встановленню ступеня нейропротекторної актив-

ності ноотропних засобів за умов когнітивних порушень, що виникають внаслідок цукрового діабету. Результати спонукають до проведення

подальших наукових досліджень, щодо з'ясування механізмів нейроденерации та нейропротекції за умов цієї патології.

### Літературні джерела

Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу та підвищена смертність при цукровому діабеті / А. П. Дорогой // Украинская медицинская газета. — 2007. — № 7–8. — С. 10–12.

Ефимов А. С. Тридцатилетний опыт изучения сахарного диабета / А. С. Ефимов // Эндокринология. — 1996. — № 1. — С. 64–72.

Коваленко Т. М. Ультраструктурні основи відстроченої загибелі нейронів гіпокампу після експериментальної ішемії мозку / Т. М. Коваленко І. О. Осадченко, К. Г. Сможани [та ін.] // Вісник наукових досліджень. — 2006. — №3. — С. 42–44.

Маньковский Б. Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом, большой риск, большая эффективность профилактики / Б. Н. Маньковский // Украинский кардиологический журнал. — 2002. — №5. — С. 5–13.

Мищенко Т. С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения / Т. С. Мищенко, Т. Г. Перцева // Международный неврологический журнал. — 2009. — №3. — С. 57–66.

Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. — Москва: Издательство иностранной литературы, 1962. — 964 с.

Потієнко М. В., Міждисциплінарний підхід до моделювання пам'яті як базової функції людського мозку [Електронний ресурс] / М. В. Потієнко // Bulletin of University of Kyiv (Series: Physics & Mathematics). — 2010. №2. - Режим доступу: [http://www.nbu.gov.ua/portal/Natural/VKNU/Fiz\\_mat/2010\\_2/p\\_156\\_159.pdf](http://www.nbu.gov.ua/portal/Natural/VKNU/Fiz_mat/2010_2/p_156_159.pdf).

Ahmadpour S. H. Diabetes mellitus type 1 induces dark neuron formation in the dentate gyrus: a study by Gallyas' method and transmission electron microscopy / S. H. Ahmadpour, H. Haghiri // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2011. — Vol. 52, №2. — P. 575–579.

Anarkooli I. J. Evaluation of Bcl-2 Family Gene Expression and Caspase-3 Activity in Hippocampus STZ-Induced Diabetic Rats / I. J. Anarkooli, S. Mojtaba, A. Shahriar [et al.] // Exp. Diabetes Res. — Vol. 2008. — P. 1–6.

Arvanitakis Z. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons / Z. Arvanitakis, R. S. Wilson, D. A. Bennett // J. Nutr. Health. Aging. — 2006. — Vol. 10, №4. — P. 287–291.

Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // Journal of Endocrinology. — 2002. — Vol. 175, №1. — P. 241–250.

Diabetes-induced changes in the 5-hydroxytryptamine inhibitory receptors involved in the pressor effect elicited by sympathetic stimulation in the pithed rat / M. Garcia, A. Moran, E. Calama [et al.] // British Journal of Pharmacology. — 2005. — Vol. 145, №5. — P. 593–601.

Diabetes mellitus and dementia / F. Pasquier, A. Boulogne, D. Leys, P. Fontaine // Diabetes Metab. — 2006. — Vol. 32. — P. 403–414.

Gispén W.H. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus / W. H. Gispén, G.J. Biessels // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23, № 11. — P. 542–549.

Neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation in diabetes mellitus / G. J. Biessels, M. P. ter Laak, F. P. Hamers, W. H. Gispén // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 447, № 2-3. — P. 201–209.

Schmidt-Kastner R. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia / R. Schmidt-Kastner, T. F. Freund // Neuroscience. — 1991. — Vol. 40, № 3. — P. 599–636.

The effects of the Chinese medicine ZiBu PiYin recipe on the hippocampus in a rat model of diabetes-associated cognitive decline: a proteomic analysis / X. Shi, X. G. Lu, L. B. Zhan [et al.] // Diabetologia. — 2011. — Vol. 54, №7. — P. 1888–1899.

**Жилюк В.И., Мамчур В.И. Характеристика морфологических изменений нервных и эндотелиальных клеток CA1 зоны гиппокампа у крыс с аллоксан-индуцированной гипергликемией в условиях применения ноотропных средств.**

**Резюме.** В исследованиях на белых крысах с помощью нейроморфометрического анализа исследованы отличия в действии ноотропных средств на морфофункциональное состояние нейронов и эндотелиоцитов гиппокампа, содержание в них РНК, содержание апоптотично и деструктивно измененных нейронов у крыс с хронической аллоксан-индуцированной гипергликемией. Установлено, что диабет у крыс сопровождается характерными морфофункциональными изменениями и активацией процессов апоптоза в нейронах CA1-зоны гиппокампа, которые могут быть связаны с нарушением локального кро-

вообращения вследствие поражения эндотелия. N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (энтроп), N-фенилацетил-L-пролил глицина (ноопепт), прамирацетам, цереброкурин и цитиколин демонстрируют нейрон- и эндотелийпротекторные эффекты, по силе значительно превышающие экстракт гинкго билоба, пирацетам и пентоксифиллин, которые проявляются в виде уменьшения числа апоптотично и деструктивно измененных нейронов СА1-зоны гиппокампа, увеличения плотности функционирующих нервных и эндотелиальных клеток, активации биосинтеза РНК в нейронах и эндотелиоцитах.

**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, ноотропы, нейроморфометрия, гиппокамп, нейроны, эндотелиоциты.