

**В.И.Жилюк
В.И.Мамчур
И.В.Твердохлеб
Н.С.Петрук**

ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МЗ Украины»

Ключевые слова: сахарный диабет, крысы, неокортекс, ультраструктурные изменения, цитиколин, эффективность.

Надійшла: 13.11.2013

Прийнята: 22.12.2013

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.4.30-36>
УДК: 615.214:612.822:611.018.74:612.122:676.31-092.9

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОКОРТЕКСА КРЫС С АЛЛОКСАНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИКОЛИНА

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Экспериментально-теоретическое обоснование особенностей обезболивающей и нейропротективной медикаментозной терапии в условиях моделируемой патологии» (номер государственной регистрации 0104U006269).

Реферат. Целью настоящей работы было определение степени ультраструктурных изменений в коре головного мозга крыс с аллоксановой гипергликемией в условиях экспериментальной терапии цитиколином. Установлено, что курсовое введение цитиколина (500 мг/кг, внутривентрикулярно) на протяжении 20 дней активизирует компенсаторно-адаптационные процессы в нейрональных и глиальных клетках, уменьшает выраженность нарушений в составе миелиновых нервных волокон, увеличивает плотность упаковки синаптических пузырьков и стабилизирует структуру пресинаптической и постсинаптической мембран неокортекса крыс с аллоксановым диабетом.

Morphologia. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 30-36.

© В.И.Жилюк, В.И.Мамчур, И.В.Твердохлеб, Н.С.Петрук, 2013

✉ zhylyk@ua.fm

Zhylyuk V.I., Mamchur V.I., Tverdokhle I.V., Petruk N.S. Ultrastructural characteristics of neocortex in rats with alloxan hyperglycaemia under application of citicoline.

ABSTRACT. Background. Diabetes mellitus is known to be associated with pathological changes in the CNS, which may serve as a primary cause in the occurrence of cognitive deficit and increase the risk of cerebrovascular complications. At the same time, pharmacological neuroprotection is one of the key directions in the treatment of cerebrovascular disorders of various origins. **Objective.** To determine the extent of ultrastructural changes in the cerebral cortex of rats with chronic hyperglycemia in experimental therapy with citicoline. **Methods.** The research was conducted on 18 white rats divided randomly in 3 groups: group 1 – intact animals; group 2 – rats with alloxan diabetes; group 3 – rats with alloxan diabetes + citicoline 500 mg/kg. Diabetes mellitus was induced in rats by a single intraperitoneal injection of alloxan monohydrate (150 mg/kg). Citicoline was administered intragastrically once per day during 20 days from the 11th day after alloxan injection. Transmission electron microscopy was performed on the 20th day of citicoline administration. **Results.** Course administration of citicoline improves the condition of neuronal and glial cells, reduces the severity of disturbance in myelin nerve fibers, increases the packing density of synaptic vesicles and stabilizes the structure of the presynaptic and postsynaptic membranes of neocortex in rats with alloxan diabetes. **Conclusion.** Conducted experimental studies confirm high neuroprotective potential of citicoline in diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, rats, neocortex, ultrastructural changes, citicoline, side effects.

Citation:

Zhylyuk VI, Mamchur VI, Tverdokhle IV, Petruk NS. [Ultrastructural characteristics of neocortex in rats with alloxan hyperglycaemia under application of citicoline]. *Morphologia.* 2013;7(4):30-6. Russian.

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к группе гетерогенных метаболических расстройств, для которых присуще наличие гипергликемии [1]. Установлено, что СД приводит к значительному росту содержания глюкозы в нейронах, которая активизирует процессы свободно-радикального окисления, инициирующие нейрональное повреждение и апоптоз [2; 3; 4]. Известно, что как у человека, так и на моделях у животных течение сахарного диабета ассоциировано с патологиче-

скими изменениями (нейроапоптозом) в ЦНС, которые могут служить первопричиной в появлении когнитивного дефицита и увеличения риска цереброваскулярных осложнений [5]. В эксперименте установлено увеличение гиппокампальной астроцитарной реактивности, замедление синаптической пластичности, сосудистые изменения, уменьшение разветвленности дендритов и нарушение нейротрансмиссии в головном мозге [6].

В то же время экспериментально и клиниче-

ски установлено, что адекватный контроль уровня глюкозы не предупреждает появление ассоциированных с СД нарушений познавательных функций [7; 8]. Следовательно, изучение ранних клеточных механизмов повреждения нервной ткани является актуальным и значимым для разработки путей фармакологической коррекции патологических состояний, способствующих ишемии головного мозга и развитию когнитивных расстройств.

Ранее проведенными нами исследованиями установлено, что ноотропные средства и, в частности, цитиколин, в условиях гипергликемии способствуют увеличению плотности нейронов и эндотелиоцитов, усиливают в них биосинтетические реакции и уменьшают количество деструктивно и апоптотически измененных нейронов в СА1 зоне гиппокампа [9].

Цитиколин представляет собой моноклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Действие этого препарата связано с мембранным биохимическим циклом Кеннеди, который обеспечивает гомеостаз холина в организме, и его метаболические пути создают условия для образования фосфатидилхолина, основного липидного компонента биологических мембран клеток большинства органов и систем [10].

Цель

Определить степень ультраструктурных изменений в коре головного мозга крыс с хронической гипергликемией в условиях экспериментальной терапии цитиколином.

Материалы и методы

Исследования проведены на 18 белых крысах-самцах линии Вистар массой 250-300 г, разделенных на следующие группы: интактные крысы (пассивный контроль); животные с аллоксановым диабетом (активный контроль, АК); АК + цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин)). Экспериментальный диабет воспроизводили путем однократного внутривентрикулярного введения водного раствора аллоксана моногидрата в дозе 150 мг/кг [3; 11]. Для уменьшения гибели животных вследствие гиперинсулинемии и гипогликемии крысы в течение первых 24 часов после индукции диабета вместо воды получали 5%-ный раствор глюкозы. Уровень гликемии в капиллярной крови определялся с помощью глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США) на 11-е сутки после введения аллоксана. Для последующих исследований использованы только животные с гипергликемией (>11 ммоль/л) [3; 11].

Цитиколин вводили внутривентрикулярно в дозе 500 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 20 дней, начиная с 11-го дня после введения аллоксана. На 30 день исследования животные вывелись из эксперимента путем декапитации.

Для ультраструктурного исследования фрагменты (1 мм³) ткани коры больших полуша-

рий фиксировали с помощью 2,5%-ного раствора глутаральдегида, приготовленного на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,3). Постфиксацию материала проводили в 1%-ном забуференном растворе тетраоксида осмия на протяжении 1 часа. Обезвоживание образцов ткани осуществляли с использованием спиртов возрастающей концентрации и завершали тремя сменами пропиленоксида, после чего материал заключали в Эпон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США). Приготовлению ультратонких срезов предшествовал анализ полутонких срезов на основе метода световой микроскопии. Для получения срезов толщиной 60-80 нм использовали ультрамикротом УМТП-6М («SELMi», Украина). Ультратонкие срезы предварительно контрастировали 2%-ным водным раствором уранилацетата в течение 15 мин при температуре +37°C с последующей импрегнацией раствором цитрата свинца по методу Рейнольдса на протяжении 30 мин (E.S.Reynolds, 1963). Исследование проводили с помощью трансмиссионного электронного микроскопа ПЭМ-100-01 («SELMi», Украина) со значениями ускоряющего напряжения 70-75 кВ и диапазоном увеличений 4000-20000. Подготовка материала для ультраструктурного анализа проводилась согласно общепринятым стандартам [12].

На основании ультраструктурной характеристики изучали строение и анализировали особенности изменений нейронального, глиального, синаптического и микроциркуляторного компонентов неокортекса в сравнении с группой активного контроля.

Все экспериментальные процедуры осуществлены согласно Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ ультраструктурных особенностей фронтальной коры у крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом (активный контроль), а также на фоне проводимой терапии с применением цитиколина позволил установить ряд изменений со стороны нейронов, элементов глии, волокон, синапсов и компонентов гематоэнцефалического барьера.

Установлено, что в группе животных с экспериментальным эквивалентом сахарного диабета ультраструктурные изменения нейронов носили мозаичный характер. В большинстве из них наблюдалась значительная дезорганизация элементов гранулярной эндоплазматической сети, которая характеризовалась уменьшением количества и размеров цистерн, их набуханием с образованием в цитоплазме вакуолеподобных структур с низкой электронной плотностью. В хроматолитически измененных нейронах также отмечалась деформация и фрагментация цистерн

пластинчатого аппарата, вблизи которых выявлялось повышенное количество лизосом, мультивезикулярных телец и отдельных осмиофильных включений. В сохранных нейронах наблюдалась значительная пролиферация элементов комплекса Гольджи за счет везикулярных компонентов. Состояние митохондриального аппарата характеризовалось различной степенью поражения органелл и сопровождалось присутствием митохондрий как с неизменной ультраструктурой, так и с признаками разрушения аппарата крист, просветлением матрикса, а местами их полной деградацией с формированием в цитоплазме миелиноподобных структур из концентрически расположенных мембран. Предположительно последние являются источником повышения содержания липофусцина в цитоплазме, который накапливается в результате аутофагии митохондрий лизосомами с образованием остаточных телец в пирамидных нейронах коры крыс. Также часто встречались поврежденные митохондрии гигантских размеров. Часть пирамидных нейронов находилась в состоянии апоптоза преимущественно по митохондриальному типу (рис. 1).

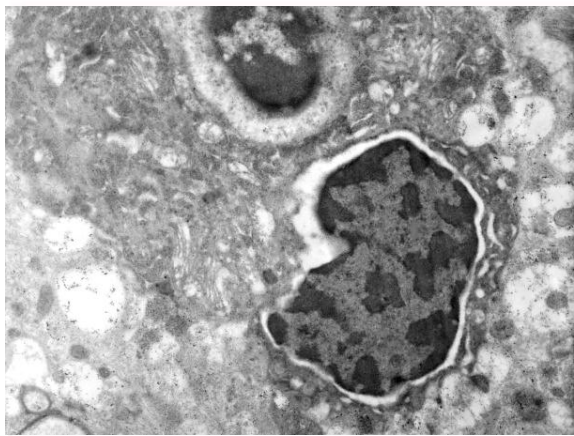


Рис. 1. Фронтальная кора крысы при сахарном диабете. Апоптоз нейрона и некроз астроцита. Электроннограмма. $\times 8000$.

Изучение миелиновых оболочек нейронов неокортекса диабетных крыс выявило набухание большинства волокон, уменьшение количества микротрубочек и типичных органелл. В отдельных профилях присутствовали единичные мембранные комплексы, иногда – множественные осмиофильные включения и мембранные миелиноподобные структуры, заполняющие просвет отростка. Нарушения организации миелиновых оболочек носили полиморфный характер: от множественных локальных разволокнений до полной деструкции с участками слияния и расщепления мембран.

В составе аксо-аксональных и аксо-соматических синапсов наблюдалось резкое

уменьшение количества синаптических пузырьков, деструкция пресинаптической и утолщение постсинаптической мембран на фоне увеличения размеров аксональных терминалей и длины активной зоны.

Исследование ультраструктурных особенностей элементов нейроглии коры крыс с аллоксан-индуцированным диабетом позволило установить умеренные, в основном в виде ограниченного хроматолиза и вакуолизации цитоплазмы, изменения олигодендроцитов. В свою очередь повреждения астроглии носили грубый характер, с множественной деструкцией мембран, выраженным отеком перикапиллярных отростков, дистрофией концевых ножек и появлением в них атипичных структур. Часто их отростки были резко расширены. Нередко обнаруживались некротически измененные астроциты вблизи апоптотических фигур пирамидных нейронов (рис. 1).

На фоне выраженных изменений нейронального, астроглиального, волоконного и синаптического компонентов коры больших полушарий крыс с сахарным диабетом наблюдалось также поражение гемомикроциркуляторного русла. В стенке артериол выявлялось резкое утолщение и разрыхление базальной мембраны, мозаично выраженная дистрофия, набухание эндотелиальных клеток и пролиферация перicyтов. Накопление гранулярного материала в перicyтах и их отростках отмечалось на фоне истончений дупликации базальной пластины. Вокруг артериол и прекапилляров имел место резкий периваскулярный отек (рис. 2). На люминальной поверхности эндотелия капилляров наблюдались многочисленные микроворсинки, складки и выпячивания в просвет капилляра. Количество плотных межэндотелиальных соединений и протяженность межэндотелиальных щелей значительно снижались. Выявлялись признаки внедрения в просвет капилляра разных по размерам вакуолей и фрагментов некробиотически измененных эндотелиальных клеток, присутствовали явления выраженного стаза. Степень осмиофилии цитоплазмы эндотелиоцитов резко повышалась. Базальная мембрана гемокapилляров и венул была отечна и часто фрагментирована. Также был резко выражен перикапиллярный отек. Вокруг большинства капилляров встречались набухшие деформированные отростки астроцитов с просветленной цитоплазмой.

В условиях применения цитиколина на фоне хронической гипергликемии в перикарионе нейронов признаки дезорганизации гранулярного ретикулума были умеренно выражены, а явления набухания цистерн и образование вакуолеподобных структур носили единичный характер. Отмечалась значительная пролиферация элементов комплекса Гольджи за счет везикулярных компонентов. В сравнении с группой активного контроля наблюдалось снижение содержания

лизосом, мультивезикулярных телец и отдельных осмиофильных включений, что свидетельствовало о включении механизмов внутриклеточной адаптации. Полиморфные митохондрии сохраняли целостность мембран на фоне умеренного количества набухших светлых митохондрий с небольшим числом крист (рис. 3). В популяции пирамидных клеток количество некробиотических и апоптотически измененных нейронов было существенно ограничено.

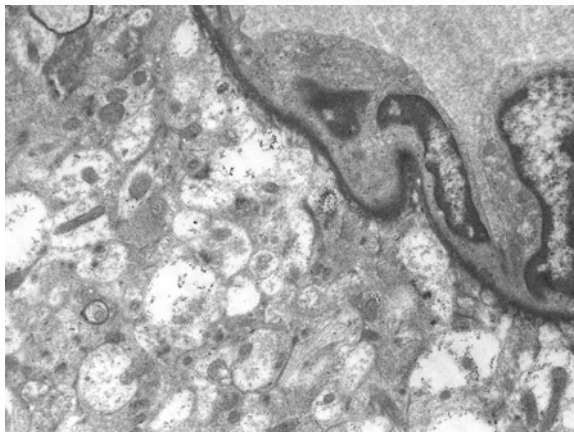


Рис. 2. Фронтальная кора крысы при сахарном диабете. Участок стенки артериолы. Утолщение базальной мембраны, дистрофия и набухание эндотелиальных клеток. Резкий периваскулярный отек. Деструкция мембран астроцитов и нервных волокон. Электронограмма. $\times 10000$.

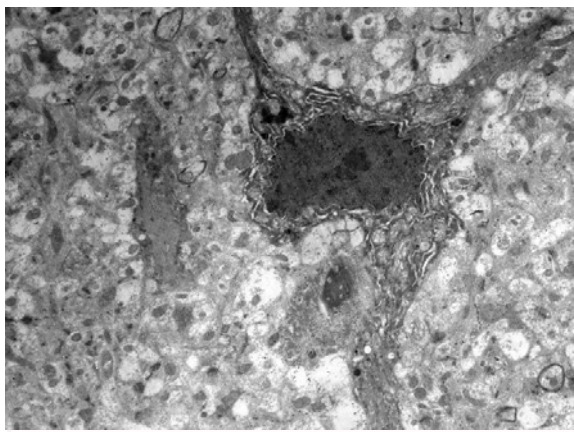


Рис. 3. Фронтальная кора крысы при сахарном диабете с применением цитиколина. Ультраструктура пирамидного нейрона и волокон. Электронограмма. $\times 5000$.

По сравнению с группой диабетных животных было выявлено значительное снижение степени выраженности нарушений в составе миелиновых нервных волокон. Изменения носили преимущественно локальный характер с мелкоочаговыми разволокнениями миелиновых оболочек, диффузные участки дезорганизации миелина встречались реже (рис. 4).

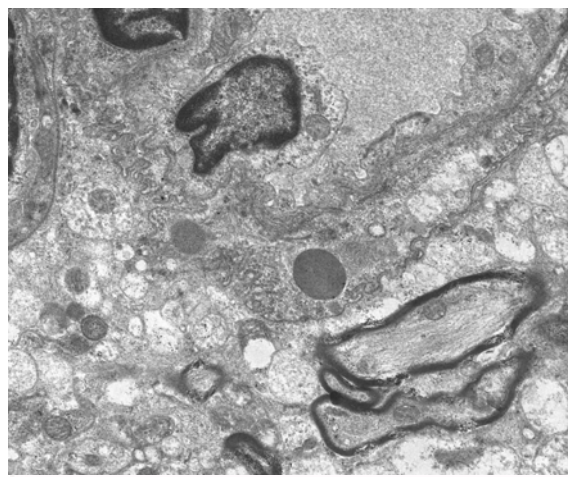


Рис. 4. Фронтальная кора крысы при сахарном диабете с применением цитиколина. Стенка артериолы. Сохранные митохондрии. Локальные нарушения организации миелина. Электронограмма. $\times 8000$.

Проведение экспериментальной терапии также способствовало увеличению плотности упаковки синаптических пузырьков в сочетании с нормализацией паттерна их распределения на фоне стабильной структуры пресинаптической и постсинаптической мембран.

При анализе неокортекса установлено преобладание олигодендроцитов с нормальной ультраструктурной организацией. В единичных случаях встречались клетки с признаками хроматолиза и вакуолизации цитоплазмы. Изменения астроглии были менее выраженными, без множественной деструкции мембран, со снижением степени отека и дистрофии перикапиллярных отростков. Некротически измененные астроциты встречались крайне редко.

Установлено, что в условиях применения цитиколина у крыс с аллоксановым диабетом изменения микроциркуляторного русла характеризовались значительным снижением степени выраженности повреждений (рис. 4). Удалось установить умеренное уплотнение базальной мембраны и незначительную степень отека эндотелиальных клеток. При этом отмечалось напряжение митохондриального аппарата эндотелиоцитов, проявляющееся увеличением плотности упаковки органелл, просветлением их матрикса и уплотнением крист. В то же время признаков ограничения трансэндотелиального транспорта не наблюдалось.

Таким образом, установлено, что длительная гипергликемия у крыс приводит существенным ультраструктурным изменениям неокортекса. В основе повреждающего действия может лежать как прямой эффект высоких уровней глюкозы по отношению к нейронам и астроцитам, приводящий к гиперосмолярности внутренней среды клеток и их набуханию, так и непрямой – связанный с нарушением функции гематоэнцефаличе-

ского барьера: утолщение и разрыхление базальной мембраны, дистрофия и набухание эндотелиальных клеток, пролиферация перицитов, выраженный периваскулярный отек.

В литературе сравнительно недавно появилась концепция нейрососудистой единицы (neurovascular unit), которая образована эндотелиоцитами, перицитами, нейронами, клетками глии и матриксными белками. Она функционирует как одно целое, а связь между отдельными субъединицами этого комплекса поддерживается с помощью сигнальных молекул [13].

Поскольку сосудистая капиллярная сеть наиболее развита в соединительнотканых прослойках миелинизированных волокон периферических нервов, в сером и белом веществе головного мозга, то метаболические и сосудистые расстройства при СД быстро приводят к нарушению нейронального и эндоневрального кровотока, т.е. к дисфункции нейрососудистых единиц. Эти явления в свою очередь провоцируют нарушения функциональной активности, а также структурно-морфологической целостности центральной нервной системы и могут лежать в основе появления и развития ряда мозговых заболеваний, таких как инсульт, деменция, мигрень, травма, нейродегенеративные расстройства и даже естественное старение организма [14; 15]. Следовательно, медикаментозная нейропротекция является одним из ключевых направлений в терапии цереброваскулярной патологии различного генеза.

Нами показано, что проведение экспериментальной терапии с использованием цитиколина способствует активизации компенсаторно-адаптационных процессов в нейрональных и глиальных клетках, уменьшению выраженности нарушений миелиновых нервных волокон, уве-

личению плотности упаковки синаптических пузырьков и стабилизации структуры пресинаптической и постсинаптической мембран, что свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале этого лекарственного средства в данных условиях.

В механизмах защиты мозга цитиколином при сахарном диабете ключевую роль может играть комплекс его фармакологических эффектов: участие в синтезе ацетилхолина и миелина [10], способность уменьшать содержание индукторов (фактор некроза опухоли α , увеличение экспрессии Fas-лиганда семейства рецепторов некроза опухоли и гранзима В) и увеличение уровня ингибитора апоптоза (фактор sbal-2) [16], тормозить проявления оксидативного и нитрозирующего стресса в нейронах [17; 18], улучшать состояние эндотелия [19; 20].

Выводы

1. Длительная гипергликемия приводит к существенным ультраструктурным изменениям неокортекса у крыс.

2. Цитиколин при повторных введениях уменьшает выраженность негативного влияния аллоксанового диабета по отношению к нейронам, глии, синаптическому аппарату и гематоэнцефалическому барьеру в коре больших полушарий.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные данные указывают на высокий церебропротективный потенциал цитиколина при сахарном диабете. Результаты проведенного исследования являются экспериментально-теоретическим обоснованием целесообразности проведения церебропротективной терапии у больных сахарным диабетом, с целью профилактики когнитивных расстройств и мозговых катастроф.

Литературные источники

References

1. Robles G. I. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes // G. I. Robles, D. Singh-Franco // Drug Des. Devel. Ther. – 2009. – № 3. – P. 219-240.

Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2009 Sep;3:219-40. Cited in: PubMed; PMID: 19920937; PMCID: PMC2769236.

2. Tomlinson D. R. Glucose neurotoxicity / D. R. Tomlinson, N. J. Gardiner // Nat. Rev. Neurosci. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 36-45.

Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):36-45. Cited in: PubMed; PMID: 18094705.

3. Increased oxidative stress and imbalance in antioxidant enzymes in the brains of alloxan-induced diabetic rats / L. B. Ceretta, G. Z. Réus, H. M. Abelaira [et al.] // Exp. Diabetes Res. – 2012. – Vol. 2012, P. 1-8.

Ceretta LB, Réus GZ, Abelaira HM, Ribeiro KF, Zappellini G, Felisbino FF, Steckert AV, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Increased oxidative stress and imbalance in antioxidant enzymes in the brains of alloxan-induced diabetic rats. Exp Diabetes Res. 2012;2012:302682. doi: 10.1155/2012/302682. Cited in: PubMed; PMID:22645603.

4. Kehrer J. P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / J. P. Kehrer // Teratology. – 2000. – Vol. 62, №4. – P. 235-246.

Kehrer JP. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis. Teratology. 2000 Oct;62(4):235-6. Cited in: PubMed; PMID:10992267.

5. Biessels G. J. The impact of diabetes on cognition: what can be learned from rodent models? / G. J. Biessels, W. H. Gispen // Neurobiol. Aging. – 2005. – Vol. 26, №. 1. – P. S36–S41.

Biessels GJ, Gispen WH. The impact of diabetes on cognition: what can be learned from rodent models? Neurobiol Aging. 2005 Dec;26 Suppl 1:36-41. Review. Cited in: PubMed; PMID:16223548.

6. Magarinos A. M. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress / A. M. Magarinos, B. S. McEwen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 20. – P. 11056-11061.

Magariños AM, McEwen BS. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2000 Sep 26;97(20):11056-61. Cited in: PubMed; PMID: 11005876.

7. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy / K. Orstavik, B. Namer, R. Schmidt [et al.] // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26, № 44. – P. 11287-11294.

Orstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, Carr RW, Handwerker H, Jørum E, Torebjörk HE. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. J Neurosci. 2006 Nov 1;26(44):11287-94. Cited in: PubMed; PMID: 17079656.

8. Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies / G. Said // Arq. Neuropsiquiatr. – 2007. – Vol. 65, № 4B. – P. 1272-1278.

Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies. Arq Neuropsiquiatr. 2007 Dec;65(4B):1272-8. Cited in: PubMed; PMID: 18345446.

9. Жилюк В. І. Характеристика морфологічних змін нервових та ендотеліальних клітин СА1 зони гіпокампу у щурів з алоксан-індукованою гіперглікемією за умов застосування ноотропних засобів / В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур // Морфологія. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 31-36.

Zhylyuk VI, Mamchur VI. [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]. Morphologia. 2012;6(1):31-36. Ukrainian.

10. Афанасьев В. В. Клиническое применение цитиколина и его роль в гомеостазе клеточных мембран нейронов и органов-эффекторов / В. В. Афанасьев / Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 11. – С. 26-32.

Afanas'ev VV. Klinicheskoe primeneniye citikolina i ego rol' v gomeostaze kletochnykh membran nejronov i organov-jeffektorov [Clinical application of citicoline and his role is in the homoeostasis of cellular membranes of neurons and organs-effectors]. Trudnyj pacient; 2009;7(11):26-32. Russian.

11. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, № 2. – С. 216-226.

Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008 Feb;51(2):216-26. Review. Cited in: PubMed; PMID:18087688.

12. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell Biol. - 1963. - Vol. 17. - P. 208-212.

Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol. 1963 Apr;17:208-12. Review. Cited in: PubMed; PMID: 13986422.

13. Hawkins B. T. The blood-brain barrier / neurovascular unit in health and disease / B. T. Hawkins, T. P. Davis // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57. – P. 173-85.

Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain bar-

rier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol Rev. 2005 Jun;57(2):173-85. Review. Cited in: PubMed; PMID: 15914466.

14. Морозова О. Г. Метаболические аспекты патогенетической терапии церебральных осложнений сахарного диабета / О. Г. Морозова // Ліки України. – 2011. – Т. 2, № 148. – С. 50-57.

Morozova O.H. [Pathogenic therapy of cerebral complications of diabetes mellitus: metabolic aspects]. Liky Ukrayiny. 2011;2:50-57. Russian.

15. Towards a roadmap in brain protection and recovery / D. F. Muresanu, A. Buzoianu, S. I. Florian, T. von Wild // J. Cell. Mol. Med. – 2012. - Vol. 16, № 12. – P. 2861-2871.

Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. J Cell Mol Med. 2012 Dec;16(12):2861-71. Review. Cited in: PubMed; PMID: 22863521

16. Пашковська Н. В. Динаміка показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну / Н. В. Пашковська // Укр. невролог. журнал. – 2009. – Т. 2, № 11. – С. 43-48.

Pashkovska NV. [Dynamics of the indices of apoptosis intensity in patients with diabetic encephalopathy under the treatment with citicoline]. Ukr neurolog journal. 2009;2:43-48. Ukrainian.

17. Жилюк В. І. Стан глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту мозку у щурів з алоксан-індукованим діабетом за умов використання ноотропів / В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 4-7.

Zhylyuk VI, Mamchur VI. [State of glutation-dependent link of system of antioxidant cerebral defense in rats with alloxan-induced diabetes in conditions of nootrop usage]. Medical Perspectives. 2012;17(4):4-7. Ukrainian.

18. Жилюк В. І. Вплив ноотропних засобів на мнестичні процеси та прояви оксидативного стресу в структурах головного мозку при хронічній гіперглікемії у щурів / В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2012. – Т. 12, №1-2. – С. 181-185.

Zhylyuk VI, Mamchur VI. [Influence of nootropic drugs on cognitive processes and manifestations of oxidative stress in brain structures in rats with chronic hyperglycemia]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medycyny. 2012;12(1-2):181-5. Ukrainian.

19. Жилюк В. И. Роль эндотелия в действии ноотропов при когнитивных нарушениях вследствие хронической гипергликемии / В. И. Жилюк, В. И. Мамчур // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 184-193.

Zhylyuk VI, Mamchur VI. [The role of endothelium in the mechanisms of neuroprotective action of nootropic drugs in conditions of hyperglycemia] Zhurnal Nacional'noyi akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny. 2013;9(2):184-193. Russian.

20. Волошин В. П. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну / В. П. Волошин, Н. В. Пашковська // Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, № 1(58). – С. 5-9.

Voloshyn PV, Pashkovs'ka NV. [Dynamics of

Жилюк В.І., Мамчур В.Й., Твердохліб І.В., Петрук Н.С. Ультраструктурні характеристики неокортексу щурів з алоксановою гіперглікемією за умов застосування цитиколіну.

Реферат. Метою даної роботи було визначення ультраструктурних змін в корі головного мозку щурів з хронічною гіперглікемією за умов експериментальної терапії цитиколіном. Встановлено, що курсове введення цитиколіну (500 мг/кг, внутрішньошлунково) упродовж 20 днів активізує компенсаторно-адаптаційні процеси в нейрональних і гліальних клітинах, зменшує виразність порушень у складі мієлінових нервових волокон, збільшує щільність упакування синаптичних пухирців і стабілізує структури пресинаптичної і постсинаптичної мембран неокортексу щурів з алоксановим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, щури, неокортекс, ультраструктурні зміни, цитиколін, ефективність.