

**В.А.Чавушян**<sup>1</sup>  
**К.В.Симонян**<sup>1</sup>  
**А.М.Галстян**<sup>2</sup>  
**И.Б.Меликсетян**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им.  
Л.А.Орбели НАН РА, Ереван,  
Армения

<sup>2</sup> Институт проблем гидропо-  
ники им. Г.С.Давтяна НАН РА,  
Ереван, Армения

**Ключевые слова:** овариэк-  
томия, синаптическая активность,  
нейродегенерация, гидропони-  
ческий *Teucrium polium*, нейро-  
протекция.

Надійшла: 21.05.2012

Прийнята: 20.06.2012

УДК 612.886:612.014.45+577

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕК- ТОРНОЙ И ИНСУЛИНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОПОНИЧЕСКО- ГО *TEUCRIUM POLIUM L* В УСЛОВИЯХ ОВАРИЭКТОМИИ

**Резюме.** Возросший интерес к нейропротекторным лекарственным растениям обусловлен модуляторным воздействием растительных флавоноидов на функционирование синаптического аппарата. Цель исследования – электрофизиологическое и морфогистохимическое изучение нейропротекторной эффективности *Teucrium polium L* в условиях нейродегенерации, индуцированной двусторонним удалением яичников (овариэктомия – OVX). Для обогащения химического состава флавоноидами и фенолгликозидами *Teucrium polium L* (Дубровник беловойлочный) выращивали в открытой гидропонике. Экстракционной регистрацией спайковой активности единичных нейронов гиппокампа при стимуляции энторинальной коры у крыс спустя 6 недель после OVX выявлены нарушения существующего в норме баланса возбудительных и ингибиторных ответов, а также дефицит нейромедиации в виде резкого увеличения числа ареактивных нейрональных единиц. В/м инъекция *Teucrium polium*, начиная с 3-ей недели после OVX, способствует реорганизации нейронных цепей кора-гиппокамп модулированием аномальной синаптической активности – согласно критериям интенсивности возбудительных и ингибиторных ответов, а также баланса ареактивных и реактивных единиц. Морфогистохимическое исследование указывает на нейропротекторную эффективность *Teucrium polium* в условиях OVX согласно положительным изменениям структурных свойств нейронов и высокой фосфатазной активности во всех полях гиппокампа, в целом определяющей клеточное выживание. *Teucrium polium* в условиях OVX проявляет инсулинотропную активность, приближая уровень глюкозы в крови до исходного значения.

**Морфология.** – 2012. – Т. VI, № 2. – С. 58-69.

© В.А.Чавушян, К.В.Симонян, А.М.Галстян, И.Б.Меликсетян, 2012

**Chavushyan V. A., Simonyan K. V., Galstyan H. M., Meliksetyan I.B. Study of neuroprotective and insulinotropic activities of hydroponic *Teucrium polium L* in condition ovariectomy.**

**Summary.** The increased interest to the neuroprotective medical plants is caused by modulator influence of plant flavonoids on the functioning of synaptic mechanism. The aim of present study was the electrophysiological and morphohistochemical study of neuroprotective effectivity of *Teucrium polium* in condition of neurodegeneration induced by ovariectomy (OVX). *Teucrium polium L* was cultivated in open-air hydroponics for the purpose of enrichment of chemical composition by flavonoids and phenilglycosides. The extracellular registration of spiking activity of hippocampal single neurons by high-frequency stimulation of entorhinal cortex after 6 weeks of bilateral ovariectomy (OVX), detected failures of excitatory and inhibitory responses of norm. Also it showed a deficit of neurotransmission and disturbance of synaptic transmission by sharp increase of areactive units. Intramuscular injection of *Teucrium polium* (20 mg/kg, during 3 weeks), promotes the reorganization of neuronal circuitries of cortex-hippocampus, starting from 3 week after OVX, by modulation of anomalous synaptic activity, according to criteria of intensity of excitatory and inhibitory responses, as well as the balance of areactive and reactive units. Morphological and histochemical study points to neuroprotective effectivity of *Teucrium polium* in condition of OVX according to the positive changes in the structural properties of neurons and high phosphatase activity in all hippocampal regions, that, in general, defines the cellular survival. *Teucrium polium* in the conditions of OVX shows insulinotropic activity bringing the glucose level in the blood to the initial value.

**Key words:** ovariectomy, synaptic activity, neurodegeneration, hydroponic *Teucrium polium*, neuroprotection.

### Введение

Познавательная функция ЦНС находится под постоянным нейрогуморальным контролем, в частности, со стороны женских стероидных половых гормонов. Исследование нейродегене-

ративных патологий, индуцированных гормональным дисбалансом, и разработка их профилактики остается актуальной медико-биологической проблемой. Возрождается интерес к изучению мультифункциональных свойств биоак-

тивных компонентов нейропротекторных лекарственных растений (Hsich M.T. et al., 2010) и растительных флавоноидов, как аллостерических модуляторов функции ГАМКА рецепторов в головном мозге (Hanrahan J.R. et al., 2011). При этом возникает интерес к вопросу об активации ГАМКА рецепторов в отсутствие ГАМК с учетом того, что сравнительно ригидная форма флавоноидов – потенциальная предпосылка для терапевтических агентов нового поколения (Hanrahan J.R. et al., 2011).

Стероид-зависимые изменения плотности шипиковых синаптических контактов пирамидных клеток поля CA1 гиппокампа (Г) указывают на значимость гормональных эффектов в когнитивных функциях, реализуемых Г (Dohanich G.P. et al., 2002; Li C. et al., 2004). Длительная депривация овариальных гормонов в результате овариэктомии (ОВХ) приводит к значительному снижению плотности дендритных отростков у крыс-самок (Jameie S.-B., 2004), что указывает на необходимость половых стероидов для поддержания нормальной структуры и пластичности зрелой клетки.

ОВХ-индуцированное снижение циркулирующих половых стероидов приводит к нейродегенерации путем нарушения структурной интеграции нейро-глио-васкулярных единиц и ассоциированных с ним функций, включая: очистку от глутамата, астроцитарные синцитии (Liu L. et al., 2010), повышение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, ацетилхолинэстеразы и каталазы (Monteiro C.S. et al., 2005); тканевой оксидативный стресс (Muthusami S. et al., 2005); истощение глюкозы в головном мозге (López-Grueso R. et al., 2010).

У людей показана корреляция между памятью и уровнем циркулирующих половых гормонов (Yaffe K. et al., 2002). Механизм воздействия эстрогенов на плотность дендритных шипиков в CA1 Г включает эстроген-индуцированные изменения синтеза синаптического протеина и распространения дендритных филаподиев (McEwen B.S., 2002), чем и обеспечивается значительное воздействие эстрогена на синаптогенез (MacLusky N.J. et al., 2005).

Дискутируются как эстроген-рецептор-зависимые, так и независимые механизмы. Таковые включают модуляцию регуляторов клеточной гибели (Bcl-2, Akt и calpain), а также взаимодействия последних с ростовыми факторами (BDNF, NGF, IGF-I) и их рецепторами. В ЦНС крыс эстроген-рецептор- $\alpha$  формирует эстроген-зависимые мультимолекулярные комплексы с IGF-I рецепторами и фосфатидилинозитолкиназой-3, чем и обуславливается взаимосвязанное участие эстроген-рецепторов и IGF-I рецепторов в синаптической пластичности, нейропротекции и других нейрональных процессах (Mendez P. et al., 2003). Анализируются молекулярные меха-

низмы, вовлеченные во взаимодействие эстроген- и IGF-I рецепторов (Mendez P. et al., 2005): конвергенция сигнальных путей, относящихся к ростовым факторам и эстрогенам, указывает на сложность воздействия эстрогенов на ЦНС.

Клинические протоколы документируют эффективность эстрогенов в уменьшении риска болезни Альцгеймера (БА) и цереброваскулярных инсультов. При деменциях Альцгеймеровского типа идентифицирована фитотерапевтическая эффективность для двух растений из семейства *Lamiaceae*: *Melissa officinalis* и *Salvia officinalis* (Dos Santos-Neto L.L. et al., 2006). Обнаружено, что в ряде растений семейства *Lamiaceae* - *Salvia triloba* L., *Melissa officinalis* L., *Teucrium polium* L., проявляющих антихолинэстеразную и антиоксидантную активность, именно *Teucrium polium* L. достоин дальнейших испытаний в качестве растительной альтернативы при терапии БА (Bahramikia S. et al., 2009). В Иране экстракт *Teucrium polium* используется в качестве средства, проявляющего высокую инсулинотропность (Esmaeili A., Yazdanparast Y., 2004; Bahramikia S. et al., 2009). Эффекты *Teucrium polium* обусловлены, главным образом, наличием в его составе флавоноидов (рутина, апигенина), которые оказывают антиоксидантное протекторное действие на поджелудочную железу и регулируют выделение инсулина (Esmaeili et al., 2009). В литературе описаны регулирующие роль стероидных гормонов яичников в утилизации глюкозы в головном мозге, а также контролирование эстрогенами неврологических нарушений, индуцированных инсулиновой гипогликемией у ОВХ крыс (Verma S. et al., 2005). Учитывая эти факты, нами была выдвинута гипотеза о наличии нейропротекторной активности у *Teucrium polium*, обусловленной эффектами флавоноидов, входящих в его состав (рутина, катехина, апигенина, лютеолина), в частности, эстрогеноподобной активностью некоторых из них (Tang X. et al., 2008).

Фитоэстрогены эффективно применяются в альтернативной медицине при терапии менопаузальных женщин (Speroff L., 2005), однако данные о возможной нейропротективной эффективности *Teucrium polium* в этих условиях отсутствуют. Перечисленные выше флавоноиды входят в состав гидропонического *Teucrium polium*, отличающегося высоким содержанием флавоноидов (не менее 1,5%) и фенилпропаноидных гликозидов (не менее 3%) – основных функциональных составляющих фитопрепаратов (Galstyan H.M. et al., 2010).

**Целью** данного исследования явилось изучение нейропротекторной и инсулинотропной эффективности гидропонического *Teucrium polium* в условиях двустороннего удаления яичников у крыс.

## Материалы и методы

Ранее нами (Галстян А.М., 2010) была установлена целесообразность выращивания *Teucrium polium* в открытой гидропонике с целью получения экологически чистого урожая и программируемого химического состава, в частности, обогащения флавоноидными гликозидами (апигенин, лютеолин) и фенолгликозидами (вербаскозид, полиумозид, теуполиозид). После сравнительной оценки качественных и количественных характеристик состава дикого и культивируемого *Teucrium polium* были сделаны выводы, что гидропонический вариант по содержанию биологически активных соединений превосходит почвенный, однако уступает дикому варианту (Galstyan H.M. et al., 2010).

Этанольные экстракты и водные полярные фракции исследуемых вариантов *Teucrium polium* после растворения в стерильной дистиллированной воде внутримышечно (в/м) вводили крысам. Предварительно для каждого экстракта и водных фракций были определены параметры острой токсичности ( $LD_{100}$ ) и максимально переносимая доза (Chavushyan V.A. et al., 2010). С учетом оптимального соотношения токсичности и содержания биологически активных соединений, для дальнейшего исследования нами была выбрана водная фракция этанольного экстракта гидропонического *Teucrium polium*. В качестве терапевтической дозы данной водной фракции этанольного экстракта гидропонического *Teucrium polium* нами была принята доза 20 мг/кг, что составляет 5% от максимальной переносимой дозы, установленной ранее (400 мг/кг). Использовали изготовленный ex tempore препарат гидропонического *Teucrium polium* L, который получали посредством растворения водной фракции этанольного экстракта в стерильной дистиллированной воде, препарат вводили крысе в объеме 0,5 мл.

У половозрелых 5-6 месячных крыс-самок Альбино (содержавшихся изолированно от самцов с 4-ой недели после рождения) с целью удаления яичников под нембуталовым наркозом (35 мг/кг внутривенно (в/в)) производили поперечный разрез передней брюшной стенки. Кожу оттягивали ранорасширителем до выделения матки и яичников в поле зрения. После частичного рассечения и наложения лигатуры, оба яичника отделяли микрохирургическими ножницами на уровне 4-6 мм ниже маточных труб, рану ушивали мышечными и кожными швами и обрабатывали раствором Бетадина и Бициллина-3. Спустя 3 недели после операции животные были произвольно разделены на 2 группы. Животные группы «ОВХ+*Teucrium polium*» (n=6 крыс) получали изучаемый экстракт в/м ежедневно в течение 3 недель, начиная с 3-ей недели после ОВХ. Животным группы «ОВХ плацебо- контроль» (n=6) в том же режиме вво-

дили стерильную бидистиллированную воду.

Животным каждой группы под нембуталовым наркозом (35 мг/кг в/в) определяли уровень глюкозы в плазме/сыворотке – исходный, спустя 3 недели и спустя 6 недель после ОВХ. Использовали портативный глюкометр (Bayer HealthCare LLC – Contour; объем образца - 0,6 мкл, время измерения - 5 сек, шкала измерения 10-600 мг/дцл). У мышей в норме средний уровень глюкозы в плазме/сыворотке составляет 100 мг/дцл (от 60 до 130 мг/дцл).

На интактных половозрелых крысах-самках (n=4), а также в группах «ОВХ плацебо – контроль» и «ОВХ+*Teucrium polium*» по истечении 6 недель после ОВХ в микроэлектрофизиологических исследованиях производили экстраклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности единичных нейронов Г (у интактных крыс n=157; в группе плацебо-контроля n=186; в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» n=288; всего зарегистрирован 631 нейрон) при высокочастотной стимуляции (ВЧС) ипсилатеральной энторинальной коры (ЭК). В остром эксперименте животное обездвигивали 1% дитилином (25 мг/кг в/б), голову фиксировали в стереотаксическом приборе и переводили на искусственное дыхание (через носовую полость без трахеотомии). Под местной анестезией (новокаин 2%, 1мл) спинной мозг перерезался ультразвуковым ножом на уровне грудных сегментов (Т2-Т3) для получения модели изолированного головного мозга. На черепной кости под местной анестезией (новокаин 2%, 1мл) бормашиной просверливали небольшие отверстия для раздражающего и отводящего электродов. Раздражающий биполярный цилиндрический электрод погружали в ЭК по стереотаксическим координатам AP-9,  $L \pm 3.5$ , DV+4.0 мм (рис. 1), а стеклянный регистрирующий микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, многократно погружали в Г по координатам AP-3.2-3.5,  $L \pm 1.5-3.5$ , DV+3.0-4.0 мм, согласно стереотаксическому атласу для мозга крыс (Paxinos G., Watson C., 2005).

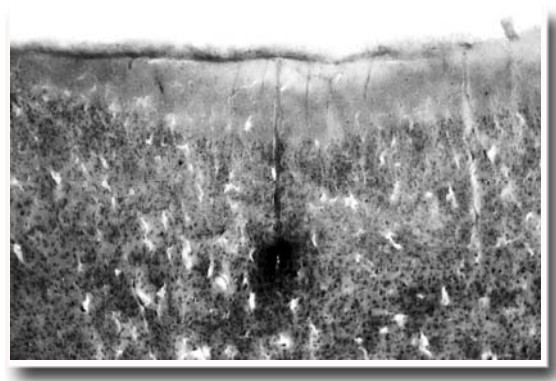


Рис. 1. Микрофотография локализации стимулирующего электрода в энторинальной коре.  $\times 250$ .

ВЧС (100 Гц в течение 1сек) осуществляли прямоугольным током амплитудой 0,16 мА. В онлайн-режиме импульсный поток единичного нейрона после селекции посредством амплитудного дискриминатора подвергался программному анализу, с последующим выводом перистимульных временных гистограмм (разработчик программы В.С.Каменецкий). Целью анализа являлось определение достоверности различий межспайковых интервалов до, после и во время действия ВЧС (времени тетанизации).

Для решения этой задачи строятся гистограммы межспайковых интервалов, определяются основные параметры распределения спайкинга – средние значения частоты, моды, дисперсии для отдельных нейронов и/или усредненных по количеству испытаний для всей популяции нейронов с данным типом ответов. Традиционным методом проверки однородности двух независимых выборок являлся t-критерий Стьюдента. Для повышения надежности статистических оценок применяли также непараметрический метод проверки с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона (Орлов А.И., 2004), учитывающего асимптотическую нормальность данного критерия и позволяющего сравнивать расчетные значения с табличными значениями стандартного нормального распределения (при уровнях значимости 0,05, 0,01 и 0,001). Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности программно строили усредненные перистимульные гистограммы частоты и кумулятивные кривые, а также диаграммы с цифровыми значениями средней частоты спайков в реальном времени 20 сек до ВЧС (Мпре-), 20 сек после ВЧС (Мпост-) и на время ВЧС в течение 1 сек (Мвчс). Морфо-гистохимические исследования проведены методом выявления активности  $Ca^{2+}$  зависимой кислой фосфатазы (Меликсетян И.Б., 2007).

### Результаты исследования

В целях определения статистической достоверности изменения спайковой активности единичного нейрона в результате действия стимула анализируются длительности межспайковых интервалов до момента действия ВЧС и после него. Уменьшение длительности межспайковых интервалов, т.е. учащение спайкового потока, оценивается как возбуждение или потенция. И наоборот, увеличение длительности межспайковых интервалов, т.е. урежение спайкового потока – как торможение или депрессия. На ВЧС ЭК указанные эффекты могут иметь место в реальном времени на период ВЧС (тетанизации) и постстимульный временной отрезок. Согласно нашим экспериментальным данным, на ВЧС ЭК во время ВЧС в нейронах Г регистрируются ответы в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД), а в посттетаническое время – в виде посттетанической потенциации (ПТП) и

депрессии (ПТД).

В группе интактных крыс (норма) характерные эффекты в многократных испытаниях достоверно ( $0,01 > P > 0,001$ ) воспроизводились как в отдельных нейронах ( $n=157$ ), так и в пределах популяции, со следующим балансом компонентов ответов: ТП, ПТП, ТП+ПТП (в 26 из 157 нейронов – 16,6%); ТД, ПТД, ТД+ПТД (в 67 из 157 нейронов – 42,7%) и ТД+ПТП (в 64 из 157 нейронов – 40,8%) (рис. 2 Б, В, Г соответственно).

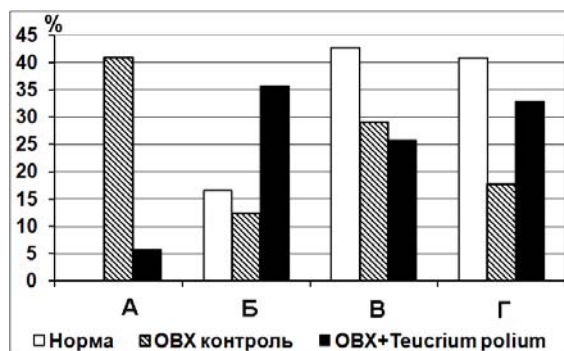


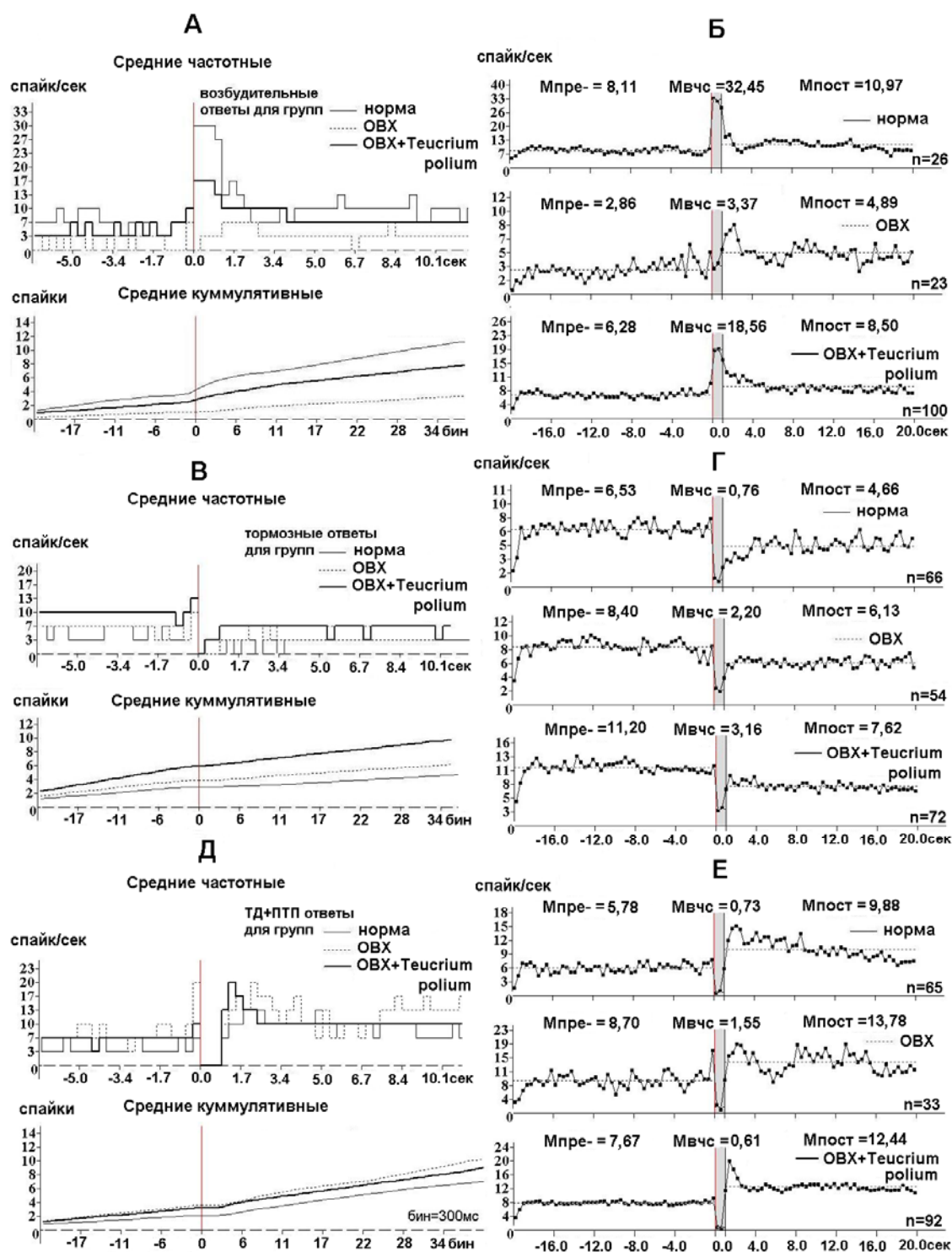
Рис. 2. Процентная выраженность числа нейронов гиппокампа с ареактивными (А), возбудительными (Б), тормозными (В) и ТД+ПТП (Г) типами ответов, зарегистрированных на высокочастотную стимуляцию энторинальной коры в норме и спустя 6 недель после овариэктомии (ОВХ) в группах ОВХ плацебо контроль и ОВХ+ *Teucrium polium*.

В плацебо - контрольной группе к 6 неделе ОВХ в общем числе ( $n=186$ ) зарегистрированных гиппокампальных нейронов 76 единиц (40,9%) проявляли ареактивность на ВЧС ЭК ( $P \leq 0,001$ ), в то время как в норме таковые отсутствовали (рис. 2 А). В группе «ОВХ+*Teucrium polium*» доля ареактивных единиц составила 5,7% (16 из 280), что близко к норме ( $P \leq 0,001$ ). Процентная доля нейронов с возбудительным типом ответов (ТП, ПТП, ТП+ПТП) уменьшается от 16,6% в норме до 12,37% (23 из 186 единиц) в контрольной группе ( $0,01 < P < 0,05$ ), а в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» отмечается резкое увеличение таковых до 35,7% (100 из 280) ( $0,01 < P < 0,05$ ) (рис. 2 Б). Число нейронов с тормозным типом ответов (ТД, ПТД, ТД+ПТД) уменьшается как в плацебо-контроле, так и в группе «ОВХ+*Teucrium polium*»: от 42,7% у интактных до 29% (54 из 186 единиц) и 25,7% (72 из 280) соответственно ( $0,01 < P < 0,05$ ) (рис. 2 В). Доля нейронов с ТД+ПТП типом ответов в плацебо-контрольной группе составляет 17,7% (33 из 186 единиц), а группе «ОВХ+*Teucrium polium*» восстанавливается до 32,9% (92 из 280) ( $P < 0,001$ ), приближаясь к норме (рис. 2 Г).

Наибольшую резистентность / толерантность к ОВХ проявляли нейроны с возбудительными ответами, поскольку доля таковых в плацебо-контроле уменьшилась минимально (на  $16,6 - 12,37 = 4,23$  %) (рис. 2 Б). В то же время в



На рисунке 3 демонстрируются сравнительные усредненные перистимульные и кумулятив-



Выраженность возбудительных ответов на время тетанизации (1 сек) в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» не восстановлена до нормы, но значительно превосходит уровень усредненной ТП в плацебо-контроле (рис. 3 А). Кумулятивные гистограммы указывают на низкий уровень импульсного потока до и после ВЧС ЭК в группе «ОВХ плацебо-контроль»; в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» и «Интактные» (или Норма) кумулятивные кривые импульсного потока практически на одинаковом уровне до ВЧС и более выражены в норме в постстимульном временном отрезке. Данные свидетельствуют, что активность синаптического аппарата под воздействием *Teucrium polium* восстанавливается по сравнению с характерным для дегенерирующих нейронов истощением спайкинга в группе «ОВХ плацебо-контроль».

На рисунке 3 Б диаграммы средней частоты в каждой группе демонстрируют выраженность возбудительных ответов на время тетанизации (Мвчс) и постстимульное время (Мпост-) по сравнению со средней частотой фоновой / престимульной спайковой активности (Мпре-). Усредненные ТП ответы в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» преобладают в 2,95 раза (18,56 : 6,28 спайк/сек) по сравнению со слабыми ТП ответами (3,37 : 2,86 спайк/сек = 1,17 раза) в группе «ОВХ плацебо-контроль», однако не восстановлены до таковых, более выраженных в норме (32,45 : 8,11 спайк/сек = 4 раза). Дефицит синаптической активности (по сравнению с нормой), по-видимому, компенсируется увеличением доли / числа нейронов с возбудительным типом ответов (рис. 2 Б) в нейронной цепи ЭК-Г. Ослабление ответоспособности нейронов на время ВЧС свидетельствует о нарушениях в процессах нейромедиации в условиях ОВХ и, наоборот, определенное воспроизведение частотного стимула – показатель восстановления нейромедиаторного статуса в группе «ОВХ+*Teucrium polium*».

Для популяции нейронов с тормозными ответами на рисунке 3 В приведены средние частотные и кумулятивные гистограммы, демонстрирующие наиболее высокий уровень частоты перистимульного импульсного потока в группе «ОВХ+*Teucrium polium*». Согласно диаграммам средней частоты, для нейронов с тормозным типом ответов (рис. 3 Г) престимульный / фоновый уровень средней частоты (Мпре-) в норме составляет 6,53 спайк/сек, в группе ОВХ – 8,40, а в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» – 11,20 спайк/сек. Торможение на время ВЧС в указанных группах преобладает в 8,6 раз (6,53 : 0,76), 3,8 раз (8,40 : 2,20) и 3,5 раз (11,20 : 3,16) соответственно. Для нейронов с ТД+ПТП типом ответов (рис. 3 Е) выраженность постстимульных возбудительных ответов таково: 1,7 раз (9,88 : 5,78) в норме, 1,6 раз (13,78 : 8,70) в группе ОВХ и 1,6 раз (12,44 : 7,67) в группе «ОВХ+*Teucrium*

*polium*».

Морфогистохимический анализ свидетельствует, что в результате ОВХ нервные клетки претерпевают изменения, характерные для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к тяжелым клеточным поражениям. Наиболее чувствительно к поражению поле СА1: клетки теряют характерную форму, округляются, вздуваются и у большинства из них перестают реагировать отростки (рис. 4 А). Явление центрального хроматолиза вплоть до исчезновения реакции нервных клеток наблюдается также в поле СА3 (рис. 4 Б-В). У крыс группы «ОВХ+*Teucrium polium*» на срезах Г отмечается увеличение плотности расположения клеток во всех извилинах, а также восстановление размеров и форм клеток с отростками (рис. 4 В-Е). Нейроны окрашены интенсивно, ядра занимают центральное расположение. Наблюдается явление пролиферации в поле СА1 (рис. 4 В, Г). Повсюду выявляются кровеносные сосуды, на наружной стенке которых видны темноокрашенные перicytes (рис. 4 В). Отчетливо выступает клеточная оболочка (рис. 4 Д, Е). В цитоплазме крупных нейронов зубчатой извилины выявляются зернышки осадка фосфата свинца, а также грануляции крупноглыбчатой, спиралевидной и нитевидной формы (рис. 4 Е), что характерно для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к восстановлению. У крыс, получавших *Teucrium polium* после ОВХ, наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов и высокая фосфатазная активность во всех полях Г. Таким образом, усиление васкуляризации и повышение метаболизма, в частности фосфатазной активности, в целом определяет клеточное выживание в группе «ОВХ+*Teucrium polium*».

У крыс в группах «ОВХ плацебо-контроль» и «ОВХ+*Teucrium polium*» измеряли индивидуальные исходные показатели уровня глюкозы (в мг/дцл) и изменения таковых на 3-ей и 6-ой неделе после ОВХ (Таблица 1). Динамика изменения усредненных значений уровней глюкозы приведена на рисунке 5. В группе «ОВХ плацебо-контроль» демонстрируется снижение среднего уровня глюкозы к 3-ей (65 мг/дцл) и 6-ой неделях (48,5 мг/дцл) по сравнению со средним исходным уровнем (93,6 мг/дцл). В группе «ОВХ+*Teucrium polium*» усредненное значение исходного уровня составляло 105 мг/дцл, к 3 неделе ОВХ также отмечено снижение глюкозы (75,2 мг/дцл), к 6 неделе (после 3 нед введения препарата) показатель среднего уровня глюкозы составлял 95,2 мг/дцл (рис. 5), что приближается к среднему исходному уровню данной группы (105 мг/дцл). Иными словами, *Teucrium polium* в условиях ОВХ проявляет инсулинотропную активность.

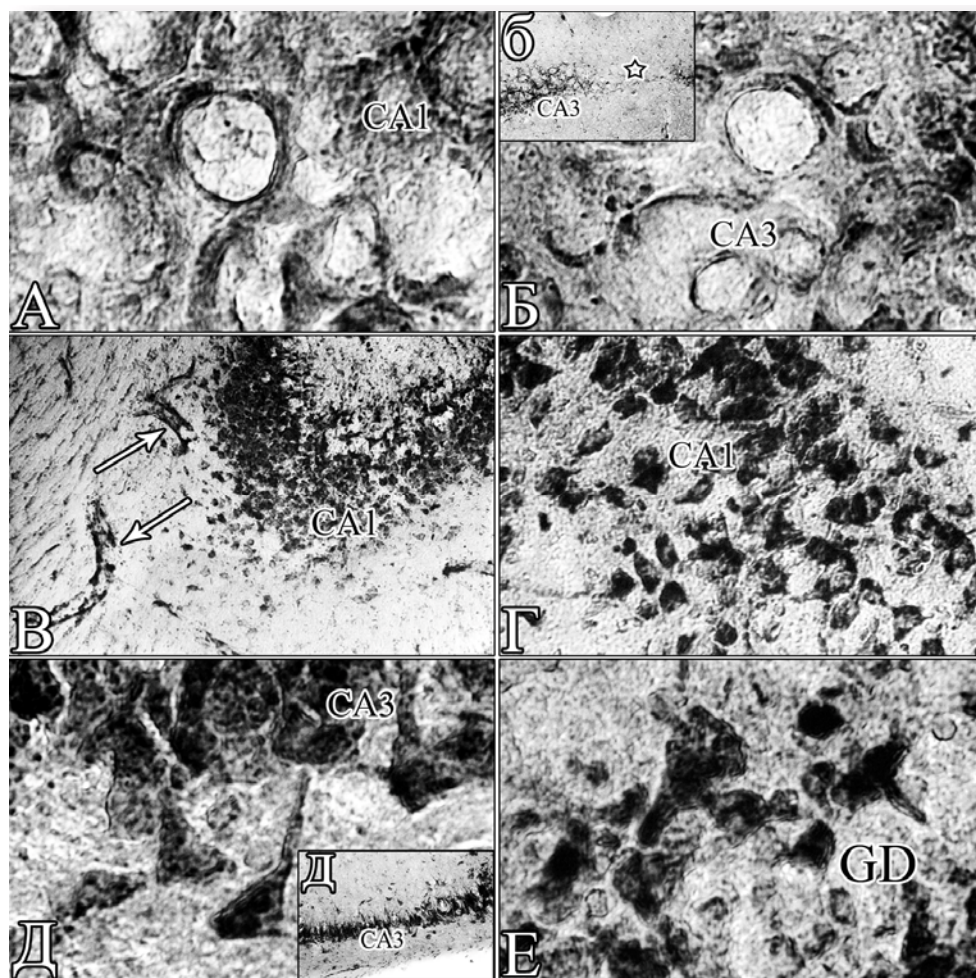


Рис. 4. Микрофотографии нейронов гиппокампа крыс через 6 недель после OVX (А, Б) и OVX+*Teucrium polium* (В-Е); звездочка – ареактивный участок мозговой ткани, стрелки – кровеносные сосуды, CA1, CA3 – поля гиппокампа, GD – зубчатая извилина. Увеличение: ок. 10, об. 10 (б, д); 16 (В); 40 (Г); 100 (А, Б, Д, Е).

Таблица 1  
Индивидуальные показатели уровня глюкозы (в мг/дцл) в динамике изменения на 3-ей и 6-ой неделе после овариэктомии (OVX) по сравнению с исходным уровнем у крыс в группах OVX плацебо-контроль (n=6) и OVX+*Teucrium polium* (n=6)

	Группа OVX плацебо контроль						Группа OVX+ <i>Teucrium polium</i>					
Крыса номер	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N1	N2	N3	N4	N5	N6
Исходный уровень глюкозы	78	80	111	97	103	93	81	89	129	105	117	109
Уровень глюкозы спустя 3 недели после OVX	50	74	79	51	87	49	62	57	102	75	81	74
Уровень глюкозы спустя 6 недель после OVX	56	72	45	41	40	37	84	80	114	95	96	102

### Обсуждение

Гиппокампальная формация содержит рецепторы основных стероидных гормонов, трофических факторов и отличается богатой иннервацией от холинэргических, серотонинэргических, катехоламинэргических и глутаматэргических систем (McEwen 2001). Процесс синаптической пластичности (включая кратковременную и долговременную потенцию и депрессию),

рассматриваемый как клеточный коррелят обучения / памяти и многих нейробиологических расстройств, сопровождаемых когнитивным дефицитом, проявляется аномальной синаптической функцией. Возбудительные и ингибиторные входы гиппокампа способны модулировать обработку информации в гиппокампальных сетях строгим детерминированием возбудимости, и тем самым оказывать влияние на пластичность и



жизнеспособность нейронов (Otmakhova N.A. et al., 2005).

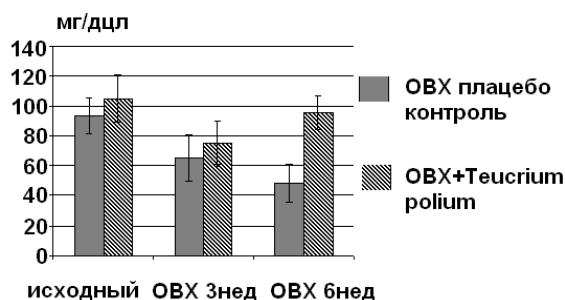


Рис. 5. Динамика изменения усредненных показателей уровня глюкозы (в мг/дцл) в экспериментальных группах овариэктомия (ОВХ) плацебо-контроль (n=6) и ОВХ+*Teucrium polium* (n=6) в сравнении со средним исходным уровнем у тех же животных. После определения показателей уровня глюкозы на третьей неделе ОВХ, животные группы ОВХ+*Teucrium polium* получают ежедневную однократную в/м инъекцию гидропонического *Teucrium polium* в течение последующих 3 недель.

Биологический эффект эстрогенов включает транскрипционный ответ, осуществляемый через активацию протеинов ядерных эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$ , а также более быстрый ответ, осуществляемый через мембранные рецепторы (Levin, 2002). Активация мембранных эстрогеновых рецепторов потенциально может преобразовываться в синаптогенез, поскольку они сильно модулируют важнейшие внутриклеточные сигнальные пути (Levin E.R., 2002). Наконец, описаны рецепторнезависимые механизмы нейротропности, основанные на антиоксидантных эффектах эстрогенов, а также на их способности модулировать нейротрансмиттеры. С этой точки зрения интересно, что некоторые из гормонально активных флавоноидов селективно связываются с рецепторами эстрогена (Jaggy H. et al., 2003). Экспериментальные доказательства, накопленные в течение последних лет, указывают на соответствующую роль окислительного стресса в нейродегенерации. С другой стороны, согласно новой концепции, как агенты торможения антиклеточного окислительного стресса, флавоноиды – большое семейство природных антиоксидантов – могут действовать и в качестве прямых химических антиоксидантов, и как модуляторы ферментов, метаболических и сигнальных путей, ведущих к образованию активных форм кислорода.

Изучаемый нами гидропонический *Teucrium polium* обладает значительной антиоксидантной активностью: установлено, что все его флавоноидные и фенилпропаноидные фракции проявляют положительную антирадикальную активность (Galstyan H.M. et al., 2010). Более того, флавоноиды, подвергаясь метаболизму в печени, образуют флавоноид-зависимые метаболиты, которые также являются биологически активными

антиоксидантными агентами (Gutierrez-Merino C. et al., 2011).

Согласно нашим данным, резкое увеличение доли гиппокампальных нейрональных единиц с возбудительным типом ответов, а также снижение числа ареактивных нейронов в группе «ОВХ+*Teucrium polium*» по сравнению с таковыми, зарегистрированными в плацебо-контрольной группе, согласуются с литературными данными относительно того, что флавоноиды повторяют свойства некоторых нейромедиаторов и гормонов (Havsteen B.H., 2002), а апигенин, посредством активации нейрональной дифференциации, стимулирует нейрогенез у зрелых грызунов (Taupin P., 2009).

О восстановлении нейромедиаторного статуса нейронов Г под воздействием *Teucrium polium* очевидно свидетельствует факт активации спайкового потока во время частотного стимула. Для этанольного экстракта *Teucrium polium* L выявлены антиацетилхолинэстеразная и антиоксидантная активность (Orhan I., Aslan M., 2009), а также высокая ингибиторная активность относительно ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы (Adewusi E.A. et al., 2010). Согласно литературным данным, лютеолин в состоянии повышать базальную синаптическую трансмиссию и облегчать индуцирование долговременной потенциации в зубчатой извилине Г крыс (Xu B. et al., 2010). Обнаружено, что эффект лютеолина на долговременную потенциацию и память может осуществляться активацией протеина CREB (cAMP response element-binding), что указывает на потенциал лютеолина как терапевтического агента для протектирования синаптической функции и улучшения памяти при нейродегенеративных нарушениях (Xu B. et al., 2010). У мышей на модели Аβ показано, что лютеолин восстанавливает уровень Асh и уменьшает активность АсhE; повышает уровень BDNF и выраженность тирозинкиназы рецепторов коры мозга (Liu L. et al., 2009).

Модуляция ионотропных ГАМК-рецепторов (ГАМК-зависимые Cl-каналы) группой натуральных и синтетических флавоноидов изучена в электрофизиологических экспериментах. Результаты указывают, что апигенин ингибирует ионные токи посредством влияния на ГАМК-рецепторы, причем механизмы, лежащие в основе модуляции ионотропных ГАМК-рецепторов флавоноидами, отличаются от таковых для классических бензодиазепиновых модуляторов (Goutman J.D. et al., 2003). Апигенин модулирует ГАМК-эргическую и глутаматэргическую трансмиссию в культуре кортикальных нейронов: потенциал нейротропной активности обеспечивается антагонистическими эффектами на ГАМК и NMDA каналы (Losi G. et al., 2004). С этой точки зрения, увеличение доли возбудительных ответов (рис. 2 Б) и уменьшение тор-



мозных в группе «OBX+*Teucrium polium*» можно рассматривать как проявление нейропротекторного эффекта *Teucrium polium*, поскольку в формирование ответов вовлечены антагонистическая ГАМК- и глутаматэргическая нейромедиация. Увеличение доли ТД+ПТП ответов в данной группе также можно принять за проявление нейропротекции, осуществляемой *Teucrium polium* на уровне антагонистических ГАМК и NMDA рецепторов.

Таким образом, результаты электрофизиологических экспериментов относительно восстановления синаптической функции в нейронной цепи ЭК-Г в группе «OBX+*Teucrium polium*» по сравнению с группой «плацебо-контроль» свидетельствуют о нейропротекторной эффективности *Teucrium polium* в условиях OBX.

Литературные данные относительно того, что лютеолин выступает как модулятор микроваскулярной функции и повышает церебральный кровоток (Liu L. et al., 2009), согласуются с морфогистохимическими данными по усилению васкуляризации под воздействием *Teucrium polium*. Почти гомогенную окраску на срезах Г в группе «OBX+*Teucrium polium*», обусловленную обильным внутрицитоплазматическим расположением осадка фосфата свинца, можно рассматривать как адаптивный ответ при нейродегенерациях, задерживающий более прогрессирующую нейрофибрилярную путаницу (Tolnay M., Clavaguera F., 2004). Т.о., морфогистохимические результаты подтверждают эффективную нейропротекцию со стороны *Teucrium polium* в условиях OBX.

Изменение уровня стероидных гормонов может стать пусковым механизмом, реализующим инсулинорезистентность и сопутствующие нарушения жирового и углеводного обмена. Показаны нарушения метаболизма глюкозы после OBX (López-Grueso R. et al., 2010), а также развитие инсулиновой резистентности, сопровождаемое ожирением, которые обусловлены пониженным уровнем эстрогена у крыс (Choi J.S., Song J., 2009). С этой точки зрения применяемая нами терапевтическая доза водной фракции этанольного экстракта гидропонического *Teucrium polium* в условиях OBX проявляет очевидную инсулинотропную активность, поскольку к 6 неделе OBX под воздействием *Teucrium polium* средний показатель уровня глюкозы приближается к среднему исходному уровню. Известно, что инсулинотропные свойства *Teucrium polium*, приписываемые апигенину, осуществляются на уровне  $Ca^{2+}$  и  $K^{+}$  каналов поджелудочной железы (Mirghazanfari S.M. et al., 2010).

Можно предположить, что вышеизложенные эффекты использованной нами терапевтической дозы гидропонического *Teucrium polium*,

по-видимому, реализуются системным взаимобусловленным воздействием. Как и стероиды, флавоноиды в составе гидропонического *Teucrium polium* имеют широкий спектр воздействий на многочисленные биологические мишени. В настоящее время стоит задача раскрытия структурных детерминантов эффектов флавоноидов на отдельные мишени для разработки специфических агентов для этих мишеней (Hanrahan J.R. et al., 2011).

Учитывая, что в результате лишения трофической поддержки (депривация эстрогена (OBX), аксономия / деафферентация) рост и дифференциация аксонов, дендритов и синапсов мобилизуются благодаря повышенной чувствительности эстрогеновых рецепторов (McEwen B.S., 2002), можно предположить, что представленные нами результаты, наряду с вышеизложенными литературными данными, могут пролить свет на выявление эстроген-рецептор-обусловленных механизмов воздействия *Teucrium polium* в регулировании OBX-индуцированных нейродегенеративных нарушений.

#### Выводы

1. В плацебо-контрольной группе к 6 неделе OBX для нейронов Г на ВЧС ЭК характерны значительное число ареактивных единиц, уменьшение процентной доли нейронов с возбудительным и тормозным типом ответов. Морфогистохимический анализ указывает на изменения, характерные для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к тяжелым клеточным поражениям. Отмечается динамичное снижение уровня глюкозы.

2. В группе «OBX+*Teucrium polium*» выявлено снижение доли ареактивных единиц и увеличение доли нейронов с возбудительным типом ответов, что свидетельствует о восстановлении активности синаптического аппарата цепи ЭК-гиппокамп под воздействием *Teucrium polium* по сравнению с характерным для дегенерирующих нейронов истощением спайкинга в группе «OBX плацебо-контроль». В группе «OBX+*Teucrium polium*» наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов и высокая фосфатазная активность во всех полях Г, что в целом определяет клеточное выживание. *Teucrium polium* в условиях OBX проявляет инсулинотропную активность, приближая уровень глюкозы в крови до исходного значения.

#### Перспективы дальнейших исследований

Результаты предусматривают необходимость изучения на тех же экспериментальных моделях изолированных физиологически активных компонентов (флавоноидов и фенилпропаноидных гликозидов) с целью анализа возможных механизмов нейротропного и нейропротекторного действия *Teucrium polium* L.

- Галстян А. М. Культивирование дубровника беловойлочного в почве и открытой гидропонике / А. М. Галстян // Известия государственного аграрного университета Армении. – 2010. – № 1. – С. 12-15.
- Меликсетян И. Б. Выявление активности  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс / И. Б. Меликсетян // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 2. – С. 77-80.
- Орлов А. И. Прикладная статистика / А. И. Орлов. – М.: Издательство «Экзамен». – 2004. – 268 с.
- Adewusi E. A. Medicinal plants with cholinesterase inhibitory activity / E. A. Adewusi, N. Moodley, V. Steenkamp // African Journal of Biotechnology. – 2010. – Vol. 49, № 9. – P. 8257-8276.
- Aging and ovariectomy cause a decrease in brain glucose consumption in vivo in Wistar rats / R. López-Grueso, C. Borrás, J. Gambini // Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 136-140.
- Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons / G. Losi, G. Puia, G. Garzon // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 11, № 502 (1-2). – P. 41-46.
- Bahramikia S. Protective effects of four Iranian medicinal plants against free radical-mediated protein oxidation / S. Bahramikia, A. Ardestani, R. Yazdanparast // Food Chemistry. – 2009. – Vol. 115, Issue 1. – P. 37-42.
- Chavushyan V. A. Toxicity studies of *Teucrium polium* Lamiaceae growing in nature and in culture / V. A. Chavushyan, K. V. Simonyan, H. M. Galstyan // The second international symposium "BIOPHARMA-2010: from science to industry" (Yerevan, May 17-20). – Yerevan, 2010. – P. 11.
- Choi J. S. Effect of genistein on insulin resistance, renal lipid metabolism, and antioxidative activities in ovariectomized rats / J. S. Choi, J. Song // Nutrition. – 2009. – Vol. 25, Issue 6. – P. 676-685.
- Effect of estrogen on hypoglycemia induced neurological impairment in ovariectomized rats / S. Verma, R. K. Srivastava, S. Sood [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 27, № 6. – P. 405.
- Esmaeili M. A. Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on beta-cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes / M. A. Esmaeili, F. Zohari, H. Sadeghi // Planta Med. – 2009. – Vol. 75, № 13. – P. 1418-1420.
- Esmaeili M. A. Plasma protein oxidation in diabetic rats after supplementation with *Teucrium polium* extracts / M. A. Esmaeili, Y. Yazdanparast // J. Ethnopharmacol. – 2004. – Vol. 95. – P. 27-30.
- Estrogen alters hippocampal dendritic spine shape and enhances synaptic protein immunoreactivity and spatial memory in female mice / C. Li, W. G. Brake, R. D. Romeo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 2185-2190.
- Estrogen receptor (ER) $\alpha$  and ER $\beta$  exhibit unique pharmacologic properties when coupled to activation of the mitogen-activated protein kinase pathway / C. B. Wade, S. Robinson, R. A. Shapiro [et al.] // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – P. 2336-2342.
- Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones / H. Jarry, B. Spengler, A. Porzel. [et al.] // Planta Med. – 2003. – Vol. 69, № 10. – P. 945-947.
- Flavonoid modulation of ionic currents mediated by GABA(A) and GABA(C) receptors / J. D. Goutman, M. D. Waxemberg, F. Doñate-Oliver [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 14, № 461 (2-3) – P. 79-87.
- Galstyan H. M. Digital indices and microscopic analyses of wild growing and overgrowing of *Teucrium polium* L. in hidroponic conditions / H. M. Galstyan, L. V. Revazova, H. V. Topchyan // The New Armenian Medical Journal. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 104.
- Gonadal steroids, learning and memory / G. P. Dohanich, D. W. Pfaff, A. P. Arnold [et al.] // Hormones, brain and behavior. – San Diego: Academic Press, 2002. – P. 265-327.
- Hanrahan J. R. Flavonoid modulation of GABA(A) receptors / J. R. Hanrahan, M. Chebib, G. A. Johnston // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 163, № 2. – P. 234-245.
- Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids / B. H. Havsteen // Pharmacology & Therapeutics. – 2002. – Vol. 96, Issues 2-3. – P. 67-202.
- Inhibition of perforant path input to the CA1 region by serotonin and noradrenaline / N. A. Ot-makhova, J. Lewey, B. Asrican [et al.] // J. Neurophysiol. – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 1413-1422.
- Jameie S-B. Ovariectomy reduces the dendritic spine density of the dorsal raphe neurons in the adult rat / S-B. Jameie // Arch. Iranian Med. – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 122-127.
- Levin E. R. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors / E. R. Levin // Steroids. – 2002. – Vol. 67. – P. 471-475.
- Liu L. Disruption of neuronal-glial-vascular units in the hippocampus of ovariectomized mice injected with d-galactose / L. Liu, Y. Su, W. Yang // Neuroscience. – 2010. – Vol. 169, Issue 2. – P. 596-608.
- Liu R. The anti-amnesic effects of luteolin against amyloid beta (25-35) peptide-induced toxicity in mice involve the protection of neurovascular unit / R. Liu, M. Gao, G. F. Qiang // Neuroscience. – 2009. – Vol. 162. – P. 1232-1243.
- Luteolin promotes long-term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral

hypoperfused rats / B. Xu, X. X. Li, G. R. He [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 10, № 627 (1-3). – P. 99-105.

McEwen B. S. Estrogen actions throughout the brain / B. S. McEwen // Recent Progress in Hormone Research. – 2002. – Vol. 57. – P. 357-384.

McEwen B. S. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms / B. S. McEwen // J. Appl. Physiol. – 2001. – Vol. 91. – P. 2785-2801.

Mendez P. Estrogen receptor alpha forms estrogen-dependent multimolecular complexes with insulin-like growth factor receptor and phosphatidylinositol 3-kinase in the adult rat brain / P. Mendez, I. Azcoitia, L. M. Garcia-Segura // Brain Res. Mol. Brain Res. – 2003. – Vol. 10, № 112 (1-2). – P. 170-176.

Mendez P. Interdependence of oestrogen and insulin-like growth factor-I in the brain: potential for analysing neuroprotective mechanisms / P. Mendez, I. Azcoitia, L. M. Garcia-Segura // Journal of Endocrinology. – 2005. – Vol. 185. – P. 11-17.

Neuroprotective actions of flavonoids / C. Gutierrez-Merino, C. Lopez-Sanchez, R. Lagoa [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18, № 8. – P. 1195-1212.

Orhan I. Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and in vitro antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants / I. Orhan, M. Aslan // J. Ethnopharmacol. – 2009. – Vol. 122. – P. 327-332.

Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats / S. Muthusami, I. Ramachandran, B. Muthusamy [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2005. – Vol. 360, Issues 1-2. – P. 81-86.

Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates [5th ed.] / G. Paxinos, C. Watson. – New York: Acad. Press, 2005. – 486 p.

Phytoestrogens induce differential estrogen receptor beta-mediated responses in transfected MG-63 cells / X. Tang, X. Zhu, S. Liu [et al.] // Endocrine. – 2008. – Vol. 34, № 1-3. – P. 29-35.

Review on Experimental Research of Herbal

Medicines with Anti-Amnesic Activity / M. T. Hsieh, W. H. Peng, C. R. Wu [et al.] // Planta Med. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 203-217.

Sex hormones and cognitive function in older men / K. Yaffe, L. Y. Lui, J. Zmuda // J. Am. Geriatr. Soc. – 2002. – Vol. 50. – P. 707-712.

Speroff L. Alternative therapies for postmenopausal women / L. Speroff // Int. J. Fertil Womens. – 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 101-114.

Taupin P. Apigenin and related compounds stimulate adult neurogenesis / P. Taupin // Expert Opin. Ther. Pat. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 523-527.

Teucrium polium Lamiaceae as a antiradical preparations / H. M. Galstyan, M. I. Yeribekyan, V. V. Ananikjan [et al.] // The second international symposium "BIOPHARMA-2010: from science to industry" (Yerevan, May 17-20). – Yerevan, 2010. – P. 12.

The 17 $\alpha$  and 17 $\beta$  Isomers of Estradiol Both Induce Rapid Spine Synapse Formation in the CA1 Hippocampal Subfield of Ovariectomized Female Rats / N. J. MacLusky, V. N. Luine, T. Hajszan [et al.] // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, № 1. – P. 287-293.

The effect of "Teucrium polium L." extracts on insulin release from in situ isolated perfused rat pancreas in a newly modified isolation method: the role of Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> channels / S. M. Mirghazanfari, M. Keshavarz, F. Nabavizadeh [et al.] // Iran Biomed. J. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 178-185.

The use of herbal medicine in Alzheimer's disease - a systematic review / L. L. Dos Santos-Neto, M. A. de Vilhena Toledo, P. Medeiros-Souza [et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 441-445.

Tolnay M. Argyrophilic grain disease a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies / M. Tolnay, F. Clavaguera // Neuropathology. – 2004. – Vol. 24. – P. 269-283.

Wyse Ovariectomy increases Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, acetylcholinesterase and catalase in rat hippocampus / C. S. Monteiro, C. Matté, D. Delwing [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2005. – Vol. 236, Issues 1-2. – P. 9-16.

**Чавушян В.А., Симонян К.В., Галстян А.М., Меликсетян І.Б. Дослідження нейропротекторної та інсулінотропної активності гідропонічного *Teucrium polium L* за умов оварієктомії.**

**Резюме.** Зростаючий інтерес до нейропротекторних лікарських рослин обумовлений модуляторним впливом рослинних флавоноїдів на функціонування синаптичного апарату. Мета дослідження – електрофізіологічне та морфогістохімічне вивчення нейропротекторної ефективності *Teucrium polium L* за умов нейродегенерації, яка індукована двобічним видаленням яєчників (оварієктомія - ОВХ). Для збагачення хімічного складу флавоноїдами та фенолглікозидами *Teucrium polium L* (Дубровник біловолючний) вирощували у відкритій гідропонії. Екстракційну реєстрацію спайкової активності одиничних нейронів гіпокампа при стимуляції ентोरинальної кори у щурів через 6 тижнів після ОВХ виявлені порушення існуючого в нормі балансу збуджувальних та інгібованих відповідей, а також дефіцит нейромедіації у вигляді різкого збільшення числа ареактивних нейрональних одиниць. В/м ін'єкція *Teucrium polium*, починаючи з 3-го тижня після ОВХ, сприяє реорганізації нейронних ланцюгів кора-гіпокамп модульован-



ням аномальної синаптичної активності – відповідно до критеріїв інтенсивності збуджувальних та інгібованих відповідей, а також балансу ареактивних та реактивних одиниць. Морфогістохімічне дослідження вказує на нейропротекторну ефективність *Teucrium polium* за умов ОВХ відповідно до позитивних змін структурних властивостей нейронів і високої фосфатазної активності у всіх полях гіпокампу, що в цілому визначає клітинне виживання. *Teucrium polium* за умов ОВХ виявляє інсулінотропну активність, наближаючи рівень глюкози в крові до вихідного значення.

**Ключові слова:** оваріектомія, синаптична активність, нейродегенерація, гідропонічний *Teucrium polium*, нейропротекція.