

©Л. М. Яременко¹, О. М. Гарбовий², С. Є. Шепелєв¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ¹
Національний інститут раку, відділ патологічної анатомії, м. Київ²**ЕКСПРЕСІЯ БІЛКА S-100 У КОРІ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ІШЕМІЇ ЗА УМОВ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ МОЗКОВИМ АНТИГЕНОМ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЇ**

Резюме. Ішемія супроводжується дифузним ушкодженням структурних елементів головного мозку: нейронами, гліями та міжклітинними контактами. Одним із маркерів, що демонструє гліальні функціональні процеси в нервовій системі, є білок S-100.

Мета дослідження – вивчити зміни експресії S-100-протеїну в сенсомоторній корі головного мозку щурів в умовах індукції порушень кровопостачання у басейні лівої сонної артерії на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та при дії імуномодулятора “Імунофан”.

Матеріали і методи. При моделюванні транзиторної ішемії на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції імунофаном було проведено експеримент на 185 білих статевозрілих щурах-самцях масою 260–290 г. Було застосовано гістологічні, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний методи дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені спостереження показали, що сенсibilізація мозковим антигеном викликає у сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та незначне зменшення експресії S-100 у нейропілі, яка практично відновлюється через 22 дні. Разом з тим, відбувається збільшення цього протеїну в частині гліоцитів. Дисциркуляторні зміни, що виникали у групах тварин при ПОс та ПСАС призводили до незначного зростання експресії S-100 у корі мозку, рівень якої достовірно не відрізнявся від контрольних значень. Невидлячись на те, що сенсibilізація мозковим антигеном призводить до зниження експресії S-100, відбувається посилення нейродегенеративних та деструктивних змін у корі мозку та потенціювання експресії S-100 при емболії мікросудин мозку на її фоні. Посилення експресії S-100 можна розглядати як системне, оскільки воно спостерігається як з боку ураження, так і з контрлатерального боку, хоч і меншою мірою. Застосування імунофану при МЕАС призводить до менш значного зростання експресії S-100 та активації астроцитів у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в сенсомоторній корі. Причому цей ефект, хоча і менш виразний, спостерігається і з контрлатерального боку. Враховуючи, що відмінності у експресії S-100 при МЕАС стають достовірними з 22 (10) доби після початку досліджу, можна припустити, що це пов'язане перш за все з модуляцією імунної відповіді, у тому числі активації системи Т-регуляторних клітин, що виступає в якості одного з нейропротекторних факторів, які активуються після ішемії.

Висновки. Сенсibilізація мозковим антигеном викликає у сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та незначне зменшення експресії S-100 у нейропілі та її збільшення у частині гліоцитів. Сенсibilізація мозковим антигеном призводить до потенціювання зростання експресії S-100 у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в корі мозку. Імунофан достовірно зменшує вираження нейродегенеративних змін та зменшує ріст експресії S-100, спричинених ішемічною атакою як порушенням кровообігу в корі мозку, так і сенсibilізацією.

Ключові слова: ішемія мозку; білок S-100-протеїн; сенсibilізація; імуномодуляція.

ВСТУП Ішемічне ушкодження головного мозку супроводжується вторинними або віддаленими структурними, функціональними та молекулярними змінами [1, 2]. Гіпоксія ініціює процеси, що призводять до підвищення проникності клітинних мембран, загибель нейронів та гліальних клітин унаслідок некрозу або апоптозу, порушення цілості гематоенцефалічного бар'єра та виділення в кров мозкових антигенів, що стимулюють імунну систему на продукцію аутомозкових антитіл [3]. Оскільки мозок є забар'єрним органом, то порушення гематоенцефалічного бар'єра додає фактор імунної агресії до патогенезу його судинних уражень [4, 5]. З цих позицій, привертає до себе увагу синтетичне похідне тимопоетину “Імунофан” (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін), що проявляє імунорегуляторні та детоксикаційні властивості, блокує вільнорадикальні процеси пероксидного окиснення ліпідів [6].

Одним із посередників у глія-нейрональних і глія-гліальних взаємовідносинах є білок S-100, що продукується гліальними клітинами [7–9] та бере участь у різних процесах: клітинному рості, проліферації і диференціації клітин, їх рухомості та секреторних процесах [10], регуляції клітинного циклу, захисту від ушкодження клітин кисневими радикалами, у побудові клітинних мембран та цитоскелета, транскрипції [11], інгібує у фізіологічних процесах апоптоз [12, 13], активує астроцити при ушкодженні головного мозку і нейродегенеративних захворюваннях [14].

Метою дослідження було вивчити рівні експресії S-100-протеїну в сенсомоторній корі головного мозку щурів в умовах індукції порушень кровопостачання в басейні лівої сонної артерії на тлі попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та при дії імуномодулятора “Імунофан”.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 185 статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар масою 260–290 г, яких утримували у виварії на стандартному раціоні по 5 тварини у клітці з вільним доступом до харчування та води і постійним світло-затемненим режимом згідно з Принципами догляду за лабораторними тваринами. Досліди проводили відповідно до положень міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, викладених в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publ. No. 93 23, revised 1985). У роботі використали самців, для виключення впливу коливаних рівнів естрогенів на перебіг ішемічного ушкодження головного мозку [15]. Тварин поділили 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 білка 0,33–0,5 мг/мл за Лоурі), який отримали за загальноприйнятною методикою. Щурам підшкірно вводили: в 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=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) виконували 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=35) та МЕАс+і (МЕАс+імунофан; n=35) 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% CaCl₂, 10 г твіну та 0,9% NaCl до загального об'єму 100 мл [16], після чого на артерію накладали лігатуру. Щури МЕАс+і отримували підшкірно по 0,5 мкг імунофану (НВП "Бионнок", Росія) на 1–10, 21–23, 30–32 та 50–51 дні експерименту. Тваринам груп ПОс, ПСАС та МЕАс підшкірно вводили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання виконали 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 тваринам тіопенталу натрію (200 мг/кг). Упродовж 1 хв проводили розтин черепа, виймали мозок, який фронтально розрізали на три частини, і середню поміщали у 10 % забуферений формалін (рН 7,4; 4 °С) на 24 год. Матеріал ущільнювали в парафін і виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювали азур II-еозином.

Мозок для досліджень забирали через 1; 3; 10; 30 і 90 діб після оперативного втручання після введення тваринам тіопенталу натрію (200 мг/кг). Упродовж 1 хв проводили розтин черепа, виймали мозок, який фронтально розрізали на три частини і середню поміщали у 10 % забуферений формалін (рН 7,4; 4 °С) на 24 год. Матеріал ущільнювали в парафін і виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювалися азур II-еозином.

Імуногістохімічну реакцію для виявлення S-100 проводили відповідно до протоколу виробника з первинним антитілом проти білка S-100 (Polyclonal Rabbit Anti-S100 (Dako, Denmark)). Для візуалізації продуктів реакції використовували систему детекції EnVision™ FLEX, (Dako, Denmark). Кожний другий зріз додатково забарвлювали гематоксиліном Gill. У якості позитивного контролю використано зразки мозку щурів із визначеною позитивною реактивністю, а для негативного контролю проводили процедуру без застосування первинних антитіл.

Гістологічні препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX51, цифрової камери Olympus C3040ZOOM, комп'ютера із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. за стандартизованих умов. На 7 мікрофото (x400, 1280x960 пікселів RGB) в 35 пірамідних нейронах денсіметрично визначали інтенсивність експресії S-100 за допомогою системи аналізу зображення ImageJ 1.46, вимірюючи оптичну щільність симетричних ділянок гангліонарного шару кори великих півкуль (лівої та правої). Отримані дані обробляли стандартними статистичними методами з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, помилки середнього, довірчих інтервалів. Для оцінки вірогідності відмінностей середніх значень експресії S-100 між група-

ми, а також між ураженою та контралатеральною півкулями мозку використовували t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В умовно інтактних щурів контрольної групи (К) сенсомоторна кора мала типову будову. Експресія S-100 виявлялася в нейропілі у вигляді дифузно розташованих гранул неправильної форми, розмір яких рідко перевищував 1 мкм. Частина її гліоцитів виявляла помірну або високу експресію S-100 у колоядерних ділянках. У частини з цих клітин можна було розрізнити нечисленні забарвлені відростки, що помірно галузяться. У цитоплазмі нейроцитів, як правило, була слабка. Також виражена експресія цього протеїну була в гліальних периваскулярних мембранах.

У тварин групи Кс через 12; 15; і 22 діб після сенсibilізації у сенсомоторній корі виявлявся помірний периваскулярний набряк. Часто спостерігалася деформація контурів нейронів. Зазвичай, такі клітини мали глибоку гіперконденсовану хроматофільну субстанцію, іноді з явищами осередкового хроматолізу. Виявлялися поодинокі, а іноді й групи, дегенеруючих гіперхромних та, зрідка, некритично змінених нейронів. Розповсюдженими були явища дегенерації з дуже дрібними (пилоподібними) порожнинами, які місцями переходили у більш виразні. З часом виразність дегенеративних явищ зменшувалася. Але разом з тим, у корі мозку зростала кількість гліоцитів, що наприкінці спостережень (102 доба після сенсibilізації) могли утворювати невеличкі скупчення. Сенсibilізація приводила до незначного зниження рівня експресії S-100, який через 22 доби повертався до рівня притаманного К (рис). Експресія S-100 у правій та лівій півкулях в цих особин статистично достовірно не відрізнялася.

При ПОс та ПСАС у сенсомоторній корі як з боку ураження, так і з контралатерального боку, порівняно з Кс, спостерігалася незначне зростання експресії S-100 через 1–3=10 діб після оперативного втручання (рис.).

У сенсомоторній корі при МЕАс спостерігалися розповсюджені дегенеративні зміни. Вони були більш вираженими, ніж ті зміни при МЕА, що ми описали раніше, яким не передувала сенсibilізація [17]. Судинні реакції у вигляді розширення та переповнення мікросудин кров'ю, переважували набряки спостерігалися до 10 доби після відтворення мікроемболії, а потім зникали. Розповсюдженими були явища дрібнокомірчастої дегенерації, які місцями переходили в комірчки більших розмірів. Іноді виявлялися осередки інфарктів. Часто, особливо через 1 і 3 доби після ішемічної атаки, були нейрони дегенеративно та некритично змінені. Експресія S-100 за цих умов у цілому виявлялася дещо підвищеною вже через добу після емболії (рис.), хоча при цьому були іноді невеличкі ділянки, де вона була відсутня. У подальшому вона наростала до 30 доби і практично на цьому рівні виявлялася через 102 (90) діб досліджу. Крім підвищення експресії S-100 у нейропілі, вона зростала і в тілах частини гліоцитів, які ставали добре помітними. У стінках псевдокісти, що сформувалася через 10 днів після емболії, експресія S-100 була значно меншою ніж у прилеглих ділянках. У віддалені строки (через 30 і 90 діб) на фоні загального зростання експресії S-100 виявлялися поодинокі невеличкі островці, де вона була різко знижена. Спостерігалася в цей же час посилення мічення окремих периваскулярних мембран. У контралатеральній півкулі спостерігалася з перших днів відтворення МЕА помірна зростання експресії S-100, яка з 22 (10) доби виявляла тенденцію до зниження.

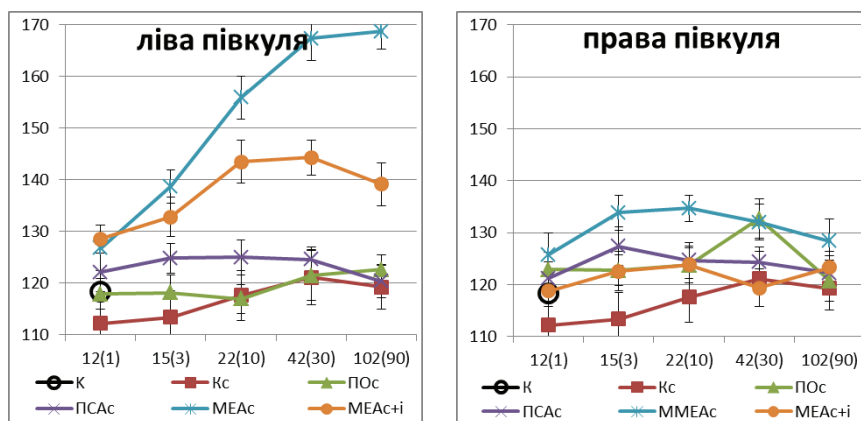


Рис. Експресія S-100-протеїну в сенсомоторній корі великих півкуль при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунорекція виниклих змін (питома оптична щільність, умовні одиниці/мкм²): К – контроль, умовно інтактні; Кс – контроль, сенсibilізовані; ПОс – псевдооперовані, сенсibilізовані; ПСАс – перев'язка сонної артерії, сенсibilізовані; МЕАс – мікроемболізація басейну сонної артерії, сенсibilізовані; МЕАс+і – тварини з МЕАс, які отримували імунофан.

За умов дії імунофану, як і при МЕАс, відбувається поступове зростання експресії S-100, але в меншій міру та на 22 (10) добу дослідження вона стає достовірно нижчою. Фактично на цьому рівні вона залишається на 42 (30) добу дослідження, після чого виявляє тенденцію до зменшення. На цьому фоні спостерігається більше виражене, ніж у нейропілі, підвищення ресії S-100 в частині гліальних елементів, хоча і менше за те, що спостерігалось при МЕАс. Завдяки цьому часто ставали добре розпізнаними не тільки їхні тіла, але й відростки. У правій півкулі за цих умов також спостерігається незначне зростання експресії S-100 до 15 (3) доби дослідження, після чого повільно знижувалася. Але при цьому вона була достовірно меншою, ніж при МЕА та достовірно вищою, ніж у Кс.

Таким чином, проведені спостереження показали, що сенсibilізація мозковим антигеном [16] викликає у сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та незначне зменшення експресії S-100 у нейропілі, яка практично відновлюється через 22 дні. Разом з тим, відбувається збільшення цього протеїну в частині гліоцитів. Дисциркуляторні зміни, що виникали при ПО та ПСА, призводили до незначного зростання експресії S-100 у корі мозку, рівень якої достовірно не відрізнявся від контрольних значень.

Недивлячись на те, що сенсibilізація мозковим антигеном призводить до зниження експресії S-100, відбувається посиленням нейродегенеративних та деструктивних змін у корі мозку та потенціювання експресії S-100

при емболії мікросудин мозку на її фоні [17]. Причому, це посилення експресії S-100 можна розглядати як системне, оскільки воно спостерігається як з боку ураження, так і з контрлатерального боку, хоч і меншою мірою.

Застосування імунофану при МЕАс призводить до менш значного зростання експресії S-100 та активації астроцитів у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в сенсомоторній корі. Причому цей ефект, хоча і менш виражений, спостерігається і з контрлатерального боку. Враховуючи, що відмінності в експресії S-100 при МЕАс стають достовірними з 22 (10) доби після початку дослідження, можна припустити, що це пов'язане перш за все з модуляцією імунної відповіді, у тому числі активації системи Т-регуляторних клітин [4, 6], що виступає в якості одного з нейропротекторних факторів, що активуються після ішемії [5, 18].

ВИСНОВКИ Сенсibilізація мозковим антигеном спричиняє у сенсомоторній корі нейродегенеративні зміни та незначне зменшення експресії S-100 у нейропілі та її зростання у частині гліоцитів.

Сенсibilізація мозковим антигеном призводить до потенціювання зростання експресії S-100 у відповідь на транзиторне порушення кровообігу в корі мозку.

Імунофан достовірно зменшує вираження нейродегенеративних змін та зменшує ріст експресії S-100, спричинених ішемічною атакою як порушенням кровообігу в корі мозку, так і сенсibilізацією.

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 // Укр. вісник психоневрології. – 2014 – Т. 22, вип. 2, № 79. – С. 16–18.
2. Biochemical changes in the injured brain / Seelora Sahu, Deb Sanjay Nag, Amlan Swain, Devi Prasad Samadd // World J. Biol. Chem. – 2017. – Vol. 26, No. 8 (1). – P. 21–31.
3. Biomarkers of cerebral microembolic signals / Ruihua Yin, Aijun Ma, Xudong Pan, Shaonan Yang // Clinica Chimica Acta. – Vol. 475. – P. 164–168.
4. Яременко Л. М. Стан титрів аутоантитіл до тканинних антигенів головного мозку та циркулюючих імунних комплексів при моделюванні порушень кровопостачання головного мозку різного ступеня

важкості та його корекція / Л. М. Яременко, О. М. Грабовий // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2–3. – С. 55–59.

5. Liesz A. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz, E. Suri-Payer, C. Veltkamp // Nature Medicine. – 2009. – Vol. 15. – P. 192.

6. Караулов А. В. Молекулярно-біологічне обґрунтування застосування імунофану в клінічній практиці / А. В. Караулов // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 46–47.

7. S100B Expression in and effects on microglia / C. Adami, G. Sorci, E. Blasi [et al.] // Glia. – 2001. – Vol. 33. – P. 131–142.

8. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity / H. Nishiyama, T. Knopfel, S. Endo, S. Itoharu // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 4037–4042.

9. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke / Walter F. Haupt, Ghesal Chopan, Jan Sobesky [et al.] // *Journal of Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 115, No. 3. – P. 1273–1278.
10. Marenholz I. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) / I. Marenholz, C. W. Heizmann, G. Fritz // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 322. – P. 1111–1122.
11. Heizmann C. W. The multifunctional S100 protein family / C. W. Heizmann // *Methods Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 172. – P. 69–80
12. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic B-cells via oxidative stress / B. W. Lee, H. Y. Chae, S. J. Kwon [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 26, No. 6. – P. 813–818.
13. S100B Interaction with the receptor for advanced glycation end products (RAGE) A novel receptor-mediated mechanism for myocyte apoptosis postinfarction / J. N. Tsoporis, S. Izhar, H. Leong-Poi [et al.] // *Circulation Research*. – 2010. – No. 106. – P. 93–101
14. Correlation of serum S-100 protein level with involvement of territory and size of lesion in acute ischemic stroke / Harish Kumar, Manoj Lakhotia, Hansraj Pahadiya [et al.] // *International Journal of Advanced Medical and Health Research*. – 2016. – Vol. 3. – P. 16–19
15. Hurn P. D. Estrogen as a neuroprotectant in stroke / P. D. Hurn, I. M. Macrae // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2000. – Vol. 20. – P. 631–652.
16. Пат. 36843 Україна, МПК G09B 23/00. Спосіб моделювання комбінованого судинно-імунного пошкодження мозку / Грабовий О.М., Яременко Л.М.; заявник й патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № u200806769; заявл. 17.05.08; опубл. 10.11.08, Бюл. № 21.
17. Вплив імуномодуляції на експресію білка S-100 у сенсорній корі шурів при моделюванні порушень церебрального кровообігу / Л. М. Яременко, О. М. Грабовий Л. П. Запривода, Г. І. Козак // *Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. пр. ДЗ “ЗМАПО МОЗ України”*. – Запоріжжя, 2015. – Вип. 82, – Т. 2, К. 2. – С. 146–151.
18. Walsh J. T. Regulatory T cells in central nervous system injury: a double-edged sword / J. T. Walsh, J. Zheng, I. Smirnov [et al.] // *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. – 2014. – Vol.193, No. 10. – P. 5013–5022.

Отримано 08.09.17

©L. M. Yaremenko¹, O. M. Grabovoy², S. E. Shepelev¹
 O. Bohomolets National Medical University, Kyiv¹
 National Cancer Institute, Kyiv²

EXPRESSION OF S-100 PROTEIN IN CEREBRAL CORTEX IN THE MODELING OF ISCHEMIA UNDER CONDITIONS OF SENSITIZATION BY BRAIN ANTIGEN AND IMMUNE CORRECTION

Summary Ischemia is accompanied by diffuse damage of structural elements of brain: neurons, glia and intercellular contacts. One of the markers that demonstrate glial functional processes in nervous system is the S-100 protein.

The aim of the study – to learn the changes in the S-100 protein expression in the sensorimotor cortex of rats in conditions of induction of blood supply disorders in the basal region of the left carotid artery, against the background of a previous sensitization by brain antigen and with immunofun immunomodulator.

Materials and Methods. In the modeling of transient ischemia against the background of previous sensitization by brain antigen and immuno-immunofluorescence immunopharm, an experiment was conducted on 185 white, sexually mature male rats weighing 260–290 g. Histologic, immunohistochemical, morphometric and statistical methods of investigation were used.

Results and Discussion. The observations showed that sensitization by brain antigen induces neurodegenerative changes in the sensorimotor cortex and a slight decrease in the expression of S100 in neuropile, which is practically recovered after 22 days. However, there is an increase in this protein in the part of the gliocytes. Discirculatory changes that occurred in groups of animals with POs and BCAs led to a slight increase in the expression of S100 in the cerebral cortex, the level of which did not significantly differ from the control values. Despite the fact that sensitization by brain antigen leads to a decrease in the expression of S100, there is an increase in neurodegenerative and destructive changes in the cerebral cortex and potentiation of the expression of S100 with the embolism of the microvessels of the brain on its background. The enhancement of the expression of S100 can be considered as systemic, since it is observed both from the side of the lesion and from the contralateral side, albeit to a lesser extent. The use of immunoaffinity in MEAs results in a less significant increase in S-100 expression and activation of astrocytes in response to transient impaired circulation in the sensorimotor cortex. Moreover, this effect, albeit less pronounced, is also observed on the contralateral side. Given that the differences in the expression of S100 with MEAs become valid from 22 (10) days after the start of the trial, it can be assumed that this is primarily due to modulation of the immune response, including the activation of the T-regulatory cell system serving in the quality of one of the neuroprotective factors that is activated after ischemia.

Conclusions. Sensitization by brain antigen induces neurodegenerative changes in the sensorimotor cortex and a slight decrease in the expression of S100 in neuropile and its growth in the part of the gliocytes. Sensitization by brain antigen leads to potentiation of the growth of S100 expression in response to transient coronary disturbance in the cerebral cortex. Immunophane significantly reduces the severity of neurodegenerative changes and reduces the growth of S100 expression caused by an ischemic attack as a violation of the circulatory system in the cerebral cortex and sensitization.

Key words: brain ischemia; S100 protein; sensitization; immunomodulation.

©Л. М. Яременко¹, А. Н. Грабовой², С. Е. Шепелев¹

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев¹

Национальный институт рака, г. Киев²

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА S-100 В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ В УСЛОВИЯХ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МОЗГОВЫМ АНТИГЕНОМ И ИММУННОЙ КОРРЕКЦИИ

Резюме. Ишемия сопровождается диффузным повреждением структурных элементов мозга: нейронов, глии и межклеточных контактов. Одним из маркеров, что демонстрирует глиальные функциональные процессы в нервной системе, является белок S-100.

Цель исследования – изучить изменения экспрессии S-100-протеина в сенсомоторной коре головного мозга крыс в условиях индукции нарушений кровоснабжения в бассейне левой сонной артерии на фоне предшествующей сенсibilизации мозговым антигеном и при воздействии иммуномодулятора “Имунофан”.

Материалы и методы. При моделировании транзиторной ишемии на фоне предшествующей сенсibilизации мозговым антигеном и иммунокоррекции имунофаном был проведен эксперимент на 185 белых половозрелых крысах-самцах массой 260–290 г. Были применены гистологические, иммуногистохимический, морфометрический и статистический методы исследования.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенные наблюдения показали, что сенсibilизация мозговым антигеном вызывает в сенсомоторной коре нейродегенеративные изменения и незначительное уменьшение экспрессии S-100 в нейропиле, которая практически восстанавливается через 22 дня. Вместе с тем, происходит увеличение этого протеина в части глиоцитов. Дисциркуляторные изменения, возникавшие в группах животных ПОс и ПСАС приводили к незначительному росту экспрессии S-100 в коре головного мозга, уровень которой достоверно не отличался от контрольных значений. Несмотря на то, что сенсibilизация мозговым антигеном приводит к снижению экспрессии S-100, происходит усиление нейродегенеративных и деструктивных изменений в коре головного мозга и потенцирование экспрессии S-100 при эмболии микрососудов мозга на ее фоне. Усиление экспрессии S-100 можно рассматривать как системное, так как оно наблюдается как со стороны поражения, так и с контралатеральной стороны, хотя и в меньшей степени. Применение имунофана при МЕАС приводит к менее значительному росту экспрессии S-100 и активации астроцитов в ответ на преходящее нарушение кровообращения в сенсомоторной коре. Причем этот эффект, хотя и менее выразительный, наблюдается и с контралатеральной стороны. Учитывая, что различия в экспрессии S-100 при МЕАС становятся достоверными с 22 (10) суток после начала опыта, можно предположить, что это связано прежде всего с модуляцией иммунного ответа, в том числе активации Т-регуляторных клеток, выступает в качестве одного из нейропротекторных факторов, активируются после ишемии.

Выводы. Сенсibilизация мозговым антигеном вызывает в сенсомоторной коре нейродегенеративные изменения и незначительное уменьшение экспрессии S-100 в нейропиле и ее рост в части глиоцитов. Сенсibilизация мозговым антигеном приводит к потенцированию роста экспрессии S-100 в ответ на транзиторное нарушение кровообращения в коре головного мозга. Имунофан достоверно уменьшает выраженность нейродегенеративных изменений и уменьшает рост экспрессии S-100, вызванных ишемической атакой как нарушением кровообращения в коре мозга, так и сенсibilизацией.

Ключевые слова: ишемия мозга; белок S-100-протеин; сенсibilизация; иммуномодуляция.