Зміст

Вступ

1. Структура мієлінової оболонки

2. Зміни мієлінової оболонки при ішемічному ушкодженні

.1 Сучасні уявлення про ішемію мозку

.2 Види ішемічних мозкових ушкоджень

.3 Вплив гіпоксія-індукованого фактору на стан мієліну

.4 Дані про вплив ішемії мозку на експресію ОБМ

2.5 ОБМ - важливий діагностичний показник ішемічного ушкодження мозку

2.6 Нейротропний вплив препарату енцефабол за умов ішемії мозку

.7 Ішемія мозку та енергетичний дефіцит олігодендроцитів

.8 Дегенерація олігодендроцитів та їх відновлення після фокальної ішемії мозку

Висновки

Список бібліографічних посилань

Вступ

Мієлінова оболонка - це комплекс ліпідних та білкових компонентів, утворений мембранами гліальних клітин, сконцентрованих навколо аксонів нейронів. Відкриття мієліну приписують видатному вченому німецькому Рудольфу Вірхову (1854 р.), який використовував методи світлової мікроскопії для вивчення структури тваринних тканин. Детальне вивчення мієлінової оболонки аксонів дозволило з'ясувати механізми процесу передачі нервових імпульсів. Функціями мієлінової оболонки є: прискорене проведення нервового збудження, побудова опорного молекулярного матриксу аксонів та забезпечення процесів їх трофічного росту, а також підтримка сталості систем міжклітинної комунікації [1].

Обмін компонентів мієліну постійно змінюється протягом онтогенезу. У мозку гризунів структура мієлінової оболонки змінюється з віком: у молодих та дорослих особин спостерігається максимальний вміст компонентів мієліну у білій речовині мозку, а за умов старіння домінують катаболічні процеси і кількість мієліну зменшується у декілька разів.

Різні патологічні стани нервової системи або усього організму в цілому можуть суттєво порушувати структуру мієлінової оболонки. Так, за умов ішемічного інсульту спостерігаються деструктивні зміни зони компактного мієліну аксонів у різних відділах головного мозку. При цьому вміст протеоліпідного білка (ліпофіліну), основного білка мієліну (ОБМ) та мієлін-асоційованого глікопротеїну у нервовій тканині є низьким.

Мета курсової роботи - вивчення змін метаболізму мієлінової оболонки на прикладі основного білка мієліну у мозку ссавців протягом старіння та на початкових етапах постнатального розвитку.

Згідно з метою були поставлено завдання: на основі аналізу сучасних літературних джерел з'ясувати структурно-фунціональні зміни мієліну за умов ішемічного ушкодження мозку гризунів.

1. Структура мієлінової оболонки

Мієлінізація нервових волокон ЦНС - динамічний процес, в основі якого лежить багаторівнева координація проліферації і диференціації клітин-попередників (OPCs) в зрілі олігодендроцити. Ці процеси необхідні для побудови мієлінових оболонок навколо аксонів нейронів, що, в свою чергу, служить умовою для забезпечення швидкої стрибкоподібної нервової провідності. Розкриття механізмів і молекулярних посередників мієлінізації служить важливою ланкою для розуміння біології нейро-гліальних взаємодій і має важливе практичне значення при лікуванні демієлінізуючих розладів ЦНС [2].

Рентгеноструктурний аналіз та електронна мікроскопія внесли свій внесок у вивчення структури мієлінових оболонок (мієліну). Виняткова властивість цих мембран полягає в тому, що їх формування здійснюється шляхом спірального обвиття відростків олігодендроглії в ЦНС і шванноцитів у ПНС навколо аксонів нервових клітин. За даними електронної мікроскопії у структурі мієліну виділяють суцільні концентрично розташовані темні лінії, відокремлені одна від одної світлими проміжками. Подвійна мембрана клітини декілька разів спірально закручується навколо аксона. Темні лінії утворюються призлитті внутрішніх листків клітинної мембрани, асвітлі- зовнішніх. Внутрішні листки складаються зліпідів, азовнішні - збілків.

Ліпіди мієліну представлені фосфоліпідами, гліколіпідами іхолестеролом. Вони побудовані заєдиним планом, мають гідрофобний компонент («хвіст») і гідрофільну групу («голівку»). На частку холестеролу відводиться близько 28%, 43% - нафосфоліпіди і 29% становлять гліколіпіди (галактоліпіди).

За допомогою рентгеноструктурного аналізу тканин головного мозку щурів досліджено білкові компоненти мієліну (29 білків). Докладно вичені основний білок мієліну (myelin basic protein або MBP), протеоліпідний білок, мієлін-асоційований глікопротеїн (рис. 1. 1), конексин 32 та периферичний мієліновий білок [3].



Рис. 1.1. Білки мієліну: MAG - мієлін-асоційований глікопротеїн; MOG - мієлін-олігодендроцитарний глікопротеїн; PLP - протеоліпідний білок (ліпофілін); MBP - основний білок мієліну (ОБМ)

Процеси утворення мієлінової оболонки у центральній та периферичній нервовій системі мають певні відмінності. При формуванні мієліну ЦНС один олігодендрогліоцит має зв'ÿçêè ç äåê³ëüêîìà ñåãìåíòàìè ì³ºë³íó ê³ëüêîõ àêñîí³â; ïðè öüîìó äî àêñîíà ïðèºäíóºòüñÿ â³äðîñòîê îë³ãîäåíäðîãë³îöèòó, ðîçòàøîâàíîãî íà äåÿê³é â³äñòàí³ â³ä àêñîíà, à çîâí³øíÿ ïîâåðõíÿ ì³ºë³íó êîíòàêòóº ç ïîçàêë³òèííèì ïðîñòîðîì. Øâàí³âñüêà êë³òèíà ïðè óòâîðåíí³ ì³ºë³íó ÏÍÑ ôîðìóº ñï³ðàëüí³ ïëàñòèíêè ì³ºë³íó òà â³äïîâ³äàº ëèøå çà îêðåìó ä³ëÿíêó îáîëîíêè ì³æ перехватами <http://humbio.ru/humbio/physiology/x00df5c0.htm> Ранв'є. Цитоплазма шванівської клітини витискується з простору між спіральними витками і залишається тільки на внутрішній та зовнішній поверхнях мієлінової оболонки

Мієлінові оболонки нервових клітин ЦНС і ПНС мають високий вміст специфічного маркерного протеїну - основного білка мієліну (далі - ОБМ) [4]. Показано, що нервові волокна, у складі яких виявлено цей протеїн, можуть максимально ефективно проводити нервове збудження. Тому ОБМ - це важливий структурний білок, який бере участь у синтезі мієліну і грає важливу роль в ЦНС [5, 6].

Транскрипційні продукти гена ОБМ в людини, миші та щура відрізняються. Виділяють, принаймні, 5 видів транскриптів, у тому числі білки з молекулярними масами 21,5 кДа, 18,5 кДа, 17а, 17b і 14 кДа в мозку миші. Тим не менш, є тільки 4 види продуктів, що складаються з 21,5 кДа, 20,2 кДа, 18,5 кДа і 17,3 кДа-ізоформ ОБМ в людському мозку, з яких 18,5 кДа ОБМ є основним протеїном у зрілому мозку [7, 8]. Ген ОБМ людини розташований на 18-й хромосомі і має у своєму складі 3 промоторні області для ініціації зчитування інформації [3].

ОБМ щура представлений чотирма изоформами з молекулярними масами 21,5, 18,5, 17,0 і 14,0 кДа відповідно. Якщо говорити про перші дві ізоформи білка, то їх кодують екзони, комплементарні людським за нуклеотидними послідовностями, проте відмінні за кількістю окремих нуклеотидів. При експресії ізоформ ОБМ з молекулярними масами 17,0 і 14,0 кДа в першому випадку відбувається делеція 6-го екзону, в другому - 2 і 6-го екзонів відповідно [3].

Білковий продукт гену ОБМ - основний компонент мієлінової оболонки, вміст якого може становити до 80% сухої маси білкових компонентів мієліну [6]. Висока експресія гену ОБМ спостерігається саме в олігодендроцитах головного мозку на рівні РНК згідно з даними серійного аналізу генної експресії (SAGE) [9].

ОБМ [10] локалізований в серозній поверхні мієліну і тісно інтегрований у сфінголіпідний матрикс [10]. Такий тісний контакт важливий для стабілізації олігодендроглії ЦНС [11]. Втрата білка призводить до перешкоди мієлінізації, оскільки зниження рівня його експресії в тканинах мозку відображає тяжкість ушкодження ЦНС і мієліну [12, 13]. Експерименти на тваринах [14] довели, що в головному мозку дорослих щурів транскрибується незначна кількість ОБМ мРНК, в той час як максимум експресії білка припадає на початковий постнатальний розвиток.

2. Зміни мієлінової оболонки при ішемічному ушкодженні

.1 Сучасні уявлення про ішемію мозку

Ішемічне ураження органів чи тканин виникає внаслідок повного припинення чи зменшення притоку до них артеріальної крові, у зв'язку з повною або частковою обтурацією, звуженням аретерій й артеріол, що призводить до тимчасової дисфункції чи ушкодженню ураженого органу.

Ішемія головного мозку та серця нині є головними причинами інвалідизації та смертності (при інсультах стовбурової частини мозку), які викликають тяжкі цереброваскулярні наслідки, зокрема погіршення стану організму [15].

В основі патогенезу ішемії мозку (головного або спинного) гостре чи хронічне (рис. 2.1) кисневе голодування, нестача поживних речовин, необхідних для нормального функціонування клітин. Це може призвести до загибелі останніх [16].



Рис. 2.1. Хронічна ішемія головного мозку

Виділяють декілька груп патогенетичних факторів, в результаті яких розвивається ішемія мозку:

А) морфологічні зміни судин, які забезпечують кров'ю тканину мозку - аномалії великих церебральних судин, оклюзуючі ураження (атеросклеротичні бляшки (рис. 2.2), тривалий спазм судини, підвищене тромбоутворення), порушення конфігурації та форми судин (аневризми, вроджені вади судинної стінки та судинні мальформації);

Б) зміни фізико-біохімічних показників крові та систему гомеостазу - підвищене згортання крові та збільшення агрегації формених елементів зі схильністю до тромбоутворення, зміна вмісту білкових фракцій (диспротеїнемії), зміни електролітного складу крові (при патології нирок чи ендокринних захворюваннях);

В) розлади загальної та церебральної гемодинаміки, які сприяють зниженню інтенсивності мозкового кровообігу - серцево-судинні захворювання в стадії декомпенсації, тяжкі анемії, токсичні ураження;

Г) вікові та індивідуальні особливості метаболізму нейронів з різною реакцією на локальне обмеження мозкового кровотоку [17].



Рис. 2.2. Атеросклеротична бляшка у серединній мозковій артерії (у центрі)

.2 Види ішемічних мозкових ушкоджень

Незалежно від причини ішемічного ушкодження нейронів результатом є виникнення осередку фокальної (точкової) ішемії - ішемічного інсульту або прогресуючої дисфункції головного мозку. Хронічна ішемія формується при тривалій недостатності кровообігу тканини мозку внаслідок ушкодження нейронів [18].

Ішемія мозку буває глобальною чи осередковою (локальною). У свою чергу, глобальна ішемія може бути незворотньою, наростаючою й транзиторною (перехідною). Так, глобальна та незворотня ішемія мозку характерні для передлетального стану мозга. Глобальна наростаюча ішемія спостерігається за умов агонії. У результаті цих двох типів глобальної ішемії у мозковій тканині розвиваются аутолітичні процеси [19].

Виділяють також транзиторні (перехідні) порушення мозгового кровообігу, прояви яких лежать в основі передінсультних станів і виникають раптово. До них відносять: сильний головний біль, запаморочення, порушення зору (при цьому втрачається половина зорового поля чи може має місце повна втрата зору), розлади другої сигнальної системи (мовлення), порушення орієнтувальних рефлексів, зниження пам'яті тощо.

Основним етіологічним фактором розвитком хронічної ішемії мозку є поєднання артеріальної гіпертензії з атеросклеротичним ураженням церебральних судин. За умов атеросклерозу холестеринові бляшки трансформуються в тромби. Останні - облітеруючий фактор для судин. При відриві частини бляшки спостерігається оклюзія судини, що, у свою чергу, призводить до ішемізації певної ділянки мозку з наступним формуванням патологічного осередку загиблих внаслідок острої гіпоксії клітин [20].

У результаті повільного прогресування хронічної ішемії формуються зони ураження дрібних артерій та/або великих артеріальних стовбурів. При ураженні артеріол розвивається осередкове чи дифузне пошкодження тканини мозку у вигляді мікроінфарктів. Патологічні зміни великих артерій - причина територіальних (генералізованих) мозкових інфарктів [21] (рис. 2. 3 та рис. 2.4).

.3 Вплив гіпоксія-індукованого фактору на стан мієліну

Як було зазначено вище, мієлінові мембрани - обов'язкова складова нервової тканини, ключовою функцією яких є інтеграція передачі нервового збудження. По-перше, так досягається сальтаторна (прискорена) трансдукція сигналу від нейрону до виконавчої (ефекторної) клітини (нейро-ефекторна комунікація). По-друге, завдяки наявності специфічних гідрофобних білків мієлінова оболонка стабілізує аксони, регулюючи поширення потенціалу дії за колатеральним (аксон одного нейрону → колатеральний (лінкерний) відросток → аксон другого нейрону) та ортодромним (дендрит → сома нейрону → аксон → клітина-ефектор) механізмами.



Рис. 2.3. Фронтальний зріз на рівні передньої третини варолієвого мосту. Джерело ішемічного інфаркту мосту, що розвинувся в результаті травматизації скроневої долі головного мозку



Рис. 2.4. Некроз нейронів у периферичних ділянках інфаркту мозку, х200 (забарвлення за Нісслем)

За умов фокальної ішемії, коли тільки формується осередок ураження, метаболізм ендотелію та астроглії змінюється. Ендотеліоцити починають синтезувати у високих концентраціях гіпоксія-індукований факор HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, фактор, індукований гіпоксією) (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Структура фактору, індукованого гіпоксією (HIF-1α)

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) встановлено, що за експресію HIF-1α відповідає ген hif1A, який у людей міститься на 14-й, у мишовидних гризунів - на 12-й хромосомі. Експресія гену hif1A регулюється ядерним транскрипційним фактором NF-κB [22, 23].

Для HIF-1α властива пара- та аутокринна дія. Показано, що він за допомогою спеціальних транспортних білків може переноситися на клітини, які тісно межують з ендотелієм. Продемонстровано, що астроглія та інші типи гліоцитів також здатні продукувати HIF-1α. Гіпоксія-індукований фактор у невеликих концентраціях підвищує резистентність клітин до кисневого голодування, проте його надлишок знижує метаболічний потенціал останніх, що може призвести до некрозу ішемізованих тканин.

HIF-1α - це транскрипційний регуляторний фактор, який є гетеродимером і складається з двох субодиниць: α і β. Субодиниця β є спеціальним рецепторним комплексом Arnt <http://en.wikipedia.org/wiki/Aryl\_hydrocarbon\_receptor\_nuclear\_translocator> (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator), який транспортує α-субодиницю в ядро клітини. Далі HIF-1α вибірково впливає на експресію гіпоксія-відповідаючих ділянок генів [23].

Олігодендроцити, що формують мієлінову оболонку навколо аксонів, на відміну від інших типів гліальних клітин, є найбільш чутливими до дії HIF-1α, оскільки не мають відповідних захисних механізмів для підтримки рівня аденозинтрифосфату (АТФ) та інших макроергів, в результаті чого може відбуватися їх загибель шляхом некрозу, рідше - апоптозу. Значна втрата клітин цього типу вважається однією з важливих причин демієлінізації. В невисоких концентраціях HIF-1α, навпаки, підвищує стійкість олігодендроглії до ішемії через активацію кінази р38МАРК/МSK-1, яка запускає МАР-кіназний сигнальний шлях [22].

У головному мозку новонароджених тварин гіпоксія-індукований фактор - один з головних ключових факторів, які разом з генами Wnt7а/7b впливають на розвиток білої речовини, стимулюють ангіогенез у зв'язку з потребами нейронів та глії в умовах гіпоксії. Це забезпечує функціонування проліферуючих клітин-попередників олігодендроцитів [24, 25].

Показано, що HIF-1α в концентраціях, вищих в 10 разів від норми, незворотньо блокує життєдіяльність олігодендроглії, що, у свою чергу, припиняє мієліногенез. Паралельно в мікрогліальних клітинах активуються протеїнази білків мієліну (калікреїн-залежна пептидаза 6, амінопептидази тощо), які розщеплюють ОБМ, МАГ, ліпофілін, білок Вольфграма, мієлін-асоційований олігодендроцитарний основний білок (МООБ) на неактивні пептидні фрагменти. Сфінгомієлінази, активовані HIF-1α, руйнують ліпідний сфінгомієліновий каркас мієлінових оболонок, причому активність цієї групи ферментів набагато вища у ЦНС, ніж у ПНС. Звідси бачимо, що HIF-1α чинить опосередкований вплив на демієлінізацію нервових волокон [25]

Загибель олігодендроцитів за умов ішемії також може відбуватися за рядом механізмів, серед яких порушення іонного гомеостазу, приток кальцію у внутрішньоклітинний простір, мітохондріально-опосередкована ініціація клітинної загибелі та зниження аксонального транспорту. Внаслідок цього демієлінізацію можна розглядати як патологічну реакцію у нервовій системі на рівні «глія-мієлін-нейрональний комплекс» у відповідь на вплив ішемії чи інших ендо- та екзогенних ушкоджуючих факторів [26].

.4 Дані про вплив ішемії мозку на експресію ОБМ

Основний білок мієліну (ОБМ) - структурно-функціональний маркер мієлінової оболонки (мієліну) ЦНС. ОБМ входить до складу серозної (білкової) лінії мієліну, утворюючи при цьому тісні інтегративні комплекси зі сфінголіпідами та стабілізує аксони нервових клітин [26]. Протеїн визначає специфічність нервової тканини [27], оскільки зниження його експресії індукує порушення перебігу мієлінізуючих процесів у мозку [12]. Коливання концентрації ОБМ в різних відділах головного мозку - важливий діагностичний показник багатьох патологічних станів ЦНС, зокрема церебральної ішемії.

Експерименти, проведені з використанням головного мозку молодих (3-місячних) щурів, показують, що експресія гену ОБМ у різних відділах мозку неоднакова і має хвилеподібний характер. Максимальний вміст матричної РНК (мРНК) (рис. 2.6) білка виявлено у гіпокампі, таламусі та корі великих півкуль, в той час як мінімум експресії характерний для довгастого мозку й мозочка [28].



Рис. 2.6. мРНК основного білка мієліну (третинна структура)

Дослідженнями [29] та [30] вперше продемонстровано різке зниження рівня ОБМ та білкової мРНК, характерне для початкових етапів ішемічного ушкодження мозку мишей (церебральної ішемії), викликаного високими концентраціями адреналіну (при підшкірному або внутрішньочеревному введенні) чи механічним шляхом (при оклюзії серединної мозкової артерії). Ішемічно-гіпоксичний стан мозку індукує загибель олігодендрогліальних клітин з наступною демієлінізацією аксонів. При цьому порушується структура гемато-енцефалічного бар'єру, що, у свою чергу, призводить до вивільнення ОБМ у кров [31].

Мінімальні показники протеїну виявлені на першу-другу ішемічну добу впродовж терміну ішемічної експозиції. Так, показано, що експресія ОБМ мРНК та самого білка суттєво зменшується на 23-24-ту годину церебрального ішемічного ушкодження в ішемізованих ділянках, проте підсилюється в периішемічних зонах (зонах, розташованих поряд з ішемізованою ділянкою) [32]. На 7-му добу спостерігається стійке підвищення вмісту ОБМ практично у всіх відділах мозку, що свідчить про поступову регенерацію мієлінових оболонок. Доведено, що підвищення експресії протеїну можна викликати штучним шляхом - введенням речовин-нейропротекторів - доксицикліну, корвітину (рис. 2.7), енцефаболу [33], α-кетоглутарату та пікрозиду II [34, 35].





Рис. 2.7. Нейропротекторні препарати: А - доксициклін; Б - корвітин (кверцетин)

.5 ОБМ - важливий діагностичний показник ішемічного ушкодження мозку

Першими дослідженнями, пов'язаними з вивченням ролі ОБМ як маркера ушкодження мієліну при ішемічному інсульті, були роботи В.І. Скворцової та Т.П. Клюшник (1999) [36]. У 2000-2007 р.р. аналогічні експерименти були проведені російським фізіологом Є.І. Гусєвим [37-45].

Вивчаючи рівень білка у сироватці крові та лікворі хворих на ішемічний інсульт, Гусєв та його послідовники виявили наступні закономірності:

. При дослідженні змісту основного білка мієліну (ОБМ) і аутоантитіл до нього в цереброспинальній рідини і сироватці крові 25 хворих з ішемічним інсультом показана значна варіабельність величин концентрації білка в 1-у добу інсульту. За виявленими результатами усі пацієнти були розділені на 3 групи [38].

. У пацієнтів першої групи вміст ОБМ на початкових етапах захворювання коливався у межах норми, однак до 3-ї доби з моменту вступу до стаціонару зростав в середньому на 238%. Для хворих другої групи були характерні нормальний рівень ОБМ в 1-у добу і різке (на 130%) його наростання до 3-ї доби. У пацієнтів третьої групи вміст ОБМ значно (в 15-20 разів) перевищував норму і продовжував збільшуватися до 3-ї доби [38].

. Порівняння отриманих показників встановило залежність ступеня підвищення вмісту ОБМ від локалізації та поширеності вогнища ішемії. У всіх хворих першої групи при магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку були виявлені зони обмежених (локальних) коркових інфарктів (об'єм ушкодженої зони склав менше 5 см3). У хворих другої групи виявлялися поширені корково-підкіркові вогнища (більше 25 см3) або інфаркти в білій речовині мозку невеликих розмірів (до 5 см3) [38, 39].

Високий вміст ОБМ при надходженні до стаціонару спостерігався у пацієнтів з генералізованими (більше 15 см3) підкірковими вогнищами ішемії. При цьому кореляційний зв'язку між концентрацією білка і тяжкістю інсульту, варіантом його патогенетичного розвитку не виявлено [38].

Таким чином, лише до 3-ї доби інсульту у всіх хворих відзначалося підвищення вмісту ОБМ в цереброспинальній рідини (лікворі), тоді як збільшення концентрації іншого маркеру - астроцитспецифічного кальційзв'язуючого білка S100β - реєструвалося вже в перші години після ішемії. Така відмінність, можливо, відображає особливості метаболізму досліджуваних білків [38, 40].

Чутливий до змін кальцієвого гомеостазу білок S100β одним з перших реагує на гостру ішемію мозку. Наростання його концентрації в цереброспінальній рідині за термінами приблизно відповідає розгортанню реакцій глутамат-кальцієвого каскаду. На відміну від S100β, ОБМ потрапляє в ліквор вже при генералізованій деструкції тканини мозку і є маркером морфологічного ушкодження білої речовини. Цим пояснюється його виоске накопичення [41].

. З перших годин інсульту у всіх хворих виявлялося підвищення титру аутоантитіл до ОБМ в сироватці крові. Співвідношення високих і помірно підвищених титрів було аналогічним встановленому титру для білка S100β. Рівні підвищення титру аутоантитіл до S100β і ОБМ тісно корелювали між собою, відображаючи наявність апріорної сенсибілізації організму хворих з інсультом до різних структурних білків мозку [38]. Повторне дослідження на третю добу захворювання не виявило значимої динаміки титру антитіл до ОБМ. Не було встановлено кореляції між концентрацією білка в цереброспинальной рідини і титром аутоантитіл до нього в сироватці крові.

Нині проводяться інші дослідження, пов'язані з вивченням ролі ОБМ при різних патологічних станах мозку, пов'язаних з ішемічною етіологією. Особлива увага приділяється використанню нейротропних препаратів, які сприяють відновленню структури мієлінової оболонки (зокрема, енцефаболу) [33, 42].

.6 Нейротропний вплив препарату енцефабол за умов ішемії мозку

Відомо, що у хворих з хронічною ішемією і гіпоксією як судинного, так і токсичного генезу, порушується біомеханіка потоку крові. У нормі потік крові в макро- і мікроциркуляторному судинному руслі є відносно ламінарним. Вплив ішемізуючих факторів, що виникають на тлі хронічної судинно-мозкової недостатності, хронічної гіпоксії і хронічних метаболічних інтрацеребральних розладів, формує турбулентний кровотік, що збільшують ішемію. В основі патоморфогенеза хронічної ішемії головного мозку лежить ураження церебральних артерій, що приводить до патології білої речовини мозку (демієлінізація, ураження клітин олігодендрогліі, апоптоз, атрофія кори великих півкуль) [33].

Препарат енцефабол (Піритинол) належить до групи нейротрофічних засобів, що поліпшують метаболізм головного мозку і особливо підсилюють анаболічні процеси. За своїм хімічним складом він близький до піридоксину, добре проникає через гематоенцефалічний бар’єр, зменшує обмін форфату між кров’ю і нервової тканиною, посилює транспорт глюкози і натрію. Енцефабол, таким чином, нормалізує психічну і моторну діяльність людини внаслідок підвищення метаболічної активності в синапсах ЦНС [42].

Виражений тонізуючий ефект препарату пов’язують з безпосередньою дією на нейрональну активність. Ряд авторів пов’язують даний механізм дії енцефаболу з посиленням активності нейронів лімбічної системи і ретикулярної формації, а також з посиленням обміну глюкози в енерговитратних областях головного мозку [33, 42].

Роботами інших авторів показано, що у хворих з системним і церебральним атероклерозом, посттравматичною енцефалопатією, хронічним алкоголізмом, хронічною ішемією головного мозку препарат нормалізує обмінні процеси головного мозку, активує утилізацію глюкози, знижує утворення молочної кислоти, посилює швидкість окислення глюкози. При цьому у пацієнтів з явищами недостатності мозкового кровообігу під дією препарату виявлено зниження явища загальної слабкості, дратівливості, головних болей, запаморочення, емоційної лабільності, підвищення працездатності, поліпшення когнітивних функцій, перш за все пам’яті, уваги, покращення психоемоційного фону [42].

Енцефабол - позитивний модулятор ремієлінізації аксонів головного мозку, активує відновлення молекулярних компонентів мембран. Впливає проліферацію олігодендробластів, посилює утворення ліпідних компонентів мієліну, сприяє агрегації білкових комплексів у межах фосфоліпідного бішару. Модулює підвищення сальтаторної (прискореної) передачі нервового збудження мієлінізованими нервовими волокнами [43].

Пікринол підвищує функціональну активність астроцитів, у результаті якої останні продукують нейротрофічні фактори - BDNF, NGF, GDNF, які сприяють відновленню ішемізованих ділянок головного мозку. При цьому BDNF стимулює проліферацію стовбурових клітин мозку, а GDNF відіграє ключову роль у диференціації гліальних клітин, особливо прекурсорів олігодендроглії. Це сприяє відновленню цілісності мієлінової оболонки.

Відмічено позитивний вплив пікринолу на відновлення мієліну ПНС, однак механізм цього процесу залишається недостатньо вивченим. Відомо, що препарат сприяє проліферації нейролеммоцитів - попередників шванівських клітин. Вони відповідають за утворення мієліну ПНС, сприяючи агрегації периферичного білка мієліну (myelin peripheral protein або myelin protein zero) з фосфоліпідами в ліпідні рафти [33, 44] (рис. 2.8).

 

Рис. 2.8 Енцефабол сприяє агрегації ліпідних рафтів у межах мієлінових мембран:

А - вигляд мієлінізованого аксону збоку, Б - поперечний розріз аксону

2.7 Ішемія мозку та енергетичний дефіцит олігодендроцитів

Ð³çí³ ôîðìè öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ êîðåëþþòü ç ôàçíèìè çì³íàìè âì³ñòó ATÔ <http://humbio.ru/humbio/cytology/00158711.htm> òà êëþ÷îâèõ åíåðãîçàëåæíèõ ïðîöåñ³â â êë³òèíàõ îë³ãîäåíäðîãë³¿ [45]. Ëèøå íà îñòàíí³õ åòàïàõ êèñíåâîãî ãîëîäóâàííÿ ð³âåíü åíåðãåòè÷íîãî äåô³öèòó ñòàº äîñòàòí³ì äëÿ çàïóñêó îñíîâíèõ ìåõàí³çì³â, ùî ïðèçâîäÿòü äî ïîðóøåííÿ æèòòºä³ÿëüíîñò³ òà çàãèáåëè êë³òèí. Ñòð³ìêå çá³ëüøåííÿ êîíöåíòðàö³¿ àäåíîçèíìîíîôîñôàòó (AM <http://humbio.ru/humbio/biochem/purines/001f709d.htm>Ô) ñóïðîâîäæóºòüñÿ àêòèâàö³ºþ ïðîòå¿íê³íàçíî¿ ñèñòåìè, ÿêà º äîäàòêîâèì ìåõàí³çìîì ðóéíóâàííÿ êë³òèííèõ ìåìáðàí, îñîáëèâî ì³ºë³íó. Íàéá³ëüø ïîâíî ïîøêîäæóºòüñÿ çîíà þêñòàïàðàíîäàëüíîãî ñåãìåíòó [46].

Â îë³ãîäåíäðîöèòàõ ãë³êîë³ç íå çàïîá³ãàº çíèæåííþ ð³âíÿ ÀÒÔ íà ï³çí³õ ñòàä³ÿõ êèñíåâîãî ãîëîäóâàííÿ. Îäíàê ³ñíóº âåëèêà ê³ëüê³ñòü åêñïåðèìåíòàëüíèõ äàíèõ, ùî âêàçóþòü íà òå, ùî çá³ëüøåííÿ óòèë³çàö³¿ ãëþêîçè îë³ãîäåíäðîãë³ºþ òà àñòðîöèòàìè âíàñë³äîê ãëóòàìàò³íäóêîâàíî¿ àêòèâàö³¿ Na+/K+-AT ôàçè ïðèçâîäèòü äî ¿¿ ìåòàáîë³çàö³¿ çà ãë³êîë³òè÷íèì øëÿõîì äî ëàêòàòó, ÿêèé, âèâ³ëüíÿþ÷èñü, òðàíñôîðìóºòüñÿ íåéðîíàìè â ï³ðóâàò ³ âèêîðèñòîâóºòüñÿ ÿê àäåêâàòíèé åíåðãåòè÷íèé ñóáñòðàò, Åêñïåðèìåíòàëüí³ äîñë³äæåííÿ íà ìîäåëÿõ ãîñòðî¿ öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ âèÿâèëè ð³çíó ñòóï³íü çìåíøåííÿ êîíöåíòðàö³¿ êðåàòèíôîñôàòó, ÀÒÔ ³ àäåíîçèíäèôîñôàòó (ÀÄÔ) â òêàíèí³ ìîçêó ïîðÿä ç³ çá³ëüøåííÿì âì³ñòó íåîðãàí³÷íîãî ôîñôàòó ³ ëàêòàòó [47, 48].

Âñòàíîâëåíî, ùî ïðîòÿãîì äåê³ëüêîõ õâèëèí ï³ñëÿ ïî÷àòêó ãîñòðî¿ ôîêàëüíî¿ öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ ðîçâèâàºòüñÿ äåô³öèò ìàêðîåðã³÷íèõ ñïîëóê (ATÔ, êðåàòèíôîñôàòó) â îë³ãîäåíäðîãë³¿ ìîçêó. Ó òâàðèí ç ìåíøîþ ÷óòëèâ³ñòþ äî ã³ïîêñ³¿ äîñòîâ³ðíî çíèæóºòüñÿ ëèøå âì³ñò ATÔ ³ AÄÔ, òîä³ ÿê ð³âåíü êðåàòèíôîñôàòó êîðîòêî÷àñíî çì³íþºòüñÿ â ïåðø³ õâèëèíè ³øåì³¿ ³ øâèäêî â³äíîâëþºòüñÿ äî íîðìè. Ãðàä³ºíò ïàä³ííÿ ð³âíÿ ATÔ â ìîçêó íèçüêîðåçèñòåíòíèõ äî ã³ïîêñ³¿ òâàðèí ïðè ìàëèõ çíà÷åííÿõ ïàðö³àëüíîãî òèñêó êèñíþ âèðàæåíèé íàáàãàòî ñèëüí³øå, í³æ ó ìîçêó ðåçèñòåíòíèõ äî ã³ïîêñ³¿ òâàðèí [48].

Îñîáëèâîñò³ åíåðãåòè÷íèõ çì³í ó òêàíèí³ ìîçêó çàëåæàòü é â³ä ëîêàë³çàö³¿ ³øåì³÷íîãî ïðîöåñó. Ó á³ëüøîñò³ îáëàñòåé ìîçêó ðåïåðôóç³ÿ ñóïðîâîäæóºòüñÿ ïîâíèì àáî ÷àñòêîâèì ïîâåðíåííÿì åíåðãåòè÷íîãî ìåòàáîë³çìó äî íîðìàëüíèõ ïîêàçíèê³â: çá³ëüøóþòüñÿ êîíöåíòðàö³¿ ATÔ òà êðåàòèíôîñôàòó, çíèæóºòüñÿ ð³âåíü ëàêòàòó. Ó òîé æå ÷àñ â ñåëåêòèâíî ÷óòëèâèõ äî ³øåì³¿ îë³ãîäåíäðîöèòàõ ³ íåéðîíàõ (CA1 çîíà ã³ïîêàìïó, äîðñîëàòåðàëüí³é â³ää³ë ñòð³àòóìó) çì³íè åíåðãåòè÷íîãî ìåòàáîë³çìó ìàþòü äâîôàçíèé õàðàêòåð: ñë³äîì çà êîðîòêî÷àñíîþ íîðìàë³çàö³ºþ â³äçíà÷àºòüñÿ éîãî âòîðèííå ãàëüìóâàííÿ [49].

Ðîçâèòîê "ïîñò³øåì³÷íî¿ ã³ïîêñ³¿" ïðèçâîäèòü äî çíà÷íîãî ïîðóøåííÿ ñòðóêòóðíî-ôóíêö³îíàëüíîãî ñòàòóñó ì³òîõîíäð³é, çìåíøåííÿ ïðîäóêö³¿ í³êîòèíàì³äàäåí³íäèíóêëåîòèäôîñôàòó (ÍAÄÔ) â ñèíàïòîñîìàõ, ùî çä³éñíþº äîäàòêîâèé âïëèâ íà ïðîöåñè íåçâîðîòíîãî ïîøêîäæåííÿ òêàíèíè ìîçêó [48].

Âèâ÷åííÿ êîðåëÿö³éíèõ çâ'ÿçê³â ì³æ ïàðàìåòðàìè ÿäåðíî¿ ìàãí³òíî-ðåçîíàíñíî¿ ñïåêòðîñêîï³¿ ³øåì³çîâàíî¿ òêàíèíè ìîçêó, ùî â³äîáðàæàþòü ð³çí³ ëàíêè åíåðãåòè÷íîãî ìåòàáîë³çìó, âèÿâèëî äîñòîâ³ðíî âèùèé ð³âåíü ñóìàðíî¿ ñèëè çâ'ÿçêó ïðè á³ëüø íèçüêèõ çíà÷åííÿõ äèñïåðñ³¿ åëåìåíò³â êîðåëÿö³éíî¿ ìàòðèö³. Öå äîçâîëÿº çðîáèòè âèñíîâîê ïðî á³ëüø æîðñòêó îðãàí³çàö³þ åíåðãåòè÷íî¿ ñèñòåìè â óìîâàõ íàâ³òü ïîì³ðíî âèðàæåíîþ ³øåì³¿ ìîçêó. Íåàäåêâàòíà âïîðÿäêîâàí³ñòü åíåðãåòè÷íî¿ ñèñòåìè, ìîæëèâî, º êîìïåíñàòîðíîþ íà ïî÷àòêîâèõ ñòàä³ÿõ ³øåì³¿. Îäíàê, çà òåîð³ºþ "õàîñó", á³ëüø âïîðÿäêîâàí³ ñèñòåìè ìåíø ñò³éê³, à â ïåâíèõ óìîâàõ ³ á³ëüø óðàçëèâ³. Ó çâ'ÿçêó ç öèì ïðè äîâãîòðèâàë³é ³øåì³¿ ìåíøà ïëàñòè÷í³ñòü åíåðãåòè÷íî¿ ñèñòåìè ñòàº îäíèì ç ôàêòîð³â, ùî ñïðèÿþòü ôîðìóâàííþ ³íôàðêòó ìîçêó ³ äåòåðì³íóþòü ìîæëèâ³ñòü âèæèâàííÿ íåéðîí³â [48, 50].

Îë³ãîäåíäðîöèòè òà íåéðîíè, ÿê³ ìàþòü âèñîêó ñõèëüí³ñòü äî õðîí³÷íî¿ ³øåì³¿ (ìîçêîâèé êðîâîò³ê ìåíøå 10-15 ìë / 100 ã çà 1 õâ.), õàðàêòåðèçóþòüñÿ ï³äâèùåíîþ âðàçëèâ³ñòþ äî ïîðóøåíü åíåðãåòè÷íîãî ìåòàáîë³çìó, îñê³ëüêè íå çäàòí³ ï³äòðèìóâàòè ³îííèé ãðàä³ºíò ìåìáðàí çà ðàõóíîê "çíåñòðóìëåííÿ" Na+/K+-ATÔaçíî¿ ôåðìåíòíî¿ ñèñòåìè. Øâèäê³ñòü ðîçâèòêó àíîêñè÷íî¿ äåïîëÿðèçàö³¿ ìåìáðàí íåéðîí³â çàëåæèòü â³ä ãëèáèíè ³ òðèâàëîñò³ ³øåì³¿ ³ âåäå äî íåêðîòè÷íî¿ ñìåðò³ êë³òèíè. Éìîâ³ðíî, åíåðãåòè÷íèé äåô³öèò º ÷³ëüíèì ìåõàí³çìîì çàãèáåë³ íåéðîí³â â îáëàñò³ öåíòðàëüíîãî ³íôàðêòó (ÿäåðí³é çîí³ ³øåì³¿) [48].

Ó çîí³ ïåíóìáðè (íàï³âò³í³, ÿêà îòî÷óº çîíó ³íôàðêòó) á³ëüø "ì'ÿêà" ³øåì³ÿ ³í³ö³þº ðîçâèòîê êîìïëåêñó á³îõ³ì³÷íèõ ïåðåòâîðåíü, ï³äòðèìóâàíèõ ðåàêö³ºþ ãåíîìó ³ ìîëåêóëÿðíèìè íàñë³äêàìè ³øåì³÷íîãî ïðîöåñó: âêëþ÷åííÿì ãåí³â ðàííüîãî ðåàãóâàííÿ ç âòîðèííîþ åêñïðåñ³ºþ ãåí³â, ùî êîäóþòü öèòîê³íè, ìîëåêóëè àäãåç³¿, ³íø³ ïðîçàïàëüí³ ³ òðîô³÷í³ ôàêòîðè, à òàêîæ ãåíè àïîïòîçó. Â îë³ãîäåíäðîöèòàõ çðîñòàº åêñïðåñ³ÿ òðàíñêðèïö³éíîãî ôàêòîðó NF-κB, ïðîòå çìåíøóºòüñÿ åêñïðåñ³ÿ Olig-2 (ðèñ. 2.9), íåîáõ³äíîãî äëÿ ì³ºë³í³çàö³¿ àêñîí³â. Ïðîòå öå ÿâèùå º çâîðîòíèì, îñê³ëüêè ïðè ðåïåðôóç³¿ òà â³äíîâëåíí³ ïàðö³àëüíîãî òèñêó êèñíþ ð³âåíü Olig-2 çíîâó çðîñòàº [48]. Äîâåäåíî, ùî á³ëêîâèé ôàêòîð íåéðåãóë³í 1β ï³äâèùóº ðåçèñòåíòí³ñòü êë³òèííèõ ïîïåðåäíèê³â îë³ãîäåíäðîöèò³â, âïëèâàþ÷è íà åêñïðåñ³þ Olig-2 [49].



Ðèñ. 2.9. Ñêóï÷åííÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â, ÿê³ ïðîäóêóþòü ôàêòîð Olig-2 (âèÿâëåíèé çà äîïîìîãîþ ñïåöèô³÷íèõ ìîíîêëîíàëüíèõ àíòèò³ë ç ³ìóíîôëóîðåñöåíòíîþ ì³òêîþ)

Åíåðãåòè÷íèé äåô³öèò ³ ëàêòàòàöèäîç º òðèãåðàìè êàñêàäó ïàòîá³îõ³ì³÷íèõ ðåàêö³é, ùî ïðîò³êàþòü ó âñ³õ îñíîâíèõ êë³òèííèõ ïóëàõ ÖÍÑ ³ ïðèçâîäÿòü äî ôîðìóâàííÿ ³íôàðêòó ìîçêó çà äâîìà îñíîâíèìè ìåõàí³çìàìè: íåêðîçó òà àïîïòîçó [48].

.8 Äåãåíåðàö³ÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â òà ¿õ â³äíîâëåííÿ ï³ñëÿ ôîêàëüíî¿ ³øåì³¿ ìîçêó

Âïåðøå âèâ÷åííÿì ïðîáëåìè çàãèáåë³ îë³ãîäåíäðîãë³¿ çà óìîâ ôîêàëüíî¿ ³øåì³¿ òà ðîçðîáêîþ ìåòîä³â â³äíîâëåííÿ ¿¿ êë³òèí çàéíÿëèñÿ êîìàíäà àìåðèêàíñüêèõ äîñë³äíèê³â ç Washington University School of Medicine, î÷îëþâàíà ïðîôåñîðîì Ñàëë³ ÌàéÀéâåð (Sally R. McIver). Äîñë³äæåííÿ ïðîâîäèëèñÿ ç âèêîðèñòàííÿì äîðîñëèõ ùóð³â-ñàìö³â ë³í³¿ Sprague Dawley âàãîþ 200-250 ã (Charles Rivers Laboratories, Wilmington, Massachusetts). [50]

Ïðè âèêîíàíí³ ðîáîòè àâòîðàìè áóëè âèêîðèñòàí³ íàñòóïí³ òåðì³íè òà ïîçíà÷åííÿ: BrdU - áðîìîäåîêñèóðèäèí, CBF - ìîçêîâèé êðîâîò³ê, eGFP - enhanced green fluorescent protein (çåëåíèé ôëóîðåñöåíòíèé á³ëîê), LFB - áàðâíèê Luxol Fast Blue, LV - ëåíò³â³ðóñíèé âåêòîð, MBP (ÎÁÌ) - îñíîâíèé á³ëîê ì³ºë³íó, MCAÎ - îêëþç³ÿ ñåðåäèííî¿ ìîçêîâî¿ àðòåð³¿, OPC - êë³òèíè-ïîïåðåäíèêè îë³ãîäåíäðîöèò³â, SVZ - ñóáâåíòðèêóëÿðíà çîíà ìîçêó, TTC - òðèôåí³ë òåòðàçîë³óì õëîðèä, TUNEL - òðàíñôåðàçà òåðì³íàëüíîãî ïðèºäíàííÿ äåçîêñèóðèäèíòðèôîñôàòó (ìàðêåð çàãèáëèõ îë³ãîäåíäðîöèò³â).

Â÷åíèìè ïîêàçàíî, ùî âðàçëèâ³ñòü îë³ãîäåíäðîöèò³â çà óìîâ öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ ñïðèÿº âòðàò³ ôóíêö³îíàëüíî ïîâíîö³ííèõ ì³ºë³íîâèõ îáîëîíîê. Öå ìîæå ïðèçâîäèòè äî ðóéíóâàííÿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçêó. Ñó÷àñí³ ³ììóíîöèòîõ³ì³÷í³ ìåòîäè âèÿâëåííÿ óøêîäæåíü îë³ãîäåíäðîöèò³â â åêñïåðèìåíòàëüíèõ ìîäåëÿõ áàçóþòüñÿ íà âèêîðèñòàíí³ àíòèò³ë äî ñïåöèô³÷íèõ åï³òîï³â, íàÿâíèõ ó ñòðóêòóð³ ÎÁÌ. Ïðè öüîìó ö³ ìåòîäè íå äèñêðèì³íóþòü ñòðóêòóðíèõ çì³í â îë³ãîäåíäðîöèòàðí³é ìîðôîëîã³¿ [50].

Â ïîïåðåäí³õ ðîáîòàõ äîñë³äíèêè îïèñóâàëè âèêîðèñòàííÿ ëåíò³â³ðóñíîãî âåêòîðó (LV), ùî íåñå ñåíñèá³ë³çîâàíèé ãåí åGFP, ðîçòàøîâàíèé ïîðÿä ç ïðîìîòîðîì ãåíó ÎÁÌ [51]. Öå âèêîðèñòàíî äëÿ ñåëåêòèâíî¿ â³çóàë³çàö³¿ óøêîäæåíèõ ³øåì³ºþ, à òàêîæ äîçâîëÿº îö³íèòè ñòóï³íü óðàæåííÿ òêàíèíè ìîçêó. Ó öüîìó äîñë³äæåíí³ [50] â÷åíèìè âèêîðèñòàíî LV-MBP-åGFP äëÿ âèçíà÷åííÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â ó á³ë³é ðå÷îâèí³ ãîëîâíîãî ìîçêó ùóð³â çà óìîâ ïåðåõ³äíî¿ ôîêàëüíî¿ öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ òà âñòàíîâëåíî ñòóï³íü óøêîäæåííÿ îë³ãîäåíäðîãë³¿ ÷åðåç 24 ãîäèí, 48 ãîäèí ³ îäèí òèæäåíü ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿ øëÿõîì îö³íêè ê³ëüê³ñíîãî âèæèâàííÿ êë³òèí ³ àíàë³çó ïðîöåñ³â ì³ºë³í³çàö³¿. Â³ðóñíèé âåêòîð LV ïðîíèêàâ ó êë³òèíè îë³ãîäåíäðîãë³¿ òà âáóäîâóâàâñÿ â ¿õ ãåíîì. Ïðè öüîìó, ÿê áóëî çàçíà÷åíî âèùå, âåêòîð ì³ñòèâ ó ñâîºìó ñêëàä³ ñåíñèá³ë³çîâàíèé åGFP òà ãåí ÎÁÌ [50].

Â çàãèáëèõ ó ðåçóëüòàò³ öåðåáðàëüíî¿ ³øåì³¿ îë³ãîäåíäðîöèòàõ ñïîñòåð³ãàºòüñÿ íåâèñîêà ðåïë³êàòèâíà àêòèâí³ñòü â³ðóñó, ïðè÷îìó áóëî â³äì³÷åíî ïðîãðåñóþ÷ó âòðàòó GFP(+)-êë³òèí ÷åðåç 24 òà 48 ãîäèí ï³ñëÿ ³íäóêö³¿ ³øåì³÷íîãî óðàæåííÿ ìîçêó. GFP(+)-êë³òèíè, ÿê³ âèæèëè, ìàëè çì³íåíó ìîðôîëîã³þ ÿäðà, ÿêà íàãàäóâàëà àíàëîã³÷íó ìîðôîëîã³þ ï³êíîòè÷íîãî ÿäðà ïðè íåêðîç³. Ïðîòå ¿õ ÿäðî íå ï³ääàâàëîñÿ íåêðîòè÷íèì óðàæåííÿì. Òàê³ êë³òèíè íå ìàëè ó ñâîºìó ñêëàä³ ôåðìåíòó TUNEL, òîáòî áóëè TUNEL-íåãàòèâíèìè. Ó òàêèõ êë³òèí ïîêàçàíî ïîðóøåííÿ ïðîöåñ³â ì³ºë³í³çàö³¿, â ðåçóëüòàò³ ÷îãî ôðàãìåíòîâàíà ì³ºë³íîâà îáîëîíêà íà ïî÷àòêó 24-¿ ãîäèíè ï³ñëÿ ³øåì³¿ íå â³äíîâëþâàëàñÿ.

×åðåç òèæäåíü ï³ñëÿ ³øåì³¿, äîñë³äíèêè ñïîñòåð³ãàëè â³äíîâëåííÿ ïîïóëÿö³é GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â, ùî áóëî äîáðèì ïðîãíîñòè÷íèì ïîêàçíèêîì ïðè â³äíîâëåíí³ ì³ºë³íîãåíåçó. Ïðîòå, çà äîïîìîãîþ BrdU- âêëþ÷åíü ïîêàçàíî, ùî ïðîë³ôåðóþ÷³ êë³òèíè-ïîïåðåäíèêè îë³ãîäåíäðîãë³¿ íå áóëè îñíîâíèì äæåðåëîì GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â. Ö³ ñïîñòåðåæåííÿ ³äåíòèô³êóâàëè íàÿâí³ñòü íîâèõ ïåðåõ³äíèõ êë³òèííèõ ôîðì ì³æ ïîïåðåäíèêàìè ³ çð³ëèìè îë³ãîäåíäðîöèòàìè. Ïîäàëüøå âèâ÷åííÿ òàêèõ íîâèõ ïîïåðåäíèê³â äîçâîëèòü â³äêðèòè íåç'ÿñîâàí³ ìåõàí³çìè ñòðóêòóðíèõ çì³í ì³ºë³íó ïðè ³øåì³÷í³é ïàòîëîã³¿ ìîçêó [50].

Âèæèâàííÿ ³ çáåðåæåííÿ ö³ë³ñíîñò³ ì³ºë³íîïðîäóêóþ÷èõ îë³ãîäåíäðîöèò³â ìàº âèð³øàëüíå çíà÷åííÿ äëÿ íîðìàëüíî¿ ôóíêö³¿ àêñîí³â á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçêó. ²ñíóº âñå á³ëüøå äîêàç³â íà ìîäåëÿõ õâîðîáè ³ â òðàíñãåííèõ íîêàóò-ìèøåé, ïîçáàâëåíèõ åêñïðåñ³¿ á³ëê³â ì³ºë³íó, ùî ïåðâèííà äèñôóíêö³ÿ â îë³ãîäåíäðîöèòàõ ìîæå ïðèçâåñòè äî âòîðèííîãî ïîøêîäæåííÿ àêñîí³â. Öå ñïîñòåð³ãàºòüñÿ ïðè ð³çíîìàí³òíèõ íåâðîëîã³÷íèõ ïîðóøåííÿõ, çîêðåìà ðîçñ³ÿíîìó ñêëåðîç³, ³íñóëüò³, ïåðèíàòàëüí³é òðàâì³ ãîëîâíîãî ìîçêó òîùî [52].

Óðàçëèâ³ñòü îë³ãîäåíäðîöèò³â çà óìîâ ³øåì³÷íî¿ ïîøêîäæåííÿ ìîçêó ïðîäåìîíñòðîâàíà â ÷èñëåííèõ ìîäåëÿõ â ïðîá³ðö³ ³ îïîñåðåäêîâóºòüñÿ ÿê îêèñíèìè, òàê ³ åêñàéòîòîêñè÷íèìè ìåõàí³çìàìè. Ïðè ãîñòð³é ³øåì³¿, ÿêà ðîçâèíóëàñÿ â ðåçóëüòàò³ òðàâìàòèçàö³¿ ãîëîâíîãî ÷è ñïèííîãî ìîçêó ïðîäåìîíñòðîâàíî âòðàòó ³ìóíîðåàêòèâíîñò³ äî îë³ãîäåíäðîöèò-ñïåöèô³÷íèõ ìàðêåð³â ³ ïîÿâó ó êë³òèíàõ ï³êíîòè÷íèõ ÿäåð. Îë³ãîäåíäðîöèò-ñïåöèô³÷íà åêñïðåñ³ÿ ôëóîðåñöåíòíèõ ìàðêåð³â â óìîâàõ ³øåì³÷íîãî ³íñóëüòó äåìîíñòðóº çíèæåííÿ ³íòåíñèâíîñò³ ôëóîðåñöåíö³¿ â ì³ºë³íîâ³é îáîëîíö³.

Äàí³ ³øåì³÷íîãî óøêîäæåííÿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè â ïðèðîäíèõ óìîâàõ ïîêàçàí³ íà ðàíí³õ òèì÷àñîâèõ òî÷êàõ ïðè ôîêàëüí³é ³øåì³¿, êîëè ëèøå ñïîñòåð³ãàþòüñÿ íåâåëèê³ óëüòðàñòðóêòóðí³ çì³í â ìîðôîëîã³¿ ì³ºë³íîâèõ îáîëîíîê. Ã³ñòîëîã³÷í³ òà ³ìóíîöèòîëîã³÷í³ ìåòîäè, âèêîðèñòàí³ ó ïîñò³éíèõ ³ ïåðåõ³äíèõ êîîðäèíàö³éíèõ ìîäåëÿõ ³øåì³¿ âêàçàëè íà â³äíîñíó âòðàòó ³ìóíîðåàêòèâíîñò³ äëÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â ³ á³ëê³â ì³ºë³íó, ïî÷èíàþ÷è âæå ç 24 ãîäèíè ï³ñëÿ ³íäóêö³¿ ³øåì³¿ [53].

Ó ïðîá³ðêîâèõ ìîäåëÿõ ³øåì³ÿ ï³ääàºòüñÿ ôàðìàêîëîã³÷íèì ìàí³ïóëÿö³ÿì. Òàê³ ìîäåë³ º ö³ííèìè äëÿ âèâ÷åííÿ ãîñòðî¿ â³äïîâ³ä³ îë³ãîäåíäðîöèò³â ïðè ïîøêîäæåíí³ ìîçêîâî¿ òêàíèíè, îäíàê º íåïîâíèì â³äîáðàæåííÿ òîãî, ùî â³äáóâàºòüñÿ â ïðèðîäíèõ óìîâàõ, äå ñóäèíí³ ³ çàïàëüí³ ðåàêö³¿ º äîäàòêîâèìè ôàêòîðàìè óøêîäæåíííÿ ì³ºë³íó. Ó ïðèðîäíèõ óìîâàõ äîñë³äæåííÿ áóëè îáìåæåí³ íàÿâí³ñòþ åï³òîï³â â ïîøêîäæåí³é òêàíèí³ òà çàáåçïå÷èëè äîñë³äíèê³â ³íôîðìàö³ºþ â³äíîñíî íåâåëèêèõ ñòðóêòóðíèõ çì³í, ÿê³ ìîæóòü â³äáóâàòèñÿ ð³çíèìè øëÿõàìè â ñîì³ îë³ãîäåíäðîöèò³â. Ñòðóêòóðí³ çì³íè â îë³ãîäåíäðîöèò³, ùî â³äáóâàþòüñÿ ó â³äïîâ³äü íà ³øåì³þ, äîáðå âèçíà÷åí³ ïðè ïðîâåäåíí³ òðèâàëèõ äîñë³äæåíü.

Çì³íà ïåðåá³ãó ïðîöåñ³â ðåì³ºë³í³çàö³¿ ìîæå ñïðèÿòè ôóíêö³îíàëüíîìó â³äíîâëåííþ ïðè äåì³ºë³í³çóþ÷èõ çàõâîðþâàíü ³ ìîæå áóòè çàëó÷åíîþ â ïî÷àòêîâå â³äíîâëåííÿ ôóíêö³¿ êë³òèí â ìîäåë³ ïîøêîäæåííÿ ñïèííîãî ìîçêó. ßê ñòâåðäæóþòü äåÿê³ äîñë³äíèêè, öüîãî ìîæíà äîñÿãòè, ÿêùî çàì³ñòü óøêîäæåíèõ êë³òèí òðàíñïëàíòàö³éíèì øëÿõîì ââåñòè íîâ³, ãåííîìîäèô³êîâàí³ ïîïåðåäíèêè îë³ãîäåíäðîãë³¿. Òèì íå ìåíø, íå ö³ëêîì ñôîðìîâàíèé ïîòåíö³àë äëÿ ïîä³áíî¿ çàì³íè îë³ãîäåíäðîöèò³â ïðè ³øåì³¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçêó, îñîáëèâî ÿêùî öå ñòîñóºòüñÿ äîðîñëîãî îðãàí³çìó [50].

Ó ìîçêó íîâîíàðîäæåíèõ òâàðèí º çàïàñ íåäèôåðåíö³éîâàíèõ êë³òèí, ÿê³ çà óìîâ òðàâìàòèçàö³¿ ìîçêó ï³ä ä³ºþ åíäîãåííèõ ñèãíàëüíèõ ìîëåêóë ìîæóòü óòâîðþâàòè ð³çí³ êëàñè êë³òèí íåðâîâî¿ ñèñòåìè. Òàê ìîæå óòâîðþâàòèñÿ êëàñ ñïåöèô³÷íèõ «á³ëèõ» îë³ãîäåíäðîöèò³â, ÿê³ º äîñòàíüî ñò³éêèìè ïðè ð³çíèõ ïàòîëîã³÷íèõ ñòàíàõ ìîçêó. Ïðîòå äëÿ äîðîñëîãî ìîçêó òàêà ê³ëüê³ñòü êë³òèí º íàáàãàòî ìåíøîþ, òîìó ïèòàííÿ ïðî ôîðìóâàííÿ «îñîáëèâèõ» ðåçèñòåíòíèõ îë³ãîäåíäðîöèò³â çàëèøàºòüñÿ â³äêðèòèì. Âèçíà÷åííÿ äîë³ «á³ëèõ» îëèãîäåíäðîöèò³â ðå÷îâèíè ï³ñëÿ îñåðåäêîâî¿ ³øåì³¿ â äîâãîñòðîêîâèõ äîñë³äæåííÿõ ìîæå äàòè óÿâëåííÿ ïðî ïåðåäáà÷óâàí³ åíäîãåíí³ ìåõàí³çìè ðåïàðàö³¿ ì³ºë³íó, òàê³ ÿê ò³, ùî îïèñàí³ ïðè ó ìîäåëÿõ òðàâìàòè÷íîãî ïîøêîäæåííÿ ñïèííîãî ìîçêó.

Ñàëë³ ÌàêÀéâåð òàê êîðîòêî îïèñóº ñõåìó ïðîâåäåííÿ äîñë³äæåíü. Ðåêîìá³íàíòíèé ëåíò³â³ðóñ ñòâîðåíî íà îñíîâ³ â³ðóñó ³ìóíîäåô³öèòó ëþäèíè. Äî ñêëàäó ðåêîìá³íàíòó âíåñåíî íåâåëèêèé 1,9 êá (êá = 1 ê³ëîáàçà = 1000 ïàð íóêëåîòèä³â ó ÄÍÊ) ôðàãìåíò ïðîìîòîðà ÎÁÌ ðàçîì ç ãåíîì GFP. Ðåêîìá³íàíòíèé ëåíò³â³ðóñ áóâ ï³äãîòîâëåíèé ïåðåõ³äíîþ êî-òðàíñôåêö³ºþ êë³òèííî¿ ë³í³¿ ÍÅÊ 293Ò ç âåêòîðîì ÌÂÐ-EGFP òà ëåíòèâ³ðóñ³â äîïîì³æíèõ ïëàçì³ä (pMDLgpRRE, RSV-REV ³ PMDG äëÿ VSV-G pseudotyping) ç âèêîðèñòàííÿì ìåòîäó ñîîñàäæåííÿ ôîñôàòîì êàëüö³þ. Îáì³í ãåíåòè÷íèì ìàòåð³àëîì ì³æâ³ðóñíèìè ãåíîìàìè çä³éñíèâñÿ ÷åðåç 24 ãîä ³ ÷åðåç 48 ãîä òðàíñôåêö³¿ äîñë³äíèêè çáèðàëè ëåíò³â³ðóñ³â, ô³ëüòðóâàëè ÷åðåç ô³ëüòð 0,45 ìêì ³ êîíöåíòðóâàëè çà äîïîìîãîþ óëüòðàöåíòðèôóãóâàííÿ (90 õâèëèí ïðè 25000 îáåðò³â íà õâèëèíó), à ïîò³ì ðåñóñïåíäóâàëè â ðîç÷èí³ Ð³íãåðà. Çàðàæåííÿ êë³òèí ÍÅÊ 293 ç â³ðóñîì áóâ âèêîðèñòàíå äëÿ òèòðóâàííÿ çà äîïîìîãîþ ïðîòî÷íî¿ öèòîìåòð³¿ ÷åðåç 24 ãîäèíè ï³ñëÿ ³íô³êóâàííÿ. Àë³êâîòè â³ðóñíèõ ñóñïåíç³é çáåð³ãàëè ïðè -80 °Ñ äî âèêîðèñòàííÿ [50].

Äîðîñëèõ Sprague Dawley ñàìö³â ùóð³â (Charles Rivers Laboratories, Â³ëì³íãòîí, øòàò Ìàññà÷óñåòñ) ç ìàñîþ ò³ëà 200-250 ã âèêîðèñòîâóâàëè â öüîìó äîñë³äæåíí³. Õ³ðóðã³ÿ òâàðèí ³ äîãëÿä ïðîâîäèëèñÿ â³äïîâ³äíî äî «Êåð³âíèöòâà ïî äîãëÿäó òà âèêîðèñòàííÿ ëàáîðàòîðíèõ òâàðèí» ²íñòèòóòó íàóêîâî-äîñë³äíî¿ ëàáîðàòîð³ (ILAR). Âñ³ ïðîöåäóðè áóëè ñõâàëåí³ Êîì³òåòîì òâàðèííèõ äîñë³äæåíü ïðè Âàøèíãòîíñüêîìó óí³âåðñèòåò³.

Ùóð³â àíåñòåçóâàòè ³çîôëóðàíîì (3% ³íäóêö³¿, 1,75% ç òåõí³÷íîãî îáñëóãîâóâàííÿ (Stoelting, Wood Dale, ²ëë³íîéñ). Ï³ñëÿ àíåñòåç³¿ ðîáèëè ñåðåäèííèé ðîçð³ç ãîëîâè, ïðè öüîìó øïðèöü Ãàì³ëüòîíà îïóñêàëè â ë³âó áîêîâó ÷àñòèíó ìîçîëèñòîãî ò³ëà ÷åðåç íåâåëèêèé îòâ³ð. Êîìá³íîâàíèé âåêòîð LV-ÌÂÐ-EGFP (4,5 ìêë) áóâ äîñòàâëåíèé ç³ øâèäê³ñòþ 0,45 ìêë / õâ ÷åðåç íàíî³í'ºêòîð íàñîñà (Stoelting), ï³ñëÿ ÷îãî ãîëêà øïðèöÿ áóëà çàëèøåíà íà ì³ñö³ ïðîòÿãîì 5 õâèëèí, ùîá çàáåçïå÷èòè ïîâíå ïîøèðåííÿ â³ðóñó [50].

×åðåç ø³ñòü äí³â ï³ñëÿ ³í'ºêö³¿, ùóðè ï³ääàâàëèñÿ àáî ô³êòèâí³é õ³ðóðã³¿ (Sham-êîíòðîëüí³ òâàðèíè), àáî âïëèâó ïåðåõ³äíî¿ ôîêàëüíî¿ ³øåì³¿ çà äîïîìîãîþ 60-õâèëèííî¿ îêëþç³¿ ñåðåäíüî¿ ìîçêîâî¿ àðòåð³¿ (ÌÑÀÎ) âíóòðèïðîñâ³òíüîþ íåéëîíîâîþ íèòêîþ. Ðîçð³çè çàøèâàëè ³ òâàðèíàì äàâàëè â³äíîâèòèñÿ ï³ñëÿ àíåñòåç³¿ ï³ä ÷àñ îêëþç³¿. Ï³ñëÿ 60 õâèëèí MCAO ùóð³â ïîâòîðíî àíåñòåçóâàòè òà ïðèïèíÿëè ³øåì³þ øëÿõîì âèäàëåííÿ âíóòð³øíüîïðîñâ³òíüîãî øâà. Äîñë³äíèêè âèêîðèñòîâóâàëè ëàçåðíèé äîïëåð³âñüêèé çîíä äëÿ âèì³ðþâàííÿ ìîçêîâîãî êðîâîòîêó (CBF) â ð³çí³ ìîìåíòè ÷àñó, ùîá ï³äòâåðäèòè íàÿâí³ñòü ³øåì³÷íèõ ñòàí³â òêàíèíè ìîçêó: CBF âèì³ðþâàëè áåçïîñåðåäíüî íàä òåðèòîð³ºþ MCA íà ïî÷àòêó îêëþç³¿ ³ äî ðåïåðôóç³¿, ùîá ï³äòâåðäèòè ñò³éêèé çíèæåííÿ êðîâîòîêó (<20% âèõ³äíîãî CBF), ³ íà ïî÷àòêó ðåïåðôóç³¿, ùîá ï³äòâåðäèòè äîñòàòíº â³äíîâëåííÿ êðîâîòîêó (> 60% CBF). Òâàðèíè, ùî íå â³äïîâ³äàþòü öèì êðèòåð³ÿì, áóëè âèêëþ÷åí³ ç äîñë³äæåííÿ. Sham-êîíòðîëüí³ òâàðèíè áóëè ï³ääàí³ òèì æå ïðîöåäóðàì, áåç îêëþç³¿ ÌÑÀ âíóòð³øíüîïðîñâ³òíèì øâîì.

Òâàðèíè áóëè ðîçä³ëåí³ íà íàñòóïí³ ãðóïè, â³äïîâ³äíî äî MCAO: 24 ãîäèíè ðåïåðôóç³¿ (n = 11 äîñë³äæóâàíèõ, 7 Sham-êîíòðîëüíèõ); 48 ãîäèí ðåïåðôóç³¿ (n = 11 äîñë³äæóâàíèõ, 7 Sham-êîíòðîëüíèõ); 1 òèæäåíü ðåïåðôóç³¿ (n = 12 ç ³øåì³÷íèì ³íñóëüòîì, 12 Sham-êîíòðîëüíèõ). Ñìåðòí³ñòü, ÿê ïðàâèëî, â³ä çàòðèìêè íåïîâíî¿ ðåïåðôóç³¿ ³ / àáî êðîâîòå÷³, áóâ ð³âíîþ ñåðåä ãðóï (n = 2-3 íà ãðóïó). Ùîá â³äñòåæóâàòè äîëþ ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí, îêðåìèé íàá³ð òâàðèí (N = 4-õ òàêòíèé, 1 Sham-êîíòðîëü) ùîäíÿ îòðèìóâàâ âíóòð³øíüî÷åðåâíó ³í'ºêö³þ 50 ìã/êã BrdU (Sigma-Aldrich, Ñåíò-Ëó¿ñ, øòàò Ì³ññóð³) â äåíü ï³ñëÿ ³íñóëüòó. Òâàðèí óìåðòâëÿëè ÷åðåç îäèí òèæäåíü ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿ [50].

Ùóð³â óìåðòâëÿëè â êîæíîìó ïåâíîìó ïóíêò³ ÷àñó âíóòð³øíüîñåðöåâîþ ïåðôóç³¿ ç PBS (potasium buffer solution, çàáóôåðåíèé ôîñôàòíèé ðîç÷èí). Ì³çêè òâàðèí áóëè âèòÿãíóò³ ç íàñòóïíèì ïîä³ëîì íà çð³çè òîâùèíîþ 3 ìì. Çð³çè ³íêóáóâàëè ó ðîç÷èí³ õëîðèäó òðèôåí³ë òåòðàçîë³þ (ÒÒÑ; Sigma-Aldrich) ïðîòÿãîì 3 õâèëèí ïðè 37 ° Ñ, ô³êñóâàëè â 4%-ìó ð-í³ ïàðàôîðìàëüäåã³äó ïðîòÿãîì 24 ãîäèí, ³ ï³ääàâàëè êð³îïðîòåêö³³ ÷åðåç ãðàä³ºíòè ñàõàðîçè (10-30%) ïðîòÿãîì ïðèíàéìí³ 24 ãîäèí êîæåí. TTC-ïîôàðáîâàí³ çð³çè áóëè â³äñêàíîâàí³ äëÿ äîêóìåíòàö³¿ ðîçì³ðó ³íôàðêòó òà 20-ì³êðîìåòðîâ³ ïîñë³äîâí³ êð³îçð³çè áóëè ç³áðàí³ (êîæí³ 4 ÷àñòèíè) íà 3 íàáîðè ñëàéä³â. Îäèí íàá³ð áóâ âèêîðèñòàíèé äëÿ øâèäêîãî ôàðáóâàííÿ áàðâíèêîì LFB íàñòóïíèì ÷èíîì: êð³îçð³çè áóëè çíåâîäíåí³ â 70, 80 ³ 95%-ìó åòàíîë³ (EtOH, 5 õâ êîæåí), ³íêóáîâàí³ â 1% LFB (â 95%-ìó EtOH + 10%-î¿ îöòîâî¿ êèñëîòè) ïðîòÿãîì íî÷³ ïðè 60°Ñ â ãåðìåòè÷íîìó êîíòåéíåð³, ïðîìèâàþòü ó 95%-ìó EtOH, âîäîþ (2 õâ), 0,05%-ì êàðáîíàòîì ë³ò³þ (1 õâ), 70%-ì åòàíîëîì ³ âîäîþ. Îñòàíí³ òðè êðîêè ïîâòîðþþòüñÿ äî òèõ ï³ð, ïîêè íå îòðèìàþòü îïòèìàëüíèé êîíòðàñò ì³æ á³ëîþ ³ ñ³ðîþ îáëàñòÿìè ðå÷îâèíè ìîçêó.

Äðóãèé íàá³ð êð³îçð³ç³â áóâ âèêîðèñòàíèé ê³ëüê³ñíî¿ ³ ìîðôîëîã³÷íî¿ îö³íêè GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â. Òðåò³é ñåò áóâ âèêîðèñòàíèé äëÿ ³ìóíîã³ñòîõ³ì³÷íîãî âèÿâëåííÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â êë³òèí-ïîïåðåäíèê³â (OPCs; NG2) àáî êîëîêàë³çàö³³ ç ìàðêåðàìè êë³òèííî¿ ïðîë³ôåðàö³¿ (BrdU) àáî çàãèáåë³ (TUNEL). Çð³çè ïðîìèâàëè PBS (3 ðàçè êîæí³ 5 õâ) ³ áëîêóâàëè ïðîòÿãîì 30 õâèëèí ç âèêîðèñòàííÿì 2% íîðìàëüíî¿ êîçÿ÷î¿ ñèðîâàòêè (Sigma) ³ 0,1%-ãî Òðèòîí-X (Sigma) â PBS. Òêàíèíó ³íêóáóâàëè ïðîòÿãîì íî÷³ ïðè 4°Ñ â àíòè-êðîëÿ÷³é NG2 (Millipore, Billerica, Massachusetts; 1: 100) àáî àíòè-BrdU áëîêóþ÷³é ñèðîâàòö³ êðîëèêà (1: 1500; Ìåãàáàçà, Íüþ-Éîðê); ïîò³ì ïðîìèâàëè ðîç÷èíîì PBS (3 ðàçè êîæí³ 5 õâ), òà ³íêóáóâàëè ïðîòÿãîì 1-2 ãîäèí ïðè ê³ìíàòí³é òåìïåðàòóð³ ç êîçÿ÷èìè àíòè-êðîëÿ÷èìè Alexa-594 âòîðèííèìè àíòèò³ëàìè (Invitrogen; 1: 1000). Âèÿâëåííÿ BrdU ïðîâîäèëè ç 10-õâèëèííîþ ³íêóáàö³ºþ â 2 í. HCl ïðè 37 °Ñ ç ïîäàëüøîþ 20-õâèëèííîþ ³íêóáàö³ºþ â ðîç÷èí³ 0,2 Ì áîðíî¿ êèñëîòè, äî ñòàä³¿ áëîêóâàííÿ ïðîöåñó.

Äëÿ âèÿâëåííÿ çàãèáåë³ êë³òèí ìàðêåð TUNEL (Millipore) áóâ âèêîðèñòàíèé â³äïîâ³äíî äî ïðîòîêîëó. Âñ³ çð³çè îáðîáëÿëè ç Hoechst 33342 ìåòîäîì íàêëàäåííÿ ÿäåðíèõ ïëÿì (Invitrogen) òà äîñë³äæóâàëè çà äîïîìîãîþ ëàçåðíî¿ ñêàíóþ÷î¿ êîíôîêàëüíî¿ (Zeiss, Maple Grove, Ì³ííåñîòà) ì³êðîñêîï³¿. Öèôðîâ³ êîëüîðîâ³ ì³êðîôîòîãðàô³¿ áóëè äîäàòêîâî îáðîáëåí³ çà äîïîìîãîþ ïðîãðàìè Adobe Photoshop [50, 51].

Ðîçóì³ííÿ ìåõàí³çì³â ³øåì³÷íîãî óøêîäæåííÿ â ïðèðîäíèõ óìîâàõ â ìîäåë³ ³øåì³¿ º íåîáõ³äíèì êðîêîì íà øëÿõó äî ðîçðîáêè òåðàïåâòè÷íèõ âòðó÷àíü. Ó ôîêàëüí³é ³øåì³¿ ëþäèíè, ³íôàðêòè ÷àñòî ïîâ'ÿçàí³ ç óðàæåííÿì á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ³ ðåòåëüíå âèâ÷åííÿ êë³òèííîãî ïîøêîäæåííÿ â á³ë³é ðå÷îâèí³ ìàº âèð³øàëüíå çíà÷åííÿ â ìîäåëÿõ ³íñóëüòó òâàðèí. Ïîïåðåäí³ äîñë³äæåííÿ âèâ÷àëè â³äíîñíó çì³í³ åêñïðåñ³¿ îë³ãîäåíäðîöèò- ³ ì³ºë³íîñïåöèô³÷íèõ ìàðêåð³â, àëå ö³ åï³òîïè ìîæóòü áóòè òèì÷àñîâî âòðà÷åí³, àáî çàìàñêîâàí³ ïðè ïàòîëîã³÷íèõ ñòàíàõ. Íàâ³òü ó çäîðîâî¿ òêàíèíè, â³çóàë³çàö³ÿ àíòèò³ë äî öèõ àíòèãåí³â, ÿê ïðàâèëî, îáìåæåíà àáî â ò³ë³ êë³òèíè àáî òîâñòèì øàðîì ì³ºë³íó, ³ ìîæå íå ïîêàçóâàòè âñ³õ çì³í ó ìîðôîëîã³¿ îë³ãîäåíäðîöèò³â, ÿê³ â³äáóâàþòüñÿ ó â³äïîâ³äü íà ïîøêîäæåííÿ. Òðàíñãåíí³ ìèø³, ÿê³ ïðîäóêóþòü îë³ãîäåíäðîöèòàðí³ êëîíè êë³òèí ç êîíêðåòíèìè ôëóîðåñöåíòíèìè ì³òêàìè, äîçâîëÿþòü ïîâí³ñòþ â³çóàë³çóâàòè ìîôîëîã³þ îë³ãîäåíäðîöèò³â, ³ íàäàþòü ðîçóì³ííÿ ³øåì³÷íîãî óøêîäæåííÿ öèõ êë³òèí. Òèì íå ìåíø, â ë³í³ÿõ òðàíñãåííèõ òâàðèí, îòðèìàíèõ íèí³, â³çóàë³çàö³ÿ ôëóîðåñöåíòíèõ ì³òîê ìîæå áóòè âèðàæåíîþ â êë³òèíàõ-ïîïåðåäíèêàõ, à íå ëèøå çð³ëèõ îë³ãîäåíäðîöèòàõ. Êð³ì òîãî, âèñîê³ ð³âí³ åêñïðåñ³¿ â òðàêòàõ á³ëî¿ ðå÷îâèíè óñêëàäíþþòü ðîçìåæóâàííÿ îêðåìèõ ïðîöåñ³â ì³ºë³íîãåíåçó, ³, îòæå, îáìåæóþòü âèì³ðþâàííÿ àíàë³ç³â, ÿê³ íå÷óòëèâ³ äî òîíêèõ çì³í ó ìîðôîëîã³¿.

Åëåêòðîííà ì³êðîñêîï³ÿ (ÅÌ) ìàº âèñîêó ÷óòëèâ³ñòü äî âèÿâëåííÿ êë³òèííîãî ïîøêîäæåííÿ ³ âèêîðèñòîâóºòüñÿ äëÿ îïèñó óëüòðàñòðóêòóðíèõ çì³í â îë³ãîäåíäðîö³òàõ, ùî â³äáóâàþòüñÿ â ðàíí³ òåðì³íè ï³ñëÿ ³øåì³¿. EM çàáåçïå÷óº ìîðôîëîã³÷íèé äåòàë³, íåîáõ³äí³ äëÿ îö³íêè òîíêèõ â³äì³ííîñòåé â æèòòºçäàòíîñò³ êë³òèí, àëå äëÿ óëüòðàñòðóêòóðíîãî ê³ëüê³ñíîãî àíàë³çó òðàâìàòèçîâàíî¿ çîíè ñë³ä çä³éñíþâàòè ïîâòîðíèé â³äá³ð á³îçðàçê³â â ñåëåêòèâíèõ, íåâåëèêèõ ðåã³îíàõ, ÿê³ íåð³äêî äîñòàòíüî ñêëàäíî âèÿâèòè. Êð³ì òîãî, á³ëüø³ñòü öèõ äîñë³äæåíü áóëè îáìåæåí³ âèì³ðîì ð³çêèõ çì³í ïðè ³øåì³¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçêó [53].

Ìàëî ùî â³äîìî ïðî ÷àñîâó çàëåæí³ñòü äåãåíåðàòèâíèõ çì³í àáî ðåãåíåðàòèâíîãî ïîòåíö³àëó á³ëî¿ ðå÷îâèíè â³ä òðèâàëîñò³ ä³¿ ôàêòîðó ³íäóêö³¿ ³øåì³÷íîãî óðàæåííÿ. Ó öüîìó äîñë³äæåíí³ â÷åí³ âèêîðèñòîâóâàëè ëåíòèâ³ðóñíèé âåêòîð ñïåö³àëüíî äëÿ çð³ëî¿ ì³ºë³íïðîäóêóþ÷î¿ ïîïóëÿö³¿ îë³ãîäåíäðîöèò³â ùóð³â â á³ë³é ðå÷îâèí³. Íàïðàâëÿþ÷è LV-MBP-EGFP ³í'ºêö³ºþ ó á³÷íå ìîçîëèñòå ò³ëî, äîñë³äíèêè îòðèìàëè çîíó ïîøèðåííÿ ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí ïðè ðåïåðôóç³¿. Êîíôîêàëüíà ì³êðîñêîï³ÿ çàñòîñîâóâàëàñÿ äëÿ òîãî, ùîá á³ëüø òî÷íî äîñë³äèòè ÷àñîâèé õ³ä â³äíîâëåííÿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ï³ñëÿ MCAO. Âèêîðèñòàííÿ TTC òà ôàðáóâàííÿ LFB ï³äòâåðäèëè, ùî öÿ ìîäåëü ³øåì³¿ ïðîâîêóº âèíèêíåííÿ ³íôàðêò³â, ïîâ'ÿçàíèõ ç óøêîäæåííÿì á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ÿê ïîâ³äîìëÿëîñÿ ðàí³øå. TTC-çàáàðâëåí³ òêàíèíè âèêîðèñòîâóâàëè äëÿ äîêóìåíòóâàííÿ çàãàëüíî¿ ïëîù³ ³íôàðêòó, à ïîò³ì çãîäîì îáðîáëÿëè äëÿ â³çóàë³çàö³¿ òðàâìè á³ëî¿ ðå÷îâèíè íà êë³òèííîìó ð³âí³. Öå âàæëèâî, îñê³ëüêè MCAO ìîæå ³íäóêóâàòè ïîÿâó ð³çíèõ çà ðîçì³ðîì ³íôàðêò³â, íàâ³òü ÿêùî âèì³ðþâàííÿ ïîòîêó êðîâ³ ãîëîâíîãî ìîçêó ïîñë³äîâíî çíèæóºòüñÿ ï³ä ÷àñ îêëþç³¿. Òóò âèêîðèñòàííÿ ÒÒÑ äîçâîëÿº â÷åíèì ñòâåðäæóâàòè, ùî çìåíøåííÿ ê³ëüêîñò³ GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â â á³÷íîìó ìîçîëèñòîìó ò³ë³ ïî÷èíàºòüñÿ âæå ç 24-48 ãîäèí ðåïåðôóç³¿ ï³ñëÿ ³íñóëüòó. Ùîäî ðîçïîä³ëó GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â, ÿê³ ñïîñòåð³ãàþòüñÿ â á³ë³é ðå÷îâèíè, äîñë³äíèêè òàêîæ ñïîñòåð³ãàëè çàëåæíå â³ä ÷àñó çìåíøåííÿ ÷èñëà òèõ êë³òèí, ùî óçäîâæ ìåä³àëüíî-á³÷íî¿ çîíè ìîçîëèñòîãî ò³ëà, ïðè ìàéæå ïîâí³é â³äñóòíîñò³ â çîâí³øí³é çîí³ ÷åðåç 48 ãîäèí ï³ñëÿ ³øåì³¿ [50].

Ìàëîéìîâ³ðíî, ùî çíèæåííÿ åêñïðåñ³¿ GFP â³äáóâàëîñÿ ÷åðåç íåàêòèâí³ñòü ïðîìîòîðà MBP, îñê³ëüêè ð³âåíü òðàíñêðèïö³¿ MBP çá³ëüøóºòüñÿ ï³ñëÿ ðîçâèòêó ³øåì³¿. GFP(+)-îë³ãîäåíäðîö³òè, ùî âèæèëè, áóëè âèÿâëåí³ â ðåã³îíàõ ³øåì³÷íî¿ çàãèáåë³ êë³òèí, ÿê³ ìàëè ó ñâîºìó ñêëàä³ ìàðêåð TUNEL. Âðàõîâóþ÷è ö³ äàí³, òî ìàëîéìîâ³ðíî, ùî çíèæåííÿ GFP(+)-êë³òèí ïðèãí³÷óºòüñÿ àêòèâí³ñòþ ïðîìîòîðà MBP.

Øèðîêèé íåêðîç â ñìóãàñòîìó ò³ë³ (corpus striatum) ³ êîð³ º âèçíà÷àëüíîþ ðèñîþ ñåðöåâèíè ³íôàðêòó â ö³é ìîäåë³ ³øåì³¿, òîìó ö³ëêîì ³ìîâ³ðíî, ùî GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèòè ï³ääàþòüñÿ êë³òèíí³é çàãèáåë³, ùî ïðèçâîäèòü äî âòðàòè àáî äåãðàäàö³¿ GFP. Òóò â÷åí³ ïðàãíóëè âèâ÷èòè îë³ãîäåíäðîöèòè áëèæ÷å äî ìåæ³ ³øåì³çîâàíî¿ çîíè, äå ìîæå áóòè á³ëüøèé ïîòåíö³àë êë³òèí äëÿ â³äíîâëåííÿ. Òîìó ùî âàð³àáåëüí³ñòü â ðîçì³ðàõ ³íôàðêòó º îñíîâíîþ ðèñîþ ö³º¿ åêñïåðèìåíòàëüíî¿ ìîäåë³, äîñë³äíèêè íå ìîãëè âèêëþ÷èòè ìîæëèâ³ñòü òîãî, ùî äåÿê³ êë³òèíè, ïðîàíàë³çîâàí³ â äàíîìó äîñë³äæåíí, çàãèíóëè ñàìå â öåíòðàëüí³é çîí³ (ÿäð³) ³íôàðêòó [50]. (+)-îë³ãîäåäðîöèòè, ùî âèæèëè, õàðàêòåðèçóâàëèñÿ çíèæåííÿì ì³ºë³íîóòâîðþþ÷îãî ïîòåíö³àëó. Ïðè öüîìó áóëè âèÿâëåí³ çíà÷í³ çîíè ôðàãìåíòàö³¿ ì³ºë³íîâèõ ìåìáðàí íà 24- ³ 48-ó ãîäèíè ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿. Æèâ³ GFP(+)-îë³ãîäåäðîöèòè õàðàêòåðèçóâàëèñÿ òàêîæ TUNEL(-)-ïîêàçíèêîì òà íå ìàëè ï³êíîòè÷íèõ ÿäåð. Ö³ ðåçóëüòàòè ïîêàçóþòü, ùî äåãåíåðàö³ÿ ïðîöåñ³â ì³ºë³í³çàö³¿ (ì³ºë³íîãåíåçó) ìîæå ïåðåäóâàòè çàãèáåë³ îë³ãîäåíäðîöèò³â [50]. Öå ïåðåêîíëèâ³ ïåðñïåêòèâè ó ñâ³òë³ äîêàç³â òîãî, ùî íà öåé ïðîöåñ ³íäóêóþòü âèñîê³ êîíöåíòðàö³¿ ãëóòàìàòó. Ïîêàçàíî, ùî çà óìîâ ³øåì³¿ åêñïðåñ³ÿ ñóáîäèíèöü ãëóòàìàòíèõ ðåöåïòîð³â ñïîñòåð³ãàºòüñÿ ñàìå â çîíàõ äåì³ºë³í³çàö³¿ [54].

Çáåðåæåííÿ ìîðôîëîã³¿ ò³ëà êë³òèíè ï³ä ÷àñ ì³åë³íîâî¿ äåãåíåðàö³¿ ïðåäñòàâëÿº ³íòðèãóþ÷ó ìîæëèâ³ñòü òîãî, ùî ðåì³åë³í³çàö³ÿ â³äáóâàºòüñÿ çàâäÿêè ñòðóêòóðíîìó â³äíîâëåííþ ðàí³øå ïîøêîäæåíèõ îëèãîäåíäðîöèò³â. Íà ïåðøèé òèæäåíü ðåïåðôóç³¿ ï³ñëÿ îñåðåäêîâî¿ ³øåì³¿, ñïîñòåð³ãàëîñÿ â³äíîâëåííÿ ³íòàêòíèõ ïðîöåñ³â ì³ºë³í³çàö³¿ ³ ê³ëüêîñò³ GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â â ³øåì³çîâàí³é îáëàñò³ á³ëî¿ ðå÷îâèíè. Ïðîòå, ÿê áóëî çàçíà÷åíî ðàí³øå, ïîðóøåííÿ ì³ºë³íîãåíåçó ñïîñòåð³ãàëîñÿ ÷åðåç 24-48 ãîäèí ï³ñëÿ ³øåì³¿.

Íà äîäàòîê äî â³äíîâëåííÿ ñòðóêòóðè îë³ãîäåíäðîöèò³â ñïîñòåð³ãàëîñÿ ³ â³äíîâëåííÿ GFP(+)-êë³òèí ï³ñëÿ ³øåì³¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçîëèñòîãî ò³ëà (corpus callosum). Ðåïîïóëÿö³³ GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â, â³çóàë³çîâàí³ â öüîìó äîñë³äæåíí³, øâèäøå çà âñå, ïîõîäÿòü â³ä êë³òèí-ðåçèäåíò³â âæå â á³ë³é ðå÷îâèí³, à íå êë³òèí, ùî ì³ãðóþòü â ðàéîíàõ ç ñ³ðîþ ðå÷îâèíîþ.

Âèêîðèñòàííÿ BrdU-ðåºñòðàö³¿ äîçâîëèëî â³äñòåæèòè ðåàêö³þ ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí ïðîòÿãîì îäíîãî òèæíÿ ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿, ùîá âèçíà÷èòè, äèôåðåíö³þþòüñÿ âîíè â GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèòè, ÷è í³. Â÷åí³ çíàéøëè ÷èñëåíí³ BrdU-êë³òèíè â ò³é æå îáëàñò³ ³øåì³÷íîãî óðàæåííÿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, äå áóëè çíàéäåí³ ðåã³îíè çá³ëüøåíèõ ïîïóëÿö³é GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â [50].

Ç áàãàòüîõ GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â ìåíøå 5% áóëè BrdU-ïîçèòèâíèõ. Êð³ì òîãî, ñï³ëüíà ëîêàë³çàö³ÿ ç ìàðêåðîì îë³ãîäåíäðîöèò³â, CC-1, ïîêàçàëà, ùî ò³ëüêè 11% îë³ãîäåíäðîöèò³â, ùî çíàéäåí³ â ³øåì³çîâàí³é çîí³ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ì³÷åí³ BrdU. Âðàõîâóþ÷è ö³ äàí³, òî ìàëîéìîâ³ðíî, ùî ìîëîä³ ïðîë³ôåðóþ÷³ êë³òèíè â³äïîâ³äàþòü ïîâíîþ ì³ðîþ çà â³äíîâëåííÿ çð³ëèõ îë³ãîäåíäðîöèò³â. Ìîæëèâî, ùî äàí³ ïðîôåñîðà ÌàéÀéâåð íåäîîö³íþþòü ê³ëüê³ñòü GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â, îòðèìàíèõ ç ïîïóëÿö³é ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí. Òèì íå ìåíø, ÑÑ-1(+)-îë³ãîäåíäðîö³òè BrdU áóëî âèÿâëåíî ïðîòÿãîì îäíîãî òèæíÿ ï³ñëÿ òðàâìè ñïèííîãî ìîçêó ç âèêîðèñòàííÿì àíàëîã³÷íîãî ðåæèìó äîçóâàííÿ. Íàâ³òü îäíîãî ³ìïóëüñó BrdU, âðàõîâóþ÷è 24 ãîäèí ï³ñëÿ òðàâìàòèçàö³¿ ñïèííîãî ìîçêó, áóëî äîñòàòíüî, ùîá â³äñòåæóâàòè íîâîñòâîðåí³ îë³ãîäåíäðîöèòè ÷åðåç òèæäåíü [50, 53].

Â äàíèé ÷àñ øèðîêî âèçíàºòüñÿ, ùî äîðîñë³ OPCs íåñóòü â³äïîâ³äàëüí³ñòü çà ðåì³ºë³í³çàö³þ àêñîí³â ï³ñëÿ ³øåì³÷íîãî óøêîäæåííÿ. Ó ìîäåëÿõ äåì³ºë³í³çàö³¿ áóëî äîáðå ïîêàçàíî, ùî OPCs ðåàãóþòü íà âòðàòó îë³ãîäåíäðîöèò³â ïðîë³ôåðàö³ºþ ³ äèôåðåíö³àö³ºþ â ì³º³ëíîóòâîðþþ÷³ îëèãîäåíäðîöèòè. Íàïðèêëàä, â ñïèííîìîçêîâèõ ìîäåëÿõ êîíòóç³¿ âòðàòà îë³ãîäåíäðîöèò³â ñïîñòåð³ãàëàñÿ îäíî÷àñíî ç ï³äâèùåííÿì åêñïðåñ³¿ NG2 ³ ïðîë³ôåðàö³¿ êë³òèí â ðàíí³ òåðì³íè ï³ñëÿ òðàâìè, ³ éøëà çà ðàõóíîê çá³ëüøåííÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â ïðîòÿãîì äåê³ëüêîõ òèæí³â ï³ñëÿ òðàâìè. Ó öèõ äîñë³äæåííÿõ, çàì³íà îë³ãîäåíäðîöèò³â ÷³òêî ïðîñòåæóâàëàñÿ â ñ³ðèõ ³ á³ëèõ îáëàñòÿõ ìîçêó, ùî ìåæóþòü ç ³øåì³çîâàíîþ ä³ëÿíêîþ, ³ áóëà ïîâ'ÿçàíà ç ôóíêö³îíàëüíèì â³äíîâëåííÿì. Êð³ì òîãî, â ìîäåë³ äåì³ºë³í³çàö³¿, ðåòðîâ³ðóñí³ ìàðêóâàííÿ åíäîãåííî ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí ïîêàçàëè, ùî NG2 (+)-ïîïåðåäíèêè ñïðèÿëè ðåì³ºë³í³çàö³¿. Ìàëî óâàãè ïðèä³ëÿëîñÿ â³äïîâ³ä³ NG2(+)-êë³òèí-ïîïåðåäíèê³â ³ çàì³í³ íèìè îë³ãîäåíäðîöèò³â ï³ñëÿ ³øåì³÷íîãî óøêîäæåííÿ â ìîçêó äîðîñëîãî îðãàí³çìó, à ³ñíóþ÷³ äîñë³äæåííÿ áóëè â îñíîâíîìó îáìåæåí³ ðîçãëÿäîì êë³òèííèõ çì³í â ñ³ð³é ðå÷îâèí³, äå ì³ºë³í³çàö³ÿ º ì³í³ìàëüíîþ ïîð³âíÿíî ç á³ëîþ ðå÷îâèíîþ. Òèì íå ìåíøå, ö³ äîñë³äæåííÿ ïîêàçàëè, ùî çàëåæí³ñòü ÷àñîâîãî çá³ëüøåííÿ NG2-³ìóíîðåàêòèâíîñò³ çá³ãàºòüñÿ ç â³äíîâëåííÿì îë³ãîäåíäðîöèò³â ³ ì³ºë³íó â ïðèëåãëèõ äî ³øåì³¿ çîíàõ ìîçêó íà 1-2 òèæí³ ðåïåðôóç³¿. Ó ÿäð³ ³øåì³¿, îäíàê, ñïîñòåð³ãàëàñÿ óïîâ³ëüíåíà âòðàòà NG2 + OPCs, îë³ãîäåíäðîöèò³â ³ ì³ºë³íó [50].

Äîñë³äíèêè âèÿâèëè çá³ëüøåííÿ NG2-³ìóíîðåàêòèâíîñò³ âñ³º¿ ³øåì³çîâàíî¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ÿêå çáåð³ãàëîñÿ íà 1 òèæäåíü ðåïåðôóç³¿. Â 48 ãîäèí ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿, NG2(+)-êë³òèíè âèÿâëÿëèñÿ ã³ïåðòðîô³÷íèìè, ç âèñîêèì ñòóïåíåì ì³òîòè÷íî¿ àêòèâíîñò³, îäíàê çì³íåíîþ ìîðôîëîã³ºþ. ×åðåç 1 òèæäåíü ï³ñëÿ ðåïåðôóç³¿, NG2 êë³òèíè â³äíîâëþâàëè íîðìàëüíó ìîðôîëîã³þ òà ³íäóêóâàëè â³äíîâëåííÿ GFP(+)-îë³ãîäåíäðîöèò³â. Âðàõîâóþ÷è ö³ äàí³, ö³ëêîì ³ìîâ³ðíî, ùî á³ëüø³ñòü â³äíîâëåíèõ GFP(+)-êë³òèí, ðîçãëÿíóòèõ ó äàíîìó äîñë³äæåíí³, áóëè îòðèìàí³ íå â³ä OPCs, ÿê³ áóëè ³íô³êîâàí³ LV-MBP-EGFP [50].

Ó ìîäåëÿõ òðàâìè ñïèííîãî ìîçêó ³ äåì³ºë³í³çàö³¿, äæåðåëà çàì³íè êë³òèí ³ âèçíà÷àëüíèõ ÷èííèê³â ïðîë³ôåðàö³¿ ³ äèôåðåíö³þâàííÿ ìîæóòü â³äð³çíÿòèñÿ â³ä àíàëîã³÷íèõ ó á³ë³é ðå÷îâèí³ ãîëîâíîãî ìîçêó. Íàïðèêëàä, â ãîëîâíîìó ìîçêó ñóáâåíòðèêóëÿðíà çîíà (SVZ) º ëîêàëüíèì äæåðåëîì àêòèâíî ïðîë³ôåðóþ÷èõ êë³òèí íåðâîâî¿ ñèòåìè. [55, 56]

Íåðâîâ³ ñòîâáóðîâ³ êë³òèíè â SVZ ðåàãóþòü íà ³øåì³÷íå ïîøêîäæåííÿ çà ðàõóíîê çá³ëüøåííÿ øâèäêîñò³ ïðîë³ôåðàö³¿ ³ çìåíøåííÿ äîâæèíè êë³òèííîãî öèêëó. Êð³ì òîãî, ÌàéÀéâåð âèÿâèëà çá³ëüøåííÿ ÷èñëà BrdU-êë³òèí â SVZ â ìîçêó ³íòàêòíèõ òâàðèí, ó ïîð³âíÿíí³ ç Sham-êîíòðîëüíèìè òâàðèíàìè. Îñê³ëüêè ³ñíóº áàãàòî äîêàç³â òîãî, ùî êë³òèíè ñóáâåíòðèêóëÿðíî¿ çîíè ñïðèÿþòü íåéðîãåíåçó â ïðèëåãëèõ äî ³øåì³¿ îáëàñòÿõ êîðè øëÿõîì ì³ãðàö³¿ ÷åðåç ìîçîëèñòå ò³ëî, ö³ëêîì ìîæëèâî, ùî äåÿê³ ç BrdU-êë³òèí, ÿê³ â÷åí³ çíàéøëè â ³øåì³çîâàí³é çîí³ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, áóëè íåéðîãåííèìè [56].

Êë³òèíè ì³êðîãë³¿ òàêîæ çíàéäåí³ ó ìåæàõ ö³º¿ çîíè òà ñìóãàñòîìó ò³ë³ ³ ìîæå ãðàòè äîïîì³æíó ðîëü â íåéðîãåíåç³. Õî÷à êîìàíäà ÌàêÀéâåð íåóâàæíî âèâ÷èëà ïîøèðåííÿ ì³êðîãë³¿ ïðè ³øåì³÷íîìó óðàæåíí³ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ïðîòå ó äîñë³äíèê³â ñïîñòåð³ãàëîñÿ çá³ëüøåííÿ ³ìóíîðåàêòèâíîñò³ äëÿ ìàðêåðó ì³êðîãë³¿, Iba-1. ªìí³ñòü SVZ-êë³òèí, îòðèìàíèõ äëÿ ãåíåðàö³¿ îë³ãîäåíäðîöèò³â, ïðîäåìîíñòðîâàíà â äåì³ºë³í³çóþ÷èõ óðàæåííÿõ ìîçîëèñòîãî ò³ëà [55].

Â³äíîâëåííÿ ôóíêö³¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè çàçâè÷àé â³äáóâàºòüñÿ ó âèïàäêàõ ç ëþäñüêèì ³íñóëüòîì, à â òâàðèííèõ ìîäåëÿõ ³íñóëüòó â³í ïîâ'ÿçàíèé ç ïðîðîñòàííÿì àêñîí³â. Öå áóäå äóæå êîðèñíî ïðè ç'ÿñóâàíí³ åíäîãåííèõ øëÿõ³â, ùî âåäóòü äî â³äíîâëåííÿ îë³ãîäåíäðîöèò³â ï³ñëÿ ³øåì³÷íî¿ äåì³ºë³í³çàö³¿, òàê ÿê ö³ ìåõàí³çìè ìîæóòü òàêîæ ñïðèÿòè â³äíîâëåííþ ôóíêö³é á³ëî¿ ðå÷îâèíè ï³ñëÿ ³íñóëüòó [50].

Êîìàíäà ÌàêÀéâåð òà ³íø³ äîñë³äíèêè íàâîäÿòü äîêàçè, ùî ï³äòâåðäæóþòü çäàòí³ñòü äî ðåãåíåðàö³¿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè, ÿêå çàëåæèòü â³ä ê³ëüêîñò³ â³äíîâëåíèõ êë³òèí ³ çáåðåæåííÿ ïðîöåñ³â ì³ºë³íîãåíåçó. Ëåíò³â³ðóñí³ âåêòîðè íå ò³ëüêè ï³äâèùóþòü â³çóàë³çàö³þ ìîðôîëîã³÷íèõ çì³í îë³ãîäåíäðîöèò³â ó â³äïîâ³äü íà ïîøêîäæåííÿ, à é çàáåçïå÷óþòü åôåêòèâíèé ìåòîä äëÿ îö³íêè ïîòåíö³éíèõ çàõèñíèõ åôåêò³â íîâî¿ òðàíñãåííî¿ åêñïðåñ³¿. Öå ìîæå áóòè êîðèñíèì ï³äõîäîì äëÿ ä³àãíîñòèêè áàãàòüîõ çàõâîðþâàíü, ïðè ÿêèõ àêòèâàö³ÿ ïðîöåñ³â ðåì³ºë³í³çàö³¿ óøêîäæåíèõ ï³ñëÿ òðàâìè ä³ëÿíîê ìîçêó º òåðàïåâòè÷íîþ ìåòîþ.

ìîçîê ì³ºë³í ³øåì³ÿ îë³ãîäåíäðîöèò

Âèñíîâêè

Íà îñíîâ³ ðîçãëÿíóòîãî ó ðîáîò³ ë³òåðàòóðíîãî îãëÿäó ìîæíà çðîáèòè íàñòóïí³ âèñíîâêè:

) Ì³ºë³íîâ³ ìåìáðàíè - îáîâ'ÿçêîâà ñêëàäîâà íåðâîâî¿ òêàíèíè, êëþ÷îâîþ ôóíêö³ºþ ÿêèõ º ³íòåãðàö³ÿ ïåðåäà÷³ íåðâîâîãî çáóäæåííÿ. Îáì³í á³ëêîâî-ë³ï³äíèõ êîìïîíåíò³â ì³ºë³íó ïîñò³éíî çì³íþºòüñÿ ïðîòÿãîì îíòîãåíåçó.

) Ñòðóêòóðà ì³ºë³íîâî¿ îáîëîíêè ìîæå ïîðóøóâàòèñÿ çà óìîâ ð³çíèõ ïàòîëîã³÷íèõ ñòàí³â íåðâîâî¿ ñèñòåìè àáî âñüîãî îðãàí³çìó â ö³ëîìó. Ïðè ðóéíóâàíí³ ì³ºë³íîâî¿ îáîëîíêè â³äáóâàºòüñÿ íàêîïè÷åííÿ ó òêàíèíàõ ìîçêó îñíîâíîãî á³ëêà ì³ºë³íó (ÎÁÌ). Ì³æ êîíöåíòðàö³ºþ ÎÁÌ ³ ñòóïåíåì äåñòðóêö³¿ (äåçàãðåãàö³¿) ì³ºë³íó ³ñíóº ïðÿìà çàëåæí³ñòü.

4) Çà óìîâ ³øåì³÷íîãî óðàæåííÿ á³ëî¿ ðå÷îâèíè ìîçêó ñïîñòåð³ãàþºòüñÿ ñóòòºâ³ çì³íè âëàñòèâîñòåé ì³ºë³íîâî¿ îáîëîíêè. HIF-1α ó âèñîêèõ êîíöåíòðàö³ÿõ ìîæå áëîêóâàòè æèòòºä³ÿëüí³ñòü îë³ãîäåíäðîãë³¿, ùî, ó ñâîþ ÷åðãó, ïðèïèíÿº ì³ºë³íîãåíåç. Ñïåöèô³÷í³ ïåïòèäàçè òà ñô³íãîì³ºë³íàçè â öèõ óìîâàõ ðóéíóþòü ì³ºë³íîâèé êàðêàñ, òèì ñàìèì ïîðóøóþ÷è ïðîâåäåííÿ íåðâîâîãî ³ìïóëüñó.

) Äåÿê³ íåéðîòðîïí³ ïðåïàðàòè (åíöåôàáîë, ï³êðîçèä, α-êåòîãëóòàðàò òîùî) ïîçèòèâíî âïëèâàþòü íà â³äíîâëåííÿ îë³ãîäåíäðîãë³¿, ìîäóëþþ÷è ì³ºë³íîãåíåç (ì³ºë³í³çàö³þ).

) Âèêîðèñòàííÿ â³ðóñíèõ âåêòîð³â, çîêðåìà, ëåíò³â³ðóñíèõ ðåêîìá³íàíò³â, äîçâîëÿº ï³äâèùèòè â³çóàë³çàö³þ ìîðôîëîã³÷íèõ çì³í îë³ãîäåíäðîöèò³â ó â³äïîâ³äü íà ³øåì³÷íå óøêîäæåííÿ, ³ çàáåçïå÷èòè åôåêòèâíèé ìåòîä äëÿ ä³àãíîñòèêè íåéðîäåãåíåðàòèâíèõ çàõâîðþâàíü íåðâîâî¿ ñèñòåìè, íàïðèêëàä, ³øåì³÷íîãî ³íñóëüòó.

Ñïèñîê á³áë³îãðàô³÷íèõ ïîñèëàíü

1. Virchow, R. Über das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben / R. Virchow // Virchows Arch. Pathol. Anat. - ¹ 6. - Ð. 562-572.

2. Îñíîâíîé áåëîê ìèåëèíà. Ñòðîåíèå, ñâîéñòâà, ôóíêöèè, ðîëü â äèàãíîñòèêå äåìèåëèíèçèðóþùèõ çàáîëåâàíèé / Â.Ï. ×åõîíèí, Î.È. Ãóðèíà, Ò. Á. Äìèòðèåâà è äð. // Âîïðîñû ìåäèöèíñêîé õèìèè. - 2000. - N 6. - Ñ. 549-563.

3. Boggs, J.M. Myelin basic protein: a multifunctional protein / J.M. Boggs // Cell Mol. Life Sci.- 2006. - Vol. 63. - N 17. - Ð. 1945-1961.

. Arroyo, E.J. On the molecular architecture of myelinated fibers / E.J. Arroyo, S. S. Scherer // Histochem. Cell Biol. - 2000. - Vol. 113. - N 1. - Ð. 1-18.

. Baumann, N. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system / N. Baumann, D. Pham-Dinh // Physiol Rev.- 2001. - Vol. 81. - N 2. - Ð. 871-927.

. Myelin basic protein-diverse conformational states of an intrinsically unstructured protein and its roles in myelin assembly and multiple sclerosis / G. Harauz, N. Ishiyama, C.M. Hill [et al.] // Micron. - 2004. - Vol. 35. - N 7. - Ð. 503-542.

. Givogri, M.I. New insights on the biology of myelin basic protein gene: the neural-immune connection / M.I. Givogri, E.R. Bongarzone, A.T. Campagnoni // J. Neurosci. Res.- 2000. - Vol. 59. - N 2. - Ð. 153-159.

8. Õàðàêòåðèñòèêà ãåí³â ç³ çíèæåíîþ åêñïðåñ³ºþ â ãë³îìàõ ëþäèíè - ïîòåíö³éíèõ ïóõëèíîñóïðåñîðíèõ ãåí³â / Â. Â. Äìèòðåíêî, Î. ². Áîéêî, Ê. Î. Øîñòàê òà ³í. // Á³îïîë³ìåðè ³ êë³òèíà. - 2007. - 23, ¹ 4. - Ñ. 347-362.

. Protein tyrosine phosphatase receptor type z negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination / Ê. Kuboyama, À. Fujikawa, Ì. Masumura [et al.] // PLoS One.- 2012. - Vol. 7. - N 11. - Ð. 1-11.

10. Wunderlich, M.T. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, C.W. Wallesch, M. Goertler // J. Neurol. Sci. - 2004. - Vol. 227. - N 1. - Ð. 49-53.

. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K.J. Lamers, P. Vos, Ì. Ì. Verbeek [et al.] // Brain Res. Bull. - 2003. - Vol. 61. - N 3. - Ð. 261-264.

. Bedell, M.A. Good genes in bad neighbourhoods / M.A. Bedell, N.A. Jenkins, N.G. Copeland // Nat. Genet. - 1996. - Vol. 12. - N 3. - Ð. 229-232.

. Cerebral white matter injury and damage to myelin sheath following whole-brain ischemia / Y. Chen, Q. Yi, G. Liu [et al.] // Brain Res.- 2013. - N 1495. - Ð. 11-17.

14. Planas A.M. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073799?dopt=Abstract>/ A.M. Planas, R. Gorina, A. Chamorro //Biochem. Soc. Trans. - 2006.- ¹34.- Ð.1267-1270.

15. Ãóñåâ Ë.È. Êâàíòîâàÿ òåðàïèÿ â êàðäèîëîãèè è àíãèîëîãèè. Ìåòîäè÷åñêîå ïîñîáèå äëÿ âðà÷åé [Òåêñò] / Ë.È. Ãóñåâ, Ò.Þ. Áàðñêîâà. - Ì.: ÇÀÎ «ÌÈËÒÀ-ÏÊÏ ÃÈÒ», 2006. - Ðóñ. - 31ñ.

16. Ãóñåâ Å.È. Êëèíè÷åñêèå ðåêîìåíäàöèè. Íåâðîëîãèÿ è íåéðîõèðóðãèÿ [Òåêñò] / Å.È. Ãóñåâ, À.Í. Êîíîâàëîâ, À.Á. Ãåõò. - Ì.: ÃÝÎÒÀÐ-Ìåäèà, 2007. - 510 ñ.

17. Ðóìÿíöåâà Ñ.À. Ýíöåôàáîë â òåðàïèè áîëüíûõ ñ ýíöåôàëîïàòèÿìè ðàçëè÷íîãî ãåíåçà. ²íòåðíåò-ðåñóðñ: http://www.rmj.ru <http://www.rmj.ru/>/.

18. Cerebral ischemia or intrauterine inflammation promotes differentiation of oligodendroglial precursors in preterm ovine fetuses: possible cellular basis for white matter injury / R. Kitanishi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kitanishi%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25504018>, Ò. Matsuda <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsuda%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25504018>, S. Watanabe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Watanabe%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25504018>[et al.] // Tohoku J. Exp. Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504018>. - 2014. - Vol. 234. - ¹ 4. - Ð. 299-307.

19. Fern, R.F <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fern%20RF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25043122>. White matter injury: Ischemic and nonischemic / R.F. Fern, Ñ. Matute, Ð.Ê. Stys <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stys%20PK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25043122> // Glia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043122>. - 2014. - Vol. 62. - ¹ 11. - Ð. 1780-1789.

20. MicroRNAs participate in the murine oligodendroglial response to perinatal hypoxia-ischemia / D. Birch, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birch%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25003912>Â.Ñ. Britt, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Britt%20BC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25003912>S.C. Dukes <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dukes%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=25003912>[et al.] // Pediatr. Res. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003912> - 2014. - Vol. 76. - ¹ 4. - Ð. 334-340.

21. Oligodendrocyte pathophysiology and treatment strategies in cerebralischemia / G. Mifsud, Ñ. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mifsud%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24703424>Zammit <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zammit%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24703424>,R. Muscat <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muscat%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24703424>[et al.] // CNS Neurosci Ther. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703424> - 2014. - Vol. 20. - ¹ 7. - Ð. 603-612.

22. Neuroprotective effects of neuregulin-1 ß on oligodendrocyte type 2 astrocyte progenitors following oxygen and glucose deprivation / Z. Linying, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Linying%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24529326>W. Wei, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wei%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24529326>- W. Minxia <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Minxia%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=24529326>[et al.] // Pediatr. Neurol <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529326>. - 2014. - Vol. 50. - ¹ 4. - Ð. 357-362.

23. Oligodendrocytedegenerationandrecoveryafterfocalcerebral ischemia / S.R. McIver, M. Muccigrosso, E.R. Gonzales [et al.] // Neuroscience. - 2010. - Vol. 169. - ¹ 3. - Ð. 1364-1375.

Ðàçìåùåíî íà Allbest.ru