

Експресія білка NF-L в сенсомоторній корі при моделюванні транзиторної ішемії на тлі сенсibiliзації мозковим антигеном та імунокорекції змін, що виникли

Л. М. Яременко¹, О. М. Грабовий², Л. П. Бідна¹, С. Є. Шепелєв¹, М. М. Груша¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Мета роботи – вивчити рівень експресії білка NFP-L у сенсомоторній корі головного мозку щурів при моделюванні транзиторної ішемії на тлі сенсibiliзації мозковим антигеном та імунокорекції імунуофаном змін, що виникли.

Матеріали та методи. Здійснили експеримент на 185 білих статевозрілих щурах-самцях масою 260–290 г. Застосували гістологічні, імуногістохімічний, морфометричний і статистичний методи дослідження.

Результати. Показано, що сенсibiliзація мозковим антигеном викликає дифузні дегенеративні зміни в корі головного мозку та зниження експресії NFP-L. Це зумовлює посилення виразності ураження мозку при гострому порушенні кровообігу порівняно з тим, коли сенсibiliзацію не здійснювали. У відновлювальний період після транзиторної ішемічної атаки виявили значно менше, ніж за відсутності сенсibiliзації, округлих телець із порівняно високим рівнем експресії NFP-L, котрі кваліфікували як колби (конуси) росту нервових волокон. Це дає змогу стверджувати: сенсibiliзація мозковим антигеном затримує регенерацію нервових волокон, що є важливим компонентом компенсаторно-відновлювальних процесів у корі мозку після ішемічної атаки. Імунофан за умов моделювання комбінованого імунно-судинного ураження мозку виявив протекторні властивості та зменшував виразність зниження експресії NFP-L. Ці ефекти імунуофану, особливо у відновлювальний період після ураження мозку, пов'язуємо з його імунomodулювальним ефектом. Останнє підтверджується зіставленням динаміки відновлення експресії NFP-L в ураженій і контрлатеральній півкулі, яка зазнавала імунного ушкодження, а ішемія була відсутня.

Висновки. Сенсibiliзація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі великого мозку, які супроводжуються зниженням експресії NFP-L. Попередня сенсibiliзація мозковим антигеном при гострому порушенні мозкового кровообігу призводить до посилення виразності ураження мозку й зниження експресії NFP-L, уповільнює та змінює динаміку її відновлення. Ефектом застосування імунуофану є зменшення змін експресії NFP-L у сенсомоторній корі, викликаних як при сенсibiliзації мозковим антигеном, так і при її комбiнації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Ключові слова:

ішемія, NF-L-протеїн (NFP-L), сенсibiliзація ЦНС, імунomodуляція.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 57–61

DOI:
10.14739/2310-1237.2018.1.129443

E-mail:
L.yaremenko03@gmail.com

Экспрессия белка NF-L в сенсомоторной коре при моделировании транзиторной ишемии на фоне сенсibiliзации мозговым антигеном и иммуноткоррекции возникших изменений

Л. М. Яременко, А. Н. Грабовой, Л. П. Бидна, С. Е. Шепелев, М. М. Груша

Цель работы – изучить уровни экспрессии белка NFP-L в сенсомоторной коре головного мозга крыс при моделировании транзиторной ишемии на фоне сенсibiliзации мозговым антигеном и иммуноткоррекции возникших изменений имунуофаном.

Материалы и методы. Проведен эксперимент на 185 белых половозрелых крысах-самцах массой 260–290 г. Применены гистологические, иммуногистохимический, морфометрический и статистический методы.

Результаты. Показано, что сенсibiliзация мозговым антигеном вызывает диффузные дегенеративные изменения в коре головного мозга и снижение экспрессии NFP-L. Это приводит к усилению выраженности поражения мозга при остром нарушении кровообращения по сравнению с тем, когда сенсibiliзация не проводилась. В восстановительный период после транзиторной ишемической атаки оказывалось значительно меньше, чем при отсутствии сенсibiliзации, округлых телец со сравнительно высоким уровнем экспрессии NFP-L, которые квалифицировали как колбы (конусы) роста нервных волокон. Это позволяет утверждать, что сенсibiliзация мозговым антигеном задерживает регенерацию нервных волокон, которая является важным компонентом компенсаторно-восстановительных процессов в коре мозга после ишемической атаки. Имунуофан в условиях моделирования комбинированного иммунно-сосудистого поражения головного мозга оказывал протекторные свойства и уменьшал выраженность снижения экспрессии NFP-L. Эти эффекты имунуофана, особенно в восстановительный период после поражения мозга, связываем с его иммунomodулирующим эффектом. Последнее подтверждается сопоставлением динамики восстановления экспрессии NFP-L в пораженном и контрлатеральном полушарии, которое получало иммунное повреждение при отсутствии ишемии.

Выводы. Сенсibiliзация мозговым антигеном приводит к диффузным дегенеративным изменениям в коре большого мозга, которые сопровождаются снижением экспрессии NFP-L. Предыдущая сенсibiliзация мозговым антигеном при остром нарушении мозгового кровообращения приводит к усилению выраженности поражения мозга и снижению экспрессии NFP-L, замедляет и меняет динамику его восстановления. Эффектом применения имунуофана является уменьшение изменений экспрессии NFP-L в сенсомоторной коре, вызванных как при сенсibiliзации мозговым антигеном, так и при ее сочетании с преходящим нарушением мозгового кровотока.

Ключевые слова:

ишемия, NF-L-протеин (NFP-L), сенсibiliзация ЦНС, иммунomodуляция.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 57–61

Key words:
ischemia,
NF-L-protein (NFP-L),
central nervous
system
sensitization,
immunomodulation.

Pathologia
2018; 15 (1), 57-61

Expression of NF-L protein in the sensorimotor cortex during the modeling of transient ischemia against the background of sensitization by brain antigen and immunocorrection of the changes

L. M. Yaremenko, A. N. Grabovoy, L. P. Bidna, S. Ye. Shepelev, M. M. Grusha

Aim. To study the levels of NFP-L protein expression in the sensorimotor cortex of rats in the simulation of transient ischemia against the background of sensitization by the brain antigen and immunocorrection of the resulting changes by imunofan.

Materials and methods. The study was conducted on 185 male mature white rats from Wistar line weighted 260–290 g, in which the damage of the brain was modulated. The brain for study was taken on the 1st, 3rd, 10th, 30th and 90th days after the start of the experiment. The histological, immunohistochemical, morphometric and statistical methods were used.

Results. Observations have shown that sensitization with the brain antigen causes diffuse degenerative changes in the cerebral cortex and a decrease in NFP-L expression. This background leads to an increase in the severity of brain damage in acute circulatory disturbances compared with when no sensitization was performed. After transient ischemic attack, the recovery period was significantly less than in the absence of sensitization, rounded corpuscles with a relatively high level of expression of NFP-L, which we qualified as nerve growth flasks (cones). This allows us to say that sensitization by the brain antigen delays the regeneration of nerve fibers, which is an important component of compensatory-recovery processes in the cerebral cortex after ischemic attack. Imunofan under the conditions of modeling of combined immune-vascular lesions of the brain had protective properties and reduced the severity of the decrease in NFP-L expression. We attribute these effects of imunofan, especially in the recovery period after brain damage in the first place, to its immunomodulatory effect which is confirmed by comparing the dynamics of the restoration of NFP-L expression in the affected and contralateral hemispheres, where the latter experienced immune damage in the absence of ischemia.

Conclusions. Sensitization by the brain antigen leads to diffuse degenerative changes in the cerebral cortex, which are accompanied by a decrease in the expression of NFP-L. Previous sensitization by brain antigen in acute impairment of cerebral circulation leads to increased severity of brain damage and decreased expression of NFP-L, slows and changes the dynamics of its recovery. The effect of imunofan use is to reduce changes in NFP-L expression in the sensorimotor cortex caused by both sensitization with the brain antigen and in combination with transient impairment of cerebral blood flow.

Порушення мозкового кровообігу – одна з найбільш значущих соціальних проблем, оскільки є основною причиною інвалідності та смерті в усьому світі [1]. З цих позицій актуальним є встановлення значення різних патогенетичних ланок судинних уражень мозку та розробка способів корекції нейродегенеративних процесів, які вони викликають [1,2].

Останнім часом елементи цитоскелета нейрона розглядають як ключові ланки у процесі переходу до тривалого пошкодження нервової тканини [3]. Нейрофіламенти (NF) є найбільш поширеними елементами цитоскелета нейронів, що підтримують форму клітин і калібр їхніх відростків, а також виконують роль координатора аксонального транспорту.

До складу проміжних філаментів нейронів входять три імуногістохімічно відмінні протеїни: з низькою (NF-L, 68 kDa), середньою (NF-M, 150 kDa) та високою (NF-H 200 kDa) молекулярною масою. NFP-L є найменш вивченим, зокрема при судинній патології мозку [3].

Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра при судинних ураженнях мозку – відомий факт. Воно супроводжується виходом нейрон-специфічних білків у кров, що призводить до сенсibilізації організму та суттєвих змін імунної системи [4].

Основними особливостями індукованої інсультом імуносупресії є лімфопенія, зокрема зниження кількості Т-лімфоцитів, та дезактивація моноцитів у периферичній крові [5]. Поступово зростають титри протимозкових антитіл [4]. У цих умовах Т-лімфоцити все частіше визнають ключовими модуляторами запальних каскадів при гострому ішемічному інсульті. Т-клітини через гуморальну секрецію (інтерферон- γ) та негайні цитотоксичні механізми (перфорин) є основними шляхами для відстроченого постішемічного пошкодження тканин [6].

Тому доцільним вважаємо оцінити ефекти синтетичного імуномодулятора, похідного тимопоетину, гексопептиду аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (імунофан), який проявляє імунорегулюючі та детоксикаційні властивості, пригнічує вільнорадикальні процеси пероксидного окиснення ліпідів, запобігає пошкодженню лімфоцитів і гранулоцитів, що викликане дією патогенних факторів середовища, зменшує виразність імунних порушень, зумовлених порушенням мозкового кровообігу [7].

Мета роботи

Вивчити рівні експресії NFP-L у сенсомоторній корі головного мозку щурів при моделюванні транзиторної ішемії на тлі сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції імунофаном змін, які виникли.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на 185 статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар вагою 260–290 г, яких утримували у віварії на стандартному раціоні по 5 тварин у клітці з вільним доступом до харчування та води, постійним світло-затемненим режимом згідно з «Принципами догляду за лабораторними тваринами». Досліди виконали згідно з міжнародними принципами гуманного поводження з тваринами, що викладені в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NIH publ. No. 93 23, revised 1985).

Тварин поділили на 6 груп. Щури групи К (умовно інтактні, контроль; n = 10) не зазнавали жодних утруднень. Тварини всіх інших груп за 12 діб до відтворення моделі ішемії були сенсibilізовані 20 % водно-со-

льовим екстрактом (антигеном) гомологічної тканини мозку (вміст білка 0,33–0,50 мг/мл за Лоурі), який отримали за загальноприйнятою методикою. Щурам підшкірно вводили в 1 день – 0,5 мл, 2 день – 1 мл, 3 день – 1,5 мл екстракту. Тварини групи Кс (контроль, сенсibilізовані; $n = 35$) не зазнавали жодних інших втручань. Тваринам групи ПОс (псевдооперовані, сенсibilізовані; $n = 35$) виконували оперативний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого рану зашивали. Щурам групи ПСАС (перев'язка сонної артерії, сенсibilізовані; $n = 35$) здійснювали аналогічний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого в артерію вводили 0,2 мл фізіологічного розчину та накладали лігатуру. Тваринам груп МЕАС (з мікроемболізацією басейну сонної артерії, сенсibilізовані; $n = 35$) та МЕАС+і (МЕАС+імунфан; $n = 35$) моделювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом введення в ліву загальну сонну артерію 0,2 мл розчину, базовий склад якого містив 20 мл відмитих ізольованих адипоцитів, 2,8 мл 10 % CaCl_2 , 10 г твіну та 0,9 % NaCl до загального об'єму 100 мл [8], після чого на артерію накладали лігатуру. При цьому щури МЕАС+і отримували підшкірно по 0,5 мкг імунфану (НВП «Біонокс», РФ) на 1–10, 21–23, 30–32 та 50–51 день експерименту. Тваринам груп ПОс та ПСАС підшкірно вводили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання виконали з використанням тіопенталового наркозу (50 мг/кг).

Головний мозок для досліджень одержували від тварин через 12/1, 15/3, 10/22, 30/42 та 102/90 діб після сенсibilізації мозковим антигеном/оперативного втручання після надмірного введення тіопенталу натрію (200 мг/кг). Череп щура у строк до 1 хвилини розтинали, ізолювали мозок, який розділяли на три частини фронтальними перерізами. Середню частину поміщали в 10 % забуферений холодний формалін (рН 7,4, $T 4^\circ\text{C}$) на 24 год. Зразки ущільнювали за стандартною методикою в парафін і виготовляли фронтальні зрізи 4 мкм завтовшки, забарвлювали азур II-еозинном.

Імуногістохімічну реакцію для виявлення NFP-L ставили з максимальною стандартизацією температурних режимів та часу обробки. Зрізи мозку депарафінували та регідратували. Демаскування антигенів виконали в цитратному буфері (рН 6,0) при 98°C протягом 20 хв. Зрізи інкубували 30 хв у термостаті при 22°C з первинними антитілами до NFP (Monoclonal Mouse Anti-Human Neurofilament Protein, Clone 2F11, Ready-to-Use, «Дакко», Данія). Продукти імуногістохімічної реакції візуалізували за допомогою системи детекції EnVision FLEX («Дакко», Данія). Як позитивний контроль використовували зрізи мозку щурів із гарантовано визначеною позитивною реактивністю щодо NFP-L, а для отримання негативного контролю виконували названі процедури, але без застосування первинних антитіл. Частину зрізів додатково забарвлювали гематоксиліном Gill.

Гістологічні препарати вивчали та фотографували за стандартизованих умов ($\times 400$, 1280×960 пікселів RGB) за допомогою мікроскопа Olympus BX51, цифрової камери Olympus C3040ZOOM, комп'ютера із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. Зображення зрізів вивчали за допомогою системи аналізу зображення

ImageJ 1,46. Для цього зображення піддавали трансформації у 8-бітні (Image → Type → 8 bit), задавали параметри вимірювання (Calibrate → Function → Pixel inverter → Ok; Analyze → Set measurements → Mean Gray Value), у головному меню обирали фігуру неправильної форми та позначали ділянки нейропілю гангліонарного шару кори великих півкуль (по 5 ділянок для лівої та правої), при натисканні клавіші «M» отримували значення питомої оптичної густини (умовні одиниці, у.о.). Розраховували середні значення показника, стандартне відхилення, помилку та вірогідність середнього. Статистичну значущість відмінностей між показниками визначали за t -критерієм Стьюдента. Мінімальним статистично значущим рівнем вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У сенсомоторній корі щурів контрольної групи, що мала звичайну будову, виявили чималу кількість імуногістохімічно маркованих тонких нервових волокон у складі нейропілю. У перікаріонах, початкових ділянках дендритів, аксональних горбиків і товстих аксонах експресію NFP-L майже не визначали. Нервові волокна з експресією NFP-L розташовувались у нейропілі хаотично. На поверхні тіл нейронів і товстих дендритів часто виявляли щільне сплетення мічених волоконних терміналей. У цих локусах у багатьох випадках можна було спостерігати дрібні округлі тільця з інтенсивною експресією NFP-L. Їхній діаметр децю перевищував товщину NFP-L-позитивних тонких нервових волокон. Зрідка виявляли поодинокі вертикально орієнтовані нервові волокна. Отже, патерн виявлення NFP-L-позитивних нервових волокон у наших експериментах дає змогу припустити, що використаний клон антитіл щодо цього протеїну зв'язувався переважно з філаментами в тонких термінальних розгалуженнях і кінцевих апаратах нервових волокон [9].

У тварин групи Кс через 12, 15 і 22 доби після сенсibilізації в корі мозку виявляли помірний периваскулярний набряк. Нейрони часто були деформовані та мали глибоку гіперконденсовану хроматофілну субстанцію. Іноді спостерігали явища хроматолізу. Виявляли поодинокі, а іноді і групи гіперхромних нейронів, які дегенерують, рідше – некротично змінених нейронів. Часто визначали осередки дрібногубчастої дегенерації. З часом ці явища ставали менш виразними, але визначили збільшення кількості гліоцитів у корі мозку, які наприкінці досліду (102 доба після сенсibilізації) могли утворювати невеличкі скупчення. З 12 до 22 доби після сенсibilізації спостерігали статистично значуще поступове зниження NFP-L, після чого відбувалося його зростання, наприкінці експерименту (102 доба) майже досягаючи вихідного рівня (рис. 1). Вірогідної різниці рівнів експресії NFP-L у правій і лівій півкулях у групі Кс не виявили.

У щурів груп ПОс і ПСАС стан кори великих півкуль із боку ураження майже не відрізнявся від показників групи Кс, як і рівень експресії NFP-L (рис. 1). У правій півкулі цих тварин (контрлатеральній щодо втручання), візуально не фіксували зміни стану кори, які спостерігали у тварин групи Кс. Рівні експресії NFP-L також статистично значущо не відрізнялися (рис. 1).

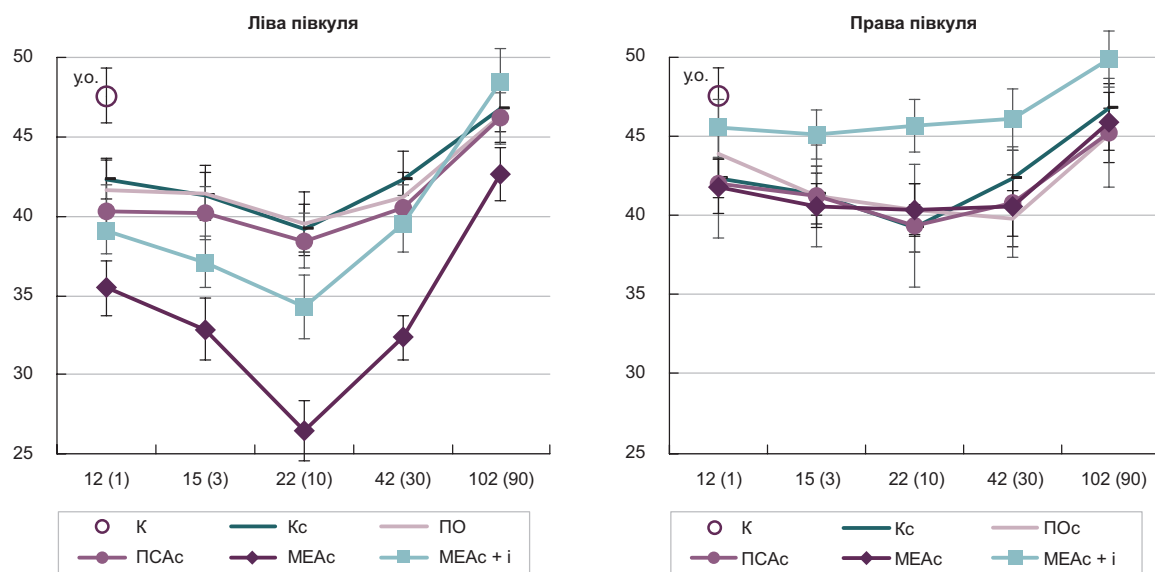


Рис. 1. Зміни експресії NFP-L у сенсомоторній корі великих півкуль мозку щурів при моделюванні транзиторної ішемії на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунорекції змін, що виникли (питома оптична густина (у.о.)).

К: інтактний контроль; Кс: контроль, сенсibilізація; ПОс: псевдооперація, сенсibilізація; PCAc: перев'язування лівої загальної сонної артерії, сенсibilізація; MEAc: мікроемболія адипоцитами судин у басейні лівої загальної сонної артерії, сенсibilізація; MEAc: тварини MEAc+і, які отримували імунфан; 12(1)–102(90): доби після початку сенсibilізації (моделювання порушення кровотоку).

Мікроемболізація судин церебральної півкулі на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном призводила до виразних дегенеративних і деструктивних змін у корі ураженої півкулі, що супроводжувалися чималим зниженням експресії NFP-L. Через одну добу після відтворення мікроемболії спостерігали виразне зменшення кількості NFP-L позитивних волокон та інтенсивності їхнього забарвлення. У нейропілі виявляли нечисленні марковані глибокі утворення, які іноді складали ланцюжки, що, ймовірно, були нервовими волокнами, що дегенерують. На 3 та 10 добу після MEAc встановили зменшення експресії NFP-L (рис. 1). На 10 добу на загальному тлі іноді визначали ділянки з більшою кількістю мічених нервових волокон. Крім того, виявляли нечисленні округлі утворення розміром 1–3 мкм із порівняно високою інтенсивністю експресії NFP-L. Зрідка можна було простежити, що вони розташовані на кінцях нервових волокон. Через 30 діб після MEAc у складі нейропілі виявляли збільшення кількості NFP-L⁺ волокнистих елементів і статистично значуще збільшення загальної кількості NFP-L порівняно попереднім строком спостереження (рис. 1). На 90 добу дослідження виявили зростання кількості мічених нервових волокон і загального вмісту NFP-L, який визначали кількісно (рис. 1). У контрлатеральній півкулі зміни експресії NFP-L при MEAc майже не відрізнялися від тих, які спостерігали у групі Кс.

Імунофан у щурів із MEAc загалом не змінював динаміку експресії NFP-L і щільність маркованих нервових волокон у сенсомоторній корі ураженої півкулі, але виразність цих змін була меншою, а з 10 доби після ішемічної атаки вона ставала статистично значущою порівняно з групою MEAc (рис. 1). На 10 та 30 добу після відтворення ішемії марковані нервові волокна часто були товщі, ніж при MEAc. На 102/90 добу дослідження кількісне значення вмісту NFP-L у ней-

ропілі кори мозку поверталось до контрольного рівня (рис. 1). Зменшення змін експресії NFP-L спостерігали також у контрлатеральній (правій) півкулі, що на 3, 10 і 30 добу були статистично значущо вищими порівняно з групою Кс (рис. 1).

Отже, спостереження показали: сенсibilізація мозковим антигеном викликає дифузні дегенеративні зміни в корі головного мозку та зниження експресії NFP-L. Це зумовлює посилення виразності ураження мозку при гострому порушенні кровообігу порівняно з тим, що відбувається без сенсibilізації. Крім того, сенсibilізація призводить до зміни динаміки відновлення експресії NFP-L. Останнє проявляється поступовим його зростанням протягом відновлювального періоду після ішемії, а за відсутності попередньої сенсibilізації визначили пікове перевищення вихідного рівня через місяць після відтворення мікроемболії [9].

У відновлювальний період при MEAc виявляли значно менше, ніж за відсутності сенсibilізації, округлих тілець з порівняно високим рівнем експресії NFP-L, котрі кваліфікували як колби (конуси) росту нервових волокон [9]. Це дає підстави вважати, що сенсibilізація мозковим антигеном затримує регенерацію нервових волокон, яка є важливим компонентом компенсаторно-відновлювальних процесів у корі мозку після ішемічної атаки [10].

Імунофан за умов моделювання комбінованого імунно-судинного ураження мозку виявив протекторні властивості та зменшував виразність зниження експресії NFP-L. Ці ефекти імунوفану, особливо у відновлювальний період після епізоду ураження мозку, пов'язуємо з його імунomodulatory ефектом [7]. Це підтверджується зіставленням динаміки відновлення експресії NFP-L в ураженій і контрлатеральній півкулі, яка зазнавала імунного ушкодження, а ішемія була відсутня.

Висновки

1. Сенсibiliзація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі великого мозку, які супроводжуються зниженням експресії NFP-L.

2. Попередня сенсibiliзація мозковим антигеном при гострому порушенні мозкового кровообігу призводить до посилення виразності ураження мозку й зниження експресії NFP-L, уповільнює та змінює динаміку його відновлення.

3. Ефектом застосування імунофану є зменшення змін експресії NFP-L у сенсомоторній корі, що викликані і при сенсibiliзації мозковим антигеном, і при її комбінації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Яременко Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, науково-дослідне відділення цитопатології та патологічної анатомії, Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

Бідна Л. П., канд. біол. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Шепелев С. Є., канд. біол. наук, доцент каф. біології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Груша М. М., канд. біол. наук, доцент каф. біології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Яременко Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии и эмбриологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Грабовой О. М., д-р мед. наук, профессор, научно-исследовательское отделение цитопатологии и патологической анатомии, Национальный институт рака, г. Киев, Украина.

Бидна Л. П., канд. биол. наук, доцент каф. гистологии и эмбриологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Шепелев С. Е., канд. биол. наук, доцент каф. биологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Груша М. М., канд. биол. наук, доцент каф. биологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Yaremenko L. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovoy O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Research Department of Cytopathology and Pathologic Anatomy, Ukrainian National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Bidna L. P., PhD, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Shepelev S. Ye., PhD, Associate Professor, Department of Biology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grusha M. M., PhD, Associate Professor, Department of Biology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 25.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 02.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2018

Список літератури

- [1] Зозуля А.І. Проблеми, які стоять перед дослідниками щодо цереброваскулярних хвороб в цілому та інсульту зокрема / А.І. Зозуля, Г.О. Слабкий, І.С. Зозуля // Український медичний часопис. – 2014. – №5. – С. 112–120.
- [2] Alterations in neurofilaments and the transformation of the cytoskeleton in axons may provide insight into the aberrant neuronal changes of Alzheimer's disease / J.C. Vickers, M.T. Kirkcaldie, A. Phipps, A.E. King // *Brain research bulletin*. – 2016. – №126. – Part 3. – P. 324–333.
- [3] Up-regulation of neurofilament light chains is associated with diminished immunoreactivities for MAP2 and tau after ischemic stroke in rodents and in a human case / W. Härtig, M. Krueger, S. Hofmann, et al. // *J Chem Neuroanat*. – 2016. – №78. – P. 140–148.
- [4] Antigen presentation after stroke / F. Miró-Mur, X. Urra, M. Gallizioli, et al. // *Neurotherapeutics*. – 2016. – Vol. 13. – №4. – P. 719–728.
- [5] Lymphocyte-to-monocyte ratio on day 7 is associated with outcomes in acute ischemic stroke / M.G. Park, M.K. Kim, S.H. Chae, et al. // *Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 39(2). – Issue 2. – P. 243–249.
- [6] Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke / A. Liesz, W. Zhou, E. Mracsko, et al. // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – Part 3. – P. 704–720.
- [7] Лебедев В.В. Гидрофильный гексапептид имунофан – гиперактивный регулятор транспортных белков множественной лекарственной устойчивости / В.В. Лебедев, С.А. Новиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Т. 142. – №12. – С. 649–651.
- [8] Патент 36843, МПК G09B 23/00, Україна. Спосіб моделювання комбінованого судинно-імунного пошкодження мозку / О.М. Грабовий, Л.М. Яременко; опубл. 10.11.2008 // *Бюлетень*. – №21.
- [9] Yaremenko L.M. Changes in the expression of neurofilament protein in the rat sensorimotor cortex induced by microembolization of blood vessels: Effect of Immunomodulation / L.M. Yaremenko, A.N. Grabovoy // *Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 48. – №2. – P. 111–116.
- [10] Axonal outgrowth and dendritic plasticity in the cortical peri-infarct area after experimental stroke / Y. Ueno, M. Chopp, L. Zhang, B. Buller, et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – №8. – P. 2221–2228.

References

- [1] Zozulia, A. I., Slabkyi, H. O., & Zozulia, I. S. (2014). Problemy, yaki stoiat pered doslidnykamy shodo tserebrovaskuliarnykh khvorob v tsilomu ta insultu zokrema. [Problems facing researchers regarding cerebrovascular diseases in general and stroke in particular]. *Ukrainskyi medychyi chasopys*, 5, 112–120 [in Ukrainian].
- [2] Vickers, J. C., Kirkcaldie, M. T., Phipps, A., & King, A. E. (2016). Alterations in neurofilaments and the transformation of the cytoskeleton in axons may provide insight into the aberrant neuronal changes of Alzheimer's disease. *Brain research bulletin*, 126(3), 324–333. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.07.012.
- [3] Härtig, W., Krueger, M., Hofmann, S., Preißler, H., Märkel, M., Frydrychowicz, C., et al. (2016). Up-regulation of neurofilament light chains is associated with diminished immunoreactivities for MAP2 and tau after ischemic stroke in rodents and in a human case. *J Chem Neuroanat*, 78, 140–148. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.09.004.
- [4] Miró-Mur, F., Urra, X., Gallizioli, M., Chamorro, A., & Planas, A. M. (2016). Antigen presentation after stroke. *Neurotherapeutics*, 13(4), 719–728.
- [5] Park, M. G., Kim, M. K., Chae, S. H., Kim, H. K., Han, J., & Park, K. P. (2017). Lymphocyte-to-monocyte ratio on day 7 is associated with outcomes in acute ischemic stroke. *Neurological Sciences*, 39(2), 243–249. doi: 10.1007/s10072-017-3163-7.
- [6] Liesz, A., Zhou, W., Mracsko, E., Karcher, S., Bauer, H., Schwarting, S., et al. (2011) Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain*, 134(3), 704–720. doi: 10.1093/brain/awr008.
- [7] Lebedev, V. V., & Novikov, S. A. (2006) Hidrofil'nyj geksapeptid imynofan – giperaktivnyj regulyator transportnykh belkov mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti [Hydrophilic hexapeptide imunofan – hyperactive regulator of transport proteins of multiple drug resistance]. *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i medicyny*, 142(12), 649–651 [in Russian].
- [8] Hrabovyi, O. M., & Yaremenko, L. M. (patente) (2008). Patent 36843, MPK G09B 23/00, Ukraina. Sposib modeliuвання kombinovanoho sudynno-immunoho poskodzhennia mozku [Patent 36843, IPC G09B 23/00, Ukraine. Method of modeling of combined vascular-immune brain damage]. *Biuletyn*, 21. [in Ukrainian].
- [9] Yaremenko, L. M., & Grabovoy, A. N. (2016) Changes in the expression of neurofilament protein in the rat sensorimotor cortex induced by microembolization of blood vessels: effect of immunomodulation. *Neurophysiology*, 48(2), 111–116.
- [10] Ueno, Y., Chopp, M., Zhang, L., Buller, B., Liu, Z., Lehman, N. L., et al. (2012). Axonal outgrowth and dendritic plasticity in the cortical peri-infarct area after experimental stroke. *Stroke*, 43(8), 2221–2228. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646224.