

Л.М. Яременко<sup>1</sup>, Л.П. Бідна<sup>2</sup>, С.С. Шенелєв<sup>1</sup>, О.М. Грабовий<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ<sup>2</sup>Національний інститут раку МОЗ України, Київ**РЕАКЦІЇ ІВА-1-ПОЗИТИВНИХ КЛІТИН МІКРОГЛІЇ У СЕНСОМОТОРНІЙ КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ІНДУКЦІЇ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЇ**

E-mail: l.yaremenko03@gmail.com

З метою вивчення особливості реакції іва-1-позитивних клітин мікроглії у сенсомоторній корі головного мозку щурів при індукції транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції змін, що виникли був проведений експеримент на 135 білих статевозрілих щурах-самцях масою 260 – 290 г. Були застосовані гістологічні, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний методи дослідження.

Встановлено, що сенсibilізація мозковим антигеном призводить у корі мозку до нейродегенеративних змін та, після періоду незначного зменшення, до збільшення кількості клітин Іва-1<sup>+</sup>-мікроглії та їх гіпертрофії, що можна трактувати як нейрозапалення. Сенсibilізація мозковим антигеном потенціює реакцію (збільшення питомої кількості) мікроглії на транзиторне порушення кровообігу. Імуномодулятор імунофан зменшує реакцію Іва-1<sup>+</sup>-мікроглії у відновлювальний період після транзиторної ішемії. Це корелює зі сприятливішим перебігом постішемичного процесу в цілому. Останнє можна розглядати як прояв нейропротекторних властивостей імунофану.

**Ключові слова:** головний мозок, сенсibilізація, ішемія, Іва-1, мікроглія, імунофан.

*Дослідження є фрагментом НДР “Зміни внутрішніх органів та регуляторних систем за умов експериментального пошкодження та історичні аспекти розвитку гістології, цитології та ембріології в Україні”, № держреєстрації 0116U 000121.*

Незважаючи на те, що головний мозок є забар’єрним органом, та забезпечується наявністю гематоенцефалічного бар’єру (ГЕБ), у крові від 5 до 92 % обстежених пацієнтів, у яких в анамнезі були відсутні судинні мозкові катастрофи, виявляються антитіла до тканинних елементів мозку [8, 9]. Показником порушення проникності ГЕБ вважається поява в крові та лікворі аутоантитіл, нейроспецифічних білків. Вони зумовлюють мікроциркуляторно-клітинні реакції та порушення життєдіяльності клітин мозку. Найбільш значимою причиною таких змін є інсульт [4]. Імунокомпетентними клітинами ЦНС є мікроглія [7, 14, 15]. Після ішемичного інсульту активована мікроглія продукує цитокіни, чим потенціює процеси загибелі нейронів [17]. Виявлення мікроглії в ЦНС проводять за наявністю білка Іва-1. Це кальційзв’язуючий пептид, який є специфічним маркером макрофагів; присутній у цитоплазмі та ядрах клітин мікроглії. Даний білок задіяний у регуляцію процесів фагоцитозу макрофагами та мікрогліоцитами та в реорганізацію цитоскелету та зміни конфігурації цитоплазматичної мембрани [13, 15].

В аспекті можливих впливів на процеси нейрозапалення привертає до себе увагу синтетичне похідне тимопоетину – імунофан (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін), який має імунорегулюючі та детоксикаційні властивості. Імунофан інгібує вільнорадикальні процеси перекисне окиснення ліпідів [3], запобігає пошкодженню лімфоцитів та гранулоцитів [2]. Окрім індукції імунних ефектів, імунофан посилює антиоксидантний захист організму. Це є результатом стимуляції синтезу церулоплазміну і лактоферину та підвищення активності каталази. Паралельно відбувається зниження продукції медіаторів запалення [2, 3]. Цей пептид демонструє досить виражені нейропротекторні властивості [1, 6].

**Метою** роботи було вивчити особливості експресії Іва-1 протеїну в сенсомоторній корі при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції їх наслідків.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження були виконані на 135 самцях білих статевозрілих щурів лінії Вістар з масою тіла 260–290 г. Тварин утримували у виварії на стандартному раціоні, по 5 тварин у клітці, з вільним доступом до їжі та води та постійним світловим режимом 12/12 год. У дослідах використовували самців щурів, оскільки рівень естрогенів істотно впливає на перебіг ішемичного ушкодження головного мозку [10]. Тварин було поділено на 6 груп. Щури групи **К** (умовно інтактні контроль; n=10) не зазнавали жодних втручань. Тварини всіх інших груп за 12 діб до відтворення моделі ішемії були сенсibilізовані 20% водно-сольовим екстрактом (антигеном) гомологічної тканини мозку (вміст білку 0,33-0,5 мг/мл за Лоурі), який був отриманий за загальноприйнятою методикою. Щурам підшкірно

вводили: у 1-й день – 0,5 мл; 2-й день – 1 мл; 3-й день – 1,5 мл екстракту. При цьому тварини групи **Кс** (контроль, сенсibilізовані; n=25) не зазнавали жодних інших втручань. Тваринам групи **ПОс** (псевдооперовані, сенсibilізовані; n=25) здійснювали оперативний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого рану зашивали. Щурам групи **ПСАс** (перев'язка сонної артерії, сенсibilізовані; n=25) 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** (з мікроемболізацією басейну сонної артерії, сенсibilізовані; n=25) та **МЕАс+і** (**МЕАс+і**мунофан; n=25) моделювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом введення у ліву загальну сонну артерію 0,2 мл розчину, що містив 20 мл відмитих ізольованих адипоцитів, 2,8 мл 10% CaCl<sub>2</sub>, 10 г твіну та 0,9% NaCl до загального об'єму 100 мл [5], після чого на артерію накладали лігатуру. Щури **МЕАс+і** отримували підшкірно по 0,5 мкг імунофану (НВП «Бионокс», Росія) на 1 – 10, 21 – 23, 30 – 32 та 50 – 51 дні експерименту. Тваринам груп **ПОс**, **ПСАс** та **МЕАс** підшкірно водили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання були виконані з використанням тіопенталового наркозу (50 мг/кг).

Головний мозок для досліджень отримували від тварин через 1, 3, 10, 30 та 90 діб після оперативного втручання, тобто, відповідно, через 13, 15, 22, 42 та 102 доби після сенсibilізації мозковим антигеном, після надмірного введення тіопенталу натрію в (200 мг/кг). Протягом не більше 1 хв. розтинали череп, виймали мозок, який фронтально розрізали на три частини. Середню частину занурювали у 10 %-вий забуферений формалін (рН 7,4; 4°C, 24 год). Матеріал ущільнювали у парафіні та виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм, які забарвлювали азур II-еозином або в яких проводили імуногістохімічну реакцію з антитілом до Iba-1 (rabbit polyclonal, 1:750; «Molecular Probes», США) відповідно до протоколу виробника. Для візуалізації продуктів реакції використовували систему детекції EnVision™ FLEX («Dako», Данія). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Гіл्ला. Як позитивний контроль використовували зразки мозку щурів з визначеною позитивною реактивністю; для негативного контролю проводили всі процедури, за виключенням застосування первинних антитіл.

Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою Olympus BX51, цифрової камери Olympus C3040ZOOM, з програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. за стандартизованих умов. На 7 мікрофото (x200, 1280x960 пікселів RGB) проводили підрахунок кількості Iba-позитивних (Iba-1<sup>+</sup>) клітин у сіми тест-полях гангліонарного шару кори лівої та правої півкуль (площа 430x320 мкм). Отримані дані обробляли стандартними статистичними методами з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, помилки середнього, довірчих інтервалів. Для оцінки вірогідності відмінностей середніх значень кількості Iba-1<sup>+</sup>-клітин між групами, а також між ураженою та контралатеральною півкулями мозку використовували t-критерій Стьюдента.

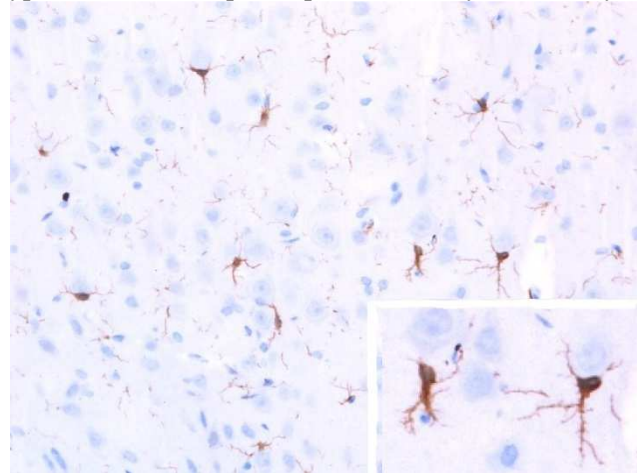


Рис. 1. Клітини мікроглії в сенсомоторній корі умовно інтактного щура (К). Імуногістохімічна реакція з антитілом проти Iba-1, забарвлення гематоксиліном. Мікрофото, об. 20, ок.10.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені спостереження показали, що кора півкуль мозку щурів контрольної групи має звичайну будову. Виявлені Iba-1<sup>+</sup>-клітини (рис. 1) мали невеликі ядра та тонкі відростки характерної для мікрогліоцитів будови (невелику кількість слабо розгалужених відростків, від яких відходять тоненькі гілочки). Інколи ці клітини тісно прилягали до кровоносних мікросудин або нейронів [19]. За умов сенсibilізації (рис. 2) кількість Iba-1<sup>+</sup>-клітин через 12 і 15 діб дослідження виявлялася дещо збільшеною, у порівнянні з контролем, що супроводжувалося зменшенням кількості відростків клітин та інтенсивності їх маркування була дещо меншою.

. Через 22 і 43 доби дослідження кількість клітин мікроглії зменшувалася, але достовірно не відрізнялася від контрольних значень. Разом з тим відмічалася деяке зростання інтенсивності експресії в них Iba-1. Через 102 дні після початку сенсibilізації в сенсомоторній корі виявлялося достовірно більше мікрогліоцитів, які характеризувалися більш високою експресією Iba-1, ніж у контролі. При цьому вони мали, як правило, більші розміри тіла та більше відростків [18].

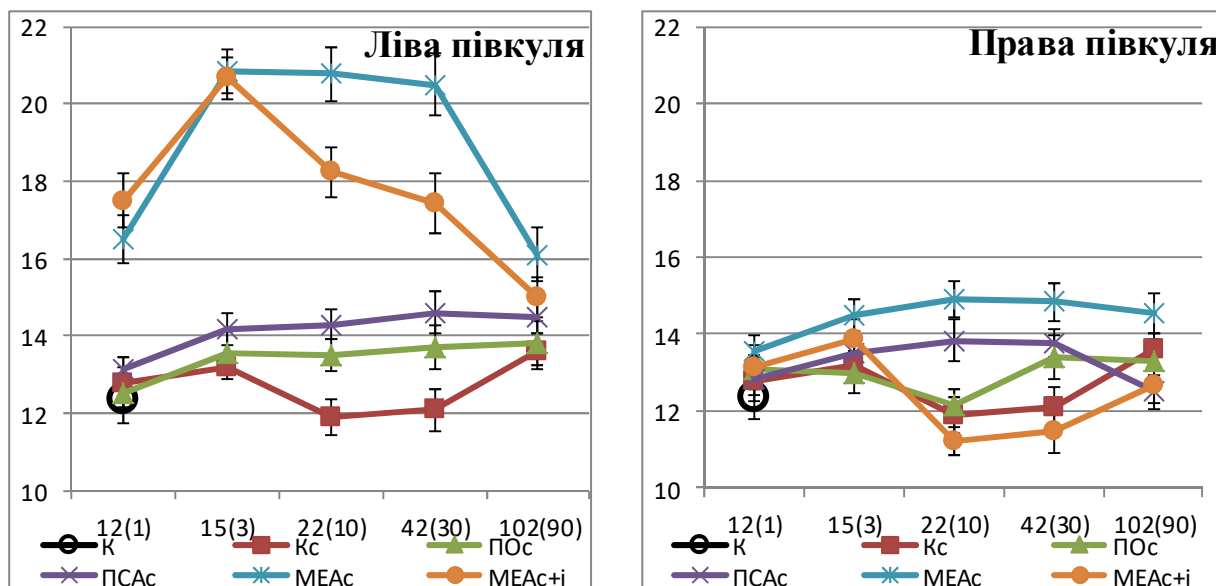


Рис. 2. Зміни кількості Iba-1<sup>+</sup>-мікрогліоцитів при порушенні церебрального кровообігу на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунорекція змін, що виникли. К – контроль (умовно інтактні тварини); Кс – сенсibilізовані тварини; ПОс – тварини із псевдооперацією, сенсibilізовані; ПСАС – тварини з перев'язаною лівою сонною артерією, сенсibilізовані; МЕАС – тварини з мікроемболізацією судин півкулі адипоцитами, сенсibilізовані; МЕАС+і – тварини з МЕАС, які отримували ін'єкції імунофану.

У щурів груп ПОс та ПСАС стан сенсомоторної кори візуально не відрізнявся від того, що спостерігався у Кс. У лівій півкулі за умов ПОс, з боку ураження, на відміну від Кс кількість Iba-1<sup>+</sup> клітин зростала до 15(3) доби дослідження після сенсibilізації і на такому рівні залишалася протягом усього спостереження. У правій, контрлатеральній півкулі динаміка змін кількості мікрогліоцитів практично відтворювала ту, що була притаманна Кс (рис. 2).

При ПСАС з боку ураження відбувалося значиме наростання кількості Iba-1<sup>+</sup>-клітин до 3 доби після операції, яке перевищувало таке при Кс та ПОс і потім поступово незначно зростало до 42 (30) – 102 (90) діб експерименту. У правій ж півкулі зміни кількості клітин мікроглії на відміну від того, що спостерігалося при ПОс, зростало до 22 (10) – 42 (30) діб дослідження і тільки наприкінці 102 (90) доби поверталася до контрольних значень (рис. 2).

В умовах проведення МЕАС в корі ураженої півкулі виникали виразні дифузні дегенеративно-деструктивні зміни, які проявлялися осередками ушкодження, що часто носили характер комірчастої дегенерації. Останні проявлялись як формування невеликих осередків некрозів (діаметр 50–300 мкм) у деяких тварин. На їх місці у віддалені строки формувалися гліальні рубці. У однієї експериментальної тварини через 10 діб була виявлена псевдокіста, що займала майже всю товщу кори півкулі. В інших ділянках кори спостерігалися розповсюджені дегенераційні зміни нейронів, що призводило в подальшому до зменшення їх кількості (питомої щільності). Останнє супроводжувалося дифузним зростанням кількості гліоцитів.

Імуногістохімічне дослідження показало, що в лівій півкулі мозку після відтворення МЕАС до першої і третьої діб за межами осередків деструкції відбувалося стрімке зростання кількості Iba-1<sup>+</sup>-клітин, яка ставала майже вдвічі більшою ніж у контролі. За умов МЕАС клітини мікроглії часто мали більші, ніж в контролі, розміри тіл та товстіші відростки. Іноді, особливо поблизу осередків деструкції через 1 добу (рідше через 3 доби) після ішемічної атаки можна було спостерігати Iba-1<sup>+</sup>-клітини форма яких наближалася до кулястої (рис. 3). З 15(3) до 42(30) доби кількість клітин мікроглії залишалася практично на одному рівні (рис. 4). До 102(90) доби ж їх кількість суттєво зменшувалася, але залишалася достовірно більшою, як від контрольних значень, так і від значень в усіх вище описаних дослідних групах. У контрлатеральній (правій) півкулі при МЕАС (рис. 2) спостерігалося помірно достовірне поступове збільшення кількості Iba-1<sup>+</sup>-клітин, яке відтворювало динаміку, що спостерігалося при ПСАС, але на більш високому рівні (рис. 2). Введення імунофану призвело до зменшення виразності нейродегенеративних процесів як у лівій півкулі, де відтворювалася мікроемболія, так і в контрлатеральній, де ведучим патогенетичним фактором виступала сенсibilізація мозковим антигеном [18]. Але при цьому через 1 і 3 доби після моделювання ішемічної атаки кількість виявлених клітин мікроглії практично не змінювалася і залишалася на рівнях притаманних МЕАС. Через 10 діб після МЕАС у лівій півкулі за умов дії імунофану відмічалася суттєва зменшення кількості Iba-1<sup>+</sup>-клітин, яке у послідуочі

строки спостережень продовжувало поступово спадати (рис. 4). На 102 (90) добу експерименту воно хоча і було достовірно більшим за контрольні значення, але достовірно меншим, ніж при МЕАс.

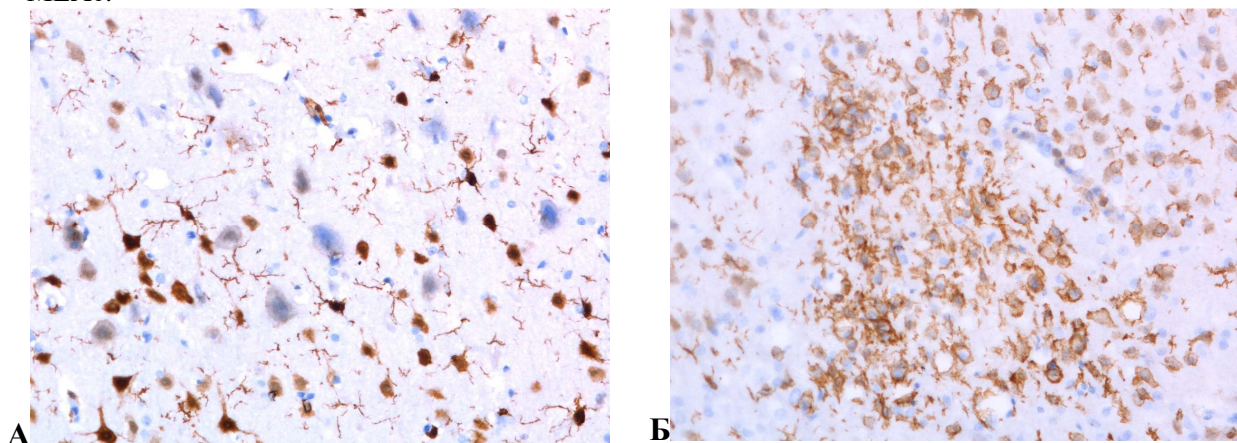


Рис. 3. А. Клітини мікроглії в сенсомоторній корі щура через 15 дів після сенсibiliзації мозковим антигеном (Кс). Імуногістохімічна реакція з антитілом проти Iba-1, забарвлення гематоксилином. Мікрофото, об. 20, ок.10. Б. Клітини мікроглії в осередку некрозу в сенсомоторній корі щура через 15(3) дів після сенсibiliзації (МЕАс). Імуногістохімічна реакція з антитілом проти Iba-1, забарвлення гематоксилином. Мікрофото, об. 20, ок.10.

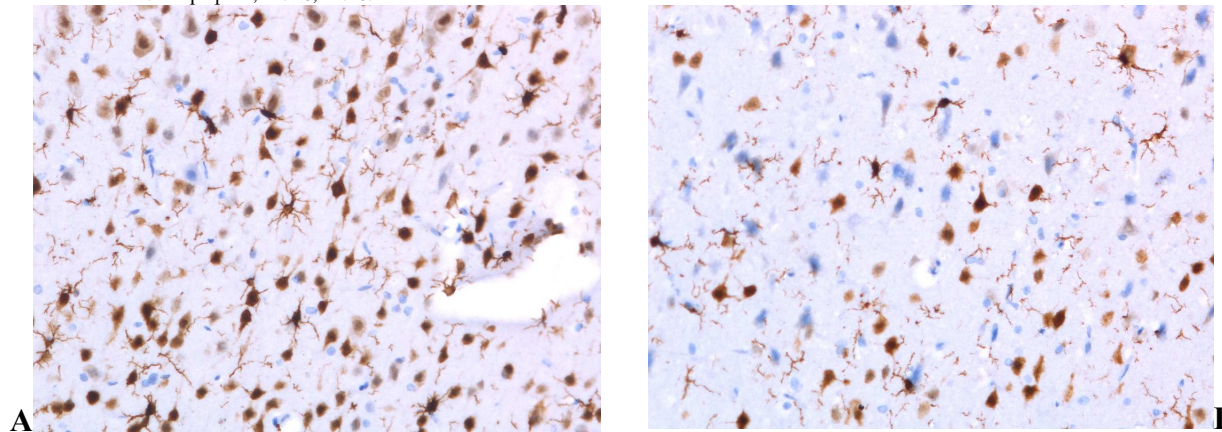


Рис. 4. А. Клітини мікроглії в сенсомоторній корі щура через 42(30) дів після сенсibiliзації (МЕАс). Імуногістохімічна реакція з антитілом проти Iba-1, забарвлення гематоксилином. Мікрофото, об. 20, ок.10. Б. Клітини мікроглії в сенсомоторній корі щура через 42(30) дів після сенсibiliзації (МЕАс), які отримували ін'єкції імунофану. Імуногістохімічна реакція з антитілом проти Iba-1, забарвлення гематоксилином. Мікрофото, об. 20, ок.10.

У контрлатеральній півкулі при МЕАс після незначного зростання кількості клітин мікроглії через 22 (10) дів досліду вона зменшувалася, а потім поступово наростала (рис.2).

Таким чином, проведені дослідження показали, що сенсibiliзація мозковим антигеном очікувано призводить у корі мозку до нейродегенеративних змін [5] та після періоду незначного зменшення до збільшення кількості клітин Iba-1<sup>+</sup>-мікроглії та їх гіпертрофії, що можна трактувати як один з проявів нейрозапалення [18]. Порушення кровотоку в лівій півкулі головного мозку, на фоні попередньої сенсibiliзації мозковим антигеном, призводить до збільшення у гострий період після ішемії кількості клітин Iba-1<sup>+</sup>-мікроглії в корі головного мозку, причому у більшій мірі чим при відсутності сенсibiliзації [19]. Виразність цього явища залежить від ступеня ішемічного пошкодження, що цілком очікувано [11]. Наприкінці експерименту 102 (90) дів цей показник знижувався, хоча залишався більшим, ніж у контролі та ПОс та ПСAs. Слід зазначити, що у контрлатеральній півкулі при ПСAs та МЕАс відмічалася інверсія реакції мікроглії, що виникала у відповідь на сенсibiliзацію, і кількість її зростала. Тут ми, вірогідно, стикаємось із системними змінами, які можуть реалізовуватися за рахунок імунних регуляторних впливів на ці клітини [12, 16, 17]. Введення імунофану при МЕАс достовірно зменшувала кількість Iba-1<sup>+</sup>-мікроглії як на боці ураження, так і контрлатеральної півкулі. Причому ці зміни були відстрочені та проявлялися лише з 22 (10) доби досліду, що співпадало з початком відновлювального періоду після ішемічної атаки. Динаміка змін кількості мікроглії у контрлатеральній півкулі при МЕАс-і практично відтворювала ті, що спостерігалися при сенсibiliзації, але були при дещо більш виражені, хоча й недостовірно. Динаміка змін кількості мікрогліяльних клітин при МЕАс-і, дозволяє припускати, що ведучим механізмом тут виступає модуляція стану імунної системи, а не антиоксидантні

властивості імунофану. Даний феномен співпадає з відносно менш виразною депресією популяції Т-лімфоцитів, у тому числі й Т-хелперів [6, 12, 16, 17]. Активация Т-регуляторних клітин виступає як один з істотних нейропротекторних факторів, що запускаються після ішемії [12, 16]. Кількість таких клітин зростає під впливом імунофану [1, 2, 3, 6]. Разом з тим, вірогідно, не можна виключити можливості безпосереднього впливу імунофану на мікроглію.

### Висновок

Сенсибілізація мозковим антигеном призводить у корі мозку до нейродегенеративних змін та після періоду незначного зменшення до збільшенням кількості клітин Iba-1<sup>+</sup>-мікроглії та їх гіпертрофії, що можна трактувати як нейрозапалення.

Сенсибілізація мозковим антигеном потенціює реакцію (збільшення питомої кількості) мікроглії на транзиторне порушення кровообігу.

Імунофан зменшує реакцію Iba-1<sup>+</sup>-мікроглії у відновлювальний період після транзиторної ішемії. Це корелює зі сприятливішим перебігом постішемичного процесу в цілому. Останнє можна розглядати як прояв нейропротекторних властивостей імунофану.

### Список літератури

1. Belozertsev YuA, Yuntsev SV. Issledovaniye neuroprotektornogo i nootropnogo deystviya preparatov pri patologii TSNS. Zabavk. med. vest. 2008; 2: 42-45. [in Russian]
2. Hrabovyi OM, Yaremenko LM. Sposib modelyuvannya kombinovanoho sudynno-immunnoho poshkodzhennya mozku. Opubl. Patent Ukrayiny № 36843. 2008 zhovt. 11. [in Ukrainian]
3. Mishchenko T-S, Dariy VI, Baranova KV. Vzayemozvyazok zapalnykh ta protyzapalnykh markeriv u khvorykh v hostromu periodi mozkovykh insultiv. Ukr. visnyk psikhonevrolohiyi. 2014; 22(2,79): 16-18. [in Ukrainian]
4. Yaremenko LM, Hrabovyy OM. Stan populyatsiyi limfotsytiv pry modelyuvanni porushen krovoobihu u liviy pivkuli holovnoho mozku u shchuriv ta yoho korektsiya. Immunohiyya ta alerholohiya. 2009; 1: 40-44.5. 5. Diamond B, Honig G, Mader S, et al. Brain-reactive antibodies and disease. Annu. Rev. Immunol., 2013; 31: 345-385. [in Ukrainian]
6. Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. Autoimmunity. 2008; 41(1): 55-65.
7. Lalancette-Hébert M, Swarup V, Beaulieu J, et al. Galectin-3 is required for resident microglia activation and proliferation in response to ischemic injury. J. Neurosci. 2012; 32(30): 10383-10395.
8. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. Nat. Med. 2009; 15: 192-199.
9. Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2009; 35: 132-146.
10. Walsh JT, Zheng J, Smirnov I, et al., Regulatory T cells in central nervous system injury: a double-edged sword. J. Immunol. 2014; 193(10): 5013-5022.
11. Yaremenko LM, Grabovyi OM. Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensorimotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection. Deutscher Wissenschaftsherold. 2016; 2: 6-9.
12. Yaremenko LM, Grabovyi OM. Reactions of Microglial Cells in the Sensorimotor Cortex of Rats after Transient Ischemia. Neurophysiology. 2017; 49(2): 107-112.

### Реферат

#### РЕАКЦИЯ IBA-1-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК МИКРОГЛИИ В СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ИНДУКЦИИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ

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

С целью изучения особенности реакции Iba-1-позитивных клеток микроглии в сенсомоторной коре головного мозга крыс при индукции транзиторной ишемии на фоне предшествующей сенсибилизации мозговым антигеном и иммунокоррекции возникших изменений, был проведен эксперимент на 135 белых половозрелых крысах-самцах массой 260 - 290 г. Были применены гистологические, иммуногистохимический морфометрических и статистический методы исследования. Установлено, что сенсибилизация мозговым антигеном приводит в коре головного мозга к нейродегенеративным изменениям и, после периода незначительного уменьшения, к увеличению количества клеток Iba-1 + -микроглии и их гипертрофии, что можно трактовать как нейровоспаление. Сенсибилизация мозговым антигеном потенцирует реакцию (увеличение удельного количества) микроглии на преходящее нарушение кровообращения. Иммуномодулятор имунофан уменьшает реакцию Iba-1 + -микроглии в восстановительный период после транзиторной ишемии. Это коррелирует с более благоприятным течением постишемического процесса в целом. Последнее можно рассматривать как проявление

#### REACTION OF IBA-1-POSITIVE MICROGLIA CELLS IN THE SENSORIMOTOR CORTEX OF RATS WITH INDUCTION OF TRANSIENT ISCHEMIA

Yaremenko L.M., Bidna L.P., Shepelev S.Ye.,  
Grabovyi O.M.

In order to study the peculiarities of the reaction of Iba-1-positive microglia cells in the cortex of rats with induction of transient ischemia against the background of previous sensitization by the brain antigen and the resulting changes, an experiment was carried out on 135 white mature male rats weighing 260-290 grams. Histological, immunohistochemical, morphometric and statistical methods of investigation have been applied. It has been established that sensitization by brain antigen leads to neurodegenerative changes in the cerebral cortex and, after a period of insignificant decrease, to an increase in the number of Iba-1 + -microglia cells and their hypertrophy, which can be treated as a neuroinflammation. Sensitization by brain antigen potentiates the reaction (increase in the specific amount) of microglia to a transient circulatory disturbance. Immunomodulator imunofan reduces the reaction of Iba-1 + -microglia in the recovery period after transient ischemia. This correlates with a more favorable course of the post ischemic process as a whole. The latter can be considered as a manifestation of the neuroprotective

нейропротекторных свойств иммунофана.

**Ключевые слова:** головной мозг, сенсibilизация, ишемия, Iba-1, микроглия, иммунофан.

Стаття надійшла 3.01.18 р.

properties of immunophane.

**Key words:** brain, sensitization, ischemia, Iba-1, microglia, immunophane.

Рецензент Срошенко Г.А.

DOI 10.26724/2079-8334-2018-3-65-210-214

УДК 615.224-06:612.015.11:616.61-06:616-005.6]-092.9

О.З. Яремчук, К.А. Посохова, М.І. Кулицька  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України», Тернопіль

## ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У НИРКАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ

E-mail: yaremchuk@tdmu.edu.ua

Метою роботи було дослідити вплив L-аргініну та аміногуанідину на стан окремих показників прооксидантно-антиоксидантної системи та тканинного дихання у нирках при експериментальному антифосфоліпідному синдромі та на тлі вагітності у тварин з цією патологією. Антифосфоліпідний синдром (АФС) моделювали на мишах лінії BALB/c за допомогою кардіоліпину за методикою Зайченко Г.В. та співавт. (2011). Введення L-аргініну при АФС та на тлі вагітності у тварин з АФС супроводжується зменшенням проявів оксидативного стресу, зокрема зниженням рівня пероксидного окиснення ліпідів, відновленням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи та ферментів електронно-транспортного ланцюга у нирках. Застосування аміногуанідину у нирках тварин з АФС та на тлі вагітності у тварин з цією патологією проявляється дискоординацією в системі прооксиданти-антиоксиданти.

**Ключові слова:** експериментальний антифосфоліпідний синдром, нирки, оксидативний стрес, антиоксидантна система.

*Робота є фрагментом комплексної НДР «Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу», № державної реєстрації 0116U003353.*

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – автоімунне захворювання, яке характеризується рецидивуючими артеріальними або венозними тромбозами різної локалізації, акушерською патологією, тромбоцитопенією, наявністю в крові антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів мембран та зв'язаних з ними глікопротеїнів [7, 9, 2, 4, 13]. У загальній популяції АФС частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, при первинному АФС це співвідношення складає 4:1, при вторинному АФС – сягає 7:1. При катастрофічному АФС, який може розвиватися за умов як первинного так і вторинного АФС, без своєчасного лікування смертність сягає 60% [1, 8, 2, 13].

Високий ризик інвалідації, порушення репродуктивної функції у жінок надає цій проблемі соціального значення. Серед пацієнток із невиношуванням вагітності АФС виявляють у 27-42 % випадків, водночас в 90-95 % жінок без адекватного лікування ембріон гине [3].

Патогенетичними механізмами розвитку АФС є вазоспазм, гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, що призводить до виникнення тромбозів у мікроциркуляторному руслі [9, 11, 13]. Відомо, що оксидативний стрес є важливим моментом патогенезу АФС, в тому числі при системному червоному вовчаку і виникаючій на цьому ґрунті нирковій недостатності [10, 12]. Більше того, вираженість оксидативного стресу є показником високої активності процесу при АФС [10, 2, 5]. Доведено також, що при акушерському АФС в ендотелії порушуються синтез та біодоступність оксиду азоту (NO), який бере участь в регуляції судинного тонуусу і коагуляційних властивостей крові [7]. Частота ураження нирок, одним із проявів якого є пошкодження мікроциркуляторного русла, при АФС становить 25-68 % [7, 1]. Разом з тим, відсутня єдина точка зору щодо ролі оксидативного стресу та системи оксиду азоту у механізмах ураження нирок за умов АФС [7, 9, 10]. Зазначене вище свідчить про актуальність пошуку серед модуляторів синтезу NO ефективних засобів корекції ураження нирок, що виникає при АФС.

**Метою** роботи було дослідити особливості впливу попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну та інгібітора індукцибельної NO-синтази аміногуанідину на стан окремих показників прооксидантно-антиоксидантної системи та тканинного дихання у нирках при експериментальному антифосфоліпідному синдромі та на тлі вагітності у тварин з цією патологією.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводили на 80 мишах лінії BALB/c (самках), яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експерименти здійснювали з дотриманням принципів біоетики відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на