

Експресія гліального фібрилярного кислого білка в сенсомоторній корі великих півкуль при моделюванні транзиторної ішемії на тлі попередньої сенсibiliзації мозковим антигеном та імунокорекції

Л. М. Яременко¹, О. М. Грабовий², С. Є. Шепелєв¹

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

Ключові слова:
ішемія мозку,
GFAP,
ЦНС сенсibiliзація,
імуномодуляція.

Патологія. – 2017. –
Т. 14, № 3(41). –
С. 314–318

DOI:
10.14739/2310-1237.
2017.3.118741

E-mail:
L.yaremenko03@
gmail.com

Мета роботи – вивчити рівні експресії гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) у сенсомоторній корі головного мозку щурів в умовах порушень кровопостачання в басейні лівої сонної артерії на тлі попередньої сенсibiliзації мозковим антигеном і при дії імуномодулятора імунофану.

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

Результати. Показано, що сенсibiliзація мозковим антигеном викликає в сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та помірне поступове збільшення кількості GFAP⁺-гліоцитів, що поступово зростає. Дисциркуляторні зміни, що виникали при псевдооперативному втручанні та при перев'язуванні сонної артерії на тлі попередньої сенсibiliзації, практично не призводять до змін кількості GFAP⁺-клітин. На фоні сенсibiliзації мозковим антигеном ішемія мозку призводить до зростання кількості гліоцитів, що маркуються GFAP. В ураженій півкулі їхня кількість набуває максимуму наприкінці гострого періоду ішемії, після чого спадає, але навіть через 3 місяці після транзиторного судинного ураження залишається майже вдвічі більшою, ніж в умовно інтактних щурів. Це може бути фактором, який суттєво впливає на функції регіонів мозку після перенесеної судинної катастрофи. Зростання кількості GFAP⁺-гліоцитів у контралатеральній півкулі дає змогу говорити про певну системність реакцій астроцитарної глії на ішемічну травму. Рання реакція зі збільшенням кількості маркованих астроцитів уже через одну добу після ішемічної атаки дає змогу припустити, що частина гліоцитів цього типу за нормальних умов не експресує GFAP. Застосування імунофану при транзиторному порушенні кровообігу на тлі попередньої сенсibiliзації призводить до зменшення як проявів нейродегенерації, так і зростання кількості GFAP⁺-гліоцитів. Зазначені ефекти спостерігаються в корі мозку як на боці порушення кровообігу, так і з контралатеральної сторони, де превалюючим є імунне ураження. Останнє свідчить про модуляцію імунофаном імунної відповіді при ураженні головного мозку.

Висновки. Сенсibiliзація мозковим антигеном викликає в сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та збільшення кількості GFAP⁺-астроцитів. Сенсibiliзація мозковим антигеном призводить до потенціювання зростання кількості GFAP⁺-астроцитів у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в корі мозку. Імунофан вірогідно зменшує виразність нейродегенеративних змін і підвищення кількості GFAP⁺-астроцитів у корі мозку, що викликані як ішемічною атакою, так і сенсibiliзацією.

Ключевые слова:
ишемия мозга,
GFAP, ЦНС
сенсibiliзация,
иммуномодуляция.

Патология. – 2017. –
Т. 14, № 3(41). –
С. 314–318

Експресія гліального фібрилярного кислого білка в сенсомоторній корі великих півкуль при моделюванні транзиторної ішемії на фоні предшествуючої сенсibiliзації мозковим антигеном та імунокорекції

Л. М. Яременко, А. Н. Грабовий, С. Є. Шепелєв

Цель работы – изучить уровни экспрессии глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сенсомоторной коре головного мозга крыс в условиях нарушения кровоснабжения в бассейне левой сонной артерии на фоне предшествующей сенсibiliзации мозговим антигеном и иммунокорекции имунофаном.

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

Результаты. Проведенные наблюдения показали, что сенсibiliзация мозговим антигеном вызывает в сенсомоторной коре нейродегенеративные изменения и умеренное, постепенно нарастающее увеличение количества GFAP-позитивных гліоцитов. Дисциркуляторные изменения, возникающие при проведении псевдооперативного вмешательства и при перевязке сонной артерии на фоне предшествующей сенсibiliзации, практически не приводят к изменениям количества GFAP⁺-клеток. На фоне сенсibiliзации мозговим антигеном ишемия мозга приводит к росту числа гліоцитов, маркированных GFAP. В пораженном полушарии их количество приобретает максимум в конце острого периода ишемии, после чего снижается, однако даже через 3 месяца после транзиторного сосудистого поражения остается почти вдвое большим, чем у условно интактных крыс. Это может быть фактором, оказывающим существенное влияние на функции регионов мозга после перенесенной сосудистой катастрофы. Рост количества GFAP⁺-гліоцитов в контралатеральном полушарии позволяет говорить об определенной системности реакций астроцитарной гліи после ишемической травмы. Ранняя реакция в виде увеличения количества маркированных астроцитов уже через сутки после ишемической атаки позволяет предположить, что часть гліоцитов этого типа при нормальных условиях не экспрессирует GFAP. Использование имунофана при транзиторном нарушении кровообращения приводит к уменьшению как проявлений нейродегенерації, так и роста количества GFAP⁺-гліоцитов. Причем эти эффекты наблюдаются в коре мозга как со стороны нарушения кровообращения, так и с контралатеральной стороны, где превалирующим является иммунное поражение. Последнее свидетельствует о модуляции имунофаном иммунного ответа при поражении головного мозга.

Выводы. Сенсibiliзация мозговим антигеном вызывает в сенсомоторной коре нейродегенеративные изменения и увеличение количества GFAP⁺-астроцитов. Сенсibiliзация мозговим антигеном приводит к потенцированию роста количества GFAP⁺-астроцитов в ответ на транзиторное нарушение кровообращения в коре головного мозга. Имунофан достоверно уменьшает выраженность нейродегенеративных изменений и повышения количества GFAP⁺-астроцитов в коре мозга, вызванных как ишемической атакой, так и сенсibiliзацией.

Expression of glial fibrillar acidic protein in the sensorimotor cortex of the cerebral hemispheres in the modeling of transient ischemia against the background of previous sensitization by brain antigen and immunocorrection

L. M. Yaremenko, A. N. Grabovoy, S. E. Shepelev

Aim. In order to analyze the dynamics of expression of glial fibrillar acidic protein in the sensorimotor cortex of the large hemispheres in the simulation of transient ischemia against the background of previous sensitization by brain antigen and immunocorrection.

Materials and methods. The study is conducted on 185 male mature white rats from Wistar line weighing 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 by the brain antigen causes neurodegenerative changes in the sensorimotor cortex and a moderate increase in the number of GFAP⁺-gliocytes, which is gradually increasing. The discirculatory changes that occurred with PO and BCA against the background of previous sensitization practically do not lead to changes in the number of GFAP⁺-cells. Against the background of sensitization by brain antigen, brain ischemia leads to an increase in the number of gliocytes that are GFAP labeled. In the affected hemisphere, their number reaches a maximum in the end of the acute period of ischemia, after which it decreases. But even in 3 months after transient vascular lesion, there are almost twice as many as in conditionally intact rats. This can be a factor that will significantly affect the function of brain regions after a vascular accident. The increase in the number of GFAP⁺-gliocytes in the contralateral hemisphere allows us to speak about a certain systemic response of astrocytic glia after ischemic trauma. An early reaction to increase of the number of labeled astrocytes just a day after ischemic attack suggests that some of this type of gliocytes does not express GFAP under normal conditions. The action of Immunofan in MEAs results in a less significant decrease in manifestations of neurodegeneration and an increase in the number of GFAP⁺-gliocytes. Moreover, these effects are observed both from the side of circulatory disturbance, and from the contralateral side, where immune damage is prevalent. The latter testifies to the modulation of Immunofan by the immune response in brain damage.

Conclusions. Sensitization by the brain antigen causes neurodegenerative changes in the sensorimotor cortex and an increase in the number of GFAP⁺-astrocytes. Sensitization by brain antigen leads to the potentiation of an increase in the number of GFAP⁺-astrocytes in response to transient circulatory disturbances in the cerebral cortex. Immunofan significantly reduces the severity of neurodegenerative changes and the number of GFAP⁺-astrocytes in the cerebral cortex caused by both ischemic attack and sensitization.

Key words:

brain ischemia, GFAP, central nervous system (CNS) sensitization, immunomodulation.

Pathologia

2017; 14 (3), 314–318

Мозковий інсульт посідає одне з перших місць у структурі захворюваності та смертності населення, а також є причиною значущих показників тимчасової втрати працездатності та первинної інвалідності [1]. Пошкодження головного мозку в результаті ішемії завжди супроводжується вторинними або віддаленими структурними, функціональними та молекулярними змінами, які тривають від місяців до декількох років [1,2]. Оскільки мозок є забар'єрним органом, то порушення гематоенцефалічного бар'єра додає фактор імунної агресії до патогенезу його судинних уражень [2,3].

З цих позицій привертає до себе увагу синтетичне похідне тимопоетину імунофан (аргініл-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргінін), який проявляє імунорегулюючі та детоксикаційні властивості, блокує вільнорадикальні процеси перекисного окиснення ліпідів [4].

Ішемічні ураження мозку супроводжуються комплексом деструктивно-дегенеративних, реактивних, відновлювальних процесів. Це супроводжується реакцією з боку глії та змінами експресії специфічних маркерів, зокрема й гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) в астроцитах [5–7].

Мета роботи

Виявити рівні експресії гліального фібрилярного кислого протеїну в сенсомоторній корі головного мозку щурів в умовах порушень кровопостачання в басейні лівої сонної артерії на тлі попередньої сенсibiliзації мозковим антигеном і при дії імунomodulatory імунофану.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконані 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 та постійним світло-затемненим режимом згідно з «Принципами догляду за лабораторними тваринами». За випадковим принципом тварин поділили на 6 груп. Щури групи К (умовно інтактний контроль; n = 10) не зазнавали жодних втручань. Тварини всіх інших груп за 12 діб до відтворення моделі ішемії сенсibiliзовані 20 % водно-сольовим екстрактом (антигеном) гомологічної тканини мозку (вміст білка 0,33–0,5 мг/мл за Лоурі), що отриманий за загальноприйнятою методикою. Щурам підшкірно вводили: в 1 день – 0,5 мл; 2 день – 1 мл;

3 день – 1,5 мл екстракту. При цьому тварини групи Кс (контроль, сенсibilізовані; n = 35) не зазнавали жодних інших втручань. Тваринам групи ПОс (псевдооперовані, сенсibilізовані; n = 35) здійснювали 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 зазначену артерію вводили 0,2 мл фізіологічного розчину та накладали лігатуру. Тваринам груп МЕАс (із мікроемболізацією басейну сонної артерії, сенсibilізовані; n = 35) і МЕАс+і (МЕАс + імунофан; n = 35) моделювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом введення в ліву загальну сонну артерію 0,2 мл розчину, що містив 20 мл відмитих ізольованих адипоцитів, 2,8 мл 10 % CaCl₂, 10 г твіну та 0,9 % NaCl до загального об'єму 100 мл [8], після чого на артерію накладали лігатуру. Щури групи МЕАс+і отримували підшкірно по 0,5 мкг імунофану (НВП «Бионокс», Російська Федерація) на 1–10, 21–23, 30–32 та 50–51 дні експерименту. Тваринам груп ПОс, ПСАС і МЕАс підшкірно вводили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання виконані з використанням тіопенталового наркозу (50 мг/кг).

Головний мозок для досліджень отримували від тварин через 1, 3, 10, 30 і 90 діб після оперативного втручання, тобто, відповідно, через 13, 15, 22, 42 та 102 доби після сенсibilізації мозковим антигеном, після надмірного введення тваринам тіопенталу натрію (200 мг/кг).

Імуногістохімічну реакцію для виявлення GFAP проводили відповідно до протоколу виробника з первинним антитілом до GFAP (Dako, Denmark). Для візуалізації продуктів ІГХ реакції використовувалася система детекції EnVision™ FLEX, (Dako, Denmark). Кожний другий зріз додатково забарвлювали гематоксиліном Gill. Як позитивний контроль використані зразки мозку щурів із визначеною позитивною реактивністю, а для негативного контролю здійснили процедуру без застосування первинних антитіл.

Гістологічні препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX51, цифрової камери Olympus C4040ZOOM, із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. за стандартизованих умов. На 7 мікрофото (x200, 1280 x 960 пікселів RGB) підраховували кількість GFAP-позитивних клітин гангліонарного шару кори великих півкуль (лівої та правої) на площі 430 x 320 мкм. Дані опрацювали стандартними статистичними методами з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, помилки середнього, довірчих інтервалів. Для оцінювання вірогідності відмінностей середніх значень експресії GFAP між групами, а також між ураженою та контралатеральною півкулями мозку використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Дослідження показали, що в щурів контрольної групи (К – умовно інтактні) сенсомоторна кора мала звичайну архітектоніку. При імуногістохімічному виявленні GFAP у сенсомоторній корі щурів цієї групи визначались клітини,

що мають відростки. Їхні невеличкі ядра не містили хромогена, були оточені невеликою кількістю цитоплазми, мали декілька тонких відростків, що слабо галузилися та поступово витончувалися. Ці клітини як за будовою, так і за фактом виявлення GFAP відповідали астроцитам [9]. Крім того, в нейропілі виявляли численні невеличкі гранулярні та волокнисті GFAP-позитивні структури, котрі можна розцінювати як фрагменти волокон астроцитів.

У тварин, які були сенсibilізовані мозковим антигеном (Кс) [9] через 12, 15 і 22 доби після початку досліду в сенсомоторній корі, спостерігали помірний периваскулярний набряк, дегенеративні, а іноді й некротичні зміни нейронів. Цитоплазма нейронів доволі часто мала глибоку гіперконденсовану хроматофільну речовину, іноді з явищами хроматолізу. Поширеними були явища дрібногубчастої дегенерації (з пілоподібними порожнинами), котра місцями переходила у виразнішу. Поступово виразність дегенеративних явищ зменшувалась, але навіть через 42 та 103 дні у корі мозку виявляли поодинокі дегенеративно та некротично змінені нейрони. Поряд з тим тут зростала кількість гліоцитів, що наприкінці спостережень (102 доба після сенсibilізації) могли утворювати невеличкі скупчення.

У тварин, які зазнали сенсibilізації, через 12 діб після початку досліду відзначалось деяке збільшення кількості GFAP⁺-клітин, що через 15 діб вже ставало статистично вірогідним. Протягом усього дальшого спостереження кількість таких клітин поступово зростала (рис. 1). При цьому їхні тіла та відростки часто виглядали набряклими та зазвичай мали вищу експресію GFAP, ніж у контролі. Зростала також кількість GFAP⁺-структур у складі нейропілі.

У сенсомоторній корі тварин групи ПОс як з боку ураження, так і з контралатеральної сторони порівняно з групою Кс не виявляли статистично значущих змін кількості GFAP⁺-клітин (рис. 1). У групі ПСАС спостерігали незначне підвищення кількості таких гліоцитів, а на 42 (30) добу експерименту їхня кількість в обох півкулях ставала вірогідно більшою, ніж у групі Кс, після чого зменшувалась до рівня останньої (рис. 1).

Відтворюючи гостре порушення мозкового кровообігу після попередньої сенсibilізації мозковим антигеном у сенсомоторній корі, спостерігались поширені дегенеративні зміни. Вони були виразнішими, ніж описані нами раніше зміни при аналогічному порушенні без попередньої сенсibilізації [10], а також порівняно з групами Кс, ПОс і ПСАС. Розширення та переповнення мікросудин кров'ю, периваскулярні набряки спостерігались до 10 доби після відтворення мікроемболії, а другі могли спостерігатися і в пізніші строки. Явища комірчастої дегенерації через 12 (1) і 15 (3) діб досліду виявляли часто. Іноді визначались осередки інфарктів. Значно частіше, ніж при аналогічному порушенні без попередньої сенсibilізації [10] та в описаних вище групах сенсibilізованих тварин через 1, 3 та 10 діб після ішемічної атаки, виявляли дегенеративно та некротично змінені нейрони, а поодинокі з них виявляли навіть через 42 (30) та 102 (90) діб. Кількість GFAP⁺-клітин у тварин групи МЕАс різко зростала вже через день після відтворення мікроемболії та продовжувала збільшуватися до 22 (10) доби, після чого дещо зменшувалась (рис. 1). При цьому спостерігалась гіпертрофія

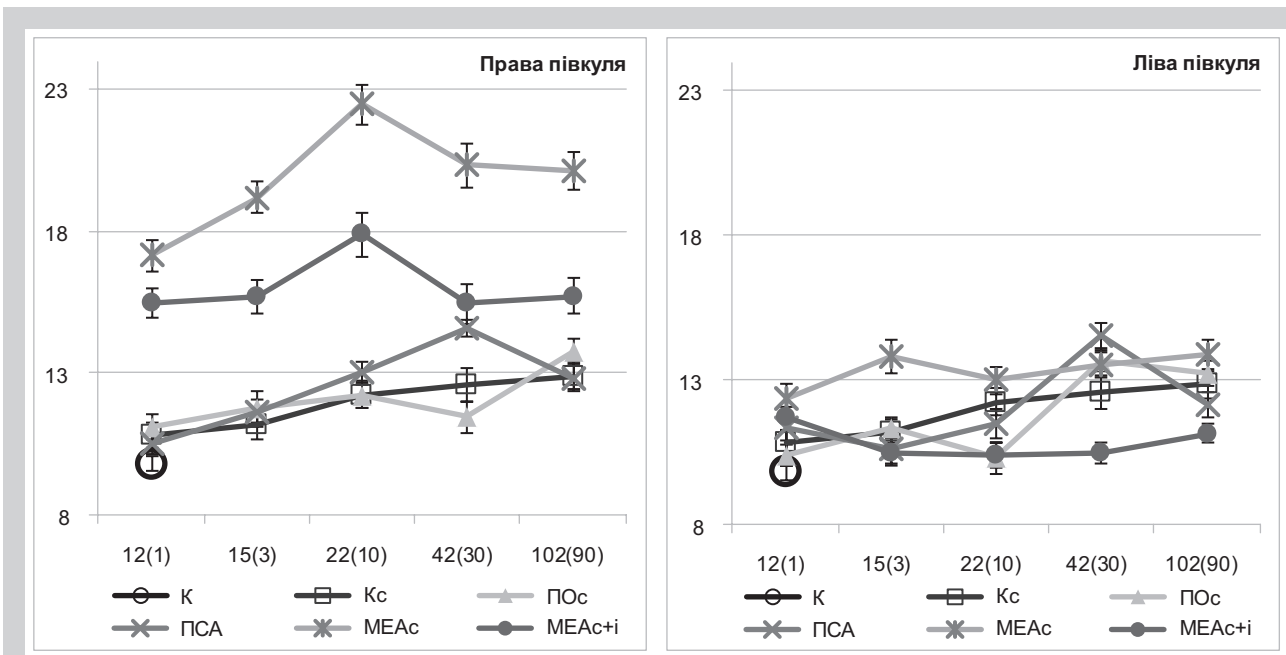


Рис. 1. Зміни кількості GFAP⁺-астроцитів у сенсомоторній корі великих півкуль при моделюванні транзиторної ішемії на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунорекції виниклих змін (кількість мічених клітин на ділянці 430 x 320 мкм).

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

зазначених клітин і збільшення кількості маркованих елементів у нейропілі, а також інтенсивніше маркування гліальних переважувальних мембран. У контралатеральній півкулі з перших днів після відтворення мікроемболії також спостерігали помірне зростання кількості GFAP⁺-клітин (рис. 1).

За умов дії імунофану в ураженій півкулі відбувалося суттєве зменшення порівняно з групою MEAc кількість GFAP⁺-гліоцитів, хоча динаміка змін їхньої кількості під час спостереження принципово не змінювалася (рис. 1). У цих тварин значно рідше спостерігалися гіпертрофовані гліоцити, виявлялося менше їх відростків у складі нейропілі. Крім того, зменшується кількість потовщених маркованих GFAP переважувальних гліальних мембран.

У контралатеральній півкулі при транзиторній ішемії імунофан фактично запобігає реакції з боку астроцитарної глії, у тому числі на сенсibilізацію мозковим антигеном, і наприкінці спостережень кількість цих клітин вірогідно не відрізняється від контролю (рис. 1).

Отже, спостереження показали: сенсibilізація мозковим антигеном [8,10] викликає в сенсомоторній корі щурів нейродегенеративні зміни та помірне збільшення кількості GFAP⁺-гліоцитів, що поступово зростає. Дисциркуляторні зміни, котрі виникають при псевдооперативному втручанні та перев'язці сонної артерії на фоні попередньої сенсibilізації, практично не призводять до змін кількості GFAP⁺-клітин.

На тлі сенсibilізації мозковим антигеном ішемія мозку призводить до зростання кількості гліоцитів, що маркуються GFAP. В ураженій півкулі їхня кількість

набуває максимуму наприкінці гострого періоду ішемії, після чого зменшується. Поряд з тим навіть через 3 місяці після транзиторного судинного ураження відзначений показник залишається майже вдвічі більшим, ніж в умовно інтактних щурів. Це може бути фактором, котрий суттєво впливає на функцію регіонів мозку після перенесеної судинної катастрофи [10]. Деяке зростання кількості GFAP⁺-гліоцитів у контралатеральній півкулі дає можливість говорити про певну системність реакції астроцитарної глії на ішемічну травму. Рання реакція зі збільшенням кількості маркованих астроцитів вже через одну добу після ішемічної атаки дає змогу припустити, що частина гліоцитів цього типу за нормальних умов не експресує GFAP.

Застосування імунофану при транзиторному порушенні кровообігу призводить до зменшення проявів нейродегенерації та зростання кількості GFAP⁺-гліоцитів. Відзначимо, що ці ефекти спостерігаються в корі мозку як з боку транзиторного порушення кровообігу, так і з контралатерального боку, де превалюючим є імунне ураження. Останнє свідчить про модуляцію імунофаном імунної відповіді при ураженні головного мозку [4,10].

Висновки

1. Сенсibilізація мозковим антигеном викликає в сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та збільшення кількості GFAP⁺-астроцитів.

2. Сенсibilізація мозковим антигеном призводить до потенціювання зростання кількості GFAP⁺-астроцитів у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в корі мозку.

3. Імунофан вірогідно зменшує виразність нейродегенеративних змін і підвищення кількості GFAP⁺-астроцитів у корі мозку, що викликані як ішемічною атакою, так і сенсibiliзацією.

Список літератури

- [1] Міщенко Т.С. Взаємозв'язок запальних та протизапальних маркерів у хворих в гострому періоді мозкових інсультів / Т.С. Міщенко, В.І. Дарій, К.В. Баранова // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22. – Вип. 2. – №79. – С. 16–18.
- [2] The immunology of acute stroke / A. Chamorro, A. Meisel, A.M. Planas, et al. // *Nature Reviews Neurology*. – 2012. – Vol. 8. – P. 401–410.
- [3] Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz, E. Suri-Payer, C. Veltkamp, et al. // *Nature Medicine*. – 2009. – Vol. 15. – P. 192–199.
- [4] 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. – Vol. 142. – №12. – P. 649–651.
- [5] Glial Scar Formation Occurs in the Human Brain after Ischemic Stroke / L. Huang, Z.-B. Wu, Q. ZhuGe, et al. // *Int J Med Sci*. – 2014. – Vol. 11(4). – P. 344–348.
- [6] Foerch C. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) for the differentiation between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke / C. Foerch, H. Steinmentz, M. Sitzer // *International Stroke Conference*. – 2012. – 8–11 February.
- [7] Liu Z. Reactive astrocytes promote axonal remodeling and neurological recovery after stroke / Z. Liu, H. Xin, M. Chopp // *Perspective*. – 2014. – Vol. 9. – Issue 21. – P. 1874–1875.
- [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. Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensorimotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection / L.M. Yaremenko, O.M. Garboviy // *Deutscher Wissenschaftsherold*. – 2016. – Vol. 2. – P. 6–9.
- [10] Яременко Л.М. Експресія GFAP в сенсомоторній корі головного мозку при моделюванні транзиторної ішемії за умов імуномодуляції / Л.М. Яременко // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12. – №4. – С. 57–60.

References

- [1] Mishchenko, T. S., Darius, V. I., & Baranova, K. V. (2014). Vzaiemozviazok zapalnykh ta protyzapalnykh markeriv u khvorykh v hostromu periodi mozkovykh insultiv [Interconnection of inflammatory and anti-inflammatory markers in patients with acute period of cerebral stroke]. *Ukrainskyi visnyk psyhonevrolohi*, 22(79), 16–18. [in Ukrainian].
- [2] Chamorro, Á., Meisel, A., Planas, A. M., Urrea, X., van de Beek, D., & Veltkamp, R. (2012). The immunology of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*, 8, 401–410. doi: 10.1038/nrneuro.2012.98
- [3] Liesz, A., Suri-Payer, E., Veltkamp, C., Doerr, H., Sommer, C., Rivest, S., et al. (2009). Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nature Medicine*, 15, 192–199. doi: 10.1038/nm.1927.
- [4] Lebedev, V. V., & Novikov, S. A. (2006). Gigrofil'nyy geksapeptid imynofan-giperaktivnyy regulyator transportnykh belkov mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti [Hydrophilic hexapeptide immunofan – hyperactive regulator of transport proteins of multiple drug resistance]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i medicyny*, 142(12), 649–651 [in Russian].
- [5] Huang, L., Wu, Z. B., Zhuge, Q., Zheng, W., Shao, B., Wang, B., et al. (2014). Glial scar formation occurs in the human brain after ischemic stroke. *Int J Med Sci*, 11(4), 344–348. doi: 10.7150/ijms.8140.
- [6] Foerch, C., Steinmentz, H., & Sitzer, M. (2012) Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) for the differentiation between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *International Stroke Conference*.
- [7] Liu, Z., Xin, H., & Chopp, M. (2014). Reactive astrocytes promote axonal remodeling and neurological recovery after stroke. *Perspective*, 9(21), 1874–1875. doi: 10.4103/1673-5374.145343.
- [8] Hrabovyi, O. M., & Yaremenko, L. M. (patentee) (2008). Patent 36843, МПК G09B 23/00, Ukraina. Sposib modeliuвання kombinovanoho sudynno-імунного poshkozhenia mozku [Ukraine Pat. 36843. Method of modeling of combined vascular-immune brain damage]. *Biuletten*, 21. [in Ukrainian].
- [9] Yaremenko, L. M., & Garboviy, O. M. (2016). Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensorimotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection. *Deutscher Wissenschaftsherold*, 2, 6–9.

- [10] Yaremenko, L. M. (2014) Ekspresia GFAP v sensomotornii kori holovnoho mozku pry modeliuванні tranzytornoї ishemii za umov imunomoduliatii [GFAP expression in the rats' sensorimotor cortex after transitory ischemia and immunomodulation]. *Ukrainskyi morfolohichnyi almanakh*, 12(4), 57–60. [in Ukrainian].

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 наукового відділу цитопатології та патологічної анатомії, Національний інституту раку, м. Київ, Україна.

Шепелев С. С., 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 А. Н., д-р мед. наук, профессор, научный отдел цитопатологии и патологической анатомии, Национальный институт рака, г. Киев, Украина.

Шепелев С. С., канд. мед. 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 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovoy A. N., MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Department of Cytopathology and Pathologic Anatomy, Ukrainian National Cancer Institute, Kyiv.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 20.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.11.2017