

УДК 616.379-008.64-092.9:612.398.192:591.512:612.67

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133691>

**О.Г. Родинський,  
К.І. Басиста,  
Л.В. Гузь**

## **НЕЙРОХІМІЧНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ПРОЦЕСИ В ГЕРОНТОГЕНЕЗІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Physiology  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: katerinkaabas@gmail.com

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, експериментальна гіперглікемія, аллоксан, діабетична енцефалопатія, гліальний фібрилярний кислий білок

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет, экспериментальная гипергликемия, аллоксан, диабетическая энцефалопатия, глиальный фибриллярный кислый белок

**Key words:** experimental diabetes, experimental hyperglycemia, alloxan, diabetic encephalopathy, glial fibrillary acidic protein

**Реферат.** *Нейрохимические и поведенческие процессы в геронтогенезе в условиях экспериментальной гипергликемии. Родинский А.Г., Басистая Е.И., Гузь Л.В. Исследователи все больше заинтересованы в изучении взаимоотношения диабета и диабетической энцефалопатии. На данный момент проводятся различные эксперименты, где рассматривается данный вопрос. Но, несмотря на длительное изучение, до конца изучить этот вопрос так и не удаётся. Когнитивный дефицит при гипергликемии обусловлен и старением. При процессах старения, как и при гипергликемии, в процессе старения мозга играют роль те же патогенетические факторы. Также необходимо все больше углубляться в нейрохимические процессы, происходящие в головном мозге при СД, потому что высокая частота осложнений при гипергликемии обусловлена нарушением тканевого метаболизма. Исследование нейрохимических основ деятельности мозга является одним из ведущих и перспективных направлений в современной нейропатологии. Ученые разных стран ведут поиск нейроспецифических маркеров повреждения вещества головного мозга при гипергликемии.*

**Abstract.** *Neurochemical and behavioral processes in gerontogenesis in conditions of experimental hyperglycemia. Rodynskiy O., Basysta K., Guz L. Many researchers are increasingly interested in the relation between diabetes and diabetic encephalopathy. At the moment, there are various experiments where this issue is considered. But despite prolonged studying, it is impossible to investigate this problem to the end. Cognitive deficit in hyperglycemia is also connected with aging. In the aging processes as in hyperglycemia the same pathogenetic factors play a role in the aging of the brain. It is also necessary to deeply analyze the neurochemical processes occurring in the brain in diabetes mellitus. The high incidence of complications is caused by tissue metabolism impairment in hyperglycemia. The study of neurochemical bases of brain activity is one of the leading and promising directions in the modern neuropathology. Scientists of different countries are searching for neurospecific damage markers of the brain substance in hyperglycemia.*

Цукровий діабет (ЦД) є серйозною медико-соціальною проблемою. Соціальна значущість діабету полягає в тому, що він призводить до ранньої інвалідизації і зниження працездатності [10, 15]. Діабет є тяжким, прогресуючим захворюванням, зумовленим абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю, що призводить до порушення обміну речовин, до ранніх і пізніх судинних ускладнень: мікроангіопатії і макроангіопатії судин, до нейропатій та патологічних змін у різних органах і тканинах [1, 6, 24].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі число осіб, які страждають на ЦД, становить понад 190 млн, а до 2025 року ця

цифра зростає до 330 млн [18]. В Україні сьогодні зареєстровано понад 1 млн пацієнтів, хворих на ЦД [1, 17].

Думка про зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) і порушенням когнітивних функцій виникла ще в 1922 році [7, 20, 24]. Останнім часом ускладнення на фоні ЦД з боку ЦНС вивчаються все пильніше [8, 20, 42]. Клінічно значуща когнітивна дисфункція призводить до порушення трудової і соціальної адаптації та погіршення якості життя хворих на ЦД, особливо якщо вона досягає стадії деменції [19, 42]. Когнітивні порушення знижують здатність хворих на ЦД до адекватного контролю гіперглікемії і збільшують

ризик розвитку типових ускладнень, що призводять до інвалідизації та загрожують життю [17, 20, 24].

У ході широкомасштабних досліджень встановлено, що ЦД підвищує ризик розвитку мозкового інсульту в 2-6 разів, транзиторних ішемічних атак – у 3 рази, порівняно з таким ризиком у загальній популяції [5, 18]. ЦД у літніх людей небезпечний розвитком хронічної прогресуючої недостатності мозкового кровообігу (діабетичної енцефалопатії з когнітивними порушеннями і судинною деменцією), а також хвороби Альцгеймера [6, 8, 17, 18].

Вважають, що основну роль при ЦД відіграє гіперглікемія [14, 15]. Ще в 1990-х роках вчені встановили, що в процесі розвитку ЦД існує якась «точка неповернення», після якої вплинути на прогресію асоційованих із захворюванням ускладнень практично неможливо. Було висловлено припущення, що дія високої концентрації глюкози крові протягом порівняно короткого періоду часу формує метаболічну пам'ять, що зберігається навіть після нормалізації її рівня [9, 15].

*Експериментальні моделі ЦД.* Велике значення для розкриття питань патогенезу, клініки, лікування та профілактики захворювання має експериментальна діабетологія. Експериментальні моделі ЦД дозволяють отримати цінні відомості не тільки для розуміння патофізіології захворювання, а й для механізму антидіабетичної дії різних препаратів з метою спрямованого їх застосування в корекції ЦД [4, 10, 15, 41, 45].

У ЦД 1-го типу центральне місце займає недостатність бета-клітин острівкового апарату підшлункової залози, яка характеризується недостатнім виробленням інсуліну [2, 4]. При цьому у хворих на ЦД в острівцях відзначається специфічна прогресуюча автоімунна деструкція бета-клітин, загибель яких відбувається шляхом некробіозу й апоптозу [3, 15].

Основними відомими на сьогодні моделями є: 1) панкреатичний ЦД – досягається шляхом видалення в дослідних тварин (переважно собак) 9/10 підшлункової залози [3, 15, 25]; 2) вірус-індукований ЦД – викликається шляхом інфікування дослідних тварин вірусами певних штамів; [3, 15, 25]; 3) дитизоновий ЦД – шляхом введення тваринам дитизону – речовини, яка зв'язує цинк і, таким чином, порушує депонування і секрецію інсуліну [3, 15, 25]; 4) імунний ЦД – введення тваринам антитіл проти інсуліну [3, 15, 25]; 5) метагіпофізарний ЦД – шляхом тривалого введення гормонів аденогіпофіза – соматотропного гормону, АКТГ [3, 15, 25]; 6) метастероїдний ЦД – під дією тривалого введення тваринам

глюкокортикоїдів [3, 15, 25]; 7) генетичні моделі ЦД – досягається шляхом виведення чистих ліній мишей та інших тварин зі спадково зумовленою формою хвороби [3, 16, 43]. Наприклад, розповсюджена модель – лінії мишей NOD (Non-Obese Diabetic mice – діабетичні миші без ожиріння) [31]. У мишей цієї лінії спонтанно розвивається діабет, який має багато спільних рис із цукровим діабетом 1 типу в людини (імуннологічні характеристики) [31]. Перевага досліджень на лінії NOD – це можливість блокади цитокінів специфічними антисироватками та вивчення подальших змін у розвитку і перебігу захворювання [31].

Для експериментального моделювання гіперглікемії, зумовленої абсолютною недостатністю інсуліну в організмі, й інших порушень метаболізму, характерних для ЦД 1 типу, найбільш часто використовують руйнування β-клітин острівців Лангерганса такими хімічними сполуками, як алоксан і стрептозотоцин [4, 25, 30]. 8) Алоксановий ЦД – шляхом одноразового введення тваринам алоксану – речовини, яка вибірково ушкоджує β-клітини острівців підшлункової залози [4, 31]; 9) стрептозотоциновий ЦД – шляхом введення дослідним тваринам стрептозотоцину – антибіотика, який селективно вражає β-клітини острівців підшлункової залози [4, 15, 16].

Алоксан (уреїд мезоксалевої кислоти) та стрептозотоцин (антибіотик широкого спектра дії) представляють собою структурні аналоги глюкози, за рахунок чого вони зв'язуються з транспортером глюкози GLUT2 і вибірково накопичуються в β-клітинах підшлункової залози експериментальних тварин [4]. Основним механізмом деструктивної дії алоксану є генерація в циклічній реакції з діалуроновою кислотою активних форм кисню, які ініціюють руйнування β-клітин, що мають низький антиоксидантний захист [4]. Ураження β-клітин стрептозотоцином зумовлене алкілуванням ДНК з наступною активацією полі-АДФ-рибозосинтетази, виснаженням клітинного пулу NAD, що призводить, у підсумку, до некрозу клітин [30].

Залежно від схем введення стрептозотоцину можуть виникати різні типи діабетичного синдрому [4, 46]. При однократному введенні великої дози розвивається гострий некроз β-клітин, з яких зникає інсулін, і визначається гіперглікемія через 24-72 години [46]. Стрептозотоцин не викликає автоімунних реакцій, але здійснює прямий пошкоджуючий вплив на різні компоненти імунної системи [46]. На відміну від діабету, який моделюється однократним

введенням стрептозотоцину, повторне введення субдіабетогенних доз стрептозотоцину (на 1 кг маси тіла по 40 мг протягом 5 днів при введенні внутрішньовенно або внутрішньоочеревинно) індукує затриману прогресуючу гіперглікемію (після останньої ін'єкції через тиждень або пізніше) і появу запальних мононуклеарних клітин, які знаходяться всередині та зовні острівців (інсуліт), це сприяє подальшій деструкції  $\beta$ -клітин [4, 32]. При стрептозотоциновому ЦД у щурів спостерігається лімфоцитарна інфільтрація екзокринних відділів залози, що відіграє додаткову роль в ураженні острівців Лангерганса та прогресуванні інсулінової недостатності [46]. У підшлунковій залозі відбувається порушення активності еластази та її інгібіторів, це може призводити до ураження екзокринної частини залози, що є важливою ланкою в патогенезі ЦД [21].

Руйнування  $\beta$ -клітин зазначеними вище сполуками викликає зниження синтезу і секреції в кров інсуліну, в результаті чого в тварин розвиваються гіперглікемія і діабетичний синдром, аналогічний інсулінозалежному ЦД 1 типу [30, 38].

Механізм дії алоксану досі недостатньо вивчений і залишається предметом дискусій [2, 27, 33].

На думку S. Lenzen і співавт., патофізіологічний вплив препарату, з одного боку, визначається вибірним діабетогенним впливом на В-клітини, а з іншого - токсичним, що викликає їх дегенеративне пошкодження та некроз [38, 41].

Однією з основних причин, що викликають токсичне ураження В-клітин алоксаном, багато авторів вважають утворення гідроксильних радикалів [40]. Алоксан за наявності внутрішньоклітинних тіолів, особливо глутатіону, здатний генерувати активні форми кисню (АФК) в циклічній реакції з утворенням продукту відновлення – діалурової кислоти [41]. Автоокиснення діалурової кислоти генерує супероксидні радикали ( $O_2^-$ ) та перекис водню ( $H_2O_2$ ), а у фінальній реакції, що каталізується залізом, гідроксильні радикали ( $^{\bullet}OH$ ) [28, 41, 48]. Ці гідроксильні радикали і вважають у підсумку відповідальними за загибель В-клітин, що мають особливо низьку антиоксидантну захисну здатність, і подальший розвиток інсулінозалежного алоксанового діабету [45, 48]. Вважають, що сама молекула алоксану або продукт її відновлення – діалурова кислота не є цитотоксичними для інсулін-продукуючих клітин [29, 48]. Якщо попередити окиснювально-відновні реакції циклу й утворення активних форм кисню, можна запобігти руйнуванню В-клітини і протидіяти розвитку алоксанового діабету *in vivo* [41].

Дослідниками встановлено, [5] що за умов алоксанового діабету у щурів та ЦД 1 типу в людини в плазмі крові з'являється діабетогенний фактор, який є альбуміном з молекулярною масою близько 60 кДа [31]. Діабетогенний фактор з'являється наприкінці першої доби в плазмі крові після введення алоксану та зберігається протягом всього строку захворювання. Введення в кровоток здорових тварин очищеного препарату діабетогенного фактора з плазми крові людей, що страждають на ЦД 1 типу, призводить до високої гіперглікемії, зниження в сироватці крові концентрації імунореактивного інсуліну, резистентності до інсуліну та депресії функції протизгортальної системи крові [5, 31].

Засіб має діабетогенну дію тільки при парентеральному способі введення – внутрішньовенному, підшкірному, внутрішньом'язовому та інтраперитонеально [41]. Він використовується для вивчення ЦД типу 1. Ефективна доза залежить від виду тварини, способу введення і стану харчування [41, 49]. При внутрішньовенному введенні діабетогенні дози алоксану становлять (у мг/кг): для щурів - 50-75; при підшкірному введенні доза повинна бути 150-200 для щурів [13].

Для щурів частіше застосовують внутрішньоочеревинне введення моногідрату алоксану одноразово у вигляді 0,9% нормального сольового розчину в дозі 150 мг/кг або внутрішньовенне введення у вигляді 5% водного розчину в дозі 65 мг/кг [41]. Експериментальна доза повинна бути ретельно підібрана, щоб уникнути надмірного пошкодження панкреатичної тканини [41].

Загибель тварин у перші дні експерименту слід розглядати як прояв гострої форми діабету, а порушення вуглеводного та ліпідного обміну – як хронічну форму захворювання [32, 36].

Таким чином, можна зробити висновок, що алоксанова модель ЦД є найбільш обґрунтованою, тому що алоксан утворюється в організмі під час порушення обміну речовин [12]. Цей факт свідчить, що така модель ЦД є класичним прикладом вільнорадикальної патології. Але, навіть при високій токсичності алоксану, відомо, що він вибірково діє на  $\beta$ -клітини підшлункової залози – це підтверджує адекватність вибору експериментів саме алоксанової моделі ЦД.

*Ураження центральної нервової системи за умов ЦД.* Однією з «мішеней» впливу гіперглікемії, вже на ранніх етапах розвитку захворювання, є ЦНС, проявляючись клінічно когнітивною дисфункцією, яка, в свою чергу, знижує комплаєнтність при виконанні лікарських рекомендацій і якість життя пацієнтів з ЦД 1 типу

[8]. Дослідження змін вищих мозкових функцій при ЦД проводилися вченими різних країн, але при цьому не було прийнято жодної спільної концепції, яка описує ці порушення. Так, у Міжнародній класифікації хвороб немає відображення порушень функцій головного мозку при ЦД [5, 8]. Проте спроби описати зміни за допомогою медичної термінології були зроблені. R. DeJong у 1950 р. було введено термін «діабетична енцефалопатія» (ДЕ) [8]. За даними F. Trudeau, S. Gagnon, G. Massicotte, під ДЕ розуміли стійку церебральну патологію, що виникає під впливом гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються неврозоподібними і психоподібними дефектами, органічною неврологічною і вегетативною симптоматикою, включаючи в себе характерні біохімічні, електрофізіологічні та морфологічні зміни [8, 9].

Розлад метаболізму глюкози є однією з основних причин ураження діабетом [6]. Глюкоза в крові є джерелом енергії мозку, і мітохондрії є найважливішим місцем для аеробного окиснення глюкози в мозку [6]. При хронічному та стійкому підвищеному стані рівня глюкози мітохондрії утворюють велику кількість активних форм кисню (ROS) і призводять до окисного стресу, що погіршує мітохондріальну функцію і, нарешті, впливає на функцію головного мозку [6]. Дослідження підтвердили, що гіпокамп та кора головного мозку виявляють значний оксидативний стрес при діагностиці когнітивних порушень за умов діабету [6], і лікування антиоксидантного стресу, як вважають, позитивно впливає на пом'якшення когнітивних розладів [6].

Частота зустрічаності діабетичної енцефалопатії серед пацієнтів з ЦД коливається від 5 до 80% [12]. Настільки значний розкид пояснюється відсутністю загальноприйнятих критеріїв діагностики цього захворювання. У чистому вигляді ДЕ як дисметаболічний розлад спостерігається переважно у хворих на ЦД 1 типу [11]. У цій категорії пацієнтів захворювання зумовлено перш за все неефективним контролем глікемії (гіперглікемією або гіпоглікемічними епізодами) [12, 14, 50].

Лише нещодавно ДЕ визнана ускладненням ЦД 1 типу [26]. Були проаналізовані дані проведених раніше експериментальних досліджень [26]. Автори підкреслили очевидність того, що знижені рівні інсуліну і С-пептиду не є негативними факторами, що призводять до нейротрофічних змін, а екзогенне введення С-пептиду позитивно впливає на прояви окисного

стресу й апоптоз [26]. Дефіцит інсуліну посилює синаптогенез, дегенерацію нервових волокон і відхилення поведінкових реакцій [47]. Зрештою, це призводить до загибелі нейронів та зниження щільності білої речовини мієлінізуючих клітин, що викликає більш глибоке порушення поведінкових і когнітивних функцій [26]. Такі зміни, ймовірно, лежать в основі атрофії сірої і білої речовини в пацієнтів з ЦД 1 типу і значною мірою нівелюються введенням С-пептиду [26, 47].

У пацієнтів з ЦД 1 типу переважають когнітивні, неврозоподібні, вегетативні, вестибулярні, мозочково-атактичні і пірамідні синдроми тощо [17, 35].

Ознаками ДЕ у пацієнтів з ЦД 1 типу також є недостатній розвиток інтелекту і зниження пам'яті [26]. Клінічно ДЕ може проявлятися зниженням настрою, розумової і фізичної працездатності, втому, порушеннями ритму сну [10, 11]. Синдром когнітивних розладів виражається в погіршенні пам'яті та уваги [26, 37].

Важливо відзначити, що навіть незначне зниження пізнавальної діяльності і пам'яті серед людей з ЦД має негативні наслідки для самоконтролю хвороби - щоденний режим, згідно з яким люди з діабетом, як очікується, будуть ефективно керувати своїм станом [22]. Сау управління при ЦД включає в себе такі види поведінки, як прийом медикаментів, контроль рівня глюкози в крові, виконання вправ, дотримання відповідних дієтичних рекомендацій, догляд за ногами та регулярне відвідування лікаря [18, 22].

У дослідженнях, де використовувалися методи нейровізуалізації, показано наявність структурних змін у головному мозку в пацієнтів з ЦД [39]. При проведенні магнітно-резонансної томографії встановлено зв'язок між ЦД і безсимптомними інфарктами мозку [23, 39]. Можливо, ЦД є фактором ризику прогресування ураження білої речовини головного мозку [34, 39]. Але дані про цей зв'язок суперечливі [43].

Зазначені патоморфологічні зміни супроводжуються розвитком астрогліоз та зниженням синаптичної пластичності в структурах гіпокампа [7, 10]. Крім того, хронічна гіперглікемія сприяє посиленню нейротоксичності шляхом активації оксидативного стресу та збільшенням позаклітинної концентрації глутамату [7, 11].

При ЕЕГ – дослідженні в пацієнтів з ЦД відзначаються неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді згладженості зональних відмінностей, дезорганізації основних ритмів, появи повільних

коливань та змін фото- і фонореактивності [49]. Також у хворих на ЦД відмічається підвищення латентного періоду слухових, зорових, соматосенсорних потенціалів, які свідчать про порушення провідності в ЦНС. Ці порушення визначаються як типова енцефалопатія [44, 49].

Виходячи з вищенаведених даних, можна зробити висновок, що дія інсуліну відіграє велику роль у патогенезі діабетичної енцефалопатії [10]. Але залишається питання: чи може сама гіперінсулінемія бути причиною діабетичних когнітивних розладів?

*Нейрохімічні процеси при ЦД.* Висока частота ускладнень ЦД зумовлена порушеннями тканинного метаболізму та супроводжується масштабним ушкодженням мікроциркуляторного русла органів [10, 11]. При цьому на тлі типових порушень мікроциркуляції відбувається постішемічне пошкодження тканини мозку – розвивається енергетичний дефіцит, формується лактат-ацидоз, відбуваються розвиток оксидативного стресу і загибель клітин шляхом некрозу або апоптозу [50].

Дослідження молекулярних основ інтегративної діяльності мозку є одним з провідних і перспективних напрямків сучасної нейропатології [23].

Порушення функціонування клітин нервової тканини може супроводжуватися змінами їх внутрішньоклітинної архітектури [10, 11]. Надзвичайно чутливі до змін мікрооточення астроцити [34]. Мобільні перебудови їх морфології відбуваються за рахунок реактивних змін цитоскелетного апарату, що є необхідним для функціонування цих клітин після пошкодження [11]. Зважаючи на те, що в ЦНС хребетних тварин відбуваються реактивні зміни астроцитів після пошкоджень, що спричинені захворюваннями, інтоксикацією, травмою, стан гліальних проміжних філаментів і фізико-хімічні властивості їх білків можна розглядати як показник функціональної активності астроглії [23].

З огляду на певний суб'єктивізм нейропсихологічного тестування, вчені різних країн ведуть пошук нейроспецифічних маркерів ушкодження речовини головного мозку [19]. До теперішнього часу відомі неспецифічні біохімічні показники, що вказують на ушкодження головного мозку різної етіології, - це нейроспецифічні білки, які змінюються кількісно при різних травматичних, онкологічних і метаболічних захворюваннях і можуть бути маркерами як при кетоацидотичному набряку мозку, так і при гіпоглікемічних станах [35].

Серед них найбільш вивченими є: гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) та білок S100 - маркери загибелі астроцитів, а також основний білок мієліну (MBP) - індикатор пошкодження олігодендроцитів [7,10].

Найбільш специфічний білок мозкової тканини – S-100β, відіграє важливу роль у синаптогенезі [10, 11]. Підвищенням його вмісту в мозку щурів супроводжується процес навчання (формування харчового рефлексу). Введення S-100β у гіпокамп щурів полегшує формування довготривалої пам'яті [23].

Гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ) – гістоспецифічний компонент проміжних філаментів (ПФ) цитоскелету астроцитів [34]. ПФ відіграє вирішальну роль у модуляції руху астроцитів та забезпеченні стабільної морфології їх відростків в умовах розвитку реактивного астроцитозу [34, 37].

Більшість робіт, присвячених вивченню цього білка, стосується його філаментної форми, тоді як характер змін співвідношення фібрилізованого та розчинного пулів ГФКБ, їх поліпептидна гетерогенність і досі залишаються нез'ясованими [39].

Значне зростання вмісту філаментного і розчинного ГФКБ та S-100, маркерів активності гліальних клітин, а також поява деградованих фракцій ГФКБ за умов ЦД свідчить про порушення стану проміжних філаментів астроцитів і розвиток гліозу, що, вочевидь, є результатом посилення експресії даних НСБ, фібрилогенезу та проліферації астроглії [23].

*Зміни поведінкових процесів при ЦД.* Набута пам'ять, експериментальною моделлю якої служать умовні рефлекси, раніше інших форм поведінки "відгукується" на різні несприятливі чинники, включаючи ендокринні порушення [19].

Висока функціональна і метаболічна активність головного мозку зумовлює високі потреби його нейронів у глюкозі [19]. Незважаючи на те, що надходження глюкози в клітини головного мозку при ЦД підвищене, адекватне забезпечення процесу живлення нервових клітин в умовах хронічної гіперглікемії різко погіршується [10, 19]. Активування поліолового шляху метаболізму призводить до накопичення сорбітолу в нервових клітинах, що сприяє розвитку осмотичного стресу, спричиняючи негативні зміни функціонального стану нейронного пулу [50].

У тварин для вивчення лабільної і стабільної фаз пам'яті використовують класичну методику умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), згідно з якою формування умовного рефлексу

базується на інстинктивному намаганні тварини знаходитись у темному приміщенні [19, 25, 45].

Під час досліджень були отримані результати стосовно змін локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності щурів за умов ЦД, в яких показані суттєві зміни в нервових клітинах різних ділянок мозку, а саме в коркових ділянках та спинному мозку [20, 25]. Дослідники вказують, що за умов ЦД зменшуються маса мозку та об'єм кори, скорочується довжина капілярів, збільшується дифузійна відстань [1, 25]. Відбувається редукція цитоплазми та ядра нервових клітин, зміни структури соми, аксонів і дендритів [1, 25]. Відомо також, що порушення утилізації глюкози призводить до погіршення метаболічного стану нейронів і гліальних клітин, викликає погіршення пластичності синаптичних контактів зрілої нервової системи [21, 42], призводить до порушення обміну майже всіх медіаторів ЦНС [21, 25]. Але існують і дані про поліпшення процесів навчання та вдале запам'ятовування у тварин з ЦД [25], це пояснюється тим, що збільшується потреба в споживанні тканинами глюкози за умов цього захворювання і, відповідно, збільшенням мотивації голоду у тварин з ЦД, що викликає високу пошукову активність [24].

*Темп старіння за умов цукрового діабету.*

Цукровий діабет (ЦД) привертає велику увагу дослідників як пандемічно поширене соціально значуще захворювання [48], щільно асоційоване зі старінням організму і здатне суттєво скорочувати тривалість життя людини [10, 45, 48].

Згідно з представленими даними, хворі на ЦД 1 типу з прискореним темпом старіння були молодше осіб з уповільненим і фізіологічним темпом старіння за календарним віком [10, 48].

Для хворих на ЦД 1 типу з прискореним темпом старіння були характерні більш високі концентрації холестерину ЛПНЩ і ацетону, а також збільшений коефіцієнт атерогенності та більш низька концентрація холестерину ЛПВЩ плазми [11, 48].

Темп старіння хворих на ЦД 1 типу був пов'язаний з показниками оксидативного стресу, що виражалось в накопиченні в крові продукту перекисного окиснення ліпідів, зниженні резистентності еритроцитів до перекисного й осмотичного гемолізу, а також компенсаторною активацією пероксидази крові серед осіб з прискореним темпом старіння [6, 48].

Комплекс порушень ліпідного обміну і вільнорадикальні мембранодеструктивні процеси тісно пов'язані між собою [6, 7, 10, 48] і можуть опосередковувати вплив ЦД на темп старіння організму [48]. Цей зв'язок можна пояснити і з позицій вільнорадикальної теорії старіння [10, 48].

ЦД, як і старіння, призводить до гострих та хронічних судинних порушень [9]. У процесі старіння мозкові капіляри дегенерують внаслідок стоншення базальної мембрани, відкладання амیلлоїду, зниження еластичності судин [20]. Ці зміни в капілярах призводять до підвищення в них опору, що в свою чергу відбивається на мозковому кровотоці [48]. Порушення нейронального кальцієвого гомеостазу – це останній етап у ланці змін. Патогенетична єдність процесів при ЦД і старінні пояснює чутливість до негативних впливів на головний мозок людей похилого віку [48].

Заслуговує на увагу низький внесок ІМТ, гіперглікемії натще і гіпертригліцеридемії у формування картини прискореного старіння при ЦД 1 типу [10, 48]. Можливо, ці показники відображають вплив інсулінорезистентності на темп старіння організму [11,48], тому закономірна відсутність такого зв'язку у хворих на ЦД 1 типу.

З клінічних позицій добре відомо, що дисліпопротеїнемія і кетонемія у хворих на ЦД 1 типу залежать від компенсації захворювання і схильні до нормалізації в міру досягнення цільових показників вуглеводного обміну [48].

#### **ПІДСУМКИ**

Підводячи підсумки огляду, слід зазначити, що розкриття закономірностей динаміки темпу старіння організму в міру стабілізації метаболічних показників при ЦД 1 типу залишається відкритим та дуже актуальним питанням та представляється гідним для подальшого дослідження. Актуальність проблеми когнітивних порушень і деменції у хворих на ЦД також зростає [39]. За допомогою різноманітних експериментальних моделей ЦД можна розглянути цю проблему. На цей час існує багато робіт, де досліджується патогенез ускладнень ЦД, його кореляція з процесами старіння організму, але це недостатньо розкриває всі патологічні процеси, які відбуваються в організмі. Подальші дослідження головного мозку та патогенезу ЦД допоможуть визначити нові патогенетичні ланки діабетичної енцефалопатії та, можливо, відкриють нові перспективи своєчасної діагностики та попередження їх ускладнень. Механізми змін у поведінці щурів при експериментальній гіперглікемії ще недостатньо вивчені. Мозку необхідна велика кількість глюкози під час його функціонування, але при ЦД порушується процес живлення нервових клітин головного мозку, глюкоза надходить у надмірній кількості. Це значно порушує функціонування головного мозку та, в свою чергу, відображається на змінах у поведінці щурів під час досліджень та погіршенні пам'яті.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бабах В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом / В.Н. Бабах // Міжнар. ендокринолог. журнал. – 2005. – № 1. – С. 92-98.
2. Бобырева Л.Е. Влияние фенольных антиоксидантов на развитие аллоксанового диабета у крыс / Л.Е. Бобырева // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т. 60, № 3. – С. 51-53.
3. Борисюк М.В. Стан еластолітичної системи підшлункової залози при моделюванні цукрового діабету / М.В. Борисюк, В.Є. Досенко, Ю.В. Биць // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 17-21.
4. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н.А. Пальчикова, Н.В. Кузнецова, О.И. Кузьминова, В.Г. Селятицкая // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 18-24.
5. Диабет и мозг: вопросы и нерешённые проблемы / N.M. Bornstein, A. Korczyn, M. Brainin, A. Guekht [et al.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №39. – С. 50-56 (Переведено и опубликовано с разрешения правообладателя. Оригинал опубликован в *Neurol. Sci.* 2014. Vol. 35).
6. Емельянов В.В. Метаболические факторы ускоренного старения организма у больных сахарным диабетом 2 типа и их коррекция / В.В. Емельянов, В.Н. Мещанинов, П.А. Сарапульцев // Госпитальный вестник. – 2007. – № 2. – С. 20-32.
7. Изменения состава протеогликанов мозга крыс с возрастом / Е.Ю. Леберфарб, В.И. Рыкова, Н.Г. Колосова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 12. – С. 691-693.
8. Коркина М.В. Диабет и когнитивное старение / М.В. Коркина, Е.В. Елфимова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 3. – С. 80-84.
9. Метаболические нарушения и темп старения организма у больных сахарным диабетом 1 типа / В.В. Емельянов, О.С. Пономарева, Е.П. Плотнокова, Т.И. Северина [и др.] // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. «Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни». – 2016. – С. 125-133.
10. Механізми формування ураження центральної та периферичної нервової системи за умов експериментального цукрового діабету / В.А. Гузь // Медичні перспективи. – 2009. – Т. XIV, № 3. – С. 4-14.
11. Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи в умовах експериментального цукрового діабету / О.Г. Зінов'єва // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 4. – С. 7-14.
12. Михалева Л.М. Диабетическая микроангиопатия в пожилом и старческом возрасте: клинико-морфологическая диагностика и лечение / Л.М. Михалева, Н.К. Горшунцова, Н.В. Андреева. – Москва: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. – 176 с.
13. Морфологические изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании диабетической энцефалопатии / А.В. Смирнов, М.В. Шмидт, Н.Г. Паньшин, В. А. Кузнецова // Волгоград. науч.-мед. журнал. – 2016. – № 2. – С. 37-39.
14. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете / В.З. Ланкин, М.О. Лисина, Н.Е. Арзамасцева, Г.Г. Коновалова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 7. – С. 48-51.
15. Порівняльна характеристика експериментальних моделей цукрового діабету / М.І. Грицюк, Т.М. Бойчук, О.І. Петришен // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 199-202.
16. Роль вегетативной регуляции в развитии аллоксан-индуцированного сахарного диабета у крыс / И.И. Зинкович, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко, А.В. Савустьяненко // Эндокринология. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 35-40.
17. Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете / Р.Г. Есин, И.Х. Хайруллин, О.Р. Есин // Мед. альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 135-137.
18. Сосина В.Б. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.Б. Сосина, В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Неврол. журнал. – 2010. – № 4. – С. 25-30.
19. Стан умовно-рефлекторної і орієнтовно-дослідницької діяльності щурів різного віку за умов аллоксанового цукрового діабету / В.А. Гузь // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 1. – С. 4-10.
20. Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия / И.А. Строков, В.В. Захаров, К.И. Строков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 30-40.
21. Целуйко С.С. Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы и легкого при экспериментальной гипергликемии на фоне применения дигидрокверцетина / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Л.С. Корнеева, С.А. Лашин; под ред. С.С. Целуйко. – Благовещенск: ООО «ИПК ОДЕОН», 2017. – 150 с.
22. Чернышева Е.Н. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом в зависимости от антропометрических показателей / Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова // Кубан. науч. мед. вестник. – 2011. – № 6. – С. 178-181.
23. Черная В.И. Влияние ионизирующей радиации на содержание белка промежуточных филаментов глеев и состояние протеолиза головного мозга / В.И. Черная // Вісник Дніпропетр. держ. аграрного ун-ту. – 2010. – № 2. – С. 26-29.
24. Чугунов П.А. Сахарный диабет и когнитивные нарушения / П.А. Чугунов, И.В. Семенова // Сахарный диаб. – 2008. – № 1. – С. 61-8.
25. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть 1. Аллоксановый диабет / Л.А. Можейко // Журнал Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2013. – №3. – С. 26-28.

26. Ястребов А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. – Екатеринбург.: ООО «Уральский следопыт», 2005. – 220 с.
27. Antia B.S. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill.) on alloxan induced diabetic rats / B.S. Antia, J.E. Okokon // *Indian J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 37, N 5. – P. 325-326.
28. Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия? / О.С. Левин, О.В. Бабкина // *Эффективная фармакотерапия.* – 2016. – № 29. – С. 32-36.
29. Computerized cognitive training for older diabetic adults at risk of dementia: Study protocol for a randomized controlled trial / Rachel Bloom, Michal Schnaider-Beeri, Ramit Ravona-Springer, Anthony Heymann [et al.] // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2017. – Vol. 3, N 4. – P. 636-650.
30. Das J. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis / J. Das, V. Vasan, P.C. Sil // *Toxicol. Appl Pharmacol.* – 2012. – Vol. 258. – P. 296-308.
31. Dinesh K.J. Anomalies in alloxan-induced diabetic model: it is better to standardize it first / K.J. Dinesh, K.A. Raj // *Ind. J. Pharmacology.* – 2011. – Vol. 1, N 43. – P. 91.
32. Elsner M. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells / M. Elsner, E. Gurgul-Convey, S. Lenzen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 41. – P. 825-834.
33. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats / C.S. Macedo [et al.] // *Plastic surgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo - Paulista School of Medicine*, 2005. – P. 2-5.
34. Frontczak-Baniewicz M. Ultrastructural and immunohistochemical studies of glial scar formation in diabetic rats / M. Frontczak-Baniewicz, L. Struzynska, J. Andrychowski // *Acta. Neurochir. Suppl.* – 2010. – Vol. 106. – P. 51-55.
35. Gabbay K.H. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes / K.H. Gabbay, L.O. Merola, R.A. Field // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319, N 9. – P. 542-548.
36. Golalipour M.J., Kaboli S. Kafshgiri, Ghafari S. // *Folia Morphol.* – 2012. – Vol. 71, N 2. – P. 71-77.
37. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy / R.A. Malik, E.A. Masson, A.K. Sharma [et al.] // *Science.* – 1966. – Vol. 151, N 707. – P. 209-210.
38. Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment / I.F. Federiuk [et al.] // *Comprehensive Medicine.* – 2004. – Vol. 54. – P. 252-257.
39. Jing L. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats / L. Jing, Q. He, J. Zhang, P.A. Li // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9, N 2. – P. 190-199. doi: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.5844>
40. Kaminitz A. The vicious cycle of apoptotic beta-cell death in type 1 diabetes / A. Kaminitz, J. Stein, I. Yaniv // *Immunol. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 85. – P. 582-589.
41. King A.J. The use of animal models in diabetes research / A.J. King // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 166, N 3. – P. 877-894.
42. Latha Velayudhan. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment / Latha Velayudhan, Michaela Poppe, Nicola Archer // *BJP.* – 2010. – Vol. 196. – P. 36-40.
43. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 216-226.
44. Li Z.G. The role of impaired insulin / IGF action in primary diabetic encephalopathy / Z.G. Li, W. Zhang, A.A. Sima // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1037, N 1-2. – P. 12-24.
45. Min T.S. Therapy of Diabetes Mellitus Using Experimental Animal Models / T.S. Min, S.H. Ark // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* – 2010. – Vol. 23, N 5. – P. 672-679.
46. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // *Physiology. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 536-546.
47. Tesfaye S. Vascular factors in diabetic neuropathy / S. Tesfaye, R. Malik, J.D. Ward // *Diabetologia.* – 1994. – Vol. 37, N 9. – P. 847-854.
48. The Impact of Microbiota-Gut-Brain Axis on Diabetic Cognition Impairment / Юю Xu, Хю Zhou, Q. Zhu [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2017.
49. Vermeer S.E. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study / S.E. Vermeer, Den T. Heijer, P.J. Koudstaal // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, N 2. – P. 392-396.
50. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress / L.-J. Yan // *J. Diab. Research.* – 2014. – P. 1-11.

## REFERENCES

1. Babah VN. [Treatment strategy and features of the clinic of mental disorders and psychosocial problems in patients with diabetes mellitus]. *Mizhnarodnyi endokrinologichnyi zhurnal.* 2005;1:92-98. Russian.
2. Bobyрева LE. [Effect of phenolic antioxidants on the development of alloxan diabetes in rats]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 1997;60(3):51-53. Russian.
3. Borysiuk MV, Dosenko VYe, Byts YuV. [Condition of the elastolic system of the pancreas in the modeling of diabetes mellitus]. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2002;48(5):17-21. Ukrainian.
4. Pal'chikova NA, Kuznecova NV, Kuz'minova OI, Selyatitskaya VG. [Hormonal-biochemical features of alloxan and streptozotocin models of experimental diabetes]. *Byulleten' SO RAMN.* 2013;33(6):18-24. Russian.



5. Bornstein NM, Korczyn A, Brainin M, Guekht A, Skoog I. [Diabetes and the brain: questions and problems]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;39:50-56. Russian.
6. Yemelyanov VV, Meshhaninov VN, Sarapul'cev PA. [Metabolic factors of accelerated aging of the organism in patients with type 2 diabetes mellitus and their correction]. *Gospital'nyy vestnik*. 2007;2:20-32. Russian.
7. Leberfarb EYu, Rykova VI, Kolosova NG, et al. [Changes in the composition of rat proteoglycans in rats with age]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i medicyny*. 2008;146(12):691-3. Russian.
8. Korkina MV, Elfimova EV. [Diabetes and cognitive aging]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2004;3:80-84. Russian.
9. Yemelyanov VV, Ponomareva OS, Plotnikova EP, Severina TI, Kochergina MV. [Metabolic disorders and the rate of aging of an organism in patients with type 1 diabetes mellitus]. *International Scientific and Practical Conference "Age-associated and gender peculiarities of health and disease"*. 2016;125-33. Russian.
10. Guz VA. [Mechanisms of defeat of the central and peripheral nervous system in conditions of experimental diabetes mellitus]. *Medicni perspektivi*. 2009;XIV(3):4-14. Ukrainian.
11. Zinovieva OH. [Mechanisms of the functioning of the central and peripheral nervous system in conditions of experimental diabetes mellitus]. *Medicni perspektivi*. 2012;XVII(4):7-14. Ukrainian.
12. Mikhalyova LM, Gorshunova NK, Andryeva NV. [Diabetic microangiopathy in the elderly and senile age: clinical and morphological diagnostics and treatment]. *Moskva, Medicinskoe informacionnoe agentstvo*. 2009;176. Russian.
13. Smirnov AV, Shmidt MV, Pan'shin NG, Kuznecova VA. [Morphological changes in the hippocampus in the experimental modeling of diabetic encephalopathy]. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. 2016;2:37-39. Russian.
14. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamasceva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminyj AI, Tihaze AK, Ageev FT, Kuharchuk VV, Belenkov YuN. [Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i medicyny*. 2005;140(7):48-51. Russian.
15. Hrytsiuk MI, Boichuk TM, Petryshen OI. [Comparative characteristic of experimental models of diabetes mellitus]. *Svit medycyny ta biologii*. 2014;2(44):199-202. Ukrainian.
16. Zinkovich II, Khripachenko IA, Kedenko LA, Savustianenko AV. [The role of autonomic regulation in the development of alloxan-induced diabetes mellitus in rats]. *Endokrinologiya*. 2005;10(1):35-40. Russian.
17. Yesin RG, Hajrullin IH, Esin OR. [Modern ideas about the mechanisms of cognitive disorders in diabetes mellitus]. *Medicinskiy al'manah*. 2013;1(25):135-7. Russian.
18. Sosina VB, Zaharov VV, Jahno NN. [Nondementic cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Nevrol. zhurnal*. 2010;4:25-30. Russian.
19. Guz VA. [Condition of conditioned reflex and tentative-research activity of rats of different ages under conditions of alloxane diabetes]. *Medicni perspektivi*. 2011;XVI(1):4-10. Ukrainian.
20. Stokov IA, Zaharov VV, Stokov KI. [Diabetic encephalopathy]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2012;2S:30-40. Russian.
21. Celuyko SS, Krasavina NP, Korneeva LS, Lashin SA, Ostronkov VS. [Morphofunctional characteristics of the pancreas and lung in experimental hyperglycemia with dihydroquercetin]. Edited by Celuyko SS. *Blagoveshensk, IPK ODEON*. 2017;150. Russian.
22. Chernysheva EN, Panova TN. [Biological age and rate of aging in patients with metabolic syndrome, depending on anthropometric indicators]. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2011;6:178-81. Russian.
23. Chernaya VI. [Influence of ionizing radiation on the protein content of intermediate glycol filaments and the state of brain proteolysis]. *Visnyk Dnipropetrovskogo derzhavnogo agrarnogo universytetu*. 2010;2:26-29. Russian.
24. Chugunov PA, Semenova IV. [Diabetes mellitus and cognitive impairment]. *Saharn. diab.* 2008;161-8. Russian.
25. Mozhejko LA. [Experimental models for the study of diabetes mellitus. Part 1. Alloxan diabetes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013;3:26-28. Russian.
26. Yastrebov AP, Meshhaninov VN. [Aging, lipid peroxidation and bio-age]. *Yekaterinburg, Ural'skiy sledopyt*. 2005;220. Russian.
27. Antia BS, Okokon JE. [Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill.) on alloxan induced diabetic rats]. *Indian J Pharmacol*. 2005;37(5):325-26.
28. Levin OS, Babkina OV. [Cerebrum diabeticum: is there a diabetic encephalopathy?]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;29:32-36.
29. Bloom R, Schnaider-Beeri M, Rayona-Springer R, Heymann A, Dabush H, Bar L, Slater S, Rassovsky Y, Bahar-Fuchs A. [Computerized cognitive training for older diabetic adults at risk of dementia: Study protocol for a randomized controlled trial]. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(4):636-50.
30. Das J, Vasan V, Sil PC. [Taurine exerts hypoglycaemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis]. *Toxicol. Appl Pharmacol*. 2012;258:296-308.
31. Dinesh KJ, Raj KA. [Anomalies in alloxan-induced diabetic model: it is better to standardize it first]. *Ind. J. of Pharmacology*. 2011;1(43):91.
32. Elsner M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. [Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells]. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:825-34.
33. Macedo CS. [Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats]. *Plastic surgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo - Paulista School of Medicine*. 2005;2-5.

34. Frontczak-Baniewicz M, Struzynska L, Andrychowski J. [Ultrastructural and immunochemical studies of glial scar formation in diabetic rats]. *Acta. neurochir. suppl.* 2010;106:51-55.
35. Gabbay KH, Merola LO, Field RA. [Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes]. *N. Engl. J. Med.* 1988;319(9):542-8.
36. Golalipour MJ, Kaboli S, Kafshgiri, Ghafari S. *Folia Morphol.* 2012;71(2):71-77.
37. Malik RA, Masson EA, Sharma AK. [Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy]. *Science.* 1966;151(707):209-10.
38. Federiuk IF. [Induction of type 1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of atoxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment]. *Comprehensive Medicine.* 2004;54:252-7.
39. Jing L, He Q, Zhang J, Li PA. [Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats]. *Int. J. Biol. Sci.* 2013;9(2):190-9. doi: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.5844>
40. Kaminitz A, Stein J, Yaniv I. [The vicious cycle of apoptotic beta-cell death in type 1 diabetes]. *Immunol. Cell. Biol.* 2007;85:582-9.
41. King AJ. [The use of animal models in diabetes research]. *Br.J. Pharmacol.* 2012;166(3):877-94.
42. Latha Velayudhan, Michaela Poppe, Nicola Archer. [Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment]. *BJP.* 2010;196:36-40.
43. Lenzen S. [The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes]. *Diabetologia.* 2008;51:216-26.
44. Li ZG, Zhang W, Sima AA. [The role of impaired insulin / IGF action in primary diabetic encephalopathy]. *Brain Res.* 2005;1037(1-2):12-24.
45. Min TS, Park SH. [Therapy of Diabetes Mellitus Using Experimental Animal Models]. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2010;23(5):672-9.
46. Szkudelski T. [The mechanism of alloxan and streptozotocin action B cells of the rat pancreas]. *Physiology. Res.* 2001;50:536-46.
47. Tesfaye S, Malik R, Ward JD. [Vascular factors in diabetic neuropathy]. *Diabetologia.* 1994;37(9):847-54.
48. Xu Y, Zhou H, Zhu Q. [The Impact of Microbiota-Gut-Brain Axis on Diabetic Cognition Impairment]. *Front. Aging Neurosci.* 2017
49. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ. [Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study]. *Stroke.* 2003;34(2):392-6.
50. Yan L-J. [Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress]. *J. Diab. Research.* 2014:1-11.

Стаття надійшла до редакції  
20.04.2018



УДК 616.006-021.3:617.53:616.324-039.3

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133692>

**О.В. Пославська,  
І.С. Шпонька**

## **ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК НЕВІДОМОЇ ПЕРВИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ: ІЗОЛЬОВАНЕ УРАЖЕННЯ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ШИЇ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра патологічної анатомії і судової медицини  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com*

**Ключові слова:** раки без первинної локалізації, плоскоклітинний рак, лімфатичні вузли ший, ImageJ

**Ключевые слова:** раки без первичной локализации, плоскоклеточный рак, лимфатические узлы шеи, ImageJ

**Key words:** CUT, squamous cell carcinoma, lymph nodes of the neck, ImageJ

**Реферат.** Плоскоклеточный рак неизвестной первичной локализации: изолированное поражение лимфатических узлов шеи. Пославская А.В., Шпонька И.С. Раки с неизвестной первичной локализацией (РНКЛ) представляют собой гетерогенную группу метастатических неоплазий, для которых стандартизированное