

*Л.С. Онищенко, О.Н. Гайкова и С.Н. Янишевский*

## ИЗМЕНЕНИЯ В ОЧАГЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кафедра нервных болезней (нач. — чл.-кор. РАМН д-р мед. наук М.М.Одинак) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Цель исследования — сравнение морфологических изменений в очаге экспериментального ишемического инсульта под воздействием препаратов нейротрофической группы (альфа-GPC, церебролизин), обладающих ноотропными свойствами (пирацетам) и смешанного действия (винпоцетин). Опыты проведены на 18 крысах. Временное нарушение мозгового кровообращения (острую ишемию) в правом полушарии создавали путем клипирования ствола безымянной артерии на протяжении 40 мин. Проведено светооптическое и электронно-микроскопическое исследование фрагментов коры большого мозга, ствола мозга и мозжечка. При применении альфа-GPC или церебролизина увеличивается толерантность нейронов к ишемическому повреждению и замедляется выполнение программы клеточной гибели. Отмечены внутриклеточные изменения, которые рассматриваются как адаптивные и репаративные: складчатость ядерной оболочки, полирибосомиа, гипертрофия эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Указанные препараты сохраняют структуру мембран ядра и главных органелл нейронов. При применении пирацетама и винпоцетина все выявленные морфологические признаки указывают на недостаточное обеспечение энергоемких процессов репарации в острой стадии ишемического инсульта. При этом выявляются морфологические признаки функционального напряжения нейронов головного мозга, наличие различных стадий апоптоза глиоцитов, феномен неполного расхождения глиоцитов в ходе их пролиферации, патология миелина и безмиелиновых волокон, а также нарушения в структуре синапсов.

**Ключевые слова:** кора большого мозга, мозжечок, ишемический инсульт, нейроны, глия.

Большое количество экспериментальных работ и патологоанатомических наблюдений указывают на неоднородный характер повреждений ткани мозга при ишемии. Значительная часть нежизнеспособной ткани в мозге формируется в течение 3–6 ч после нарушения кровообращения, а окончательное развитие некротического очага завершается через 48–72 ч [4, 9, 14, 15]. Развития некроза в зоне ишемической «полутени» можно избежать с помощью реперфузии и применения нейропротективных препаратов [2, 13, 16, 25, 26].

Цель нашего исследования — сравнение изменений в очаге экспериментального ишемического инсульта под воздействием препаратов нейротрофической группы (альфа-GPC, церебролизин), обладающих ноотропными свойствами (пирацетам) и смешанного действия (винпоцетин).

**Материал и методы.** Опыты проведены на 18 беспородных половозрелых самцах крыс массой 200–250 г. Временное нарушение мозгового кровообращения (острую ишемию) в правом полушарии создавали путем клипирования ствола безымянной артерии, прекращая кровоток в правом каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах. Оперативное вмешательство проводили под эфирным наркозом. Артерии обнажали срединным доступом — путем рассечения кожи и подлежащих фасций от нижней челюсти до грудины. Справа от срединной линии, над яремной вырезкой на устье безымянной артерии накладывали клипсу на 40 мин, после чего ее устранили, и операционную рану ушивали [8].

Сразу после операции, а затем 1 раз в сутки внутрибрюшинно вводили холин-альфосцерат (альфа-GPC) — 45 мг/кг (1-я группа), церебролизин — 65 мг/кг (2-я группа), пирацетам — 60 мг/кг (3-я группа), винпоцетин — 1 мг/кг (4-я группа). Контрольные нелеченные животные получали изотонический раствор NaCl. 6-ю группу животных никаким воздействиям не подвергали. В каждую группу входили по 3 животных. Эффективность лечебного воздействия оценивали клинически, а затем по окончании эксперимента и морфологически. Время реперфузии составляло 48 ч.

Обезболивание животных перед декапитацией проводили с помощью паров эфира. Для морфологических исследований брали фрагменты коры большого мозга, ствола мозга и мозжечка. Материал для микроскопического исследования фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивали гематоксилином—эозином, по методу Ниссля и по Маллори.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани мозга размером 1–2 мм обрабатывали по стандартным методикам с конечной заливкой в аралдит. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме LKB-3, контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и уранилацетатом. Для просмотра и фотографирования ультратонких срезов использовали электронные микроскопы Hitachi, JEM-100CX (Япония) и Tesla (Чехословакия).

**Результаты исследования.** У всех животных в послеоперационном периоде определялись левосторонний гемипарез — гемиплегия и атаксия, сопровождавшиеся гиподинамией, заторможенностью и отказом животных от пищи и воды.

Наиболее ранняя активизация поведения после перенесенного нарушения мозгового кровообращения наблюдалась у животных, леченных альфа-GPC (1-я группа), у которых уже через 60–80 мин отсутствовали признаки перенесенного нарушения мозгового кровообращения, и они почти сразу обращались к воде и пище. Восстановление моторных и поведенческих реакций у крыс, леченных церебролизин (2-я группа), также было достаточно полным, но наступало несколько позже, чем у животных 1-й группы. Очень медленное восстановление отмечалось у животных, леченных пирацетамом и винпоцетином (3-я и 4-я группы), причем в последней группе полного восстановления моторных функций в течение 48 ч не наблюдалось ни у одного животного, и весь послеоперационный период у них был самым тяжелым. Он характеризовался появлением патологических типов дыхания и долгим выходом из наркоза, а также отказом животных от пищи и воды.

При светооптическом исследовании препаратов головного мозга степень поражения клеток была максимальной у нелеченых животных. В мозжечке (по сравнению с корой полушарий большого мозга) отмечались более выраженные изменения клеток и большее число гиперхромных нейронов. У животных всех групп, кроме получавших альфа-GPC, при световой микроскопии наблюдали спазм артериол и венозное полнокровие, причем у крыс, получавших в качестве терапии винпоцетин, обнаруживались даже признаки некроза эндотелия и деструкция стенки капилляров и артерий (рис. 1, а), сопровождавшиеся кровоизлияниями. У животных 1-й группы (в сравнении с другими) в мозжечке наблюдалась лучшая сохранность грушевидных клеток, среди которых лишь единичные находились в состоянии острого набухания. В то же время у крыс 3-й и 4-й группы обнаружены разрежение зернистого слоя коры мозжечка и деструктивные изменения ядер и цитоплазмы грушевидных нейронов (см. рис. 1, б).

При электронной микроскопии исследованных отделов головного мозга у животных всех групп определялись нейроны в различном морфофункциональном состоянии. У нелеченых крыс в коре большого мозга часто встречались гиперхромные нейроны, которые, скорее всего, находились в стадии функционального напряжения и гибели. Кроме того, в части клеток отмечалось повышение электронной прозрачности цитоплазмы из-за вакуолизации митохондрий вследствие разрушения крист, резкого расширения канальцев эндо-

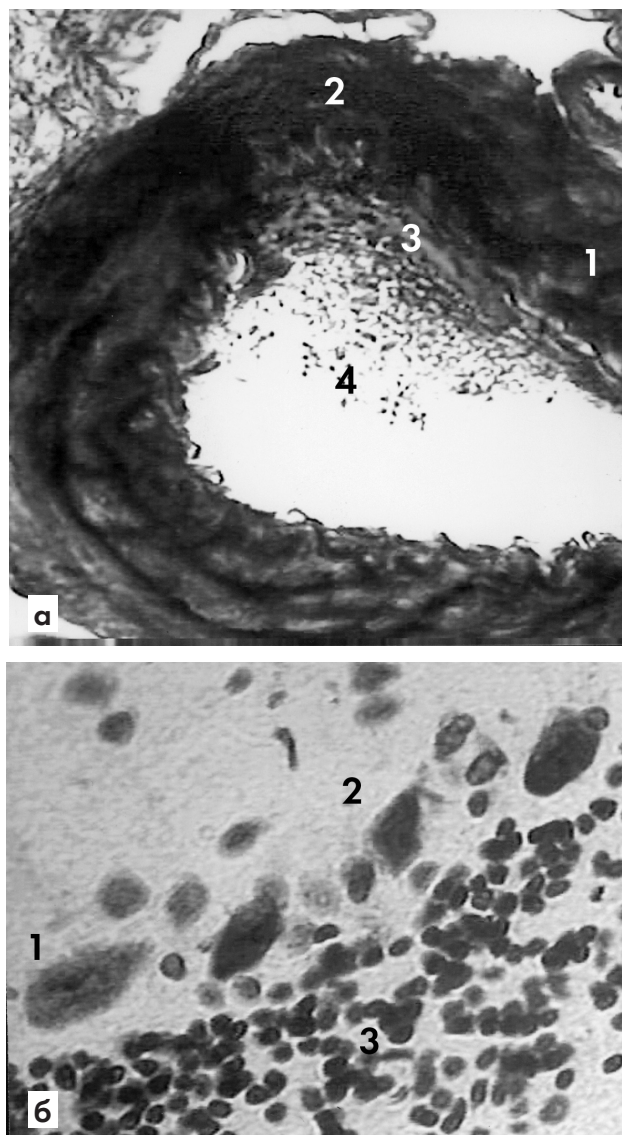


Рис. 1. Крупная артерия ствола мозга (а) и кора мозжечка (б) крысы после экспериментального ишемического инсульта и лечения винпоцетином.

а — стенка артерии утолщена (1), внутренняя эластическая мембрана складчатая, сегментарный некроз стенки (2) с тромботическими массами (3) со стороны эндотелия, спущенный эндотелий (4); б — грушевидные клетки в состоянии острого набухания (1) или сморщивания (2). Зернистый слой разрежен и истончен (3). а — окраска по Маллори; б — окраска толуидиновым синим по методу Ниссля. Ув.: а — 120; б — 400.

плазматической сети (ЭПС) и цистерн комплекса Гольджи. В них также обнаруживались фрагментированные ядра и ядрышкоподобные тельца в цитоплазме. Иногда нарушалась целостность плазмолеммы в отдельных участках. В ядрах нейронов зернистого слоя мозжечка встречались нарушения структуры нуклеоплазмы в виде изменения ее электронной плотности и перераспределения хроматина, характерных для апоптоза.

Наиболее полное восстановление ткани мозга после ишемии отмечалось у животных 1-й группы.

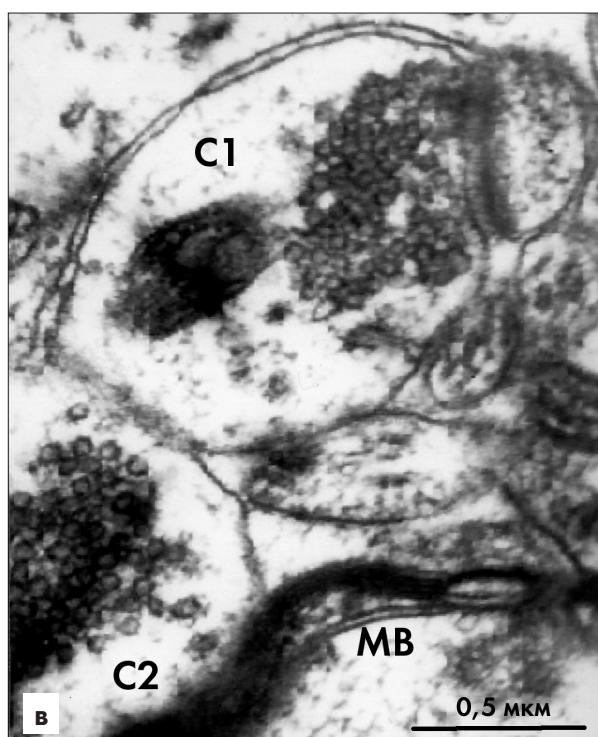
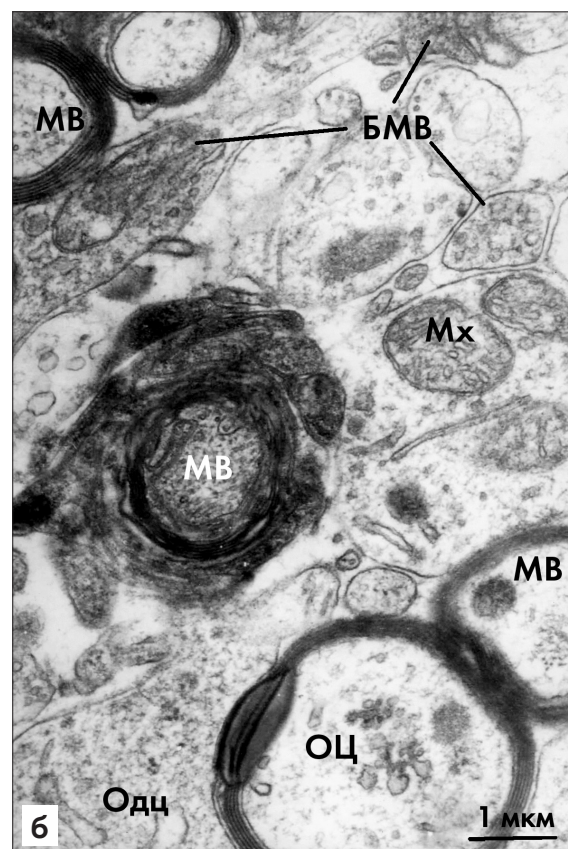
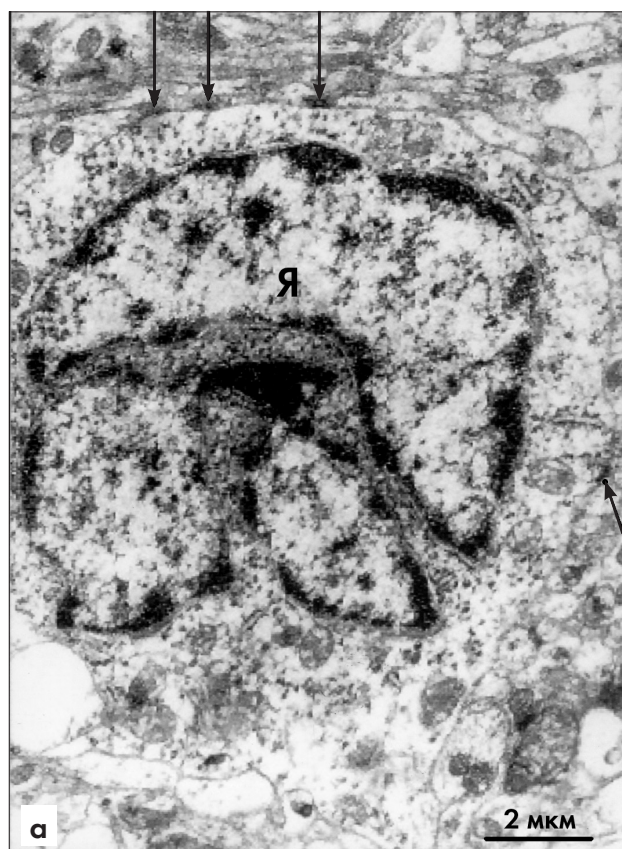


Рис. 2. Нейрон коры (а), участок белого вещества (б) большого мозга и участок нейропиля коры мозжечка (в) крысы после экспериментального ишемического инсульта и лечения альфа-GPC.

а — складчатое ядро (Я), большое количество аксосоматических синапсов (стрелки); б — миелиновое волокно (МВ) с признаками ремиелинизации, в других МВ — незначительная миелино- и аксонопатия; в — пресинаптические терминалы: в активном состоянии (С1) и с агглютинацией пузырьков (С2), МВ с миелино- и аксонопатией. Одц — участок цитоплазмы олигодендрокита; БМВ — безмиелиновые волокна; Мх — митохондрия; ОЦ — осевой цилиндр.

В коре большого мозга гиперхромные нейроны были немногочисленны, и в основном они находились в состоянии активного синтеза и внутриклеточной репарации. Ядра этих нейронов нередко были крупными и складчатыми, в цитоплазме содержалось большое количество свободных

рибосом и полисом, каналцы ЭПС располагались по всей цитоплазме, нередко в тесной связи с ядерной оболочкой. Митохондрии в большинстве своем были сохранными (рис. 2, а). Очень часто рядом с такими нейронами обнаруживались активные неизмененные олигодендрокиты с типичной

ультраструктурой ядра и цитоплазмы. По сравнению с животными 1-й группы у крыс других групп гиперхромные нейроны встречались чаще, но в целом их количество не превышало таковое у крыс без лечения. У крыс, леченных церебролизинном (2-я группа), так же, как и у животных 1-й группы, большинство гиперхромных нейронов находились, вероятно, в состоянии активного синтеза или запасаения белковых веществ, и лишь иногда в состоянии внутриклеточной репарации. У животных 3-й и 4-й группы среди гиперхромных нейронов преобладали клетки с морфологическими признаками как функционального напряжения, так и глубокого торможения. Об этом свидетельствовало частое обнаружение в цитоплазме пластинчатых структур, образовавшихся из митохондрий, а также большее, по сравнению с таковым в контроле, количество лизосом (рис. 3, а). У животных 4-й группы чаще других встречались пикноморфные нейроны с почти не определявшимися ядрами и отчетливой дегенерацией белоксинтезирующих органелл цитоплазмы (гранулярной ЭПС и комплекса Гольджи). Изменения структуры и распределения хроматина в нуклеоплазме нейронов зернистого слоя мозжечка, характерные для апоптоза, также наблюдались чаще всего у животных 3-й и 4-й группы.

При лечении различными препаратами мы обнаружили отчетливые различия в структуре астроцитов. У крыс, не получавших лечения, часто встречались астроциты с почти электронно-прозрачной цитоплазмой, вследствие резкого снижения количества органелл. У животных 1-й группы ультраструктура ядра и цитоплазмы большинства астроцитов не отличалась от таковой у интактных крыс. Цитоплазма астроцитов у крыс 2-й группы часто была обеднена органеллами, митохондрии нередко были вакуолизированы. Большая гетерогенность морфологических изменений астроцитов обнаружена у животных 3-й и 4-й группы. Так, у крыс, получавших пирацетам, ядра астроцитов имели отчетливые признаки изменений по типу апоптоза, а цитоплазма была электронно-прозрачной (см. рис. 3, б). Вблизи сосудов встречались астроциты с полным аутолизом органелл цитоплазмы либо содержавшие редкие вакуолизированные митохондрии и расширенные каналцы ЭПС. Такая структура астроцитов придавала периваскулярному пространству вид муфтообразного отека.

У животных 1-й и 2-й группы трофические и миелинообразующие олигодендроциты часто обнаруживались в активном морфофункциональ-

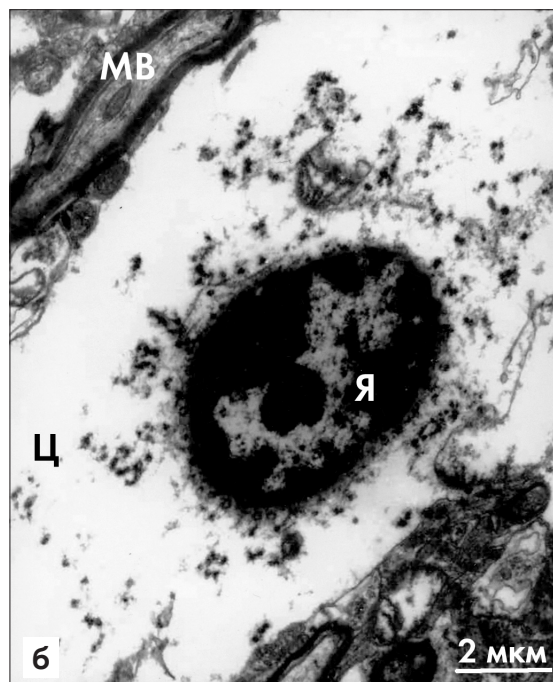
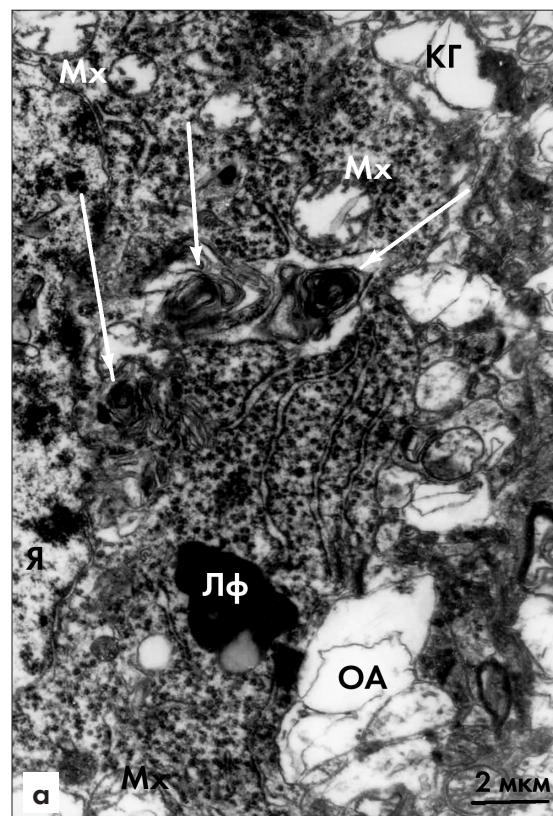


Рис. 3. Большой мозг крысы после экспериментального ишемического инсульта и лечения пирацетамом.

а — фрагмент умеренно гиперхромного нейрона коры, фокальное скопление пластинчатых структур (стрелки) — цитосом, образовавшихся из митохондрий и каналцев эндоплазматической сети; б — астроцит с ядром (Я) измененным по типу апоптоза и электронно-прозрачной цитоплазмой (Ц). КГ — расширенные цистерны комплекса Гольджи; Лф — крупное липофусциновое включение; Мх — вакуолизированные митохондрии; ОА — отечные отростки астроцитов; МВ — миелиновое волокно.

ном состоянии. При этом в находившихся рядом нейронах и миелиновых волокнах не наблюдалось значительных изменений. При применении альфа-GPC нередко выявлялись группы тесно прилегающих друг к другу олигодендроцитов с высоким ядерно-цитоплазмным отношением и небольшим набором органелл, возможно находившихся на конечных этапах пролиферации. У животных, получавших пираретам (3-я группа), среди пролифериовавших олигодендроцитов встречались клетки, измененные по типу апоптоза, а у крыс, получавших винпоцетин (4-я группа), часто обнаруживались двуядерные олигодендроциты, с неодинаково полноценной структурой ядер. Только у крыс, получавших лечение альфа-GPC, были обнаружены признаки репарации миелиновых нервных волокон в виде активной ремиелинизации (см. рис. 2, б). У животных 2-й и 3-й группы часто встречалась неполная ремиелинизация. Повсеместные признаки миелинопатии в виде расслоения пластинок миелина были обнаружены преимущественно у животных 3-й и 4-й группы. Осевые цилиндры безмиелиновых волокон были почти электронно-прозрачными, что указывает на аксонопатию. У большинства животных, получавших альфа-GPC (1-я группа) и церебролизин (2-я группа), узловые перехваты миелиновых волокон имели типичное строение, в то время как у крыс, получавших пираретам (3-я группа) или винпоцетин (4-я группа), в их области часто наблюдались усиленное оголение осевого цилиндра и его дистрофические изменения. Структура синаптического аппарата у животных 1-й и 2-й группы была нормальной или близкой к ней. Так, аксонные терминалы были заполнены пузырьками низкой электронной плотности, а синаптическая щель имела типичное строение. У крыс 1-й группы наблюдалось большое количество аксо-соматических контактов также обычного вида (см. рис. 2, а). В этих группах животных в коре большого мозга лишь иногда встречались синаптические терминалы с незначительной агглютинацией пузырьков и размытой зоной синаптического контакта (см. рис. 2, в). У крыс 3-й и 4-й группы большинство пресинаптических терминалов были дистрофически изменены по светлomu типу: в них практически отсутствовали пузырьки, а активная зона синаптического контакта не имела четких границ.

Обсуждение полученных данных. Поскольку для создания церебральной ишемии мы осуществляли проксимальную окклюзию, вполне

закономерно преимущественно пострадали клетки коры большого мозга и мозжечка [12, 20, 21], где другими исследователями в следующие 24–72 ч наблюдалась даже прогрессирующая клеточная дегенерация [16, 17, 24]. Худшее состояние мозжечка в целом по сравнению с корой большого мозга у нелеченых животных, по-видимому, связано с особенностями кровоснабжения этого отдела головного мозга крысы [3]. Нейроны коры большого мозга обнаруживали широкий полиморфизм у леченых животных всех групп, но наибольший интерес вызывали внутриклеточные изменения, которые можно трактовать как адаптивные и репаративные. К ним были отнесены: складчатость ядерной оболочки, полирибосомия и близкое к ядру расположение канальцев ЭПС, нормальное строение митохондрий и их плейоморфизма. Наилучшее восстановление нейронов в соответствии с ранее установленными в экологических и экспериментальных исследованиях критериями [6, 10] с появлением среди них клеток в состоянии репарации отмечено нами у крыс, получавших альфа-GPC (1-я группа) и в меньшей степени — у крыс 2-й группы. У животных 3-й и 4-й группы гиперхромные нейроны часто представляли собой клетки, находящиеся в состоянии торможения [7].

Кроме этого, морфологически в ткани мозга отмечались улучшение структуры синаптических терминалов и зон синаптических контактов, появление признаков ремиелинизации и пролиферация глиоцитов [27]. Состояние глиоцитов у леченых крыс было различным в зависимости от применявшегося препарата. Пролиферация олигодендроцитов отмечалась во всех группах леченых животных, но олигодендроциты на конечных этапах пролиферации выявлялись только у крыс, получавших альфа-GPC [11]. Аналогичные результаты при использовании нейротрофических препаратов описаны в зарубежной литературе [18, 19, 23]. В скоплениях тесно прилегающих друг к другу (пролифериовавших) олигодендроцитов у крыс, получавших винпоцетин, как и в эксперименте с воздействием ионизирующего излучения [5] наблюдались клетки как с апоптотически измененными ядрами, так и с ядрами нормальной структуры. Полноценная ремиелинизация нервных волокон установлена лишь в коре большого мозга у крыс 1-й группы. Выявление неполной ремиелинизации у крыс 2-й и 3-й группы расценивается нами, как и другими исследователями [15, 18], как показатель нарушения миелинообразующей функции олигодендроцитов. Полученные данные об усиленном

оголении осевых цилиндров и дистрофических нарушениях аксоплазмы в области узловых перехватов у леченых животных 3-й и 4-й группы свидетельствуют о сохранении у них миелино- и аксонопатии, несмотря на лечение, и согласуются с результатами физиологических исследований, указавших на нарушение проведения импульсов через такие измененные узловые перехваты [22, 23]. Во всех группах леченых животных не было полного восстановления синаптического аппарата. Однако изменения структуры синапсов были умеренными и мы считаем их обратимыми, как и те авторы, которые наблюдали аналогичные нарушения синапсов при гипоксии [1, 23].

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить, что использование для нейромедиаторной терапии ишемических поражений ЦНС альфа-GPC или церебролизина, влияющих на процессы синтеза фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран, а также фосфолипидов, имеющих медиаторную активность, увеличивает толерантность нейронов к ишемическому повреждению. Применение этих препаратов позволяло сохранить структуру мембран ядра и главных органелл нейронов (митохондрий, ЭПС, комплекса Гольджи), а также предотвращало изменения структуры ядра, характерные для апоптоза. Полученные результаты дают возможность предполагать, что в коре большого мозга и в мозжечке эти препараты проявляют свое столь отчетливое действие вследствие их высокой тропности к холинергическим структурам в этих отделах головного мозга. Заместительные свойства альфа-GPC и церебролизина позволяют снизить энергоемкость нейромедиаторной функции нейронов в период ишемического и реперфузионного повреждения, а также замедляют выполнение программы клеточной гибели. Кроме того, в этих группах животных нами обнаружено восстановление ткани мозга, о чем свидетельствовало появление нейронов в состоянии внутриклеточной репарации, пролиферация олигодендроцитов, ремиелинизация, восстановление осевых цилиндров в миелиновых и безмиелиновых волокнах и структуры синаптокомплексов, а также улучшение состояния гематоэнцефалического барьера. Напротив, морфологические признаки функционального напряжения нейронов головного мозга, наличие различных стадий апоптоза глиоцитов, феномен неполного расхождения клеток в ходе их пролиферации, патология миелина и безмиелиновых волокон, а также нарушения в структуре синапсов у животных, получавших пираретам и

винпоцетин, — все это указывает на недостаточное обеспечение энергоемких процессов репарации этими препаратами в острой стадии ишемического инсульта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов Н.Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии. М., Медицина, 1975.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., Фолиант, 2002.
3. Ганнушкина И.В., Шафранова В.П. и Рясина Т.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. М., Медицина, 1977.
4. Гусев Е.И. и Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. Consilium medicum, 2000, т. 2, с. 60–65.
5. Заболотский Н.Н., Онищенко Л.С. и Галеев И.Ш. Митохондриальные мегакония и плейкония в мозге крыс как возможные адаптационные реакции при летальных радиационных и радиомодифицированных повреждениях. Морфология, 1999, т. 115, вып. 3, с. 27–31.
6. Искра Д.А. Электрическая и магнитная стимуляция в диагностике и лечении миелопатий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993.
7. Корнеева Т.Е. и Даринский Ю.А. «Темный» нейрон как результат функциональной активности. Цитология, 1973, т. 15, № 8, с. 1051–1055.
8. Одинак М.М. и Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). СПб., изд. ВМедА, 2001.
9. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С. и Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб., Гиппократ, 1997.
10. Онищенко Л.С. Исследование функциональной морфологии преоптического ядра лягушки (*Rana temporaria* L.) в связи с его физиологической регенерацией: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1984.
11. Янишевский С.Н. Сравнительная оценка различных видов нейрометаболической терапии в острой стадии ишемического инсульта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
12. Bolander H.G., Persson L., Hillered L. et al. Regional cerebral blood flow and histopathologic changes after middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke, 1989, v. 20, p. 930–937.
13. Fisher M., Jones S. and Sacco R.L. Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. Stroke, 1994, v. 25, p. 1075–1080.
14. Ginsberg M.D. and Pulsinelli W.A. The ischemic penumbra, injury thresholds and therapeutic window of acute stroke. Ann. Neurol., 1994, v. 36, p. 553–554.
15. Heiss W.D. and Graf R. The ischaemic penumbra. Curr. Opin. Neurol., 1994, v. 7, № 1, p. 9–11.
16. Jenkins L.W., Povlishock J.T., Lewelt W. et al. The role of post-ischemic recirculation in the development of ischemic neuronal injury following complete cerebral ischemia. Acta Neuropathol., 1981, v. 5, p. 205–220.
17. Kumar K., Goosmann M., Krause G.S. et al. Ultrastructural and ionic changes in global ischemic dog brain. Acta Neuropathol. (Berlin), 1987, v. 73, p. 393–399.

18. Levine J.M., Reynolds R. and Fawcett J.W. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. *Trends in Neurosciences*, 2001, v. 24, № 1, p. 39–47.
19. MacCarthy K.D. and Salm A. Astroglial receptors and their regulation of intermediate filament protein phosphorylation. In: *Glial and Cell Receptors*. New York, Raven Press, 1988, p. 1–23.
20. Memezawa H., Minamisawa H., Smith M.L. and Siesjo B.K. Ischemic penumbra in a model of reversible middle cerebral artery occlusion. *Exp. Brain Res.*, 1992, v. 89, p. 67–78.
21. Nagayama M., Zhang F. and Iadecola C. Delayed treatment with aminoguanidine decreases focal cerebral ischemic damage and enhances neurologic recovery in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998, v. 18, p. 1107–1113.
22. Petty M. and Wettstein J. White matter ischemia. *Brain Res. Rev.*, 1999, v. 31, № 1, p. 58–64.
23. Rosenbluth J. Glial membranes and axoglial junction. In: *Neuroglia*. New York, Oxford. Univ. Press, 1995, p. 613–630.
24. Sato M., Hashimoto H. and Kosaka F. Histological changes of neuronal damage in vegetative dogs induced by 18 minutes of complete global brain ischemia: two-phase damage of Purkinje cells and hippocampal CA pyramidal cells. *Acta Neuropathol.* (Berlin), 1990, v. 80, p. 527–534.
25. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischaemia, Part I: pathophysiology. *J. Neurosurg.*, 1992, v. 77, p. 169–184.
26. Wardlaw C.P., Wardlaw J.M., Dennis M. et al. Does early reperfusion of a cerebral infarct influence cerebral infarct swelling in the acute stage of the final clinical outcome. *Cerebrovasc. Dis.*, 1993, v. 3, p. 86–93.
27. Zhang R.L., Zhang Z.G., Zhang L. and Chopp M. The precursor cell in disease. *Neuroscience*, 2001, v. 105, № 1, p. 33–41.

Поступила в редакцию 15.03.2006 г.

## CHANGES IN THE FOCUS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE UNDER THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTIVE DRUGS

*L.S. Onishchenko, O.N. Gaikova and S.N. Yanishevskiy*

The purpose of this study was to compare the morphological changes in the focus of ischemic stroke under the influence of the drugs of neurotrophic group (alpha-GPC, cerebrolysin), drugs possessing the nootropic properties (piracetam) and those with combined effect (vinpocetin). The experiments were performed in 18 rats. Temporary disturbance of cerebral circulation (acute ischemia) in right cerebral hemisphere was induced by clipping the trunk of innominate artery for 40 minutes. Areas of cerebral cortex, brainstem and cerebellar cortex were studied using light and electron microscopy. Treatment with alpha-GPC or cerebrolysin resulted in an increased tolerance of neurons to ischemic damage and in delayed realization of the program of cell death. Some intracellular changes were detected that could be regarded as the signs of adaptation and repair (indentation of nuclear envelope, increased number of ribosomes, hypertrophy of endoplasmic reticulum and Golgi complex). These drugs preserved the structure of the membranes in the nucleus and major organelles. In animals treated with piracetam and vinpocetin, all morphological signs were indicative of insufficient supply of energy-consuming processes of repair in the acute phase of ischemic stroke. This was accompanied by morphological features of functional stress of the neurons of the cerebral cortex, different stages of gliocyte apoptosis, phenomenon of incomplete separation of gliocytes during their proliferation, myelin and unmyelinated nerve fiber pathology, as well as by changes in synapse structure.

**Key words:** *cerebral cortex, cerebellum, ischemic stroke, neurons, glia.*

Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy, St. Petersburg.