

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

На правах рукопису

Сащук Микола Миколайович

УДК 616.8315 – 005.1/ – 053

**ВІКОВІ АСПЕКТИ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ ПРИ
НЕПОВНІЙ ГЛОБАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Ткачук Світлана Сергіївна
доктор медичних наук, професор

Чернівці - 2008

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
Розділ 1. НЕЙРОІМУННІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (огляд літератури).....	12
Розділ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	33
2.1. Принципи формування експериментальних груп, вибору віку та статі експериментальних тварин.....	33
2.2. Моделювання неповної глобальної ішемії мозку.....	35
2.3. Обґрунтування вибору та дози препарату.....	37
2.4. Вивчення структури лімфоїдної популяції вилочкової залози, морфометричних та денситометричних характеристик лімфоїдних клітин.....	38
2.5. Гістохімічне визначення моноамінів.....	39
2.6. Біохімічні дослідження.....	40
2.8 Математична обробка отриманих результатів.....	41
Розділ 3. МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІМФОЇДНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ТИМУСА В ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ З ВІДСТРОЧЕНИМИ НАСЛІДКАМИ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ.....	42
Розділ 4. ДЕЯКІ ПАТОБІОХІМІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИМУСА ЗА НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ В ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ.....	80
Розділ 5. ВПЛИВ ЕМОКСИПІНУ НА ПОРУШЕННЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИМУСА, СПРИЧИНЕНІ НЕПОВНОЮ ГЛОБАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ...	87
Розділ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	132

ВИСНОВКИ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТКИ.....	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКТГ	адренокортикотропний гормон (кортикотропін)
АФК	активні форми кисню
ГКГС	головний комплекс гістосумісності
ГР	гормон росту (соматотропний гормон)
ДА	дофамін
ІЛ	інтерлейкін
ІРФ-1	інсуліноподібний фактор росту-1
КА	катехоламіни
КРФ	кортиколіберин
ПРЛ	пролактин
СТ	серотонін
T ₃	трийодтиронін
T ₄	тетрайодтиронін
ТЕК	тимічні епітеліальні клітини
ТТГ	тиротропін
НО	оксид азоту (ІІ)

ВСТУП

Експериментальні дослідження та клінічні спостереження останніх років дозволили переглянути традиційні погляди на імунну ізолюваність мозку і розширити розуміння механізмів взаємовідносин центральної нервової та імунної систем [1, 2, 3]. Встановлено, що тісні зв'язки імунної та нервової систем здійснюються не лише через цитокіни, нейротрансмітери, нейропептиди та їх рецептори [4, 5, 6], але й шляхом безпосереднього надходження в мозок клітин імунної системи, які забезпечують виникнення в ЦНС імунних реакцій [7].

Накопичені знання про характер нейроімунних стосунків знайшли логічне завершення у виникненні нових науково-практичних дисциплін – нейроімунології та нейроімунопатології [8, 9], діяльність яких спрямувала вивчення патогенезу багатьох неврологічних захворювань, у тому числі ішемічного пошкодження мозку, у нове русло і дозволила розглядати їх як імунонейропатологічні процеси [10, 11, 12, 13]. Об'єднаними зусиллями неврологів та нейроімунологів досягнуто значного прогресу у вивченні імунопатологічних механізмів багатьох нервово-психічних захворювань [14, 15, 16, 17].

Актуальність теми. Порушення церебрального кровообігу та інсульту віднесено до імунозалежних захворювань нервової системи на підставі появи в крові високого рівня нейроантитіл [18, 19, 20]. Активація автоімунних механізмів у подальшому відіграє важливу роль у формуванні хронічного деструктивного процесу в мозку і вогнищевого інфаркту [21, 22, 23].

Нейроімунопатологічний підхід до природи ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку та багатьох інших неврологічних захворювань вимагає оцінки не лише неврологічного дефіциту, але й імунного статусу з метою проведення імунокорекції [24, 25, 26]. Серед широкого спектра імунних досліджень при цих захворюваннях пріоритетними є оцінка інтенсивності нейросенсибілізації клітинного й гуморального типів, рівня імунних

комплексів, неспецифічної імунної відповіді, про- та протизапальних цитокінів, а також функціонального стану окремих субпопуляцій лімфоцитів [24, 27, 28, 29]. Накопичені нейроімунологами наукові факти свідчать, що вибір раціональної тактики лікування повинен передбачати як ступінь імунозалежності нервового захворювання, так і патогенез порушення імунного статусу конкретного хворого [30, 31, 32].

Незважаючи на констатацію того факту, що ішемічно-реперфузійні пошкодження головного мозку стають причиною суттєвих порушень імунного статусу організму, природа та конкретні прояви їх до сьогоденішнього дня залишаються багато в чому недослідженими. Тимус, як центральний орган імунної системи, у першу чергу реагує на несприятливі впливи змінами морфофункціонального стану [33, 34, 35, 36], і не може залишитися осторонь імунологічної дизрегуляції, спричиненої ішемією мозку. Незважаючи на це, ми не виявили в літературі ґрунтовних досліджень цієї проблеми та її вікових аспектів, хоча дизрегуляторна концепція нейроімунопатології відкриває нові перспективи імунотерапії, що зумовлює актуальність подібних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової міжкафедральної наукової роботи “Дослідження порушень водно-електролітного обміну, закономірностей центральних стресіндукованих та ішемічних дисфункцій, паренхіматозно-стромального дисбалансу при ушкодженні внутрішніх органів за умов впливу екологічно несприятливих чинників з розробкою шляхів корекції виявлених патологічних змін” (№ державної реєстрації 01049U009029) Буковинського державного медичного університету. Автором досліджено вікові особливості механізмів імунологічної дизрегуляції, спричиненої неповною глобальною ішемією мозку в самців-щурів різного віку. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Патологічна фізіологія та імунологія" 26 січня 2005 року (протокол № 41).

Мета дослідження. З'ясувати вікові особливості деяких ланок патогенезу імунологічної дизрегуляції за умов неповної глобальної ішемії мозку.

Задачі дослідження:

1. Вивчити реакцію структури лімфоїдної популяції тимуса одно- та тримісячних щурів на неповну глобальну ішемію мозку.

2. Проаналізувати вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні та денситометричні параметри лімфоцитів структурно-функціональних зон тимуса.

3. Вивчити вплив неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах тимуса щурів одно- та тримісячного віку.

4. Дослідити індуковані неповною глобальною ішемією мозку показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в структурно-функціональних зонах тимуса одно- та тримісячних щурів.

5. З'ясувати можливість впливу емоксипіну на спричинені неповною глобальною ішемією мозку порушення морфофункціонального стану тимуса.

Об'єкт дослідження: механізми нейроімунної дизрегуляції за умов неповної глобальної ішемії мозку.

Предмет дослідження: структура лімфоїдної популяції тимуса, морфо- та денситометричні параметри тимоцитів, стан катехоламінінергічних систем та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурно-функціональних зонах тимуса щурів різного віку після неповної глобальної ішемії мозку та ефективність емоксипіну для корекції виявлених порушень.

Методи дослідження:

- морфологічні та морфометричні (вивчення структури лімфоїдної популяції структурно-функціональних зон тимуса, морфометричних і денситометричних характеристик тимоцитів);

- гістохімічний (визначення інтенсивності флуоресценції катехоламінів);

- біохімічні (визначення вмісту дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази);
- математичні (статистичний, методи математичного класифікаційного аналізу).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше:

- виявлено вікові особливості конститутивної сумарної щільності тимоцитів, структури лімфоїдної популяції тимуса, відсоткового розподілу тимоцитів у межах структурно-функціональних зон тимуса, морфометричних та денситометричних параметрів тимоцитів, інтенсивності флуоресценції катехоламінів, активності антиоксидантних ферментів та показників інтенсивності ліпопероксидації в тимусі одно- та тримісячних тварин.

- встановлено, що сумарна щільність незмінених тимоцитів під впливом неповної глобальної ішемії головного мозку зростає в усіх структурно-функціональних зонах вилочкової залози одно- та тримісячних щурів, за винятком мозкової зони одномісячних.

- доведено посилювальний вплив ішемії мозку на деструкцію тимоцитів у субкапсулярній та глибокій кірковій зонах тимуса одномісячних щурів і гальмівний - у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах та внутрішньочасточкових периваскулярних просторах залози тримісячних тварин.

- отримано дані щодо здатності неповної глобальної ішемії мозку перерозподіляти щільність та відсоток різних класів тимоцитів за рахунок зменшення частки менш зрілих форм та зростання частки малих лімфоцитів у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком медулярної, де, навпаки, щільність та відсоток малих тимоцитів зменшується.

- доведено, що модифікувальний вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри різних форм тимоцитів найбільш суттєвий у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса тварин обох вікових груп та медулярній зоні тримісячних щурів.

- показано вікові відмінності впливу неповної глобальної ішемії мозку на оптичну щільність тимоцитів - її зростання в тимусі одномісячних щурів відбулося в субкапсулярній зоні, а тримісячних – у глибокій кірковій зоні.

- виявлено якісні вікові відмінності реагування катехоламінвмісних структур тимуса на неповну глобальну ішемію мозку, які полягають у відсутності постішемичних змін інтенсивності флуоресценції катехоламінів у медулярній зоні одномісячних щурів при зниженні цього показника в тримісячних.

- встановлено, що неповна глобальна ішемія мозку в цілому знижує рівень функціонування прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в різних зонах тимуса одно- та тримісячних тварин за рахунок паралельного зменшення як вмісту продуктів ліпопероксидації, так і активності антиоксидантних ферментів.

- показано, що в субкапсулярній, глибокій кірковій зонах, внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса тварин обох вікових груп емоксипін має переважно антиішемичні ефекти щодо більшості досліджених параметрів морфофункціонального стану тимуса, а в мозковій зоні залози – проішемичні.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційної роботи суттєво доповнюють існуючі уявлення про механізми розвитку дизрегуляторної патології, її вікові аспекти, конкретизують участь тимуса в патогенезі порушень адаптаційного імунітету та тих нейроімунних розладів, які є наслідком неповної глобальної ішемії мозку.

Отримані гістохімічні, морфологічні, морфометричні та біохімічні підтвердження впливу емоксипіну на перебіг нейроімунних розладів, супутніх ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку, свідчать про доцільність за даної патології не лише нейропротекторної терапії, але й імунокорегувальної, а вікові особливості ефектів препарату – про необхідність урахування віку при виборі імунокорегувальних засобів.

Нові наукові факти, отримані при виконанні дисертаційної роботи, можуть знайти використання при викладанні нормальної і патологічної фізіології, нервових хвороб, імунології, педіатрії, у роботі лабораторій науково-дослідних інститутів із відповідними науковими напрямками, при написанні підручників та монографій із зазначених галузей медицини.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес кафедр фізіології та патофізіології Запорізького державного медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснив підбір та аналіз літератури з проблеми дослідження, виконав усі експериментальні втручання на тваринах, провів статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертаційної роботи та публікації. Основні положення та висновки дисертації сформульовано спільно з науковим керівником.

Біохімічні, гістохімічні та морфологічні дослідження виконано за участі дисертанта.

В опублікованих зі співавторами наукових працях здобувачу належить експериментальний матеріал, статистична обробка, узагальнення результатів, підготовка до друку. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено та обговорено на: ІV Національному Конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині" (Харків, 2005), Навчально-методичній нараді завідувачів кафедр і курсів клінічної імунології та алергології і

регіональній науково-практичній конференції України (Чернівці, 2006), XI Конгресі СФУЛТ (Полтава, 2006), XLIX підсумковій науково-практичній конференції (Тернопіль, 2006), ХУІІ з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Чернівці, 2006), Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії" (Чернівці, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них 6 статей у фахових наукових журналах, 6 – у матеріалах конгресів і конференцій.

РОЗДІЛ 1

НЕЙРОІМУННІ ВЗАЄМОВІДНОСИНИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (огляд літератури)

Стрімке накопичення протягом останніх десятиліть інформації про взаємодію нервової та імунної систем організму стало підґрунтям радикального перегляду деяких загальноприйнятих постулатів стосовно природи чималої кількості неврологічних захворювань та патогенетичного підходу до їх терапії. Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що в основі багатьох форм патології ЦНС лежать порушення її імунорегуляторних функцій із розвитком вторинного імунодефіцитного стану й автоімунних процесів [15,19].

Існування спільних рис для імунної та нервової систем, наприклад, наявність механізмів пам'яті, одночасна активація обох систем при дії стресорів, спільні регуляторні механізми та, у багатьох випадках, однотипне реагування на екзо- і ендогенні чинники [35, 37] свідчить про взаємоузгодженість функціонування цих систем та високий ризик виникнення дизрегуляторних станів нейроімунної осі, незалежно від того, в якій ланці виникає первинна патологія.

Тривалий час своєрідним бар'єром на шляху дослідження нейроімунних взаємовідносин була доктрина імунної ізоляваності головного мозку. Справді, захищеність мозку від реакцій імунної системи забезпечується низкою взаємопов'язаних механізмів, до яких відноситься відсутність лімфатичної системи, наявність гематоенцефалічного (ГЕБ) та гематолікворного бар'єрів, відсутність класичних антигенпрезентувальних клітин, конститутивного синтезу та експресії головного комплексу гістосумісності (ГКГС) класів I і II, що унеможливорює або суттєво зменшує презентацію антигенів автореактивним $CD8^+$ -Т-клітинам [7, 38]. Вважають, що найпотужніший захист від надходження ефektorних клітин імунної системи в мозок здійснюють ендотеліальні клітини та астроцити ГЕБ, які до

того ж утворюють перший бар'єр для імуніцитів. Ці клітини здатні до експресії ліганду для Fas-рецепторів (FasL), який запускає механізми апоптозу клітин [39]. Нейрони і мікроглія до деякої міри також можуть здійснювати експресію FasL, але їх роль менш значна.

Разом із тим, головний мозок лише відносно можна віднести до органів, що мають імунні привілеї, адже за умов патології значно зростає проникність ГЕБ, починається індукція молекул ГКГС, тут можливий розвиток реакції гіперчутливості сповільненого типу та автоімунних процесів, розвивається імунна відповідь на нейроінфекції, хоча й повільніше, ніж в інших тканинах, відбувається відторгнення трансплантатів.

Крім того, паренхімі мозку властива імуносупресивність і тому імунна реакція може бути відсутньою при наявності її окремих компонентів [40]. Основну причину імуносупресивності мозку вбачають у відсутності на поверхні нейронів молекул ГКГС [10], однак певна роль належить також нейтрофінам, нейромедіаторам, глюкокортикоїдам, трансформуючому фактору росту β [40], нейропептидам [2,38].

Імунний статус мозку багато в чому залежить від електричної активності нейронів - неушкоджені нейрони з нормальною електричною активністю пригнічують індукцію генів ГКГС в перинеурональній глії та в самих нейронах, а при втраті електричної активності нейронів через прозапальні цитокіни індукція генів ГКГС активується [41].

Доктрину, згідно якій мозок відносили до імунопривілейованих органів, значно похитнули експериментальні та клінічні докази наявності „місцевої імунної системи” головного мозку. Зараз головний мозок розглядається як імунокомпетентний орган [42, 43]. Власне імунна система мозку (або система уродженого імунітету) представлена як його гліальними елементами, так і нейронами, які мають здатність до експресії молекулярних компонентів уродженого імунітету [19, 38]. Уроджений імунітет мозку забезпечують і компоненти периваскулярного простору, що мають властивості антигенпрезентувальних клітин. Епітеліальні клітини судинних

сплетень шлуночків, схожі до дендритних, також можуть презентувати антиген [44]. Властивість розпізнавати молекулярну структуру патогену властива і клітинам епендіми [45]. У регуляції імунної відповіді мозку, процесах хемотаксису та фагоцитозу бере участь система комплементу, компоненти якого виробляються нейронами, глією, епітеліальними клітинами судинних сплетень мозку [46]. Для розпізнавання молекулярних патернів патогену є рецептори на поверхні периваскулярних макрофагів, астроцитів, олігодендроцитів, мікроглії [46, 47].

Більшість клітин, що забезпечують уроджений імунітет мозку, у той же час індукують механізми відновлення пошкоджених ділянок мозку, підвищують життєздатність нейронів [45].

Сукупний аналіз даних літератури з питань взаємовідносин імунної та нервової систем дозволяє зробити висновок, що імунний привілей мозку не настільки жорсткий, як інших органів, що відносяться до даної категорії, наприклад, ока. Тому, на думку Е.П. Харченко [38], доцільніше говорити про імунну відокремленість ЦНС.

Хоча функціонування нейроімунної осі в нормі та за умов патології взаємообумовлене і відокремлення цих впливів є дещо штучним, для кращого розуміння проблеми доцільно розглянути можливі шляхи впливу імунної системи на нервову і навпаки.

Нещодавні погляди на проникність клітин імунної системи в паренхіму мозку лише за умов патологічного порушення проникності ГЕБ зараз переглянуто. Точка зору, згідно якій імунна система може впливати на головний мозок через секретовані нею в системний кровотік регуляторні молекули, що легко проникають через ГЕБ, залишається правомірною, однак зараз вона доповнена даними про можливість безпосереднього надходження в мозок клітин імунної системи, які забезпечують виникнення в ЦНС імунних реакцій [7]. Більше того, встановлено, що деякі клітини імунної системи здатні до рециркуляції через мозок [48, 49]. Є дослідження, які свідчать, що в щурів деякі клітини плода можуть проникати в мозок матері,

проходячи, таким чином, навіть два бар'єри – плацентарний та гематоенцефалічний [50]. Це нашоствхнуло дослідників на думку, що присутність клітин імунної системи надзвичайно важлива не лише за умов патології, але й для нормального здорового мозку. Дійсно, встановлено, що впливи імунної системи необхідні для нормального розвитку мозку в онтогенезі, процесів навчання [51]. У цьому контексті особливо цікава роль білків сімейства ГКГС I, які тривалий час наділяли суто імунними функціями, а протягом останніх років була доведена їх роль у розвитку нервової системи, синаптичній пластичності та регенеративних процесах у мозку [10, 41, 52].

Протягом останніх років відкрито ще один механізм формування імунного статусу мозку за деяких захворювань. Мова йде про так званий інтратекальний В-клітинний імунітет [53]. Доведено, що не лише Т-, але й В-лімфоцити проникають у мозок і за умов антигенної стимуляції беруть участь в утворенні ектопічних лімфоїдних осередків, де у подальшому, як в інших вторинних лімфоїдних органах, відбувається диференціація В-клітин [54, 55]. Подібний механізм має місце при розсіяному склерозі, паранеопластичному синдромі, енцефаліті Расмуссена та ін. патологіях нервової системи [48, 56].

Результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень надають все більше доказів імунної вразливості мозку та її можливих механізмів. Незважаючи на відокремленість мозку від імунної системи цей орган зараз вважають потенційно імунно вразливим більше, ніж деякі інші [38]. На думку авторів, є декілька причин, що зумовлюють цю особливість ЦНС. По-перше, це висока активність геному порівняно з іншими органами (в нейронах відбувається транскрипція близько 10% геному, у той час, як в інших органах – 3-5%), по-друге, обмеженість центральних та периферійних механізмів автотолерантності.

Селекція та делеція автореактивних стосовно білків різних органів і тканин Т-лімфоцитів, а також утворення Т-регуляторних клітин забезпечується експресією генів в медулярних епітеліальних клітинах

загруднинної залози [57, 58]. Однак ці центральні механізми неспроможні забезпечити автотолерантність до всіх білків організму і потребують участі периферійних, специфічних для кожного органа.

Згідно гіпотезі, сформульованій Е.П.Харченко [3, 38], у тимусі не відбувається експресії багатьох білків мозку і цілком ймовірно, що організм людини містить автореактивні Т-клітини, специфічні до цих білків. Одним із підтверджень того, що тимус не в змозі забезпечити автотолерантність до всіх білків мозку є експериментальні дані, які свідчать, що рівень експресії генів медулярними епітеліальними клітинами залози значно нижчий, ніж в деяких ділянках мозку, зокрема, в гіпокампі [59]. На думку авторів, це є свідченням на користь гіпотези про високу імунну вразливість мозку, оскільки автоімунна реакція до його білків може розвинути при порушенні контролю з боку периферійних механізмів толерантності за циркулюючими агресивними Т-клітинами та послабленні імуносупресивних механізмів самого мозку. Для деяких захворювань мозку, зокрема, для розсіяного склерозу, вже встановлено зниження рівня $CD4^+ CD25^+$ Т-регулювальних клітин і втрата ними функції супресії [60]. Зниження негативної селекції Т-лімфоцитів у тимусі може бути також наслідком зниження експресії генів білків мозку внаслідок порушення нейротрофінового каскаду регуляції.

Розглядаючи можливість формування автоімунних реакцій до білків мозку не можна не згадати про нейроспецифічні білки (НСБ), які при контакті з імунною системою організму набувають виражених автоантигенних властивостей [61]. Пошкодження та загибель нервових клітин визначають клінічний перебіг та прогноз багатьох захворювань ЦНС. Маркерами пошкодження клітин ЦНС є підвищення вмісту в біологічних рідинах організму цитоплазматичних нейроспецифічних білків. Зокрема, це нейроспецифічна енолаза (NSE) для нейронів, гліофібрилярний кислий протеїн (GFAP) для астроцитів і основний білок мієліну (MBP) для олігодендроцитів [62, 63, 64]. Ці білки присутні в спинномозковій рідині та сироватці крові і за умов норми, адже загибель певної кількості клітин ЦНС

природнім, запрограмованим шляхом відбувається постійно, але їх вміст дуже низький. Нейроспецифічні білки беруть участь у багатьох процесах, притаманних лише нервовій тканині: синтезі і обміні ліпідів, синаптичній передачі, молекулярних процесах пам'яті, навчання [61]. Онтогенетично вони з'являються лише у високодиференційованих типах клітин нервової тканини.

Підвищення кількості НСБ за межами мозкової тканини (у лікворі, крові) є прямим доказом її пошкодження і спостерігається відразу після гострих уражень ЦНС - нейротравми, гіпоксії, ішемії. Тому ці білки вважають маркером порушення цілісності ГЕБ або структурного порушення архітекtonіки тканини головного мозку при багатьох нервових захворюваннях, у т.ч., при ішемічних і геморагічних інсультах мозку [65, 66, 67, 68, 69]. Більше того, виявлено прямий зв'язок між об'ємом пошкодження, ступенем підвищення вмісту НСБ та неврологічною симптоматикою [68, 70, 71, 72, 73]. Гостре пошкодження часто трансформується в хронічні нейродегенеративні захворювання [41,74].

Зважаючи на те, що НСБ сприймаються імунною системою як автоантигени, їх поява в системному кровообігу може призвести до розвитку нейросенсибілізації та автоімунної реакції. Однак підвищення вмісту НСБ в сироватці не завжди спричиняє такі наслідки, що пояснюється особливостями їх взаємодії з імунною системою.

Відомо, що ключову роль у розвитку автоімунних реакцій та/чи толерантності до автоантигенів відіграють дендритні клітини (ДК) – популяції лейкоцитів, які містяться в більшості нелімфоїдних органів [75]. Серед антигенпрезентувальних клітин вони є найбільш потужними активаторами Т-лімфоцитів [76]. Тому інтенсивність специфічної імунної відповіді при контакті з ДК у декілька разів перевищує ту, що можуть зніціювати макрофаги або В-клітини. ДК здатні до фагоцитозу автоантигенів як за умов норми, так і за умов патології, з подальшим транспортом їх в регіонарні лімфовузли для контакту з Т-клітинами. Експериментальні

дослідження свідчать, що автоімунну відповідь можуть викликати лише "зрілі" ДК з інтернованим антигеном матеріалом [17, 76]. За фізіологічних умов у тканинах присутні так звані "незрілі" ДК, які здатні до експресії незначного рівня молекул коstimуляції, тому після їх взаємодії з Т-клітинами розвивається апоптоз останніх або анергія, і таким чином, імунна відповідь унеможлиблюється [75]. ДК, задіяні в фізіологічно запрограмованій деградації клітин, також зазнають апоптозу в лімфовузлах, після чого їх резерв поповнюється за рахунок попередників із системного кровотоку [77].

Масивне утворення автоантигенів внаслідок руйнування тканин спричиняє експресію дендритними клітинами не лише значної кількості молекул коstimуляції, а й "зрілих" ДК – HLA. Вони розщеплюють автоантигени до пептидів і представляють антигенні детермінанти на своїй поверхні в комплексі з молекулами ГКГС I та II класу [17], що ініціює розвиток імунної відповіді клітинного чи гуморального типу.

Існує думка, що та частина НСБ, які не вступають у взаємодію з ДК, може потрапляти в системний кровотік, лімфатичну систему та інші органи, де вони зв'язуються антитілами чи знищуються макрофагами [18]. Насамкінець, третій шлях утилізації НСБ – їх руйнація протеолітичними ферментами.

Сьогодні переглянута роль автоімунних процесів, яким раніше відводилася суто пошкоджувальна функція. Зараз встановлено, що надходження до мозку клітин імунної системи, у тому числі й автореактивних, при пошкодженнях нервової тканини спрямоване також і на очищення міжклітинного середовища, зняття інтоксикації та, тим самим, підвищення життєздатності нейронів, які оточують зону загибелі клітин мозку, наприклад, нейрони пенумбри при фокальній ішемії [41, 78]. Таким чином, у феномені автореактивності закладено не лише деструктивну функцію, але й нейропротекторну та нейротрофічну, що дозволило розглядати автоімунні клітини як необхідний компонент здорової імунної системи [79].

Таким чином, незважаючи на механізми, що забезпечують імунну відокремленість мозку, імунна система бере активну участь у процесах розвитку, диференціації нервової клітини. Через мозок постійно циркулюють клітини уродженого та адаптивного імунітету, запобігаючи патологічним процесам або усуваючи їх. Посилене утворення різноманітних цитокінів, яким супроводжуються патологічні стани мозку, приналежить імунні клітини та підвищує проникність бар'єрів мозку, що полегшує надходження до нього цих клітин.

Що стосується церебральної регуляції імунної системи, її механізми добре досліджено та аргументовано на моделі стресу, тобто, на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [80, 81]. Встановлено, що дія гострих стресорів активує імунну систему, а хронічні стресорні впливи стають причиною вторинних імунодефіцитних станів [82]. Вони мають низку проявів – зниження кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій, зниження мітогенної активності клітин лімфоїдного ряду, порушення фагоцитозу, функції природних кіллерів, зниження продукції інтерферону та інтерлейкінів.

Існують й інші шляхи участі нервової системи в регуляції імунних реакцій. Наявність на клітинних елементах імунної системи рецепторів до катехоламінів, ацетилхоліну, нейропептидів, ГАМК та ін. нейрхімічних чинників створює можливості для реалізації прямих впливів ЦНС на проліферацію лімфоцитів і макрофагів [83, 84, 85].

Надзвичайно чітко участь нервової системи в регуляції імунних функцій проявляється також у церебральній латералізації цих регуляторних впливів. Встановлено наявність суттєвих відмінностей, а часто навіть протилежних впливів кори лівої і правої півкуль мозку на імунні функції [86]. Так, пошкодження кори лівої півкулі зменшує активність Т-лімфоцитів і нормальних кіллерів, індуковані мітогеном Т-клітинні реакції, синтез цитокінів, утворення антигенів. Пошкодження кори правої півкулі, навпаки, підвищує активність Т-клітин, Т-клітинні реакції, індуковані мітогеном, та

вміст інтерлейкіну-2.

Інші автори спостерігали латералізацію неокортикального контролю експорту Т-лімфоцитів з тимуса - електростимуляція лівої скронево-тім'яно-потиличної кори в нічний час збільшувала кількість циркулюючих CD4⁺ CD8⁺ Т-лімфоцитів, а лівобічна стимуляція аналогічних зон мала протилежні наслідки [87]. Ці дослідження показали, що ефекти даного подразнення реалізуються через симпатичний відділ вегетативної нервової системи на рівні 1-7 грудного сегментів.

Клінічні спостереження підтверджують церебральну латералізацію нейроімунних взаємовідносин. У пацієнтів з епілепсією видалення домінантної півкулі зменшує загальну кількість лімфоцитів, кількість Т-хелперів, а резекція недомінантної півкулі підвищує ці показники [86]. Вважають, що найбільш виражений вплив локалізація патологічного вогнища на імунний статус організму має при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

У здійсненні двобічних зв'язків імунної та нервової систем визначна роль належить нейротрансмітерам [5, 6, 84, 88], тому утворення антитіл до нейромедіаторів є важливим наслідком порушення нейроімунних взаємовідносин [89], які, у свою чергу, спричиняють розвиток нейроімунopatологій. Ці антитіла є посередниками та модуляторами патогенезу алкоголізму, наркоманії, епілепсії, нейропатичних больових синдромів, ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку [21, 90, 91, 92]. Моделювання коразолового кіндлінгу супроводжується утворенням автоантитіл до серотоніну, дофаміну, глутамату [89]. Особливо важливу роль у патогенезі нейропатій відіграють глутамат-NMDA-рецептори [93, 94]. Клініко-експериментальні дослідження свідчать, що в механізмах загибелі нейронів епілептогенного та ішемічного походження відіграє роль поєднання нейропатологічних ефектів глутамату та антитіл до RB-фрагменту рецепторів. Отримано експериментальне підтвердження односпрямованості нейропатологічних ефектів глутамату та антитіл до R-фрагменту NMDA-

рецепторів [91]. Ці ефекти співпадають як *in vivo*, так й *in vitro*. Імунізація кролів фрагментами GLUR3-NMDA-рецепторів спричиняє розвиток судомного стану. Подібні ефекти мала і сироватка крові пацієнтів з епілепсією Расмуссена, отримана імунізацією тварин GLUR3-субодиницею NMDA-рецепторів. Анти-GLUR3-антитіла призводить до загибелі кортикальних нейронів *in vitro* в присутності комплементу. У свою чергу, антитіла, утворені при імунізації тварин кон'югатом глутамату, справляють антиепілептогенну дію [95]. Автори вважають, що ефект пасивної імунізації більшою мірою зв'язаний із залученням у процес імуноцитів та продукцією ними нейротропних цитокінів.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про залучення антитіл до нейромедіаторів у патогенез нейропатичного больового синдрому [90]. В експерименті з перерізкою сідничного і підшкірного нервів у щурів через два тижні виявлено автоантитіла до дофаміну та серотоніну. У людей тяжка форма больового синдрому - фіброміалгія – супроводжується підсиленням продукції антисеротонінових, антигангліозидних та антифосфоліпідних автоантитіл [96]. За даними літератури, вираженість больового синдрому у тварин, імунізованих кон'югованими з білками нейромедіаторами, значно вища, ніж у неімунізованих [90]. Вважають, що можливою причиною зростання тяжкості больового синдрому під впливом антитіл до СТ може бути блокада антиноцицептивних СТ-ергічних структур ЦНС. Ці факти підкреслюють комплексну участь у розвитку больових синдромів ЦНС та імунної системи, вірніше, її дизрегуляцію.

У зв'язку з відкриттям нових механізмів нейроімунної взаємодії сьогодні переглянуто погляди на лікування багатьох станів, які вважалися класичними неврологічними. Так, патологічний біль зараз взагалі розглядається як компонент імунної відповіді, що знаходиться під контролем периферійних імунних клітин та гліальних клітин спинного мозку і тому потребує корекції стану не стільки нервової системи, скільки імунних механізмів [96, 97].

Порушення імунної реактивності може бути наслідком змін нейрохімічних взаємовідносин у мозку та модифікації механізмів нейроімунomodуляції. Про це свідчать дослідження з впливом на нейромедіаторні системи. Наприклад, 5HT-ергічна система мозку має імуносупресивні ефекти, які реалізуються через 5HT_{1A} рецептори мозку [98].

Відомо, що психоемоційний стрес, хвороба Паркінсона, шизофренія асоціюються зі змінами чутливості та щільності D₂-дофамінових рецепторів та порушеннями їх взаємодії з D₁-рецепторами, що, у свою чергу, супроводжується порушеннями імунного статусу організму [99]. Дослідження авторів показали, що посилення синтезу ДА, активація D₁ і D₂-рецепторів посилює імунні реакції через накопичення в кістковому мозку CD4⁺ Т-клітин. Блокада основних типів рецепторів ДА, а також зруйнування нігровіарних і мезолімбічних структур мозку спричиняє імуносупресію. Прослідковується також зворотний зв'язок – вже через 20 хв після введення антигену в підкіркові структури, включаючи нігровіарні і мезолімбічні, суттєво зростає рівень ДА та його метаболітів. D₂-рецептори прилеглого та хвостатого ядер мають більш вагомий вплив на імуномодуляцію, ніж D₁. Цікавим є той факт, що агресивна форма поведінки стимулює ДА-ергічну систему і, так само, як і її фармакологічна активація, збільшує число CD4⁺ Т-хелперів у кістковому мозку.

Різноманітні нервово-психічні патологічні стани, такі як наркоманія, алкоголізм, шизофренія, хвороба Паркінсона та ін. супроводжуються порушеннями пептидергічних систем мозку, зокрема, мю-опіоїдергічних [100]. Їх активація спричиняє підсилення відповіді IgM при імунізації еритроцитами барана. Ця реакція здійснюється за участю ДА-ергічних механізмів, зокрема, D₂-рецепторів.

В експерименті на щурах показано, що інтрагіпоталамічне введення нейропептиду Y справляє суттєвий вплив на структуру лімфоїдної популяції тимуса як в нормі, так і при цукровому діабеті [34].

Некласичні опіатні пептиди геморфіни модулюють активність кальційнейрину мозку, не впливаючи на синтез ІЛ-2 активованими Т-клітинами. Даний геморфін не лише захищає Т-клітини від інгібіторних впливів, але й відновлює їх функцію за умов попереднього пригнічення, що дозволяє розглядати його як один із посередників взаємодії нейроендокринної та імунної систем [101].

Ацетилхолін, подібно до преднізолону, активує апоптоз нестимульованих лімфоцитів периферійної крові при інкубації *in vitro*. Про це свідчать зменшення площі поверхні лімфоцитів та їх ядер, поява фрагментації ДНК, зростання числа лімфоцитів, які експресують CD95 антиген при незмінному вмісті CD3+ клітин [102].

Експериментально підтверджено ефективність імунізації до холецистокініну-4 і серотоніну при тривожній депресії, синдромі дефіциту уваги і гіперактивності, асоціальній поведінці [103]. Інші автори спостерігали ефекти імунізації до ДА, хоріального гонадотропіну, кокаїну, наркотичних аналогів амфетаміну, тобто, імуносупресія розглядається як можливий терапевтичний підхід до лікування патологічної поведінки та деяких психічних захворювань.

Універсальними об'єднувальними факторами функціонального стану нервової та імунної систем на теперішній час вважають цитокіни. Така точка зору ґрунтується на тому, що, з одного боку, цитокіни беруть участь в імунній відповіді організму та модулюють активність центральної нервової системи, з іншого - їх продукція за участі багатьох нейромедіаторів та нейромодуляторів контролюється периферійною і центральною нервовою системою [87, 104, 105, 106].

На сьогоднішній день у ЦНС ідентифіковано більшість цитокінів та рецепторів до них [107, 108]. Показано, що цитокіни та фактори росту беруть активну участь в опосередкуванні локальних і системних реакцій мозку на пошкоджувальні впливи [109, 110, 111, 112].

Цитокіни мають як прямі ефекти на структурні одиниці ЦНС, так і опосередковані. Більшість прямих впливів зареєстровано на нейрони (вивільнення ними медіаторів, активність іонних каналів мембрани), а опосередкованих – на гліальні клітини та церебральні судини, зокрема, через здатність впливати на системний кровотік та температуру [113].

Розглянемо спочатку роль цитокінів у розвитку і функціонуванні ЦНС. Вироблення імуніцитами прозапальних цитокінів, здатних активувати клітини ЦНС, стимулюється багатьма периферійними чинниками [114]. Цей ефект оснований на здатності цитокінів проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Наприклад, така ситуація має місце при гіпералгезії, при розвитку відповіді на дію стресора. При активації макрофагів відбувається вивільнення прозапальних цитокінів а також глутамату, що каскадно нарощує збудливість нервових структур [113]. Особливо підвищують збудливість ІЛ-1 та ІЛ-6, а ІЛ-2 має протилежний ефект, однак всі вони модулюють функції нейронів. Є дослідження, які свідчать на користь наявності двох доменів у складі останнього цитокіну – перший із них опосередковує імунологічні ефекти, другий, зв'язаний з опіоїдними рецепторами, - вплив на збудливість нейронів [115].

Найбільш дослідженою є роль прозапальних цитокінів. Встановлено, що підвищення вмісту цих речовин стає причиною нейропатій. Зокрема, значний вплив прозапальні цитокіни мають на формування нейромедіаторних систем. Пренатальне підвищення ІЛ-1 асоціюється з порушенням формування дофамінергічної системи мозку та наступними поведінковими порушеннями [116, 117, 118]. Цей цитокін розглядають як трофічний фактор дофамінергічних нейронів. Він має також здатність стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему плода, що в подальшому проявляється психоемоційними порушеннями [119, 120]. Пренатальні впливи, які супроводжуються підвищенням продукції прозапальних цитокінів (стрес, внутрішньоутробні інфекції тощо), часто мають наслідком психічні розлади [121, 122].

Важлива роль нормального вмісту цитокінів упродовж пренатального періоду продемонстрована дослідями з внутрішньоутробним інфікуванням деяких гризунів (щурів, піщанок, мишей) нейротропними вірусами, що спричиняють гіперсекрецію прозапальних цитокінів, внаслідок чого в нащадків виявляються нейропатії, порушення вищої нервової діяльності [123, 124, 125, 126].

Існує низка досліджень, які свідчать про беззаперечну роль дисбалансу про- та протизапальних цитокінів у розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП). Особливо важлива роль у розвитку даної патології належить ІЛ-1 β , ІЛ-6, 8, 9 і ФНП- α [29, 127, 128]. У той же час, превентивне застосування протизапального цитокіну ІЛ-10 за умов пренатальної гіпоксії суттєво знижує частоту виникнення ДЦП [129]. Ці дані корелюють із клінічними спостереженнями [130].

Нормальний конститутивний вміст цитокінів є необхідним для багатьох нервових функцій і в дорослому організмі. Насамперед, це регуляція сну та неспання, харчової, статевої поведінки, адаптації, процесів синаптичної передачі та ін. [10, 131, 132, 133].

Слід зазначити, що прозапальні цитокіни не мають нейротоксичності стосовно неушкодженої тканини мозку, однак вони підсилюють ефекти патогенних чинників (ішемії, гіпоксії тощо), індукуючи або активуючи інші пошкоджувальні фактори (вільнорадикальні процеси, оксид азоту, фосфоліпазу A2 та ін.) [134, 135].

Значна частина експериментальних досліджень проведена шляхом блокади патогенних ефектів цитокінів за ішемії мозку. Деякі з цитокінів, особливо ІЛ-1 та ФНП- α , *in vivo* володіють гострим пошкоджувальним впливом на нейрони. Їх вважають медіаторами загибелі нейронів при травмі, ішемії мозку [136, 137]. Експериментально доведено, що уведення ІЛ-1 β при ішемії збільшує зону некрозу [138], а уведення моноклональних антитіл до цього цитокіну зменшує зону пошкодження мозку та загибель нейронів пенумбри [139].

На думку деяких авторів, одним із патогенетичних корелятів участі прозапальних цитокінів у розвитку патологічних станів ЦНС є їх вплив на процеси апоптозу. Особливо тісний зв'язок виявлено між апоптотичною загибеллю нейронів та рівнем ФНП- α [140, 141]. Цей цитокін має здатність до індукції апоптозу через активацію в ЦНС FAS-рецепторів [142, 143]. Інший можливий механізм опосередкованої ФНП- α нейродегенерації реалізується через порушення нормальних взаємовідносин про- та протизапальних цитокінів у мозку [37, 151]. Він має місце при інсультах, хворобі Альцгеймера, розсіяному склерозі тощо і реалізується на рівні внутрішньоклітинної взаємодії цитокінових рецепторів, внаслідок чого відбувається активація одних та інактивація інших.

З іншого боку, є дані, що цей цитокін *in vitro* посилює синтез білків, що регулюють апоптоз (*Bcl-2* та *Bcl-X₂*) через активацію ядерного фактора *NFkB* [144], що справляє захисний антигіпоксичний вплив. За певних умов ФНП- α також пригнічує глутамат-індуковане надходження в культуру кортикальних астроцитів Ca^{2+} , справляючи нейропротекторний ефект через $p55$ -рецептори [93, 145].

Протирічні ефекти притаманні й ІЛ-1. З одного боку, він сприяє процесам нейродегенерації за рахунок активації *iNO*-синтази та циклоксигенази-2 [146], поглиблює ішемічне і травматичне пошкодження мозку за рахунок надлишкової секреції кортиколіберину [147], з іншого – запобігає смерті нейронів шляхом зменшення активації глутамат-кальцієвого каскаду та посилення активності ГАМК [113].

Нейропротекторним ефектом володіє також фактор росту ТФР β за рахунок пригнічення активності каспаз та індукції факторів, що припиняють апоптоз [148, 149].

Пошкоджувальні або нейропротекторні ефекти цитокінів визначаються тим біохімічним каскадом, який вони ініціюють. При пошкодженні мозку швидке їх виділення спричиняє розвиток апоптозу через активацію позаклітинних компонентів (каспази-8 та ін.) [150].

Доведено, що модифікації балансу цитокінів у дорослому мозку також призводять до численних поведінкових порушень. Наприклад, застосування цитокінів може спричинити в пацієнтів синдром „хворобливої поведінки” (загальна слабкість, млявість, гіпертермія, депресія, соціальна дезадаптація) [132, 133]. Ці ефекти пояснюють порушенням взаємовідносин цитокінів з нейромедіаторами та факторами росту. Вважають, що цитокіни можуть впливати на функціональний стан мозку не лише за рахунок центральних механізмів, але й через периферійні нервові механізми, що доведено в досліджах із ваготомією.

Своєрідні взаємовідносини існують між цитокінами та гліальними клітинами. Останні мають здатність до продукції цитокінів, які автокринним шляхом активують свої продуценти і в такий спосіб спричиняють самопосилення синтезу і секреції. За існуючими даними глія, особливо астроцити, є основним джерелом фактора росту нервів (ФРН), нейротрофічного фактора мозку і гліального нейротрофічного фактора, які здійснюють переважно нейропротекторний ефект і синтез яких посилюється цитокінами [112]. Мікрогліальні ж клітини в основному продукують потенціально нейротоксичні чинники [108, 152]. ФНП- α активує пошкоджувальну функцію астроцитів, а ІЛ-1 може активувати секрецію ними ФРН, що має нейропротекторний ефект. Незважаючи на неоднозначність експериментальних та клінічних спостережень щодо ролі різних цитокінів у функціонуванні ЦНС загалом можна відмітити їх мультифункціональність, а також те, що як правило, їх масивний викид асоціюється з альтераційними впливами, а незначна активація – з нейропротекторними.

Можливість впливу цитокінів на функціональні процеси в мозку підтверджується значною поширеністю в ЦНС їх рецепторів та регіонарними відмінностями їх вмісту [153]. Наприклад, особливо висока щільність рецепторів ІЛ-1 β виявлено в гіпокампі, гіпофізі [107, 154]. В останньому також висока щільність рецепторів ФНП- α . Гіпофізарні рецептори цих цитокінів відіграють важливу роль у секреції гормонів, особливо

кортикотропіну, гормону росту. У свою чергу, експресія цитокінів у головному мозку перебуває під нейроендокринним контролем. Наприклад, циркадні механізми регуляції експресії мРНК ФНП- α в гіпоталамусі й гіпокампі та ІЛ-1 β в гіпоталамусі, корі мозку, гіпокампі узгоджені з коливаннями секреції кортиколіберину [155], що також підтверджує взаємозалежність нервової, імунної та ендокринної систем. Цитокіни індують секрецію кортиколіберину, активуючи ГНС [119, 147, 156]. Кортиколіберин-опосередкована секреція АКТГ, ініційована цитокінами, посилюється гіпоталамічним аргінін-вазопресином, що, в кінцевому результаті, спричиняє підвищення секреції глюкокортикоїдів, які справляють протизапальну дію [157, 158]. Незважаючи на розповсюджену думку про імуносупресивні ефекти глюкокортикоїдів, останні пригнічують продукцію не всіх цитокінів і не завжди.

Роль прозапальних цитокінів, як патогенетичної ланки багатьох неврологічних захворювань не викликає сумнівів. Про це свідчить порушення їх експресії при ішемічних та геморагічних інсультах [138, 145], хворобі Альцгеймера [159], судомному синдромі [111, 160, 161]. Участь інтерлейкінів у контролі роботи мозку, зокрема, його збудливості, доведено при вивченні їх ефектів на різних моделях епілепсії [89, 162]. Наприклад, рекомбінантний ІЛ-2 людини значно посилює розвиток аудіогенних судом на підпорогові звукові подразники, а антитіла до цього цитокіну відмінюють цей ефект. Проконвульсивна дія виявлена для ІЛ-1 β на моделі каїнатної епілепсії, ФНП α – на моделях бікукулінової, цефразолінової, каїнатної епілепсії [163]. У людей мають місце схожі механізми – у спинно-мозковій рідині та плазмі крові пацієнтів з тоніко-клонічними судомами зафіксовано підвищений вміст ІЛ-6 [164]. Крім того, підвищеним виявився і вміст ендogenous антагоніста рецепторів ІЛ-1 [165].

Особливо підвищують збудливість мозку ІЛ-1 та ФНП- α [166]. Помічено, що післясудомний період супроводжується зростанням вмісту мРНК ІЛ-1 β , ІЛ-1R1, ФНП- α , TGF- β 1 в дискретних ділянках мозку

(піриформній, парієтальній та фронтальній корі, мигдалику, гіпокампі) з поступовою нормалізацією до третього тижня [167]. Характерно, що блокатори та антагоністи ІЛ-1 β підвищують поріг збудливості мозку [168].

Прозапальні цитокіни порушують не лише функціональний, але й ультраструктурний стан ЦНС. Наприклад, посилена їх продукція порушує, а блокада їх утворення – відновлює нейрогенез у дорослому гіпокампі щурів [169].

Центральні ефекти цитокінів реалізуються за участю нейромедіаторів, зокрема, збуджувальних амінокислот [163, 168]. Показано, що активація останніх у мозку є одним із механізмів, відповідальних за підвищення рівня цитокінів, яке, у свою чергу, блокує ефекти ГАМК.

Прослідковано і зворотний нейроімуномодулювальний ефект катехоламінів і адреномодуляторів. Показано, що через α_2 , β_1 і β_2 -адренорецептори опосередковується регуляція балансу цитокінів [170, 171]. Імунні клітини експресують α_2 і β_2 -адренорецептори, що пояснює можливість активації або пригнічення продукції ними цитокінів через відповідні зміни рівня цАМФ. Вважають, що через α_2 -адренорецептори зменшується рівень цАМФ і посилюється імунна відповідь, а активація β_2 -адренорецепторів має зворотний ефект. У клітинах лімфоїдних органів прослідковується так званий непрямий ефект активації пресинаптичних α_2 -адренорецепторів на закінченнях симпатичної нервової системи [104]. Це доведено шляхом застосування агоністів та антагоністів даних рецепторів [106]. У цілому, існуючі дослідження свідчать, що активація нейромедіаторних систем, які сприяють синтезу цАМФ, стимулює Т-хелпери другого типу (Th-2) і, тим самим, протизапальну відповідь, а зниження вмісту в клітині цАМФ стимулює Т-хелпери першого типу, тобто, запальні, деструктивні процеси. Таким чином, активація різних типів адренорецепторів може змінити співвідношення Th-1/ Th-2.

Продукція цитокінів не є пріоритетною для нейронів. Доведено, що гліальні клітини також секретують цитокіни сімейства ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- α ,

ФНП- α , TGF- β [45, 152, 154, 155]. Вважають, що каскадна продукція цитокінів нейронами та гліальними клітинами забезпечує комплексні нейроендокринні, метаболічні, вегетативні і поведінкові зміни в організмі у відповідь на різноманітні пошкодження мозку (ішемічні, запальні тощо) [91, 105, 106].

Інший клас цитокінів, що мають здатність модулювати збудливість ЦНС, представлений інтерферонами. Як *in vivo*, так й *in vitro* показана їх здатність ініціювати епілептиформну активність [172, 173]. Однак дані щодо ефектів інтерферону на судомну активність неоднозначні. Описано випадки припинення судом при інтрацеребровентрикулярному введенні інтерферону або пригнічення абсансної форми епілепсії у ранній фазі формування коразол-індукованого кіндлінгу [162, 174].

При вивченні інтерференового статусу за умов різноманітних стресорних впливів у різних контингентів людей виявлено стресіндуковане пригнічення імуноінтерфероногенезу [175], а препаратам інтерферону притаманні антистресорні ефекти, стимуляція дослідницької рухової активності, агресивності, психостимулювальна, антиноцицептивна дія [176]. Виявлено нейропротекторні ефекти тривалого застосування бета-інтерферонів при розсіяному склерозі [177].

Ще одна група чинників, спільних для нервової та імунної систем, представлена імунофілінами – цитоплазматичними білковими рецепторами, які специфічно зв'язують імуносупресори [178]. Вони виділені як у структурах мозку, так і в тимусі, і беруть участь у нейрохімічних процесах мозку через зміну конформації різних ферментів і синаптичних білків, та у формуванні регуляторних механізмів імунної системи самого мозку й цілісного організму. Встановлена їх участь у нейрозахисних механізмах при церебральній ішемії.

Вплив імунної системи на функціональний стан різних структур ЦНС продемонстровано також при введенні антигенів, що відрізняються за природою та ступенем імуногенності [179]. Виявлено, що після

внутрішньовенного уведення ліпополісахариду зростає кількість cFos позитивних клітин у паравентрикулярному, супраоптичному та аркуатних ядрах гіпоталамуса, а при уведенні стафілококового ентеротоксину В переважно активуються нейрони паравентрикулярного гіпоталамічного ядра та ядер амігдали. Уведення ліпополісахариду, який є тимуснезалежним антигеном і не потребує Т-В-клітинної кооперації, індукує синтез прозапальних цитокінів, які можуть опосередковувати його вплив на ЦНС. Бичачий сироватковий альбумін має меншу імуногенність і стимулює тимусзалежну реакцію імунної системи. Обидва антигени спричиняють найвищу активацію клітин у паравентрикулярному ядрі, латеральному гіпоталамічному полі, дорзомедіальному, задньому гіпоталамусі, однак бичачий сироватковий альбумін має менш суттєвий ефект і не у всіх структурах зміни під його впливом досягають вірогідності. Це свідчить, що активація структур гіпоталамуса різними антигенами відрізняється за інтенсивністю відповіді та варіантами просторових змін, тобто, подразники справляють специфічні ефекти [180].

Подальшими дослідженнями авторів встановлено, що стресорні впливи модулюють інтенсивність імунної відповіді. Про це свідчать результати дослідів із визначенням реакції cFos білка на електробольові стимули, уведення ліпополісахариду та поєднану дію цих подразників [181]. Встановлено, що уведення антигену за умов електробольового подразнення спричиняє перебудову реакції мозку на антиген. Автори вважають, що виявлені зміни активації гіпоталамічних структур відображають їх участь у реалізації стрес-індукованого зниження інтенсивності імунних реакцій.

Електробольова стимуляція активує не лише синтез cFos білка в гіпоталамусі, а й цитотоксичність натуральних кіллерів [182].

Незаперечним на сьогоднішній день є специфічність взаємозв'язку психічних захворювань та порушень імунного статусу. Показано, наприклад, що у хворих на шизотипові розлади в порівнянні з шизофренією виявлено відмінності за показниками імунної системи: суттєвіші порушення

клітинного імунітету, надлишкова реактивність гуморального імунітету, реакція гіперсенсibiliзації до білка S100 [183].

Імунні порушення у хворих на шизофренію мають численні прояви – Т-лімфопенію, дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів, підвищення циркулюючих імунних комплексів, зниження активності системи фагоцитарних макрофагів, дизімуноглобулінемію, цитокіновий дисбаланс [184, 185]. У патогенезі шизофренії суттєву роль відіграє вторинна імунологічна недостатність з активацією автоімунних і імунокомплексних реакцій.

Проведення клініко-імунологічних кореляцій у хворих із різними формами шизофренії показало наявність як загальних рис, так і особливостей психонейроімунної взаємодії в межах різних форм захворювання. Зокрема, до загальних належать патологія біологічних мембран, дисбаланс окисно-відновних процесів в лімфоцитах, зміни клітинного і гуморального імунітету, порушення трофічних функцій нейронів, аферентної провідності, демієлінізуючі процеси в ЦНС та на периферії [186].

Наведені наукові факти, без сумніву, свідчать про значний прогрес у вивченні механізмів взаємодії нервової та імунної систем, патогенезу багатьох нейроімунopatологій і підтверджують необхідність принципово нового напрямку їх корекції, а саме – імунотерапії.

Разом із тим, за межами наших знань залишається маса аспектів, розуміння яких збагатило б нейроімунологію і патогенетично обґрунтувало напрямки імунотерапії при різних патологічних станах ЦНС, які, маючи багато спільних механізмів розвитку, характеризуються також індивідуальними рисами.

Мало вивчена, зокрема, роль тимуса в тій нейроімунологічній дизрегуляції, яка виникає при ішемії мозку і потребує корекції не в меншій мірі, ніж корекція неврологічної симптоматики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Принципи формування експериментальних груп, вибору віку та статі експериментальних тварин

Дослідження проведено на одно- та тримісячних безпородних самцях білих щурів. Загальна кількість використаних тварин - 236.

Для уникнення впливу хронобіологічних чинників (тривалості світлового дня, значних перепадів температури тощо) дослідження проведено у весняно-літній період. Експериментальні втручання та евтаназія тварин здійснювалися протягом першої половини дня. Щурів утримували при температурі 20-24° С, на стандартному харчовому раціоні віварію, з вільним доступом до води.

З огляду на статеві особливості функціонування адаптивних систем організму, їх залежність від коливань рівня статевих гормонів ми зупинили свій вибір на самцях, у яких ці коливання в межах конкретних вікових груп практично відсутні, що на відміну від самок не потребує урахувань фази статевого циклу. Крім того, механізми негайної та довготривалої адаптації, що забезпечують стабілізацію функціональних систем організму за умов дії несприятливих чинників у самців менш надійні, характеризуються нижчою ємністю і лабільністю та більш швидким розвитком дезадаптаційних процесів [187, 188, 189, 190]. Це робить організм самців більш вразливим, а наслідки патологічних впливів – суттєвішими [191, 192, 193].

Функціональний стан регуляторних систем організму щурів обраних нами вікових груп відрізняється за багатьма параметрами. У щурів протягом першого місяця постнатального розвитку ще тривають процеси мієлінізації [194], формування та дозрівання медіаторних систем, розмірів нейронів [189,

195, 196]. У цей період відбувається інтенсивна перебудова мозкового кровообігу та гемодинамічних показників [197, 198].

Встановлено, що чутливість структур головного мозку одно- та тримісячних щурів до ішемічно-реперфузійного пошкодження суттєво відрізняється за низкою біохімічних, гістохімічних, нейроендокринних показників [199, 200, 201, 202].

Вікові відмінності реагування на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку стосуються як системних, так і церебральних показників. Встановлено, наприклад, що наслідки каротидної ішемії для тварин одно- та тримісячного віку є подібними за системною реакцією циклічних нуклеотидів, але значно відрізняються за церебральними проявами [203]. На шосту добу після подібного втручання в одномісячних щурів реакція гормональних показників стрес-реактивності збережена, а в тримісячних - має місце її виснаження [200]. Вікові особливості церебральних проявів стрес-реактивності полягають у більш вагомому зниженні в лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку тримісячних щурів інтенсивності флуоресценції катехоламінів, суттєвішому порушенні показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, а також в обширніших структурних змінах вмісту окиснювальної модифікації білків та показників фібринолітичної активності [202, 204]. За показниками фібрино- та протеолітичної активності більшою чутливістю до ішемії-реперфузії характеризуються структури мозку одномісячних щурів [205].

Усі перелічені чинники визначають тяжкість перебігу ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, а отже, тих імунологічних порушень, якими воно супроводжується.

Щодо вікових особливостей стану імунної системи, то вона, в першу чергу, стосується вікових змін морфо-функціонального стану тимуса. Якщо в одномісячних щурів рівень спонтанного апоптозу в тимусі становить 18%, у 2-місячних і дорослих – 10% [206]. Це свідчить про вікові особливості регуляторних механізмів морфогенезу тимуса.

Вікових змін зазнає також взаємодія тимуса та кори надниркових залоз, яка визначає ефекти пошкоджувальних чинників на залозу [207], ритмічні коливання ендокринної функції тимуса [208].

Таким чином, тварини обраних нами вікових груп відрізняються як за імунологічною толерантністю, так і за толерантністю до ішемічно-реперфузійних пошкоджень.

Для уникнення суттєвих розбіжностей наслідків експериментального втручання при формуванні експериментальних груп важливо також урахувати індивідуальну чутливість тварин до дії несприятливих чинників. Показано, зокрема, що чутливість до гіпоксичних впливів є індивідуальним показником [209, 210]. Крім того, імунологічна реакція також суттєво відрізняється у тварин із різною стратегією поведінки [98]. Тому для проведення своїх досліджень ми відбирали середньостійких тварин. Тестували щурів за тиждень до початку досліджень за поведінкою у відкритому полі [211].

Усі втручання та забій тварин проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і Наказу МОЗ України №66 від 13.02.2006 р. Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол №23 від 13.12.2007 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.2. Моделювання неповної глобальної ішемії мозку

Серед розмаїття моделей ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, які відрізняються за ступенем зниження мозкового кровотоку, обширністю зони ішемії (фокальна, дифузна ішемія, транспівкульна асиметрія кровопостачання мозку), співвідношенням ішемічного та

реперфузійного періодів тощо [212, 213] ми обрали неповну глобальну ішемію мозку. Саме неповна глобальна ішемія мозку є однією зі складових багатьох невідкладних станів (шокових, хронічної артеріальної гіпотензії, крововтрат, аритмій, гіпоксій різного походження, реанімаційних заходів при зупинці серця тощо), які часто зустрічаються в клініці, можуть виникати в будь-якому віці. Крім того, при корекції їх наслідків, як правило, поза увагою лікарів залишаються імунологічні порушення.

Неповну глобальну ішемію мозку моделювали шляхом кліпсування обох загальних сонних артерій [212], яке здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно). Після закінчення ішемічного періоду, тривалість якого складала 20 хв., рану зашивали неперервним швом.

У тварин контрольної групи здійснювали всі етапи оперативного втручання (розтин шкіри, сепарацію м'язів і виділення судин) за винятком оклюзії сонних артерій.

Евтаназію тварин контрольних і дослідних груп здійснювали на шосту добу експерименту. Термін спостереження ґрунтується на даних літератури, згідно яких при нетривалому ішемічному періоді (20-30 хв.) значна частина нейронів кори великих півкуль та гіпокампа зазнає апоптотичних змін саме на п'яту-сьому добу [214].

При виборі терміну спостереження враховували також дані літератури щодо динаміки формування автоімунної відповіді.

Вивчення динаміки вмісту нейроспецифічного білка S100 β , (найбільш специфічного білка мозкової тканини, який володіє нейроростовими і нейротрофічними властивостями) при патогенетичних різновидах інсульта показало його підвищення в спинномозковій рідині вже протягом першої доби, що є наслідком його виходу в міжклітинний простір внаслідок руйнації нейрональних мембран, індукованої внутрішньоклітинним накопиченням іонів кальцію і реакціями глутамат-кальцієвого каскаду [215]. Рівень первинних антитіл до даного білка в крові утримувався стабільно

підвищеним до 7-ї доби. Незважаючи на те, що у всіх хворих з каротидним ішемічним інсультом підвищення титру антитіл до основного білка мієліну та фактора росту нервів (NGF) у спинномозковій рідині виявлено протягом перших годин інсульта, однак генералізація автоімунного процесу до цих білків відбувається в більш пізньому постішемічному періоді [216].

При дослідженні функціональної активності лімфоїдних клітин крові реакцією бласттрансформації лімфоцитів на мітогени після моделювання у статевозрілих щурів лівобічної каротидної ішемії перше зниження активності Т-лімфоцитів при зростанні активності В-лімфоцитів зареєстровано на 3-тю добу постішемічного періоду. До кінця тижня ця реакція набувала більшої вираженості і найсуттєвішою вона була на 30-ту добу експерименту. Отже, імунна система підтримує нейродегенеративний процес навіть у віддалені терміни після ішемії мозку [217].

Ці факти свідчать про достатність обраного нами терміну спостереження для розвитку імунних реакцій, якими супроводжується ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку.

Для оцінки можливих імунокорегувальних властивостей емоксипіну обраний нами термін спостереження також є достатнім [201, 218].

2.3. Обґрунтування вибору та дози препарату

За даними літератури емоксипін належить до групи вторинних нейропротекторів, здатних зменшувати відстрочені наслідки пошкодження клітин мозку [218, 219]. Він характеризується антиоксидантними властивостями, впливом на гемодинаміку та енергетичний метаболізм [220]. Застосування емоксипіну в експерименті при неповній глобальній ішемії мозку продемонструвало яскраву залежність його ефектів від віку тварин [201, 218, 221].

Для корекції дисфункцій первинних органів імуногенезу, спричинених стресом, також застосовують препарати антиоксидантної дії. Показано, що мексидол, який належить до тієї ж групи препаратів, що й емоксипін, має

стреспротективний вплив на тимус та його окремі клітинні популяції (великі та малі тимоцити) [222]. Оскільки емоксипін зарекомендував себе як антиішемічний препарат, ми порахували за доцільне дослідити можливість його імунокорегувальної дії в щурів різних вікових груп за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку.

Емоксипін ("Московский эндокринный завод", Россия) вводили внутрішньочеревинно в дозі 5 мг/кг. Першу ін'єкцію здійснювали відразу ж після зняття кліпс, наступні - щоденно протягом 5 днів [218, 221]. Таким чином, ефекти препарату були спрямовані на корекцію ішемічних та попередження реперфузійних впливів.

Тварин виводили з експерименту через 6 год після останньої ін'єкції препарату.

Щурам контрольних груп у тому ж об'ємі вводили фізіологічний розчин (розчинник емоксипіну).

2.4. Вивчення структури лімфоїдної популяції виличкової залози, морфометричних та денситометричних характеристик лімфоїдних клітин

Для дослідження структури лімфоїдної популяції тимуса залози після вилучення фіксували в рідині Буена. По закінченні терміну фіксації робили криостатні зрізи, які забарвлювали гематоксилін-еозином. Зображення з мікроскопа AXIOSKOP вводилося в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) за допомогою відеокамери СОНУ-4722 (СОНУ Inc., США). Для оцифровки зображення використовували денситометричну шкалу, яка має 256 градацій сірого кольору. Сканували всі поля зору в структурно-функціональних зонах загруднинної залози. Клітини лімфоїдної популяції ідентифікували в автоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина), обчислювали їх абсолютну кількість (на 1 мм² площі залози) та відносну (%) щільність розподілу для кожного класу клітин у всіх зонах виличкової залози [223, 224].

Визначення основних (площа, периметр, максимальний і мінімальний діаметри) та додаткових (коефіцієнти форми, елонгації та еквівалентний діаметр) морфометричних, а також денситометричних (абсолютна та питома оптична щільність) параметрів тимоцитів також здійснювали в автоматичному режимі з використанням комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) [223, 224]. Застосування математичного класифікаційного аналізу дозволило виділити 9 класів тимоцитів:

1-й клас - лімфобласти; 2-й клас - лімфобласти з ознаками деструкції; 3-й клас – великі лімфоцити; 4-й клас – великі лімфоцити з ознаками деструкції; 5-й клас - середні лімфоцити; 6-й клас - середні лімфоцити з ознаками деструкції; 7-й клас - малі лімфоцити; 8-й клас - малі лімфоцити з ознаками деструкції; 9-й клас - лімфоцити в стані апоптозу (апоптотичні тільця).

Дане дослідження виконане на базі кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету. За надану можливість здійснити дослідження та сприяння в роботі автор висловлює щире подяку ректору університету, завідувачу кафедри проф. Ю.М.Колеснику та співробітникам Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету.

2.5. Гістохімічне визначення моноамінів

Катехоламіни в структурно-функціональних зонах тимуса визначали за методом Фалька-Овмена [225] у модифікації А.Ю. Буданцева [226]. Тимус після вилучення негайно фіксували в рідкому азоті. У подальшому при температурі -20° виготовляли кріостатні зрізи, які охоплювали різні структурно-функціональні зони тимуса, під вакуумом $0,66 \times 10^{-5} - 10^{-6}$ кПа здійснювали їх ліофільне висушування, витримували в парах параформу протягом години, після чого проводили вимірювання інтенсивності

флуоресценції катехоламінів за допомогою люмінесцентного мікроскопа МЛ-4 з мікрофотометричною насадкою ФМЭЛ – 1А. Для підрахунку різниці інтенсивності флуоресценції фону та катехоламінівмісних структур проводили по 50 замірів у межах кожної зони окремого препарату та по 50 замірів фону. Інтенсивність флуоресценції катехоламінів виражали в умовних одиницях.

2.6. Біохімічні дослідження

Критеріями оцінки інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у структурно-функціональних зонах загруднинної залози слугували вміст дієнових кон'югатів та малонового альдегіду [227]. Для їх визначення використовували супернатант, отриманий після центрифугування (900g протягом 15 хв) гомогенатів наважок відповідних структур тимуca. Вміст зазначених продуктів ліпопероксидації визначали на спектрофотометрі СФ-46 ("ЛОМО", Росія) і виражали в нмоль/мг білка.

Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю ферментів супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1], каталази [КФ 1.11.1.6] та глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9].

Активність супероксиддисмутази, яка інактивує супероксидні аніон-радикали, що мають здатність спричиняти імунні порушення [228], визначали за здатністю ферменту конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксиданіони, утворені при аеробній взаємодії НАДН та феназинметасульфату [227] і виражали в од. за хв на мг білка.

Висновок про активність глутатіонпероксидази робили на підставі кількісного спектрофотометричного визначення окисненого глутатіону, який утворюється в ході ферментативної реакції [229]. Активність ферменту виражали в нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка.

Пероксид водню, який утворюється внаслідок діяльності попередніх ферментів, інактивується каталазою [230]. Її активність визначали

спектрометричним аналізом утвореного стійкого забарвленого комплексу залишкових кількостей пероксиду водню після взаємодії з каталазою досліджуваної проби та молібдату амонію й виражали в мкмоль за хв на мг білка [227].

Вміст білка визначали за методом О.Н. Lowry et al. [231].

2.7. Математична обробка отриманих результатів

Результати досліджень опрацьовано на ІВМ-сумісному персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних і статистичних програм VIDAS 2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина) та EXCELL з пакета MS Office 2000 (Microsoft Corp., США).

Визначали середню арифметичну величину, середньоквадратичне відхилення, стандартну похибку. Оцінку відмінностей середніх величин при нормальному характері розподілу вибірових сукупностей здійснювали за параметричним t-критерієм Стьюдента.

Кількісні результати досліджень представлені в таблицях у вигляді значень середніх арифметичних величин та їх стандартних похибок. Статистично достовірними вважали зміни при $P \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІМФОЇДНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ТИМУСА В ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ З ВІДСТРОЧЕНИМИ НАСЛІДКАМИ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Функціональна цілісність двобічних нейроімунних зв'язків – неодмінна умова нормального фізіологічного стану як нервової, так й імунної системи [232, 233]. Стійкі порушення таких взаємозв'язків супроводжуються формуванням дисрегуляторного "вадного кола" [234]. Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку стає причиною вироблення антитіл до медіаторів, нейропептидів, цитокінів із подальшим поглибленням патологічного процесу в мозку та виникненням дизрегуляції нейроімунних зв'язків [216, 235]. Тому необхідність доповнення класичних схем лікування наслідків ішемізації мозку імунотерапією не викликає сумнівів, однак її чіткого патогенетичного обґрунтування досі немає, що свідчить про необхідність таких досліджень.

Тимус одним із найперших реагує на стресогенні впливи морфофункціональними змінами [236, 237]. Незважаючи на те, що реакція залози розглядається як один із компонентів загального адаптаційного синдрому, вираженість змін, а також їх спрямування багато в чому визначається силою та специфікою подразника, його тривалістю, віком тварин тощо [207, 238, 239]. Реакція тимуса на неповну глобальну ішемію мозку та її вікові особливості майже недосліджені.

Виходячи із зазначеного, ми присвятили наше дослідження вивченню впливу неповної глобальної ішемії на структуру лімфоїдної популяції тимуса, морфометричні та денситометричні характеристики тимоцитів у щурів різного віку.

Вплив ішемії на розподіл сумарної щільності лімфоцитів у структурно-функціональних зонах вилочкової залози представлено в табл. 3.1-3.4.

Таблиця 3.1

Сумарна щільність лімфоїдних клітин у субкапсулярній зоні тимуса щурів різного віку в контролі та після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	17194±132	3174±60,0
Ішемія	20490±131*	3840±60,5*
3 місяці		
Контроль	18263±138 [#]	2911±59,0 [#]
Ішемія	20793±172*	2657±57,4* [#]

Примітка: достовірність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

У субкапсулярній зоні вилочкової залози одномісячних тварин ішемічно-реперфузійний вплив на головний мозок спричинив підвищення сумарної щільності як незмінених, так і деструктивних клітин лімфоїдної популяції.

Конститутивна сумарна щільність нормальних тимоцитів у субкапсулярній зоні тримісячних тварин виявилася достовірно вищою, а деструктивних – нижчою, ніж в одномісячних.

Ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку в субкапсулярній зоні тримісячних тварин стало причиною зростання сумарної щільності нормальних лімфоцитів, унаслідок чого постішемічні показники у тварин досліджених груп втратили вікові відмінності. Що стосується деструктивних

лімфоцитів, то їх щільність у цій зоні залози після ішемії знизилася, і це спричинило поглиблення вікових відмінностей, притаманних контрольним тваринам.

У глибокій кірковій зоні виличкової залози одномісячних щурів унаслідок ішемізації мозку зросла щільність як нормальних, так і деструктивних лімфоцитів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Сумарна щільність лімфоїдних клітин у глибокій кірковій зоні тимуса щурів різного віку в контролі та після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	19586±134	3596±64,4
Ішемія	20281±147*	4086±62,6*
3 місяці		
Контроль	20797±151 [#]	3564±58,7
Ішемія	24721±149* [#]	3252±62,4* [#]

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

Вікові відмінності сумарної щільності клітин лімфоїдного ряду в контрольних щурів виявлено стосовно нормальних тимоцитів, які переважали в тримісячних тварин.

У тримісячних щурів ішемія мозку підвищила щільність нормальних тимоцитів та знизила – деструктивних. Вікові відмінності щодо щільності нормальних тимоцитів після ішемії збереглися, крім того, з'явилася різниця в

щільності деструктивних клітин. Цей параметр після ішемії став суттєво нижчим у тримісячних щурів.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса одномісячних щурів ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку підвищило сумарну щільність нормальних клітин лімфоїдного ряду (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Сумарна щільність лімфоїдних клітин у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса щурів різного віку в контролі та після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	20832±142	2887±44,8
Ішемія	21990±194*	2895±55,0
3 місяці		
Контроль	19536±149 [#]	2587±52,5 [#]
Ішемія	22245±218*	2429±52,8* [#]

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

Конститутивна щільність нормальних і деструктивних клітин у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тримісячних щурів виявилася нижчою, ніж в одномісячних. Унаслідок ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку щільність нормальних тимоцитів у даній зоні залози тримісячних щурів достовірно зросла, а деструктивних – знизилася. За рахунок цього вікові відмінності щільності першого типу клітин зникли, а останнього - посилюлися.

У мозковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів ішемія мозку призвела до зниження щільності як незмінених, так і деструктивних клітин, що може свідчити про посилену міграцію тимоцитів за межі залози (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Сумарна щільність лімфоїдних клітин у медулярній зоні тимуса щурів різного віку в контролі та після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	19902±154	2589±50,0
Ішемія	19474±166*	2329±50,6*
3 місяці		
Контроль	17850±136 [#]	2495±48,0
Ішемія	18563±129* [#]	2381±47,9

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

У тримісячних тварин контрольної групи щільність нормальних тимоцитів була нижчою, ніж в одномісячних, а деструктивних клітин – не відрізнялася. Ця ж закономірність зберігалася щодо постішемичних показників щільності.

Ішемія мозку в тримісячних тварин спричинила зростання щільності незмінених тимоцитів і не вплинула на щільність деструктивних клітин.

Враховуючи субпопуляційну гетерогенність структури лімфоїдних клітин вилочкової залози, ми вирішили дослідити вікові особливості

розподілу лімфоцитів у межах відповідних структурно-функціональних зон загруднинної залози, а також їх реакцію на ішемічне пошкодження мозку (табл.3.5-3.8).

Нами встановлено, що в субкапсулярній зоні тимуса одномісячних контрольних щурів у структурі лімфоїдної популяції домінують малі лімфоцити. Їх кількість переважає над кількістю лімфобластів, великих, середніх в 7,8, 1,7, 1,4 рази відповідно (табл.3.5).

Ішемія мозку спричинила в даній зоні вилючкової залози зниження щільності нормальних лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів при одночасному вагомому зростанні щільності малих тимоцитів. Унаслідок цих змін співвідношення між субпопуляціями тимоцитів ще більше змістилося в бік малих і їх переважання стосовно лімфобластів, великих і середніх клітин становило 19,9, 3,6, 3,4 рази.

Після неповної глобальної ішемії мозку відбулося також зростання щільності деструктивних середніх, малих та апоптотичних тимоцитів.

У контрольних тримісячних тварин щільність малих тимоцитів у порівнянні з лімфобластами, великими і середніми в 9,1, 1,9, 1,6 рази вища, тобто, їх превалювання дещо суттєвіше, ніж в одномісячних.

У порівнянні з контролем у тримісячних щурів після ішемії мозку щільність нормальних великих тимоцитів знизилася, а нормальних малих - зросла. Тому переважання останніх стосовно лімфобластів, великих, середніх лімфоцитів становило 12,4, 3,3, 2,6 рази.

Вікові відмінності структури лімфоїдної популяції в субкапсулярній зоні вилучкової залози контрольних тварин стосувалися малих незмінених лімфоцитів, які переважали в тримісячних щурів.

Ішемія мозку спричинила появу вікової різниці всіх інших форм нормальних тимоцитів (крім малих), деструктивних середніх, малих, а також апоптотичних лімфоцитів.

**Структура лімфоїдної популяції субкапсулярної зони тимуса
одномісячних щурів у контролі та після ішемії мозку
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль (1 місяць)		
Лімфобласти	907±68,7	380±40,7
Великі лімфоцити	4196±127	1221±79,0
Середні лімфоцити	5021±130	699±58,2
Малі лімфоцити	7070±201	874±62,3
Апоптотичні клітини	223±31,7	
Ішемія (1 місяць)		
Лімфобласти	642±49,7*	391±40,7
Великі лімфоцити	3230±100*	1063±68,5
Середні лімфоцити	3807±101*	1138±63,6*
Малі лімфоцити	12811±234*	1248±69,3*
Апоптотичні клітини	820±56,2*	
Контроль (3 місяці)		
Лімфобласти	891±67,3	401±49,0
Великі лімфоцити	4263±137	1064±64,5
Середні лімфоцити	4980±167	668±59,2
Малі лімфоцити	8129±182 [#]	778±63,4
Апоптотичні клітини	203±34,8	
Ішемія (3 місяці)		
Лімфобласти	940±54,2 [#]	374±42,0
Великі лімфоцити	3562±134* [#]	960±67,3
Середні лімфоцити	4554±153 [#]	703±59,8 [#]
Малі лімфоцити	11737±349* [#]	620±60,4 [#]
Апоптотичні клітини	174±27,2 [#]	

Примітка: * - достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

У глибокій кірковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів у структурі лімфоїдної популяції також домінують малі лімфоцити (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Структура лімфоїдної популяції глибокої кіркової зони тимуса щурів
різного віку в контролі та після ішемії мозку
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль (1 місяць)		
Лімфобласти	700±52,3	466±41,9
Великі лімфоцити	3551±137	1282±83,6
Середні лімфоцити	5580±153	753±68,6
Малі лімфоцити	9755±196	1095±73,6
Апоптотичні клітини	254±32,3	
Ішемія (1 місяць)		
Лімфобласти	792±57,4	421±42,3
Великі лімфоцити	3204±118	1118±66,1
Середні лімфоцити	3834±124*	1072±62,0*
Малі лімфоцити	12451±289*	1475±80,2*
Апоптотичні клітини	774±55,6*	
Контроль (3 місяці)		
Лімфобласти	764±55,8	392±39,1
Великі лімфоцити	3911±137	1271±81,5
Середні лімфоцити	5340±158	793±57,7
Малі лімфоцити	10782±253 [#]	1108±59,2
Апоптотичні клітини	392±39,6 [#]	
Ішемія (3 місяці)		
Лімфобласти	954±55,5* [#]	522±49,4*
Великі лімфоцити	3304±122*	1149±72,1
Середні лімфоцити	4078±138*	984±68,7*
Малі лімфоцити	16385±281* [#]	597±59,5* [#]
Апоптотичні клітини	400±45,0 [#]	

Примітка: * - достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

Їх кількість переважає над кількістю лімфобластів, великих, середніх тимоцитів у 13,9, 2,7, 1,7 рази відповідно.

Унаслідок ішемії мозку тут відбулося зниження щільності нормальних середніх тимоцитів та зростання - нормальних і деструктивних малих, деструктивних середніх та апоптотичних лімфоцитів. Переважання малих тимоцитів стосовно лімфобластів, великих і середніх клітин становило 15,7, 3,9, 3,2.

У даній зоні виличкової залози контрольних тримісячних тварин щільність малих тимоцитів у порівнянні з лімфобластами, великими і середніми лімфоцитами вища в 14,1, 2,8, 2,0, тобто, це співвідношення наближене до такого в одномісячних.

Після ішемії мозку в порівнянні з контролем у тримісячних щурів знизилася щільність нормальних великих і середніх лімфоцитів, зростає щільність нормальних лімфобластів і малих тимоцитів. Внаслідок цього останні переважали над лімфобластами, великими, середніми лімфоцитами в 17,2, 4,9, 4 рази.

Крім того, відбулося зміни щільності деструктивних клітин: підвищення щільності лімфобластів, середніх лімфоцитів та зниження – малих.

У глибокій кірковій зоні контрольних тварин виявлено вікові відмінності щільності малих незмінених та апоптотичних лімфоцитів, яка переважала в тримісячних щурів.

Після неповної глобальної ішемії мозку у тримісячних щурів до переважання щільності нормальних малих лімфоцитів додалося переважання нормальних лімфобластів. Малі деструктивні та апоптотичні тимоцити домінували в одномісячних.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах одномісячних щурів у структурі тимоцитів також домінують малі клітини (табл.3.7).

**Структура лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових
периваскулярних просторів тимуса щурів різного віку в контролі та
після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль (1 місяць)		
Лімфобласти	916±61,0	460±48,2
Великі лімфоцити	3859±144	958±62,4
Середні лімфоцити	5504±152	666±55,6
Малі лімфоцити	10553±211	803±58,6
Апоптотичні клітини	305±35,7	
Ішемія (1 місяць)		
Лімфобласти	886±58,8	374±37,1
Великі лімфоцити	3336±130*	1082±71,2
Середні лімфоцити	5666±207	609±54,8
Малі лімфоцити	12102±381*	830±56,9
Апоптотичні клітини	366±41,2	
Контроль (3 місяці)		
Лімфобласти	1013±62,5	376±37,5
Великі лімфоцити	3751±123	876±67,9
Середні лімфоцити	5517±149	757±55,6
Малі лімфоцити	9255±263 [#]	578±49,1 [#]
Апоптотичні клітини	273±37,1	
Ішемія (3 місяці)		
Лімфобласти	956±59,6	379±37,6
Великі лімфоцити	3776±140 [#]	895±65,9
Середні лімфоцити	7171±243* [#]	578±49,2
Малі лімфоцити	10342±431* [#]	577±58,5 [#]
Апоптотичні клітини	168±26,0* [#]	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

Їх кількість переважає над кількістю лімфобластів, великих, середніх тимоцитів в 11,5, 2,7, 1,9 раза відповідно.

Постішемичні зміни структури лімфоїдної популяції в даній зоні

одномісячних щурів полягали в достовірному зниженні щільності нормальних великих та зростанні щільності малих незмінених тимоцитів. Переважання малих тимоцитів стосовно лімфобластів, великих і середніх клітин у цій зоні одномісячних тварин становило 13,6, 3,6, 2,1.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тримісячних контрольних щурів щільність малих тимоцитів у порівнянні з лімфобластами, великими і середніми вища в 9,1, 2,5, 1,7. Порівняння з контрольною групою виявило постішемичне зростання щільності нормальних середніх та малих лімфоцитів і зниження – апоптотичних клітин. Після ішемії мозку щільність малих тимоцитів перевищувала даний показник щодо лімфобластів, великих і середніх клітин в 10,8, 2,7, 1,4 рази.

У даній структурно-функціональній зоні контрольних тварин щільність обох видів малих лімфоцитів була нижчою у тримісячних щурів. Після ішемії ці вікові відмінності залишилися та доповнилися переважанням у щурів даної вікової групи щільності нормальних великих і середніх тимоцитів і зниженням щільності апоптотичних клітин.

У мозковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів щільність малих тимоцитів перевищувала щільність лімфобластів, великих і середніх в 8,7, 2,1, 1,4 рази. Ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку спричинило зростання щільності середніх незмінених лімфоцитів та зниження – нормальних і деструктивних малих. Співвідношення клітин лімфоїдної популяції після ішемії мозку змінилася незначно - щільність малих незмінених тимоцитів переважала над щільністю лімфобластів, великих і середніх клітин в 7,5, 1,8, 1,1 рази відповідно.

У мозковій зоні контрольних тварин тримісячного віку щільність малих тимоцитів більша, ніж лімфобластів, великих і середніх в 7,5, 1,7, 1,3 рази. Після ішемії мозку в даній зоні відбулося зростання щільності середніх нормальних тимоцитів і зниження обох видів малих. Відношення щільності малих незмінених клітин до лімфобластів, великих і середніх – 4,9, 1,2, 0,6.

Структура лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса щурів різного віку в контролі та після ішемії мозку (на 1 мм² залози) (M±m)

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль (1 місяць)		
Лімфобласти	990±59,5	481±42,9
Великі лімфоцити	4023±132	980±56,3
Середні лімфоцити	6263±168	588±53,2
Малі лімфоцити	8626±257	540±47,6
Апоптотичні клітини	139±27,4	
Ішемія (1 місяць)		
Лімфобласти	1016±60,7	386±39,5
Великі лімфоцити	4108±139	960±67,5
Середні лімфоцити	6735±169*	589±54,2
Малі лімфоцити	7615±295*	394±41,2*
Апоптотичні клітини	164±26,1	
Контроль (3 місяці)		
Лімфобласти	961±54,9	373±38,9
Великі лімфоцити	4180±114	940±54,2
Середні лімфоцити	5476±142 [#]	500±51,3
Малі лімфоцити	7233±232 [#]	682±47,9 [#]
Апоптотичні клітини	149±28,0	
Ішемія (3 місяці)		
Лімфобласти	1013±49,4	400±39,9
Великі лімфоцити	4113±135	919±56,4
Середні лімфоцити	8400±177* [#]	564±43,6
Малі лімфоцити	5037±153* [#]	498±51,8*
Апоптотичні клітини	119±21,3	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікові відмінності у відповідних групах спостереження

У мозковій зоні контрольних тварин тримісячного віку щільність незмінених малих і середніх лімфоцитів нижча, а деструктивних малих – вища, ніж в одномісячних. Після ішемії мозку вікові відмінності малих нормальних тимоцитів збереглися, а середніх - зазнали реверсії.

Таким чином, ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку модифікує

структуру лімфоїдної популяції тимуса, причому характер цих модифікацій визначається віком та структурно-функціональними зонами залози.

Ще одним критерієм оцінки субпопуляційних взаємовідносин між тимоцитами є їх відсоткове співвідношення (таблиці 3.9-3.12).

Таблиця 3.9

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції в субкапсулярній зоні тимуса в контролі та після ішемії мозку в щурів різного віку (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	4,48±0,34%	1,83±0,21%
	Великі лімфоцити	20,5±0,65%	5,94±0,37%
	Середні лімфоцити	24,6±0,69%	3,42±0,30%
	Малі лімфоцити	34,6±0,93%	4,30±0,30%
	Апоптотичні клітини	1,07±0,16%	
Ішемія	Лімфобласти	2,56±0,20%*	1,55±0,16%
	Великі лімфоцити	12,75±0,39%*	4,17±0,26%*
	Середні лімфоцити	15,09±0,41%*	4,47±0,24%*
	Малі лімфоцити	50,62±0,88%*	4,95±0,28%
	Апоптотичні клітини	3,23±0,21%*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	4,19±0,31%	1,88±0,23%
	Великі лімфоцити	20,1±0,63%	5,02±0,30%
	Середні лімфоцити	23,5±0,77%	3,14±0,27%
	Малі лімфоцити	38,3±0,81%	3,67±0,30%
	Апоптотичні клітини	0,93±0,16%	
Ішемія	Лімфобласти	4,01±0,22%	1,59±0,17%
	Великі лімфоцити	15,2±0,55%*	4,12±0,28%*
	Середні лімфоцити	19,4±0,62%*	2,99±0,24%
	Малі лімфоцити	50,0±1,44%*	2,63±0,25%*
	Апоптотичні клітини	0,71±0,11%	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин

У субкапсулярній зоні тимуса одномісячних щурів неповна глобальна ішемія мозку знижує відсоток незмінених лімфобластів, великих та середніх

лімфоцитів, деструктивних великих лімфоцитів і одночасно достовірно підвищує відсоток малих нормальних тимоцитів, середніх деструктивних та апоптотичних клітин лімфоїдного ряду, а в тримісячних - знижує відсоток великих і середніх нормальних лімфоцитів, великих і малих деструктивних та підвищує відсоток малих нормальних тимоцитів.

У глибокій кірковій зоні одномісячних щурів наслідки ішемічного пошкодження мозку полягали в зниженні відсотка нормальних великих і середніх та великих деструктивних лімфоцитів (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції в глибокій корі тимуса в контролі та після ішемії мозку в щурів різного віку ($M \pm m$)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	2,97±0,20%	1,96±0,16%
	Великі лімфоцити	15,1±0,55%	5,48±0,33%
	Середні лімфоцити	23,8±0,50%	3,24±0,23%
	Малі лімфоцити	41,6±0,72%	4,66±0,28%
	Апоптотичні клітини	1,07±0,12%	
Ішемія	Лімфобласти	3,14±0,22%	1,67±0,16%
	Великі лімфоцити	12,8±0,48%*	4,45±0,26%*
	Середні лімфоцити	15,3±0,495%*	4,25±0,24%*
	Малі лімфоцити	49,5±1,09%*	5,89±0,31%*
	Апоптотичні клітини	3,11±0,22%*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	3,09±0,24%	1,58±0,17%
	Великі лімфоцити	15,9±0,63%	5,11±0,34%
	Середні лімфоцити	21,7±0,52%	3,20±0,25%
	Малі лімфоцити	43,3±0,87%	4,49±0,26%
	Апоптотичні клітини	1,56±0,17%	
Ішемія	Лімфобласти	3,36±0,19%	1,84±0,17%
	Великі лімфоцити	11,7±0,43%*	4,06±0,25%*
	Середні лімфоцити	14,4±0,48%*	3,48±0,24%
	Малі лімфоцити	57,9±0,99%*	2,10±0,209%*
	Апоптотичні клітини	1,41±0,16%	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин

Відсоток незмінених малих, деструктивних середніх і малих та

апоптотичних тимоцитів достовірно зростає. У тримісячних щурів, подібно до одномісячних, після ішемії мозку знизився відсоток нормальних великих і середніх, деструктивних великих і малих лімфоцитів при зростанні відсотка нормальних малих тимоцитів.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах одномісячних щурів під впливом ішемії мозку знизився відсоток великих та зріс відсоток малих незмінених клітин лімфоїдного ряду (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса в контролі та після ішемії мозку в щурів різного віку (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	3,80±0,25%	1,91±0,19%
	Великі лімфоцити	15,9±0,57%	3,94±0,25%
	Середні лімфоцити	22,9±0,62%	2,75±0,23%
	Малі лімфоцити	43,9±0,83%	3,34±0,24%
	Апоптотичні клітини	1,28±0,15%	
Ішемія	Лімфобласти	3,47±0,19%	1,50±0,12%
	Великі лімфоцити	13,2±0,44%*	4,31±0,24%
	Середні лімфоцити	22,2±0,64%	2,43±0,18%
	Малі лімфоцити	47,9±1,31%*	3,26±0,18%
	Апоптотичні клітини	1,44±0,13%	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	4,51±0,21%	1,69±0,17%
	Великі лімфоцити	16,8±0,57%	3,90±0,31%
	Середні лімфоцити	24,7±0,69%	3,40±0,25%
	Малі лімфоцити	41,2±1,10%	2,57±0,22%
	Апоптотичні клітини	1,22±0,17%	
Ішемія	Лімфобласти	3,88±0,24%*	1,54±0,15%
	Великі лімфоцити	15,3±0,56%*	3,60±0,26%
	Середні лімфоцити	29,1±1,02%*	2,34±0,20%*
	Малі лімфоцити	41,8±1,67%	2,33±0,23%
	Апоптотичні клітини	0,68±0,10%*	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин

У даній зоні тримісячних щурів вплив ішемії на досліджувані параметри виявився суттєвішим, ніж в одномісячних – тут зазнав зниження відсоток нормальних лімфобластів, великих лімфоцитів, деструктивних середніх та апоптотичних тимоцитів. Крім того, достовірно зріс відсоток нормальних середніх лімфоцитів.

У медулярній зоні одномісячних щурів ішемізація головного мозку спричинила зростання відсотка нормальних середніх та зниження відсотка нормальних малих і деструктивних тимоцитів (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції в медулярній зоні тимуса в контролі та після ішемії мозку в щурів різного віку ($M \pm m$)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	4,38±0,24%	2,13±0,17%
	Великі лімфоцити	17,7±0,50%	4,39±0,23%
	Середні лімфоцити	27,7±0,72%	2,56±0,20%
	Малі лімфоцити	38,4±0,99%	2,45±0,20%
	Апоптотичні клітини	0,61±0,11%	
Ішемія	Лімфобласти	4,62±0,25%	1,75±0,16%
	Великі лімфоцити	18,8±0,61%	4,40±0,28%
	Середні лімфоцити	30,8±0,74%*	2,68±0,22%
	Малі лімфоцити	34,5±1,16%*	1,79±0,16%*
	Апоптотичні клітини	0,74±0,10%	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	4,65±0,25%	1,82±0,18%
	Великі лімфоцити	20,4±0,52%	4,58±0,25%
	Середні лімфоцити	26,7±0,62%	2,43±0,23%
	Малі лімфоцити	35,4±1,06%	3,32±0,22%
	Апоптотичні клітини	0,71±0,12%	
Ішемія	Лімфобласти	4,87±0,24%	1,88±0,18%
	Великі лімфоцити	19,77±0,63%	4,33±0,26%
	Середні лімфоцити	40,26±0,77%*	2,68±0,20%
	Малі лімфоцити	24,12±0,69%*	2,36±0,24%*
	Апоптотичні клітини	0,57±0,10%	

Примітка: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин

Вплив ішемії в медулярній зоні тримісячних щурів полягав у зростанні відсотка нормальних середніх клітин та зниженні відсотка нормальних і деструктивних малих тимоцитів.

Аналіз морфометричних параметрів лімфоїдних клітин дозволяє виявити появу ранніх ознак їх деструкції. На рис. 3.1 представлено зріз субкапсулярної зони тимуса контрольного тримісячного щура.

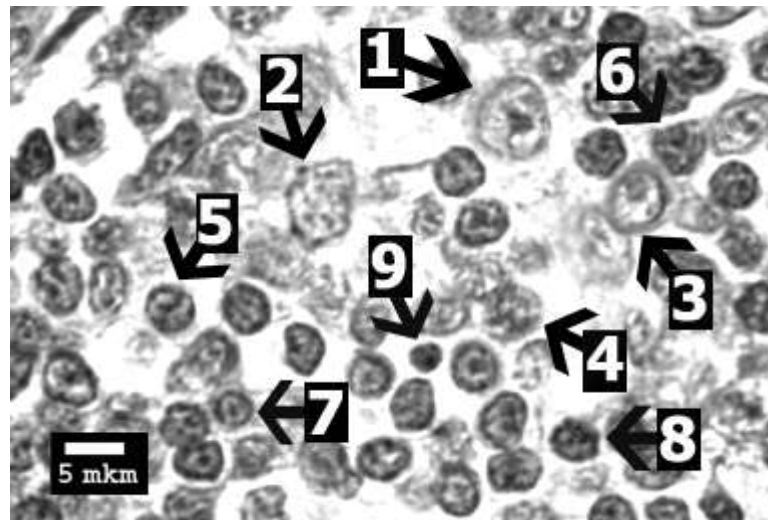


Рис. 5.1. Вилочкова залоза контрольного щура (гематоксилін-еозин, об'єктив $100\times$). Цифрами на рис. позначено:

- 1) лімфобласт, площа (Π) $37,8 \text{ мкм}^2$, коефіцієнт форми (КФ) $0,82$, коефіцієнт елонгації (КЕ) $0,72$, оптична щільність (ОЩ) $0,17 E_{\text{оп}}$;
- 2) дегенеруючий лімфобласт, $\Pi=38,1 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,60$, КЕ= $0,54$, ОЩ= $0,16 E_{\text{оп}}$;
- 3) великий лімфоцит, $\Pi=20,9 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,85$, КЕ= $0,74$, ОЩ= $0,19 E_{\text{оп}}$;
- 4) дегенеруючий великий лімфоцит, $\Pi=21,2 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,67$, КЕ= $0,53$, ОЩ= $0,17 E_{\text{оп}}$;
- 5) середній лімфоцит, $\Pi=13,1 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,87$, КЕ= $0,76$, ОЩ= $0,21 E_{\text{оп}}$;
- 6) дегенеруючий середній лімфоцит, $\Pi=13,5 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,70$, КЕ= $0,53$, ОЩ= $0,19 E_{\text{оп}}$;
- 7) малий лімфоцит, $\Pi=8,02 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,87$, КЕ= $0,76$, ОЩ= $0,21 E_{\text{оп}}$;
- 8) дегенеруючий малий лімфоцит, $\Pi=8,5 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,74$, КЕ= $0,53$, ОЩ= $0,20 E_{\text{оп}}$;
- 9) апоптотичний лімфоцит, $\Pi=4,9 \text{ мкм}^2$, КФ= $0,927$, КЕ= $0,806$, ОЩ= $0,21 E_{\text{оп}}$.

За результатами наших досліджень неповна глобальна ішемія мозку в субкапсулярній зоні тимуса одномісячних щурів спричинила зниження коефіцієнта форми лімфобластів, коефіцієнтів форми та елонгації великих і середніх лімфоцитів, зростання периметра великих лімфоцитів (табл.3.13-3.16).

Таблиця 3.13

Морфометричні параметри лімфобластів субкапсулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку (M ± m)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{38,2 \pm 0,49}{39,7 \pm 0,88}$	$\frac{24,1 \pm 0,18}{28,9 \pm 0,49}$	$\frac{0,824 \pm 0,005}{0,613 \pm 0,013}$	$\frac{0,728 \pm 0,005}{0,538 \pm 0,009}$
Ішемія	$\frac{38,2 \pm 0,55}{39,4 \pm 0,77}$	$\frac{24,3 \pm 0,19}{28,9 \pm 0,43}$	$\frac{0,807 \pm 0,006^a}{0,603 \pm 0,011}$	$\frac{0,727 \pm 0,006}{0,544 \pm 0,011}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{37,8 \pm 0,54}{38,1 \pm 0,80}$	$\frac{24,1 \pm 0,20}{28,6 \pm 0,49}$	$\frac{0,815 \pm 0,006}{0,603 \pm 0,014}$	$\frac{0,718 \pm 0,006}{0,543 \pm 0,010}$
Ішемія	$\frac{39,1 \pm 0,52}{40,8 \pm 0,81^a}$	$\frac{24,3 \pm 0,19}{28,4 \pm 0,40}$	$\frac{0,829 \pm 0,005}{0,643 \pm 0,012^a}$	$\frac{0,725 \pm 0,005}{0,528 \pm 0,012}$

Примітки: в чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін у порівнянні з показниками в контрольних тварин

Крім того, зниження зазнала площа середніх деструктивних лімфоцитів.

Проте найбільш суттєві зміни ішемія мозку спричинила в субпопуляції малих нормальних та деструктивних тимоцитів. Це проявлялося зниженням площі та периметра, зростанням коефіцієнтів форми і елонгації нормальних

клітин. Натомість деструктивні малі клітини зазнали зростання площі та периметра і зниження коефіцієнта елонгації.

Таблиця 3.14

Морфометричні параметри великих лімфоцитів субкапсулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	<u>21,0±0,12</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,846±0,002</u>	<u>0,737±0,003</u>
	21,5±0,23	20,3±0,17	0,667±0,007	0,524±0,004
Ішемія	<u>21,1±0,13</u>	<u>17,9±0,06^a</u>	<u>0,827±0,002^a</u>	<u>0,728±0,003^a</u>
	21,3±0,24	20,4±0,17	0,652±0,006	0,519±0,004
3 місяці				
Контроль	<u>20,9±0,13</u>	<u>17,6±0,07</u>	<u>0,847±0,002</u>	<u>0,736±0,003</u>
	21,2±0,27	20,1±0,20	0,665±0,007	0,533±0,005
Ішемія	<u>21,2±0,13</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,858±0,002^a</u>	<u>0,745±0,002^a</u>
	21,0±0,26	19,7±0,17	0,685±0,006 ^a	0,531±0,004

Примітки: в чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін у порівнянні з показниками в контрольних тварин

У тримісячних щурів після неповної глобальної ішемії мозку в популяції лімфобластів спостерігалось зростання коефіцієнта форми незмінених клітин, зростання площі та коефіцієнта форми деструктивних тимоцитів. Зростав також коефіцієнт форми і елонгації великих і малих незмінених лімфоцитів, та коефіцієнт форми – середніх. Поряд із цим, зменшився периметр середніх і малих тимоцитів та зросла площа – малих.

Крім того, суттєвих змін зазнали також показники морфофункціонального стану деструктивних лімфоцитів. Зросла площа деструктивних лімфобластів, середніх лімфоцитів, а також коефіцієнт форми лімфобластів, великих лімфоцитів.

Таблиця 3.15

Морфометричні параметри середніх лімфоцитів субкапсулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, μm^2	Периметр, μm	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{13,2 \pm 0,04}{13,4 \pm 0,11}$	$\frac{13,9 \pm 0,03}{15,5 \pm 0,10}$	$\frac{0,867 \pm 0,002}{0,709 \pm 0,007}$	$\frac{0,755 \pm 0,002}{0,530 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{13,1 \pm 0,05}{13,1 \pm 0,08^a}$	$\frac{13,9 \pm 0,035}{15,2 \pm 0,08}$	$\frac{0,850 \pm 0,002^a}{0,715 \pm 0,005}$	$\frac{0,735 \pm 0,005^a}{0,536 \pm 0,003}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{13,1 \pm 0,05}{13,5 \pm 0,13}$	$\frac{13,8 \pm 0,03}{15,6 \pm 0,12}$	$\frac{0,871 \pm 0,002}{0,700 \pm 0,009}$	$\frac{0,757 \pm 0,002}{0,527 \pm 0,005}$
Ішемія	$\frac{13,0 \pm 0,04}{13,9 \pm 0,10^a}$	$\frac{13,6 \pm 0,03^a}{15,7 \pm 0,08}$	$\frac{0,879 \pm 0,001^a}{0,713 \pm 0,006}$	$\frac{0,764 \pm 0,002}{0,526 \pm 0,004}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін у порівнянні з показниками в контрольних тварин

Таким чином, реакція на ішемію тимоцитів субкапсулярної зони одно- та тримісячних щурів за багатьма параметрами носить протилежний характер.

Морфометричні параметри малих лімфоцитів субкапсулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$8,02 \pm 0,04$	$10,7 \pm 0,03$	$0,867 \pm 0,001$	$0,743 \pm 0,002$
	$8,58 \pm 0,11$	$12,0 \pm 0,09$	$0,750 \pm 0,004$	$0,544 \pm 0,003$
Ішемія	$7,55 \pm 0,02^a$	$10,2 \pm 0,02^a$	$0,895 \pm 0,001^a$	$0,770 \pm 0,001^a$
	$8,89 \pm 0,08^a$	$12,3 \pm 0,07^a$	$0,739 \pm 0,004$	$0,532 \pm 0,002^a$
3 місяці				
Контроль	$8,04 \pm 0,04$	$10,7 \pm 0,03$	$0,871 \pm 0,001$	$0,756 \pm 0,002$
	$8,51 \pm 0,13$	$12,0 \pm 0,12$	$0,744 \pm 0,006$	$0,534 \pm 0,004$
Ішемія	$8,12 \pm 0,03$	$10,6 \pm 0,02^a$	$0,898 \pm 0,001^a$	$0,781 \pm 0,001^a$
	$8,63 \pm 0,12$	$12,2 \pm 0,11$	$0,733 \pm 0,006$	$0,530 \pm 0,001$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Зміни морфофункціонального стану тимоцитів глибокої кіркової зони одномісячних щурів після неповної глобальної ішемії мозку полягали в зростанні площі незмінених лімфобластів, периметра середніх лімфоцитів, зниженні коефіцієнта форми великих, коефіцієнта форми та елонгації – середніх клітин (табл. 3.17 - 3.20).

Знову ж таки, за цих експериментальних умов параметри малих тимоцитів зазнали специфічних змін – на противагу іншим формам лімфоцитів цієї зони залози площа та периметр малих клітин суттєво зменшувались, а коефіцієнти форми та елонгації – зростали.

**Морфометричні параметри лімфобластів глибокої кори тимуса щурів
різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку
($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, $\mu\text{км}^2$	Периметр, $\mu\text{км}$	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$37,3 \pm 0,52$	$24,3 \pm 0,20$	$0,797 \pm 0,006$	$0,721 \pm 0,006$
	$38,1 \pm 0,67$	$28,2 \pm 0,42$	$0,618 \pm 0,012$	$0,535 \pm 0,009$
Ішемія	$39,1 \pm 0,57^a$	$24,8 \pm 0,21$	$0,798 \pm 0,005$	$0,714 \pm 0,006$
	$39,1 \pm 0,67$	$29,0 \pm 0,42$	$0,602 \pm 0,012$	$0,5485 \pm 0,011$
3 місяці				
Контроль	$37,8 \pm 0,52$	$24,5 \pm 0,21$	$0,791 \pm 0,006$	$0,724 \pm 0,006$
	$38,5 \pm 0,70$	$28,2 \pm 0,40$	$0,618 \pm 0,011$	$0,547 \pm 0,009$
Ішемія	$38,1 \pm 0,47$	$24,2 \pm 0,17$	$0,816 \pm 0,005^a$	$0,728 \pm 0,005$
	$39,0 \pm 0,67$	$27,9 \pm 0,34$	$0,641 \pm 0,009$	$0,592 \pm 0,005^a$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Після ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку в глибокій кірковій зоні тимуса одномісячних тварин відбулися також зміни морфометричних параметрів деструктивних клітин. У порівнянні з контролем знизився периметр, зріс коефіцієнт форми та елонгації деструктивних середніх тимоцитів. Зазнали також змін і малі деструктивні лімфоцити (за рахунок зростання площі, периметра, зниження коефіцієнтів форми та елонгації).

У глибокій корі тварин тримісячного віку як реакція на неповну глобальну ішемію мозку в популяції лімфобластів відбулося зростання лише коефіцієнта форми. Крім того, зросли площа та периметр великих лімфоцитів, знизився коефіцієнт елонгації середніх.

Таблиця 3.18

Морфометричні параметри великих лімфоцитів глибокої кори тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{20,8 \pm 0,13}{21,6 \pm 0,23}$	$\frac{17,6 \pm 0,06}{20,2 \pm 0,17}$	$\frac{0,840 \pm 0,003}{0,672 \pm 0,005}$	$\frac{0,734 \pm 0,003}{0,530 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{20,8 \pm 0,13}{21,2 \pm 0,24}$	$\frac{17,7 \pm 0,06}{20,3 \pm 0,17}$	$\frac{0,828 \pm 0,002^a}{0,658 \pm 0,006}$	$\frac{0,731 \pm 0,003}{0,527 \pm 0,005}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{20,6 \pm 0,12}{21,4 \pm 0,22}$	$\frac{17,6 \pm 0,06}{20,1 \pm 0,14}$	$\frac{0,842 \pm 0,002}{0,675 \pm 0,005}$	$\frac{0,734 \pm 0,003}{0,532 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{21,1 \pm 0,14^a}{21,1 \pm 0,25}$	$\frac{17,8 \pm 0,06^a}{19,8 \pm 0,17}$	$\frac{0,839 \pm 0,002}{0,684 \pm 0,005}$	$\frac{0,731 \pm 0,003}{0,526 \pm 0,003}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Що стосується малих лімфоцитів, то зміни їх параметрів після неповної глобальної ішемії мозку полягали в зниженні периметра, зростанні коефіцієнтів форми та елонгації. Деструктивно змінені клітини також відрізнялися від контрольних за наступними параметрами: відбулося зростання коефіцієнта елонгації лімфобластів, зростання площі середніх і малих лімфоцитів.

Морфометричні параметри середніх лімфоцитів глибокої кори тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку (M ± m)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{13,1 \pm 0,04}{13,4 \pm 0,10}$	$\frac{13,8 \pm 0,03}{15,6 \pm 0,09}$	$\frac{0,867 \pm 0,002}{0,697 \pm 0,006}$	$\frac{0,757 \pm 0,002}{0,523 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{13,1 \pm 0,04}{13,2 \pm 0,09}$	$\frac{13,9 \pm 0,03^a}{15,2 \pm 0,07^a}$	$\frac{0,853 \pm 0,002^a}{0,718 \pm 0,005^a}$	$\frac{0,737 \pm 0,002^a}{0,537 \pm 0,003^a}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{13,1 \pm 0,04}{13,4 \pm 0,10}$	$\frac{13,8 \pm 0,03}{15,4 \pm 0,09}$	$\frac{0,868 \pm 0,002}{0,714 \pm 0,006}$	$\frac{0,756 \pm 0,002}{0,535 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{13,1 \pm 0,04}{13,6 \pm 0,09^a}$	$\frac{13,8 \pm 0,05}{15,5 \pm 0,08}$	$\frac{0,867 \pm 0,002}{0,718 \pm 0,005}$	$\frac{0,748 \pm 0,003^a}{0,528 \pm 0,003}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Таблиця 3.20

Морфометричні параметри малих лімфоцитів глибокої кори тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку (M ± m)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{8,04 \pm 0,03}{8,54 \pm 0,10}$	$\frac{10,7 \pm 0,03}{12,0 \pm 0,09}$	$\frac{0,872 \pm 0,001}{0,749 \pm 0,004}$	$\frac{0,754 \pm 0,002}{0,543 \pm 0,003}$
Ішемія	$\frac{7,58 \pm 0,02^a}{8,92 \pm 0,07^a}$	$\frac{10,3 \pm 0,02^a}{12,3 \pm 0,07^a}$	$\frac{0,891 \pm 0,001^a}{0,745 \pm 0,003^a}$	$\frac{0,766 \pm 0,001^a}{0,536 \pm 0,002^a}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{7,88 \pm 0,03}{8,73 \pm 0,10}$	$\frac{10,5 \pm 0,02}{12,2 \pm 0,08}$	$\frac{0,880 \pm 0,001}{0,743 \pm 0,004}$	$\frac{0,759 \pm 0,001}{0,537 \pm 0,002}$
Ішемія	$\frac{7,83 \pm 0,02}{9,04 \pm 0,12^a}$	$\frac{10,4 \pm 0,01^a}{12,4 \pm 0,11}$	$\frac{0,899 \pm 0,001^a}{0,740 \pm 0,005}$	$\frac{0,781 \pm 0,001^a}{0,537 \pm 0,003}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Отримані дані свідчать, що за сукупністю змін у кірковій зоні вікові відмінності реагування на ішемію були менш вираженими, ніж у субкапсулярній.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тварин обох вікових груп не спостерігалось жодних наслідків неповної глобальної ішемії мозку щодо параметрів лімфобластів (табл.3.21).

Таблиця 3.21

Морфометричні параметри лімфобластів внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	<u>38,6±0,52</u>	<u>24,4±0,19</u>	<u>0,818±0,005</u>	<u>0,717±0,005</u>
	38,0±0,60	27,4±0,37	0,653±0,011	0,542±0,007
Ішемія	<u>38,1±0,50</u>	<u>24,2±0,19</u>	<u>0,814±0,005</u>	<u>0,722±0,005</u>
	38,1±0,67	27,3±0,38	0,655±0,012	0,523±0,004
3 місяці				
Контроль	<u>38,8±0,47</u>	<u>24,4±0,17</u>	<u>0,821±0,005</u>	<u>0,727±0,005</u>
	39,1±0,82	27,4±0,37	0,659±0,010	0,529±0,007
Ішемія	<u>38,7±0,52</u>	<u>24,4±0,19</u>	<u>0,817±0,005</u>	<u>0,715±0,005</u>
	38,8±0,74	27,0±0,39	0,675±0,010	0,540±0,006

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

У той же час великі лімфоцити зазнали досить суттєвих змін: у одномісячних щурів мало місце зростання периметра, зниження коефіцієнтів форми і елонгації незмінених клітин; у тримісячних – зростання площі і периметра, зниження коефіцієнта форми нормальних клітин, зниження

коефіцієнта форми та зростання коефіцієнта елонгації – деструктивних, про свідчать дані, представлені в табл. 3.22.

Таблиця 3.22

**Морфометричні параметри великих лімфоцитів
внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса щурів
різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)**

Гупа спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{20,6 \pm 0,12}{21,3 \pm 0,24}$	$\frac{17,4 \pm 0,06}{19,9 \pm 0,17}$	$\frac{0,854 \pm 0,002}{0,685 \pm 0,006}$	$\frac{0,748 \pm 0,003}{0,531 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{20,8 \pm 0,13}{21,3 \pm 0,23}$	$\frac{17,6 \pm 0,06^a}{19,9 \pm 0,15}$	$\frac{0,841 \pm 0,002^a}{0,684 \pm 0,005}$	$\frac{0,733 \pm 0,002^a}{0,529 \pm 0,003}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{20,7 \pm 0,12}{21,8 \pm 0,27}$	$\frac{17,3 \pm 0,06}{20,0 \pm 0,17}$	$\frac{0,865 \pm 0,002}{0,691 \pm 0,007}$	$\frac{0,747 \pm 0,003}{0,517 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{21,1 \pm 0,13^a}{21,5 \pm 0,27}$	$\frac{17,6 \pm 0,06^a}{20,2 \pm 0,20}$	$\frac{0,854 \pm 0,002^a}{0,670 \pm 0,007^a}$	$\frac{0,746 \pm 0,003}{0,538 \pm 0,004^a}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Виражені зміни у відповідь на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку відбулися стосовно параметрів середніх незмінених лімфоцитів. В одномісячних щурів ішемія спричинила зниження площі, периметра та зростання коефіцієнта форми. У тримісячних до зазначених змін додалося зростання коефіцієнта елонгації. У той же час у субпопуляції деструктивних

середніх лімфоцитів лише зріс коефіцієнт форми в одномісячних та периметр і коефіцієнт елонгації – в тримісячних (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Морфометричні параметри середніх лімфоцитів
внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса щурів
різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, μm^2	Периметр, μm	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{13,2 \pm 0,04}{13,4 \pm 0,11}$	$\frac{13,8 \pm 0,03}{15,6 \pm 0,10}$	$\frac{0,876 \pm 0,002}{0,701 \pm 0,006}$	$\frac{0,763 \pm 0,002}{0,524 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{12,9 \pm 0,03^a}{13,3 \pm 0,12}$	$\frac{13,5 \pm 0,02^a}{15,3 \pm 0,11}$	$\frac{0,882 \pm 0,001^a}{0,725 \pm 0,007^a}$	$\frac{0,767 \pm 0,002}{0,530 \pm 0,004}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{13,1 \pm 0,04}{13,5 \pm 0,10}$	$\frac{13,7 \pm 0,02}{15,2 \pm 0,09}$	$\frac{0,886 \pm 0,001}{0,736 \pm 0,006}$	$\frac{0,765 \pm 0,002}{0,532 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{12,9 \pm 0,03^a}{13,5 \pm 0,12}$	$\frac{13,4 \pm 0,02^a}{15,7 \pm 0,13^a}$	$\frac{0,897 \pm 0,001^a}{0,704 \pm 0,008^a}$	$\frac{0,784 \pm 0,002^a}{0,531 \pm 0,005}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Не спостерігалось достовірних вікових відмінностей щодо постішемичних змін параметрів малих лімфоцитів. У тварин обох вікових груп внаслідок ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку відбулося зростання периметра, коефіцієнтів форми та елонгації, а в тримісячних – ще й площі.

Морфометричні параметри малих лімфоцитів внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{8,07 \pm 0,03}{8,77 \pm 0,10}$	$\frac{10,6 \pm 0,02}{12,1 \pm 0,09}$	$\frac{0,883 \pm 0,001}{0,746 \pm 0,004}$	$\frac{0,763 \pm 0,002}{0,536 \pm 0,003}$
Ішемія	$\frac{8,11 \pm 0,03}{8,55 \pm 0,10}$	$\frac{10,7 \pm 0,02^a}{11,9 \pm 0,09}$	$\frac{0,899 \pm 0,002^a}{0,755 \pm 0,004}$	$\frac{0,778 \pm 0,001^a}{0,545 \pm 0,003^a}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{8,06 \pm 0,03}{8,71 \pm 0,14}$	$\frac{10,6 \pm 0,02}{12,0 \pm 0,13}$	$\frac{0,892 \pm 0,001}{0,758 \pm 0,006}$	$\frac{0,766 \pm 0,001}{0,540 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{8,44 \pm 0,03^a}{8,70 \pm 0,13}$	$\frac{10,8 \pm 0,02^a}{12,1 \pm 0,12}$	$\frac{0,895 \pm 0,001^a}{0,746 \pm 0,005}$	$\frac{0,782 \pm 0,001^a}{0,538 \pm 0,003}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Найбільш принципові вікові відмінності реагування морфофункціонального стану тимоцитів на ішемію мозку, за нашими даними, мали місце в мозковій зоні тимуса (табл.3.25 – 3.28).

Лімфобласти цієї зони одномісячних щурів зовсім не реагували на ішемію мозку, у тримісячних мало місце зростання коефіцієнта елонгації нормальних клітин та зниження коефіцієнта форми - деструктивних. Що стосується великих лімфоцитів, то в одномісячних тварин нами не зареєстровано жодних постішемичних змін, у той час, як у тримісячних вони були тотальними і полягали в зменшенні площі, периметра і зростанні коефіцієнтів форми та елонгації незмінених клітин.

Таблиця 3.25

Морфометричні параметри лімфобластів медулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	<u>38,3±0,47</u>	<u>24,3±0,19</u>	<u>0,818±0,005</u>	<u>0,722±0,005</u>
	39,8±0,66	28,3±0,44	0,648±0,013	0,541±0,008
Ішемія	<u>39,1±0,51</u>	<u>24,4±0,18</u>	<u>0,820±0,005</u>	<u>0,719±0,005</u>
	39,3±0,74	27,6±0,41	0,660±0,012	0,545±0,009
3 місяці				
Контроль	<u>39,8±0,54</u>	<u>24,7±0,18</u>	<u>0,818±0,004</u>	<u>0,709±0,005</u>
	39,4±0,78	27,5±0,47	0,672±0,013	0,532±0,008
Ішемія	<u>39,3±0,50</u>	<u>24,4±0,186</u>	<u>0,825±0,004</u>	<u>0,725±0,005^a</u>
	38,6±0,70	28,1±0,42	0,627±0,012 ^a	0,526±0,008

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Відповідь на ішемію мозку середніх лімфоцитів в одномісячних щурів полягала в зростанні площі та периметру нормальних клітин і коефіцієнта форми – деструктивних.

У тримісячних, знову ж таки, реакція на ішемію мозка носила генералізований характер – зросли площа, периметр, коефіцієнти форми та елонгації незмінених клітин. Зменшилися також площа і периметр деструктивних тимоцитів.

Таблиця 3.26

Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри великих лімфоцитів медулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{20,7 \pm 0,12}{22,0 \pm 0,26}$	$\frac{17,4 \pm 0,06}{20,5 \pm 0,19}$	$\frac{0,857 \pm 0,002}{0,671 \pm 0,007}$	$\frac{0,742 \pm 0,003}{0,528 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{20,8 \pm 0,12}{21,8 \pm 0,26}$	$\frac{17,4 \pm 0,06}{20,4 \pm 0,18}$	$\frac{0,861 \pm 0,002}{0,671 \pm 0,007}$	$\frac{0,748 \pm 0,003}{0,529 \pm 0,004}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{20,8 \pm 0,12}{22,0 \pm 0,26}$	$\frac{17,4 \pm 0,06}{20,4 \pm 0,18}$	$\frac{0,861 \pm 0,002}{0,671 \pm 0,007}$	$\frac{0,748 \pm 0,002}{0,527 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{20,2 \pm 0,11^a}{22,4 \pm 0,26}$	$\frac{17,1 \pm 0,05^a}{20,5 \pm 0,14}$	$\frac{0,869 \pm 0,002^a}{0,675 \pm 0,006}$	$\frac{0,760 \pm 0,002^a}{0,533 \pm 0,005}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Таблиця 3.27

Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри середніх лімфоцитів медулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{13,0 \pm 0,03}{13,2 \pm 0,12}$	$\frac{13,5 \pm 0,02}{15,6 \pm 0,12}$	$\frac{0,888 \pm 0,001}{0,692 \pm 0,008}$	$\frac{0,771 \pm 0,002}{0,520 \pm 0,005}$
Ішемія	$\frac{13,1 \pm 0,03^a}{13,4 \pm 0,12}$	$\frac{13,6 \pm 0,02^a}{15,4 \pm 0,10}$	$\frac{0,891 \pm 0,001}{0,718 \pm 0,007^a}$	$\frac{0,776 \pm 0,002}{0,530 \pm 0,005}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{13,2 \pm 0,04}{13,6 \pm 0,13}$	$\frac{13,6 \pm 0,02}{15,7 \pm 0,12}$	$\frac{0,890 \pm 0,001}{0,702 \pm 0,009}$	$\frac{0,774 \pm 0,002}{0,521 \pm 0,005}$
Ішемія	$\frac{13,5 \pm 0,03^a}{13,2 \pm 0,12^a}$	$\frac{13,7 \pm 0,01^a}{15,3 \pm 0,12^a}$	$\frac{0,906 \pm 0,001^a}{0,716 \pm 0,007}$	$\frac{0,792 \pm 0,001^a}{0,534 \pm 0,006}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a – достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри малих лімфоцитів медулярної зони тимуса щурів різного віку в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, $\mu\text{км}^2$	Периметр, $\mu\text{км}$	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
1 місяць				
Контроль	$\frac{8,50 \pm 0,03}{8,57 \pm 0,15}$	$\frac{11,0 \pm 0,02}{12,0 \pm 0,13}$	$\frac{0,886 \pm 0,001}{0,748 \pm 0,006}$	$\frac{0,767 \pm 0,001}{0,539 \pm 0,004}$
Ішемія	$\frac{8,35 \pm 0,03^a}{8,87 \pm 0,14}$	$\frac{10,8 \pm 0,02^a}{12,1 \pm 0,12}$	$\frac{0,890 \pm 0,001^a}{0,759 \pm 0,007}$	$\frac{0,772 \pm 0,002^a}{0,540 \pm 0,004}$
3 місяці				
Контроль	$\frac{8,37 \pm 0,04}{8,75 \pm 0,13}$	$\frac{10,8 \pm 0,02}{12,2 \pm 0,12}$	$\frac{0,887 \pm 0,001}{0,743 \pm 0,005}$	$\frac{0,766 \pm 0,002}{0,532 \pm 0,003}$
Ішемія	$\frac{8,36 \pm 0,05}{8,74 \pm 0,14}$	$\frac{10,8 \pm 0,03}{12,2 \pm 0,13}$	$\frac{0,883 \pm 0,001}{0,737 \pm 0,006}$	$\frac{0,766 \pm 0,002}{0,533 \pm 0,004}$

Примітки: у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – параметри деструктивно змінених клітин; ^a - достовірність змін порівняно з показниками в контрольних тварин

Щодо реакції малих тимоцитів, то тут спостерігалася більш виражені відмінності - жодних змін із боку нормальних та деструктивних клітин тимуса тримісячних щурів не виявлено, зате в одномісячних щурів мало місце зниження площі, периметра, зростання коефіцієнтів форми та елонгації нормальних клітин.

Таким чином, вікові особливості морфометричних змін тимоцитів у відповідь на неповну глобальну ішемію мозку були неоднозначними в різних структурно-функціональних зонах тимуса.

Деситометрична характеристика тимоцитів в контролі та після впливу неповної глобальної ішемії мозку представлена в табл. 3.29-3.32.

У субкапсулярній зоні тимуса одномісячних тварин ішемія мозку знижує оптичну щільність незмінених лімфобластів, великих та середніх тимоцитів, лімфобластів та великих лімфоцитів з ознаками деструкції.

**Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції
субкапсулярної зони тимуса в контролі та після неповної глобальної
ішемії мозку в щурів різного віку (M±m)**

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	0,207±0,003	0,192±0,003
	Великі лімфоцити	0,230±0,001	0,224±0,002
	Середні лімфоцити	0,252±0,001	0,230±0,003
	Малі лімфоцити	0,254±0,001	0,243±0,002
	Апоптотичні клітини	0,262±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,185±0,004*	0,172±0,004*
	Великі лімфоцити	0,213±0,002*	0,195±0,003*
	Середні лімфоцити	0,247±0,002*	0,230±0,004
	Малі лімфоцити	0,267±0,0008*	0,257±0,003*
	Апоптотичні клітини	0,278±0,003*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	0,167±0,002 [#]	0,156±0,002 [#]
	Великі лімфоцити	0,191±0,001 [#]	0,173±0,003 [#]
	Середні лімфоцити	0,206±0,001 [#]	0,188±0,003 [#]
	Малі лімфоцити	0,211±0,0005 [#]	0,202±0,002 [#]
	Апоптотичні клітини	0,212±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,176±0,002* [#]	0,161±0,003 [#]
	Великі лімфоцити	0,210±0,002*	0,194±0,004*
	Середні лімфоцити	0,246±0,001*	0,215±0,004* [#]
	Малі лімфоцити	0,262±0,001* [#]	0,232±0,004* [#]
	Апоптотичні клітини	0,258±0,003*	

Примітка: достовірність: * – змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікових відмінностей відповідних показників

У той же час зросла оптична щільність малих нормальних і деструктивних лімфоцитів та тих клітин, що зазнали апоптозу.

У контрольних тварин оптична щільність лімфоцитів домінувала в одномісячних тварин. Ішемія суттєво зменшувала вікові відмінності за рахунок зростання оптичної щільності всіх тимоцитів у тримісячних щурів.

У глибокій корі тимуса одномісячних щурів ішемія спричинила зростання оптичної щільності всіх лімфоцитів, за винятком нормальних та деструктивних лімфобластів і деструктивних великих лімфоцитів (табл.3.30).

Таблиця 3.30

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку ($M \pm m$)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	0,224±0,003	0,220±0,0043
	Великі лімфоцити	0,240±0,002	0,240±0,003
	Середні лімфоцити	0,259±0,001	0,254±0,004
	Малі лімфоцити	0,275±0,001	0,267±0,003
	Апоптотичні клітини	0,277±0,007	
Ішемія	Лімфобласти	0,230±0,003	0,214±0,003
	Великі лімфоцити	0,256±0,002*	0,241±0,003
	Середні лімфоцити	0,295±0,002*	0,296±0,003*
	Малі лімфоцити	0,321±0,0007*	0,310±0,002*
	Апоптотичні клітини	0,338±0,002*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	0,210±0,004 [#]	0,193±0,005 [#]
	Великі лімфоцити	0,216±0,002 [#]	0,218±0,004 [#]
	Середні лімфоцити	0,242±0,002 [#]	0,243±0,006
	Малі лімфоцити	0,265±0,001 [#]	0,254±0,004 [#]
	Апоптотичні клітини	0,282±0,007	
Ішемія	Лімфобласти	0,174±0,002* [#]	0,171±0,003* [#]
	Великі лімфоцити	0,191±0,002* [#]	0,192±0,003* [#]
	Середні лімфоцити	0,230±0,002* [#]	0,231±0,004 [#]
	Малі лімфоцити	0,255±0,0006* [#]	0,226±0,004* [#]
	Апоптотичні клітини	0,254±0,002* [#]	

Примітка: достовірність: * – змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікових відмінностей відповідних показників

Оптична щільність тимоцитів у тримісячних тварин достовірно нижча, ніж в одномісячних, за винятком деструктивних середніх та апоптотичних

клітин. Ішемія значно знижує оптичну щільність усіх клітин лімфоїдного ряду в даній зоні тимуса тримісячних тварин, посилюючи вікові відмінності.

Зміни оптичної щільності у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса одномісячних щурів полягали в її зниженні стосовно всіх тимоцитів, за винятком малих незмінених та апоптотичних лімфоцитів, оптична щільність яких зросла (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку (M±m)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	0,188±0,003	0,190±0,004
	Великі лімфоцити	0,211±0,002	0,208±0,003
	Середні лімфоцити	0,245±0,001	0,222±0,004
	Малі лімфоцити	0,255±0,0007	0,245±0,003
	Апоптотичні клітини	0,255±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,158±0,003*	0,143±0,004*
	Великі лімфоцити	0,195±0,002*	0,186±0,004*
	Середні лімфоцити	0,240±0,001*	0,214±0,006
	Малі лімфоцити	0,265±0,0008*	0,248±0,004
	Апоптотичні клітини	0,285±0,004*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	0,201±0,003 [#]	0,203±0,005 [#]
	Великі лімфоцити	0,241±0,002 [#]	0,225±0,005 [#]
	Середні лімфоцити	0,280±0,001 [#]	0,259±0,005 [#]
	Малі лімфоцити	0,290±0,001 [#]	0,277±0,005 [#]
	Апоптотичні клітини	0,305±0,006 [#]	
Ішемія	Лімфобласти	0,120±0,002* [#]	0,116±0,003* [#]
	Великі лімфоцити	0,140±0,002* [#]	0,131±0,004* [#]
	Середні лімфоцити	0,180±0,001* [#]	0,144±0,004* [#]
	Малі лімфоцити	0,195±0,0007* [#]	0,165±0,004* [#]
	Апоптотичні клітини	0,190±0,004* [#]	

Примітка: достовірність: * – змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікових відмінностей відповідних показників

У даній зоні тимуса контрольних тримісячних щурів оптична щільність всіх клітин лімфоїдного ряду виявилася вищою, ніж в одномісячних, однак внаслідок ішемії мозку вона знизилася суттєвіше, ніж в одномісячних, що спричинило реверсію вікових відмінностей в порівнянні з контрольними.

У мозковій зоні тимуса одномісячних щурів ішемія головного мозку суттєво знизило оптичну щільність усіх тимоцитів (табл.3.32).

Таблиця 3.32

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції медулярної зони тимуса в контролі та після неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку ($M \pm m$)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць			
Контроль	Лімфобласти	0,151±0,002	0,151±0,004
	Великі лімфоцити	0,192±0,002	0,166±0,004
	Середні лімфоцити	0,229±0,001	0,175±0,005
	Малі лімфоцити	0,233±0,0008	0,224±0,004
	Апоптотичні клітини	0,236±0,004	
Ішемія	Лімфобласти	0,127±0,002*	0,130±0,003*
	Великі лімфоцити	0,160±0,002*	0,143±0,003*
	Середні лімфоцити	0,200±0,001*	0,146±0,004*
	Малі лімфоцити	0,196±0,0008*	0,173±0,004*
	Апоптотичні клітини	0,200±0,004*	
3 місяці			
Контроль	Лімфобласти	0,156±0,003	0,154±0,005
	Великі лімфоцити	0,199±0,001 [#]	0,167±0,004
	Середні лімфоцити	0,230±0,001	0,189±0,006
	Малі лімфоцити	0,231±0,0009	0,208±0,004 [#]
	Апоптотичні клітини	0,238±0,005	
Ішемія	Лімфобласти	0,088±0,002* [#]	0,088±0,002* [#]
	Великі лімфоцити	0,132±0,001* [#]	0,103±0,003* [#]
	Середні лімфоцити	0,166±0,0008* [#]	0,115±0,003* [#]
	Малі лімфоцити	0,152±0,0008* [#]	0,133±0,003* [#]
	Апоптотичні клітини	0,154±0,004* [#]	

Примітка: достовірність: * – змін щодо показників у контрольних тварин; # - вікових відмінностей відповідних показників

Вікові відмінності денситометричних показників у мозковій зоні залози контрольних тварин несуттєві – вищим у тримісячних щурів був показник у великих нормальних лімфоцитів та нижчим – у деструктивних малих.

Ішемія знижувала оптичну щільність всіх тимоцитів тримісячних щурів, внаслідок чого вікові відмінності з'явилися у всіх типів клітин.

За результатами даного розділу зроблено проміжні висновки:

1. Конститутивна сумарна щільність нормальних тимоцитів у субкапсулярній та глибокій кортикальній зонах переважає в тримісячних тварин, а у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах і мозковій зоні – в одномісячних. Вікова різниця щільності деструктивних клітин має місце в субкапсулярній зоні та внутрішньочасточкових периваскулярних просторах – в обох випадках цей показник вищий в одномісячних тварин.

2. Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в одномісячних щурів підвищує сумарну щільність нормальних і деструктивних тимоцитів у всіх структурно-функціональних зонах вилочкової залози, за винятком медулярної, де має місце зниження цього показника. У тримісячних щурів за даної патології у всіх структурно-функціональних зонах залози сумарна щільність незмінених тимоцитів зростає, а деструктивних (за винятком медулярної зони) – знижується.

3. Ішемічне пошкодження мозку спричиняє втрату вікової різниці щільності нормальних лімфоцитів у субкапсулярній зоні та внутрішньочасточкових периваскулярних просторах, поглиблює її у глибокій кірковій зоні і не впливає – у медулярній зоні.

4. Найбільш суттєві вікові відмінності конститутивних параметрів структури лімфоїдної популяції виявлено щодо малих тимоцитів, щільність яких у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах переважала в одномісячних щурів, а у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах і медулярній зоні – у тримісячних. Неповна глобальна ішемія мозку розширила діапазон вікових відмінностей.

5. У структурі лімфоїдної популяції всіх зон тимуса тварин обох вікових груп переважають малі лімфоцити. Неповна глобальна ішемія мозку спричиняє перерозподіл у структурі лімфоїдної популяції всіх зон виличкової залози тварин обох вікових груп на користь малих лімфоцитів, за винятком мозкової зони тримісячних щурів, де переважають середні тимоцити.

6. За показниками структури лімфоїдної популяції тимуса найбільш чутливими до неповної глобальної ішемії мозку є субкапсулярна та глибока кіркова зони тварин обох вікових груп, а чутливість внутрішньочасточкових периваскулярних просторів та медулярної зони обмежена.

7. У субкапсулярній та глибокій кірковій зонах одномісячних щурів після неповної глобальної ішемії мозку зростає відсоток деструктивних малих тимоцитів та апоптотичних клітин, у тримісячних - відсоток апоптотичних клітин не змінюється, а деструктивних зменшується. У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах має місце зниження відсотка апоптотичних клітин. У медулярній зоні зменшується відсоток деструктивних малих тимоцитів у тварин обох вікових груп.

8. Оптична щільність лімфоцитів після неповної глобальної ішемії мозку знижується у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком субкапсулярної зони тримісячних і глибокої кіркової зони одномісячних щурів, де відбулося зростання цього показника.

За результатами даного розділу опубліковано наступні роботи:

[240] Сащук М.М. Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри тимоцитів у самців щурів //Клін. та експерим. патол. – 2006. –Т.У, №1. – С.81-87.

[241] Сащук М.М. Відсоткове співвідношення тимоцитів у структурно-функціональних зонах загруднинної залози та їх денситометрична характеристика в щурів різного віку з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т.У, №2. – С.79-89.

[242] Сащук М.М., Ткачук С.С. Реорганізація структури лімфоїдної популяції вилочкової залози неповною глобальною ішемією мозку та її корекція емоксипіном в експерименті // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №3. – С. 45-51.

[243] Сащук М.М., Ткачук С.С. Вплив емоксипіну на показники морфофункціонального стану тимуса при неповній глобальній ішемії мозку в щурів різних вікових груп // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №2. – С.55.

[244] Сащук М.М. Вікові особливості морфофункціональної реакції тимуса на неповну глобальну ішемію мозку // Матеріали навчально-методичної наради завідувачів кафедр і курсів клінічної імунології та алергології і регіональної науково-практичної конференції України. - Чернівці, 2006. - С.70-71.

[245] Сащук М.М., Ткачук С.С. Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфофункціональний стан тимуса в щурів різних вікових груп // Тези доп. XI Конгресу СФУЛТ. – Полтава, 2006. – С.642.

[246] Сащук М.М. Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфофункціональний стан вилочкової залози самців щурів різного віку // Матеріали ХУІІ з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю. – Чернівці, 2006. // Фізіологічний журнал. – 2006. - Т.52, №2. – С. 127.

РОЗДІЛ 4

ДЕЯКІ ПАТОБІОХІМІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИМУСА ЗА НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ В ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Експериментально доведено взаємозв'язок функціонального стану нервової системи та синтезу і секреції біогенних амінів тимуса [247]. У свою чергу, показана підпорядкованість імунної системи нейрогуморальним впливам [248, 249]. Тому порушення нейроімунних взаємовідносин при ішемічно-реперфузійному пошкодженні головного мозку можуть істотно поглиблювати наслідки ішемічного впливу як для нервової, так і для імунної систем. Ми не зустріли в літературі даних про взаємозв'язок ішемії головного мозку та стану катехоламінівмісних структур тимуса, хоча відомо, що швидкість диференціювання та викиду лімфоцитів у периферійну кров за різних патологічних станів регулюється за участю біогенних амінів залози через модифікацію їх синтезу, секреції та інактивації [250].

Універсальним патогенетичним механізмом пошкодження клітини, який активується за дії багатьох несприятливих чинників, є посилення вільнорадикальних процесів [251, 252, 253]. Функціональний стан імунокомпетентних клітин у цьому відношенні не є винятком, тому причину виявлених нами модифікацій морфофункціональних параметрів тимоцитів, індукованих ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку, цілком логічно, принаймні частково, вбачати в порушеннях прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин у тимусі, які за даних умов можуть мати специфічні прояви.

Тому ми вважали доцільним вивчити вплив неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність флуоресценції катехоламінів та прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у структурно-функціональних зонах вилочкової залози самців щурів різних вікових груп.

4.1 Вплив неповної глобальної ішемії мозку на функціональний стан катехоламінівмісних структур тимуса щурів різних вікових груп

За нашими даними конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів переважала в тимусі тримісячних щурів (в 1,3 раза в субкапсулярній і внутрішній кірковій зонах, в 1,8 раза – у премедулярній та в 1,4 раза – у медулярній) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах тимуса самців-щурів різного віку після неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$, $n=10$)

Група спостереження	субкапсулярна зона	глибока кіркова зона	премедулярна зона	медулярна зона
одномісячні				
Контроль	116±5,54	86,5±4,29	118±5,29	32,1±3,41
Ішемія	102±4,12*	25,6±1,49*	82,6±4,02*	29,4±2,14
тримісячні				
Контроль	154±6,03 [#]	115±3,10 [#]	216±5,81 [#]	43,6±2,11 [#]
Ішемія	132±4,80* [#]	82,0±2,98* [#]	93,6±3,48* [#]	35,2±2,45*

Примітки: достовірність змін стосовно показників у структурно-функціональних зонах тимуса: * - контрольних тварин відповідної вікової групи; # - тварин різного віку контрольних та дослідних груп

На шостий день постішемичного періоду інтенсивність флуоресценції катехоламінів знизилася в 1,1, 3,4, 1,4 раза в субкортикальній, глибокій кірковій, премедулярній зонах одномісячних та в 1,2, 1,4, 2,3, 1,2 раза в субкортикальній, глибокій кірковій, премедулярній та медулярній зонах тримісячних щурів відповідно.

Після ішемії також мали місце вікові відмінності флуоресценції катехоламінів: вона залишилася вищою в тримісячних щурів в 1,2, 1,4, 2,3 рази в субкортикальній, глибокій кірковій, премедулярній зонах відповідно.

4.2. Вікові особливості показників стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в загруднинній залозі щурів різного віку з неповною глобальною ішемією мозку

Як свідчать дані, представлені в таблицях 4.2-4.3, конститутивні показники проокисно-антиоксидантної рівноваги в тимусі тварин обох вікових груп значною мірою залежать від досліджуваної структури.

В одномісячних контрольних тварин вміст продуктів ліпопероксидації найвищий у внутрішній кірковій та премедулярній зонах, а активність антиоксидантних ферментів – у субкапсулярній зоні. У тримісячних тварин контрольної групи за цими показниками значно відрізняється премедулярна зона, що свідчить про вікові особливості конститутивних параметрів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу вилочкової залози.

У субкапсулярній зоні одномісячних щурів ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку активує процеси ліпопероксидації за рахунок зростання вмісту дієнових кон'югатів (в 1,3 рази) і зниження активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази в 1,7, 1,2 1,9 рази відповідно.

Внутрішня зона кіркової речовини у тварин даної вікової групи реагує дещо по-іншому – тут відбувається зменшення вмісту дієнових кон'югатів та малонового альдегіду (в 1,3 та 2,1 рази) на тлі зниження активності супероксиддисмутази і каталази у 2,1 та 3,2 рази відповідно.

Реакція прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу премедулярної зони тимуса одномісячних щурів на ішемію мозку полягала в зниженні вмісту дієнових кон'югатів (у 2,7 рази), активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази (в 1,6 та 2,2 рази).

У мозковій речовині тимуса щурів даної вікової групи постішемичні зміни проявлялися лише зниженням у два рази активності каталази.

Таблиця 4.2

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах тимуса одномісячних щурів, що зазнали впливу неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	супероксид-дисмутаза (од/хв·мг білка)	каталаза (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіон-пероксидаза (нмоль / хв·мг білка)
субкапсулярна зона					
Контроль	9,87±0,53	4,18±0,73	7,21±0,52	29,7±1,21	7,82±0,43
Ішемія	12,5±0,61 p<0,01	3,05±0,54	4,36±0,37 p<0,005	23,9±1,13 p<0,01	4,11±0,62 p<0,005
внутрішня зона кіркової речовини					
Контроль	18,4±0,36	5,24±0,47	6,31±0,69	2,25±0,12	5,27±0,46
Ішемія	14,6±0,60 p<0,005	2,50±0,52 p<0,005	3,02±0,43 p<0,005	1,33±0,57	1,61±0,33 p<0,005
премедулярна зона					
Контроль	16,5±1,30	8,10±0,92	9,82±0,80	3,55±0,32	7,81±0,32
Ішемія	6,22±0,51 p<0,005	7,43±0,52	6,11±0,59 p<0,005	3,14±0,28	3,52±0,21 p<0,005
мозкова речовина					
Контроль	7,80±0,37	4,34±0,22	7,42±0,41	3,21±0,32	5,66±0,61
Ішемія	8,22±0,65	4,50±0,27	6,74±0,74	1,62±0,45 p<0,0125	5,40±0,46

Примітка: p - достовірність змін порівняно з контролем

У субкортикальній зоні тримісячних тварин ішемія мозку спричинила зниження вмісту дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активності

супероксиддисмутази і каталази в 1,3, 1,4, 1,5, 2 раза відповідно (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах тимуса тримісячних щурів, що зазнали впливу неповної глобальної ішемії мозку ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	супероксид-дисмутаза (од/хв·мг білка)	каталаза (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіон-пероксидаза (нмоль / хв·мг білка)
субкапсулярна зона					
Контроль	12,7±0,98	7,73±0,62	9,35±1,12	5,00±0,72	6,72±1,53
Ішемія	9,52±0,86 p<0,025	5,64±0,46 p<0,025	6,33±1,05 p<0,05	2,44±0,37 p<0,0125	4,56±0,69
внутрішня зона кіркової речовини					
Контроль	13,4±1,35	5,54±0,98	15,4±1,11	3,73±0,39	7,60±0,64
Ішемія	9,46±1,18 p<0,005	2,72±0,59 p<0,025	4,43±1,42 p<0,005	1,72±0,34 p<0,005	2,82±0,54 p<0,005
премедулярна зона					
Контроль	19,5±1,42	9,40±0,86	14,5±1,26	4,15±0,50	8,12±0,85
Ішемія	11,3±0,42 p<0,005	5,91±0,69 p<0,005	2,54±0,67 p<0,005	2,28±0,23 p<0,005	3,33±0,37 p<0,005
мозкова речовина					
Контроль	10,4±1,03	5,41±0,49	6,20±0,53	1,14±0,16	5,91±0,59
Ішемія	17,5±1,68 p<0,005	7,16±0,73 p<0,05	5,72±0,67	0,91±0,30	7,83±0,64 p<0,05

Примітка: p - достовірність змін порівняно з контролем

У структурах глибокої кіркової та премедулярної зон у відповідь на ішемічно-реперфузійне втручання відбулося тотальне зниження досліджених

параметрів: вміст дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активність супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази зменшилась в 1,4, 2,0, 3,5, 2,1, 2,7 та 1,7, 1,6, 5,7, 1,8, 2,4 рази для кожної зони відповідно.

У мозковій речовині тимуса тримісячних щурів постішемичні зміни полягали в накопиченні дієнових кон'югатів та малонового альдегіду, вміст яких зріс в 1,7 та 1,3 рази й підвищенні активності глутатіонпероксидази в 1,3 рази.

Отримані результати дозволяють констатувати вікові особливості реагування тимуса на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку та зробити наступні проміжні висновки:

1. Конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів переважає у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тримісячних щурів.

2. Неповна глобальна ішемія мозку спричиняє зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком медулярної зони одномісячних щурів.

3. Конститутивні й постішемичні показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантних ферментів у щурів обох вікових груп значно відрізняються в межах досліджених зон тимуса.

4. Більш обширні та глибокі постішемичні порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу мають місце у вилочковій залозі тримісячних щурів.

За результатами даних досліджень опубліковано наступні роботи:

[254] Сашук М.М., Ткачук С.С. Інтраімичні особливості відстрочених показників стану вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту в щурів з неповною глобальною ішемією мозку // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, №2, Ч.2. – С.340-342.

[255] Сашук М.М., Ткачук С.С. Структурні особливості процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в загруднинній залозі щурів різних вікових груп з каротидною ішемією // Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень - до прогресу в медицині".- Харків, 2005.- С.52.

[256] Сащук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Експериментальне обґрунтування ефектів неповної глобальної ішемії мозку на функціональний стан катехоламінвмісних структур тимуса та їх корекції емоксипіном у щурів різного віку //Буковинський медичний вісник.– 2006.– Т. 10,№ 4.– С. 233-235.

[257] Сащук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Вікова характеристика функціонального стану біоамінвмісних структур тимуса при неповній глобальній ішемії мозку // Здобутки клінічної і експериментальної медицини // Матеріали XLIX підсумкової науково-практичної конференції. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2006. – С. 170-171.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЕМОКСИПІНУ НА ПОРУШЕННЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИМУСА, СПРИЧИНЕНІ НЕПОВНОЮ ГЛОБАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ

Численні порушення параметрів морфофункціонального стану тимуса, спричинені неповною глобальною ішемією мозку, описані в попередніх розділах, потребують відповідної корекції, яка б дозволила зменшити ефекти ішемії на адаптаційний імунітет. Виходячи зі спільних патогенетичних ланок ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку та тих змін первинних органів імуногенезу, які зумовлені церебральною ішемією, для їх корекції доцільно застосувати препарати антиоксидантної дії. Емоксипін має антигіпоксанти, стреспротекторні властивості, широкий спектр психотропної активності [220, 258]. Існує низка наукових досліджень, які свідчать про вікові особливості антиішемічних властивостей препарату [201, 218, 221]. Тому ми дослідили його вплив на морфофункціональні порушення загруднинної залози, спричинені неповною глобальною ішемією мозку, у щурів різних вікових груп.

Вплив емоксипіну на розподіл сумарної щільності лімфоцитів у структурно-функціональних зонах вилочкової залози представлено в табл. 5.1 – 5.4.

У субкапсулярній зоні вилочкової залози одномісячних тварин уведення емоксипіну зменшувало постішемічний приріст щільності нормальних клітин, не нормалізуючи її. Щільність деструктивних тимоцитів під впливом препарату зменшувалася настільки, що її рівень став нижчим, ніж у контрольних тварин (табл. 5.1).

Незважаючи на протилежне спрямування порушень щільності нормальних (відбулося її зростання) та деструктивних (зниження щільності) тимоцитів, спричинених ішемічно-реперфузійним пошкодженням мозку в

субкапсулярній зоні тримісячних тварин, емоксипін частково нормалізував ці показники.

Таблиця 5.1

Сумарна щільність лімфоїдних клітин субкапсулярної зони тимуса щурів різного віку при неповній глобальній ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	17194±132	3174±60,0
Ішемія	20490±131*	3840±60,5*
Ішемія та емоксипін	20027±136*^	2513±51,7*^
3 місяці		
Контроль	18263±138	2911±59,0
Ішемія	20793±172*	2657±57,4*
Ішемія та емоксипін	18995±128*^	3363±59,3*^

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У глибокій кірковій зоні виличкової залози одномісячних щурів емоксипін посилив вплив ішемії на нормальні тимоцити, проте повністю нормалізував щільність деструктивних клітин (табл. 5.2).

У тримісячних тварин емоксипін ліквідував наслідки ішемії мозку (підвищення щільності нормальних тимоцитів та зниження – деструктивних), але при цьому спостерігалися ознаки надлишковості його дії.

Сумарна щільність лімфоїдних клітин глибокої кіркової зони тимуса щурів різного віку при неповній глобальній ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	19586±134	3596±64,4
Ішемія	20281±147*	4086±62,6*
Ішемія та емоксипін	20591±139*	3500±56,4 [^]
3 місяці		
Контроль	20797±151	3564±58,7
Ішемія	24721±149*	3252±62,4*
Ішемія та емоксипін	20152±125* [^]	3814±64,7* [^]

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

В одномісячних щурів емоксипін запобігає підвищенню сумарної щільності нормальних тимоцитів у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах, спричиненому ішемізацією мозку (табл.5.3).

Незважаючи на відсутність у даній зоні постішемічних змін щільності деструктивних клітин, під впливом препарату вона знизилася. Цей ефект, ймовірно, можна пов'язати з недостовірним підвищенням щільності даного типу клітин під впливом ішемії.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тримісячних щурів емоксипін частково нормалізував щільність нормальних тимоцитів та повністю – клітин з ознаками деструкції.

**Сумарна щільність лімфоїдних клітин внутрішньочасточкових
периваскулярних просторів тимуса щурів різного віку при неповній
глобальній ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	20832±142	2887±44,8
Ішемія	21990±194*	2895±55,0
Ішемія та емоксипін	19523±178*^	2670±52,1*^
3 місяці		
Контроль	19536±149	2587±52,5
Ішемія	22245±218*	2429±52,8*
Ішемія та емоксипін	20347±163*^	2712±54,7^

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Застосування емоксипіну не вплинуло на ефекти ішемії мозку щодо щільності нормальних і деструктивних клітин у мозковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів (табл.5.4).

У даній зоні тримісячних тварин уведення емоксипіну посилювало ішемічний вплив на щільність нормальних тимоцитів та викликало зростання щільності деструктивних клітин, незважаючи на відсутність постішемічних змін цього показника.

**Сумарна щільність лімфоїдних клітин мозкової зони тимуса щурів
різного віку при неповній глобальній ішемії мозку на тлі уведення
емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)**

Група спостереження	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
1 місяць		
Контроль	19902±154	2589±50,0
Ішемія	19474±166*	2329±50,6*
Ішемія та емоксипін	19103±171*	2328±48,2*
3 місяці		
Контроль	17850±136	2495±48,0
Ішемія	18563±129*	2381±47,9
Ішемія та емоксипін	19415±154*^	2577±55,1^

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Враховуючи результати, представлені в розділі 3, які свідчать про неоднозначний вплив ішемії мозку на різні класи тимоцитів, ми дослідили вплив препарату на структуру клітин лімфоїдної популяції тимуса. Результати дослідження впливу емоксипіну на порушення структури лімфоїдної популяції виличкової залози, спричинені неповною глобальною ішемією мозку, представлені в табл.5.5 - 5.12.

У субкапсулярній зоні виличкової залози одномісячних щурів емоксипін нормалізував щільність лімфобластів, нормальних і деструктивних середніх лімфоцитів та суттєво наблизив до норми решту змінених ішемією показників (табл. 5.5).

**Структура лімфоїдної популяції субкапсулярної зони тимуса
одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	907±68,7	380±40,7
Великі лімфоцити	4196±127	1221±79,0
Середні лімфоцити	5021±130	699±58,2
Малі лімфоцити	7070±201	874±62,3
Апоптотичні клітини	223±31,7	
Ішемія		
Лімфобласти	642±49,7*	391±40,7
Великі лімфоцити	3230±100*	1063±68,5
Середні лімфоцити	3807±101*	1138±63,6*
Малі лімфоцити	12811±234*	1248±69,3*
Апоптотичні клітини	820±56,2*	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	985±62,3^	350±34,6
Великі лімфоцити	3685±121*^	912±61,2*
Середні лімфоцити	5286±155^	620±57,2^
Малі лімфоцити	10071±208*^	631±53,8*^
Апоптотичні клітини	369±39,0*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У глибокій кірковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів застосування емоксипіну частково або повністю запобігало змінам щільності середніх нормальних і деструктивних тимоцитів, нормальних і

деструктивних малих і апоптотичних лімфоцитів, спричинених ішемією мозку (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Структура лімфоїдної популяції глибокої кіркової зони тимуса
одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	700±52,3	466±41,9
Великі лімфоцити	3551±137	1282±83,6
Середні лімфоцити	5580±153	753±68,6
Малі лімфоцити	9755±196	1095±73,6
Апоптотичні клітини	254±32,3	
Ішемія		
Лімфобласти	792±57,4	421±42,3
Великі лімфоцити	3204±118	1118±66,1
Середні лімфоцити	3834±124*	1072±62,0*
Малі лімфоцити	12451±289*	1475±80,2*
Апоптотичні клітини	774±55,6*	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	768±54,4	374±33,1
Великі лімфоцити	3494±128	1175±71,5
Середні лімфоцити	5815±154 [^]	904±56,8 [^]
Малі лімфоцити	10514±221* [^]	1047±60,1 [^]
Апоптотичні клітини	365±36,4* [^]	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах щурів одномісячного віку емоксипін нормалізував показники, змінені ішемією, але попри це спричинив достовірне зростання щільності нормальних середніх та

зниження щільності деструктивних малих і апоптотичних лімфоцитів, що не притаманно ішемічним впливам (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Структура лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	916±61,0	460±48,2
Великі лімфоцити	3859±144	958±62,4
Середні лімфоцити	5504±152	666±55,6
Малі лімфоцити	10553±211	803±58,6
Апоптотичні клітини	305±35,7	
Ішемія		
Лімфобласти	886±58,8	374±37,1
Великі лімфоцити	3336±130*	1082±71,2
Середні лімфоцити	5666±207	609±54,8
Малі лімфоцити	12102±381*	830±56,9
Апоптотичні клітини	366±41,2	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	926±63,8	398±41,4
Великі лімфоцити	3815±122 [^]	929±67,2
Середні лімфоцити	6353±195* [^]	522±50,1
Малі лімфоцити	8429±330* [^]	521±49,9* [^]
Апоптотичні клітини	138±26,1* [^]	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У мозковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів емоксипін поглиблював зміни щільності малих деструктивних тимоцитів, спричинених ішемією мозку, та не впливав на постішемичні зміни щільності нормальних малих і середніх лімфоцитів (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Структура лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	990±59,5	481±42,9
Великі лімфоцити	4023±132	980±56,3
Середні лімфоцити	6263±168	588±53,2
Малі лімфоцити	8626±257	540±47,6
Апоптотичні клітини	139±27,4	
Ішемія		
Лімфобласти	1016±60,7	386±39,5
Великі лімфоцити	4108±139	960±67,5
Середні лімфоцити	6735±169*	589±54,2
Малі лімфоцити	7615±295*	394±41,2*
Апоптотичні клітини	164±26,1	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	877±58,7	466±43,2
Великі лімфоцити	4315±121	1069±69,1
Середні лімфоцити	6898±190*	513±46,4
Малі лімфоцити	7013±316*	280±34,2*^
Апоптотичні клітини	144±25,6	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У субкапсулярній зоні вилючкової залози тримісячних щурів емоксипін частково нормалізував щільність малих тимоцитів, знижену ішемією. Проте слід зазначити, що емоксипін спричинив зміни в популяції лімфобластів та середніх деструктивних тимоцитів, не притаманні ішемії, а також поглибив постішемичні зміни щільності нормальних великих лімфоцитів.

Таблиця 5.9

Структура лімфоїдної популяції субкапсулярної зони тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	891±67,3	401±49,0
Великі лімфоцити	4263±137	1064±64,5
Середні лімфоцити	4980±167	668±59,2
Малі лімфоцити	8129±182	778±63,4
Апоптотичні клітини	203±34,8	
Ішемія		
Лімфобласти	940±54,2	374±42,0
Великі лімфоцити	3562±134*	960±67,3
Середні лімфоцити	4554±153	703±59,8
Малі лімфоцити	11737±349*	620±60,4
Апоптотичні клітини	174±27,2	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	792±51,5 [^]	457±41,4
Великі лімфоцити	3288±140*	989±63,2
Середні лімфоцити	4728±156	921±67,9* [^]
Малі лімфоцити	10187±267* [^]	996±64,8* [^]
Апоптотичні клітини	263±32,4 [^]	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У глибокій кірковій зоні тримісячних щурів емоксипін запобігав порушенням щільності нормальних лімфобластів, середніх і малих тимоцитів та деструктивних малих і поглиблював наслідки ішемії щодо щільності великих лімфоцитів (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Структура лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	764±55,8	392±39,1
Великі лімфоцити	3911±137	1271±81,5
Середні лімфоцити	5340±158	793±57,7
Малі лімфоцити	10782±253	1108±59,2
Апоптотичні клітини	392±39,6	
Ішемія		
Лімфобласти	954±55,5*	522±49,4*
Великі лімфоцити	3304±122*	1149±72,1
Середні лімфоцити	4078±138*	984±68,7*
Малі лімфоцити	16385±281*	597±59,5*
Апоптотичні клітини	400±46,0	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	744±52,4 [^]	461±43,5
Великі лімфоцити	2899±116* [^]	1283±78,3
Середні лімфоцити	5046±152 [^]	921±63,1
Малі лімфоцити	11463±206* [^]	1149±73,9 [^]
Апоптотичні клітини	311±30,8	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах вплив емоксипіну полягав у нормалізації щільності середніх лімфоцитів та появі змін щільності великих лімфоцитів (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Структура лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (на 1 мм² залози) (M±m)

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	1013±62,5	376±37,5
Великі лімфоцити	3751±123	876±67,9
Середні лімфоцити	5517±149	757±55,6
Малі лімфоцити	9255±263	578±49,1
Апоптотичні клітини	273±37,1	
Ішемія		
Лімфобласти	956±59,6	379±37,6
Великі лімфоцити	3776±140	895±65,9
Середні лімфоцити	7171±243*	578±49,2
Малі лімфоцити	10342±431*	577±58,5
Апоптотичні клітини	168±26,0*	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	823±52,1*	368±41,2
Великі лімфоцити	3172±121*^	939±61,3
Середні лімфоцити	5685±196^	704±63,6
Малі лімфоцити	10667±285*	701±52,8
Апоптотичні клітини	208±28,1	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У мозковій зоні тимуса тварин тримісячного віку під впливом емоксипіну зазнала часткової корекції щільність нормальних середніх і малих тимоцитів, однак з'явилося зниження щільності великих лімфоцитів порівняно як із контролем, так і з ішемією (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Структура лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(на 1 мм² залози) (M±m)**

Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль		
Лімфобласти	961±54,9	373±38,9
Великі лімфоцити	4180±114	940±54,2
Середні лімфоцити	5476±142	500±51,3
Малі лімфоцити	7233±232	682±47,9
Апоптотичні клітини	149±28,0	
Ішемія		
Лімфобласти	1013±49,4	400±39,9
Великі лімфоцити	4113±135	919±56,4
Середні лімфоцити	8400±177*	564±43,6
Малі лімфоцити	5037±153*	498±51,8*
Апоптотичні клітини	119±21,3	
Ішемія та емоксипін		
Лімфобласти	816±51,6 [^]	392±38,7
Великі лімфоцити	3699±140* [^]	960±69,2
Середні лімфоцити	6670±190* [^]	660±56,5*
Малі лімфоцити	8230±234* [^]	565±56,2
Апоптотичні клітини	107±23,1	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Отримані результати свідчать, що ефекти емоксипіну за багатьма параметрами переважають в одномісячних щурів.

У субкапсулярній зоні тимуса одномісячних щурів емоксипін зменшував вплив ішемії на відсоток великих і малих незмінених, середніх деструктивних та апоптотичних тимоцитів, а зміни відсотка середніх нормальних лімфоцитів і лімфобластів навіть нормалізував (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції субкапсулярної зони тимуса при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну в одномісячних щурів (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	4,48±0,34%	1,83±0,21%
	Великі лімфоцити	20,5±0,65%	5,94±0,37%
	Середні лімфоцити	24,6±0,69%	3,42±0,30%
	Малі лімфоцити	34,6±0,93%	4,30±0,30%
	Апоптотичні клітини	1,07±0,16%	
Ішемія	Лімфобласти	2,56±0,20%*	1,55±0,16%
	Великі лімфоцити	12,75±0,39%*	4,17±0,26%*
	Середні лімфоцити	15,09±0,41%*	4,47±0,24%*
	Малі лімфоцити	50,62±0,88%*	4,95±0,28%
	Апоптотичні клітини	3,23±0,21%*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	4,30±0,26%^	1,50±0,14%
	Великі лімфоцити	16,2±0,54%*^	4,00±0,27%*
	Середні лімфоцити	23,1±0,71%^	2,70±0,24%*^
	Малі лімфоцити	43,9±0,86%*^	2,78±0,24%*^
	Апоптотичні клітини	1,60±0,16%*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Наслідки уведення емоксипіну в даній зоні тимуса тримісячних щурів полягали в частковій нормалізації відсотка незмінених малих, деструктивних середніх і малих тимоцитів та появи не притаманного ішемії зниження відсотка лімфобластів (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції субкапсулярної зони тимуса при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну в тримісячних щурів (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	4,19±0,31%	1,88±0,23%
	Великі лімфоцити	20,1±0,63%	5,02±0,30%
	Середні лімфоцити	23,5±0,77%	3,14±0,27%
	Малі лімфоцити	38,3±0,81%	3,67±0,30%
	Апоптотичні клітини	0,93±0,16%	
Ішемія	Лімфобласти	4,01±0,22%	1,59±0,17%
	Великі лімфоцити	15,2±0,55%*	4,12±0,28%*
	Середні лімфоцити	19,4±0,62%*	2,99±0,24%
	Малі лімфоцити	50,0±1,44%*	2,63±0,25%*
	Апоптотичні клітини	0,71±0,11%	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	3,47±0,18%*	1,99±0,14%
	Великі лімфоцити	14,5±0,50%*	4,35±0,22%*
	Середні лімфоцити	21,0±0,62%*	4,10±0,24%*^
	Малі лімфоцити	44,8±0,93%*^	4,46±0,24%*^
	Апоптотичні клітини	1,15±0,11% [^]	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У глибокій кірковій зоні одномісячних щурів уведення емоксипіну повністю запобігало наслідкам ішемії мозку щодо відсотка незмінених великих, середніх, малих тимоцитів та деструктивних малих і апоптотичних клітин (табл. 5.15)

Таблиця 5.15

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну в одномісячних щурів (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	2,97±0,20%	1,96±0,16%
	Великі лімфоцити	15,1±0,55%	5,48±0,33%
	Середні лімфоцити	23,8±0,50%	3,24±0,23%
	Малі лімфоцити	41,6±0,72%	4,66±0,28%
	Апоптотичні клітини	1,07±0,12%	
Ішемія	Лімфобласти	3,14±0,22%	1,67±0,16%
	Великі лімфоцити	12,8±0,48%*	4,45±0,26%*
	Середні лімфоцити	15,3±0,495%*	4,25±0,24%*
	Малі лімфоцити	49,5±1,09%*	5,89±0,31%*
	Апоптотичні клітини	3,11±0,22%*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	3,13±0,22%	1,52±0,134%*
	Великі лімфоцити	14,3±0,52%^	4,84±0,30%
	Середні лімфоцити	23,8±0,62%^	3,68±0,24%
	Малі лімфоцити	43,1±0,89%^	4,27±0,25%^
	Апоптотичні клітини	1,5±0,14%^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У даній зоні залози тримісячних щурів емоксипін також мав хороший корегувальний ефект щодо постішемічних змін відсоткового перерозподілу тимоцитів. Препарат цілком нормалізував відсоток середніх нормальних,

великих і малих деструктивних лімфоцитів, частково – відсоток малих незмінених тимоцитів (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну в тримісячних щурів (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	3,09±0,24%	1,58±0,17%
	Великі лімфоцити	15,9±0,63%	5,11±0,34%
	Середні лімфоцити	21,7±0,52%	3,20±0,25%
	Малі лімфоцити	43,3±0,87%	4,49±0,26%
	Апоптотичні клітини	1,56±0,17%	
Ішемія	Лімфобласти	3,36±0,19%	1,84±0,17%
	Великі лімфоцити	11,7±0,43%*	4,06±0,25%*
	Середні лімфоцити	14,4±0,48%*	3,48±0,24%
	Малі лімфоцити	57,9±0,99%*	2,10±0,209%*
	Апоптотичні клітини	1,41±0,16%	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	3,04±0,19%	1,90±0,16%
	Великі лімфоцити	11,96±0,44%*	5,30±0,29% [^]
	Середні лімфоцити	20,7±0,56% [^]	3,80±0,23%
	Малі лімфоцити	47,2±0,76%* [^]	4,74±0,28% [^]
	Апоптотичні клітини	1,27±0,11%	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах емоксипін частково нормалізував відсотки великих та малих незмінених клітин лімфоїдного ряду, що зазнали постішемічних змін, а також вплинув на деякі

незмінені ішемією параметри – підвищив вміст нормальних лімфобластів, середніх лімфоцитів та зменшив відсоток деструктивних малих і апоптотичних клітин (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну в одномісячних шурів (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	3,80±0,25%	1,91±0,19%
	Великі лімфоцити	15,9±0,57%	3,94±0,25%
	Середні лімфоцити	22,9±0,62%	2,75±0,23%
	Малі лімфоцити	43,9±0,83%	3,34±0,24%
	Апоптотичні клітини	1,28±0,15%	
Ішемія	Лімфобласти	3,47±0,19%	1,50±0,12%
	Великі лімфоцити	13,2±0,44%*	4,31±0,24%
	Середні лімфоцити	22,2±0,64%	2,43±0,18%
	Малі лімфоцити	47,9±1,31%*	3,26±0,18%
	Апоптотичні клітини	1,44±0,13%	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	4,26±0,30%^	1,80±0,20%
	Великі лімфоцити	17,5±0,58%*^	4,26±0,33%
	Середні лімфоцити	29,1±0,92%*^	2,40±0,24%
	Малі лімфоцити	38,3±1,45%*^	2,35±0,23%*^
	Апоптотичні клітини	0,64±0,12%*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У даній зоні тримісячних шурів емоксипін справив позитивний ефект на відсоток нормальних та деструктивних середніх тимоцитів, не вплинув на постішемичні зміни відсотка нормальних лімфобластів та апоптотичних клітин, поглибив постішемичні зміни відсотка нормальних великих лімфоцитів і викликав не притаманне ішемії зростання відсотка нормальних

малих тимоцитів. Отже, як і в одномісячних щурів, вплив препарату виявився неоднозначним (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

**Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції
внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса
тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (M±m)**

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	4,51±0,21%	1,69±0,17%
	Великі лімфоцити	16,8±0,57%	3,90±0,31%
	Середні лімфоцити	24,7±0,69%	3,40±0,25%
	Малі лімфоцити	41,2±1,10%	2,57±0,22%
	Апоптотичні клітини	1,22±0,17%	
Ішемія	Лімфобласти	3,88±0,24%*	1,54±0,15%
	Великі лімфоцити	15,3±0,56%*	3,60±0,26%
	Середні лімфоцити	29,1±1,02%*	2,34±0,20%*
	Малі лімфоцити	41,8±1,67%	2,33±0,23%
	Апоптотичні клітини	0,68±0,10%*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	3,56±0,22%*	1,60±0,18%
	Великі лімфоцити	13,7±0,51%*^	4,05±0,26%
	Середні лімфоцити	24,7±0,84%^	3,06±0,27%^
	Малі лімфоцити	46,4±1,24%*	2,03±0,22%
	Апоптотичні клітини	0,91±0,12%	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У медулярній зоні тимуса одномісячних щурів емоксипін не лише запобігав змінам відсоткового розподілу тимоцитів, спричинених ішемією мозку, але й дещо посилював вплив ішемії на відсоток нормальних великих, середніх і малих тимоцитів та деструктивних малих (табл. 5.19).

Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі введення емоксипіну (M±m)

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	4,38±0,24%	2,13±0,17%
	Великі лімфоцити	17,7±0,50%	4,39±0,23%
	Середні лімфоцити	27,7±0,72%	2,56±0,20%
	Малі лімфоцити	38,4±0,99%	2,45±0,20%
	Апоптотичні клітини	0,61±0,11%	
Ішемія	Лімфобласти	4,62±0,25%	1,75±0,16%
	Великі лімфоцити	18,8±0,61%	4,40±0,28%
	Середні лімфоцити	30,8±0,74%*	2,68±0,22%
	Малі лімфоцити	34,5±1,16%*	1,79±0,16%*
	Апоптотичні клітини	0,74±0,10%	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	4,07±0,26%	2,20±0,22%
	Великі лімфоцити	20,1±0,64%*	4,94±0,34%
	Середні лімфоцити	32,2±0,99%*	2,38±0,23%
	Малі лімфоцити	32,5±1,55%*	1,27±0,16%*^
	Апоптотичні клітини	0,65±0,12%	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У медулярній зоні тримісячних щурів емоксипін нормалізував відсоток малих тимоцитів, наближав до норми відсоток середніх та знижував відсоток незмінених лімфобластів і великих лімфоцитів стосовно як контрольних, так і постішемічних показників (табл. 5.20).

**Відсоткове співвідношення клітин лімфоїдної популяції мозкової зони
тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну
(M±m)**

Група тварин	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	4,65±0,25%	1,82±0,18%
	Великі лімфоцити	20,4±0,52%	4,58±0,25%
	Середні лімфоцити	26,7±0,62%	2,43±0,23%
	Малі лімфоцити	35,4±1,06%	3,32±0,22%
	Апоптотичні клітини	0,71±0,12%	
Ішемія	Лімфобласти	4,87±0,24%	1,88±0,18%
	Великі лімфоцити	19,77±0,63%	4,33±0,26%
	Середні лімфоцити	40,26±0,77%*	2,68±0,20%
	Малі лімфоцити	24,12±0,69%*	2,36±0,24%*
	Апоптотичні клітини	0,57±0,10%	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	3,70±0,21%*^	1,77±0,16%
	Великі лімфоцити	16,7±0,59%*^	4,32±0,28%
	Середні лімфоцити	30,1±0,80%*^	2,96±0,23%
	Малі лімфоцити	37,0±0,97%^	2,53±0,23%*
	Апоптотичні клітини	0,47±0,09%	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У субкапсулярній зоні одномісячних щурів емоксипін повністю або частково нормалізував площу середніх деструктивних, малих незмінених та деструктивних тимоцитів, периметр незмінених великих і малих, деструктивних середніх і малих, коефіцієнти форми та елонгації незмінених великих, середніх і малих та деструктивних малих (табл. 5.21). Незважаючи на проішемічний вплив препарату на деякі морфометричні параметри лімфобластів, великих і середніх тимоцитів, його корегувальні ефекти значно домінували.

**Морфометричні параметри тимоцитів субкапсулярної зони тимуса
одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>38,2±0,49</u>	<u>24,1±0,18</u>	<u>0,824±0,005</u>	<u>0,728±0,005</u>
	39,7±0,88	28,9±0,49	0,613±0,013	0,538±0,009
Ішемія	<u>38,2±0,55</u>	<u>24,3±0,19</u>	<u>0,807±0,006^a</u>	<u>0,727±0,006</u>
	39,4±0,77	28,9±0,43	0,603±0,011	0,544±0,011
Ішемія та емоксипін	<u>38,8±0,51</u>	<u>24,3±0,18</u>	<u>0,819±0,004</u>	<u>0,724±0,005</u>
	38,6±0,75	27,4±0,43 ^{ab}	0,660±0,012 ^{ab}	0,518±0,008
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>21,0±0,12</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,846±0,002</u>	<u>0,737±0,003</u>
	21,5±0,23	20,3±0,17	0,667±0,007	0,524±0,004
Ішемія	<u>21,1±0,13</u>	<u>17,9±0,06^a</u>	<u>0,827±0,002^a</u>	<u>0,728±0,003^a</u>
	21,3±0,24	20,4±0,17	0,652±0,006	0,519±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>20,6±0,12^{ab}</u>	<u>17,3±0,06^{ab}</u>	<u>0,855±0,002^{ab}</u>	<u>0,742±0,002^b</u>
	21,6±0,27	19,7±0,17 ^{ab}	0,699±0,006 ^{ab}	0,525±0,004
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,2±0,04</u>	<u>13,9±0,03</u>	<u>0,867±0,002</u>	<u>0,755±0,002</u>
	13,4±0,11	15,5±0,10	0,709±0,007	0,530±0,004
Ішемія	<u>13,1±0,05</u>	<u>13,9±0,035</u>	<u>0,850±0,002^a</u>	<u>0,735±0,005^a</u>
	13,1±0,08 ^a	15,2±0,08	0,715±0,005	0,536±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,6±0,024^{ab}</u>	<u>0,883±0,001^{ab}</u>	<u>0,770±0,002^{ab}</u>
	13,7±0,12 ^b	15,6±0,10 ^b	0,715±0,006	0,530±0,004
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,02±0,04</u>	<u>10,7±0,03</u>	<u>0,867±0,001</u>	<u>0,743±0,002</u>
	8,58±0,11	12,0±0,09	0,750±0,004	0,544±0,003
Ішемія	<u>7,55±0,02^a</u>	<u>10,2±0,02^a</u>	<u>0,895±0,001^a</u>	<u>0,770±0,001^a</u>
	8,89±0,08 ^a	12,3±0,07 ^a	0,739±0,004 ^a	0,532±0,002 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>7,83±0,03^{ab}</u>	<u>10,5±0,02^{ab}</u>	<u>0,890±0,001^{ab}</u>	<u>0,769±0,001^a</u>
	8,50±0,13 ^b	11,9±0,12 ^b	0,756±0,005 ^b	0,541±0,003 ^b

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; b – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

У даній зоні тимуса тварин старшої вікової групи емоксипін також справляв хороший корегувальний ефект у субпопуляціях великих, середніх та малих лімфоцитів, як незмінених, так і деструктивних.

**Морфометричні параметри тимоцитів субкапсулярної зони тимуса
тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну**

(M ± m)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>37,8±0,54</u>	<u>24,1±0,20</u>	<u>0,815±0,006</u>	<u>0,718±0,006</u>
	38,1±0,80	28,6±0,49	0,603±0,014	0,543±0,010
Ішемія	<u>39,1±0,52</u>	<u>24,3±0,19</u>	<u>0,829±0,005</u>	<u>0,725±0,005</u>
	40,8±0,81 ^a	28,4±0,40	0,643±0,012 ^a	0,528±0,012
Ішемія та емоксипін	<u>37,8±0,52</u>	<u>24,2±0,19</u>	<u>0,810±0,005^b</u>	<u>0,717±0,006</u>
	39,7±0,78	28,4±0,358	0,624±0,009	0,525±0,007
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,9±0,13</u>	<u>17,6±0,07</u>	<u>0,847±0,002</u>	<u>0,736±0,003</u>
	21,2±0,27	20,1±0,20	0,665±0,007	0,533±0,005
Ішемія	<u>21,2±0,13</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,858±0,002^a</u>	<u>0,745±0,002^a</u>
	21,0±0,26	19,7±0,17	0,685±0,006 ^a	0,531±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>21,0±0,14</u>	<u>17,6±0,07</u>	<u>0,846±0,002^b</u>	<u>0,742±0,003</u>
	21,1±0,25	20,3±0,18 ^b	0,654±0,007 ^b	0,524±0,005
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,1±0,05</u>	<u>13,8±0,03</u>	<u>0,871±0,002</u>	<u>0,757±0,002</u>
	13,5±0,13	15,6±0,12	0,700±0,009	0,527±0,005
Ішемія	<u>13,0±0,04</u>	<u>13,6±0,03^a</u>	<u>0,879±0,001^a</u>	<u>0,764±0,002</u>
	13,9±0,10 ^a	15,7±0,08	0,713±0,006	0,526±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,8±0,02^b</u>	<u>0,868±0,002^b</u>	<u>0,757±0,002</u>
	13,3±0,10 ^b	15,7±0,09	0,684±0,006 ^b	0,520±0,004
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,04±0,04</u>	<u>10,7±0,03</u>	<u>0,871±0,001</u>	<u>0,756±0,002</u>
	8,51±0,13	12,0±0,12	0,744±0,006	0,534±0,004
Ішемія	<u>8,12±0,03</u>	<u>10,6±0,02^a</u>	<u>0,898±0,001^a</u>	<u>0,781±0,001^a</u>
	8,63±0,12	12,2±0,11	0,733±0,006	0,530±0,001
Ішемія та емоксипін	<u>7,86±0,03^{ab}</u>	<u>10,6±0,02^a</u>	<u>0,873±0,001^b</u>	<u>0,759±0,001^b</u>
	8,61±0,10	12,1±0,09	0,738±0,004	0,523±0,003 ^a

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; б – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

Ефекти емоксипіну в глибокій кірковій зоні тимуса щурів різного віку представлено в табл. 5.23 – 5.24.

Таблиця 5.23

Морфометричні параметри тимоцитів глибокої кіркової зони тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>37,3±0,52</u>	<u>24,3±0,20</u>	<u>0,797±0,006</u>	<u>0,721±0,006</u>
	38,1±0,67	28,2±0,42	0,618±0,012	0,535±0,009
Ішемія	<u>39,1±0,57^a</u>	<u>24,8±0,21</u>	<u>0,798±0,005</u>	<u>0,714±0,006</u>
	39,1±0,67	29,0±0,42	0,602±0,012	0,5485±0,011
Ішемія та емоксипін	<u>38,3±0,53</u>	<u>24,8±0,19</u>	<u>0,779±0,006^{ab}</u>	<u>0,725±0,006</u>
	40,5±0,83 ^a	28,3±0,43	0,646±0,011 ^b	0,534±0,010
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,8±0,13</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,840±0,003</u>	<u>0,734±0,003</u>
	21,6±0,23	20,2±0,17	0,672±0,005	0,530±0,004
Ішемія	<u>20,8±0,13</u>	<u>17,7±0,06</u>	<u>0,828±0,002^a</u>	<u>0,731±0,003</u>
	21,2±0,24	20,3±0,17	0,658±0,006	0,527±0,005
Ішемія та емоксипін	<u>20,8±0,13</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,842±0,002^b</u>	<u>0,732±0,03</u>
	21,7±0,23	20,0±0,14	0,687±0,005 ^b	0,536±0,004
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,8±0,03</u>	<u>0,867±0,002</u>	<u>0,757±0,002</u>
	13,4±0,10	15,6±0,09	0,697±0,006	0,523±0,004
Ішемія	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,9±0,03^a</u>	<u>0,853±0,002^a</u>	<u>0,737±0,002^a</u>
	13,2±0,09	15,2±0,07 ^a	0,718±0,005 ^a	0,537±0,003 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>13,2±0,04</u>	<u>13,8±0,02^b</u>	<u>0,873±0,001^{ab}</u>	<u>0,763±0,002^{ab}</u>
	13,2±0,09	15,3±0,08	0,713±0,005	0,533±0,004
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,04±0,03</u>	<u>10,7±0,03</u>	<u>0,872±0,001</u>	<u>0,754±0,002</u>
	8,54±0,10	12,0±0,09	0,749±0,004	0,543±0,003
Ішемія	<u>7,58±0,02^a</u>	<u>10,3±0,02^a</u>	<u>0,891±0,001^a</u>	<u>0,766±0,001^a</u>
	8,92±0,07 ^a	12,3±0,07 ^a	0,745±0,003 ^a	0,536±0,002 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>7,90±0,03^{ab}</u>	<u>10,5±0,02^{ab}</u>	<u>0,879±0,001^{ab}</u>	<u>0,761±0,001^{ab}</u>
	8,68±0,10	12,2±0,09	0,738±0,004	0,536±0,003

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; b – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

**Морфометричні параметри тимоцитів глибокої кіркової зони тимуса
тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>37,8±0,52</u>	<u>24,5±0,21</u>	<u>0,791±0,006</u>	<u>0,724±0,006</u>
	38,5±0,70	28,2±0,40	0,618±0,011	0,547±0,009
Ішемія	<u>38,1±0,47</u>	<u>24,2±0,17</u>	<u>0,816±0,005^a</u>	<u>0,728±0,005</u>
	39,0±0,67	27,9±0,34	0,641±0,009	0,592±0,005 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>36,8±0,46</u>	<u>24,2±0,19</u>	<u>0,791±0,006^b</u>	<u>0,717±0,006</u>
	37,9±0,64	28,6±0,40	0,597±0,011 ^b	0,546±0,009 ^b
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,6±0,12</u>	<u>17,6±0,06</u>	<u>0,842±0,002</u>	<u>0,734±0,003</u>
	21,4±0,22	20,1±0,14	0,675±0,005	0,532±0,004
Ішемія	<u>21,1±0,14^a</u>	<u>17,8±0,06^a</u>	<u>0,839±0,002</u>	<u>0,731±0,003</u>
	21,1±0,25	19,8±0,17 ^c	0,684±0,005	0,526±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>20,9±0,15</u>	<u>17,9±0,07^a</u>	<u>0,824±0,002^{ab}</u>	<u>0,718±0,003^{ab}</u>
	21,8±0,22 ^b	20,3±0,15 ^b	0,670±0,005	0,541±0,003 ^b
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,8±0,03</u>	<u>0,868±0,002</u>	<u>0,756±0,002</u>
	13,4±0,10	15,4±0,09	0,714±0,006	0,535±0,004
Ішемія	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,8±0,05</u>	<u>0,867±0,002</u>	<u>0,748±0,003^a</u>
	13,6±0,09 ^a	15,5±0,08	0,718±0,005	0,528±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>12,9±0,03^{ab}</u>	<u>13,7±0,02^a</u>	<u>0,867±0,001</u>	<u>0,761±0,002^b</u>
	13,2±0,094 ^b	15,5±0,09	0,695±0,006 ^{ab}	0,533±0,003
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>7,88±0,03</u>	<u>10,5±0,02</u>	<u>0,880±0,001</u>	<u>0,759±0,001</u>
	8,73±0,10	12,2±0,08	0,743±0,004	0,537±0,002
Ішемія	<u>7,83±0,02</u>	<u>10,4±0,01^a</u>	<u>0,899±0,001^a</u>	<u>0,781±0,001^a</u>
	9,04±0,12 ^a	12,4±0,11	0,740±0,005	0,537±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>7,97±0,03^b</u>	<u>10,7±0,02^{ab}</u>	<u>0,871±0,001^{ab}</u>	<u>0,753±0,001^{ab}</u>
	8,61±0,09 ^b	12,1±0,08 ^b	0,737±0,003	0,536±0,002

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; б – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

Лімфобласти цієї зони одномісячних щурів практично не зазнали постішемічних змін, проте емоксипін спричинив зміни коефіцієнту форми

нормальних деструктивних та площі деструктивних тимоцитів. Однак всі постішемичні зміни морфометричних параметрів більш зрілих тимоцитів (коефіцієнт форми нормальних великих, периметр, коефіцієнт форми та елонгації середніх та всі параметри малих) емоксипін значною мірою нівелював або запобігав їх виникненню. У глибокій корі тимуса тварин тримісячного віку препарат усував усі постішемичні зміни морфометричних параметрів лімфобластів і малих лімфоцитів та окремі – великих і середніх. Незважаючи на появу під впливом препарату порушень деяких параметрів великих та середніх тимоцитів, на які ішемія не вплинула, корегувальні ефекти емоксипіну однозначно переважали.

У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тварин обох вікових груп ні ішемія, ні емоксипін практично не мали наслідків щодо параметрів лімфобластів (табл.5.25 – 5.26). Суттєві постішемичні порушення периметру, коефіцієнтів форми та елонгації великих незмінених лімфоцитів в одномісячних щурів препарат нормалізував, а в тримісячних не вплинув на зміни їх площі, периметра, коефіцієнта форми, проте до зазначених змін, додав суттєве зниження коефіцієнта елонгації. Що стосується середніх тимоцитів в одномісячних тварин, препарат нормалізував їх площу, не вплинув на постішемичні зміни периметру, поглибив вплив ішемії на коефіцієнт форми та спричинив зростання коефіцієнту елонгації, на який ішемія не вплинула. Емоксипін поглибив негативний вплив ішемії на площу, периметр, коефіцієнт елонгації малих лімфоцитів в одномісячних щурів. У тримісячних щурів постішемичні зміни середніх та малих тимоцитів препарат усував або частково нормалізував.

Таким чином, у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса тварин досліджених вікових груп препарат переважно мав протилежно спрямований вплив, що свідчить про яскраво виражені вікові особливості його дії.

**Морфометричні параметри тимоцитів внутрішньочасточкових
периваскулярних просторів тимуса одномісячних щурів при ішемії
мозку на тлі уведення емоксипіну (M ± m)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>38,6±0,52</u>	<u>24,4±0,19</u>	<u>0,818±0,005</u>	<u>0,717±0,005</u>
	38,0±0,60	27,4±0,37	0,653±0,011	0,542±0,007
Ішемія	<u>38,1±0,50</u>	<u>24,2±0,19</u>	<u>0,814±0,005</u>	<u>0,722±0,005</u>
	38,1±0,67	27,3±0,38	0,655±0,012	0,523±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>39,7±0,54</u>	<u>24,5±0,19</u>	<u>0,824±0,004</u>	<u>0,720±0,006</u>
	39,6±0,78 ^b	27,9±0,45	0,657±0,012	0,526±0,009
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,6±0,12</u>	<u>17,4±0,06</u>	<u>0,854±0,002</u>	<u>0,748±0,003</u>
	21,3±0,24	19,9±0,17	0,685±0,006	0,531±0,004
Ішемія	<u>20,8±0,13</u>	<u>17,6±0,06^a</u>	<u>0,841±0,002^a</u>	<u>0,733±0,002^a</u>
	21,3±0,23	19,9±0,15	0,684±0,005	0,529±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>20,9±0,12</u>	<u>17,4±0,06^b</u>	<u>0,862±0,002^{ab}</u>	<u>0,742±0,002^b</u>
	22,0±0,27	19,9±0,17	0,704±0,006 ^{ab}	0,529±0,004
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,2±0,04</u>	<u>13,8±0,03</u>	<u>0,876±0,002</u>	<u>0,763±0,002</u>
	13,4±0,11	15,6±0,10	0,701±0,006	0,524±0,004
Ішемія	<u>12,9±0,03^a</u>	<u>13,5±0,02^a</u>	<u>0,882±0,001^a</u>	<u>0,767±0,002</u>
	13,3±0,12	15,3±0,11	0,725±0,007 ^a	0,530±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>13,2±0,03^b</u>	<u>13,5±0,02^a</u>	<u>0,898±0,001^{ab}</u>	<u>0,778±0,002^{ab}</u>
	13,5±0,13	15,4±0,12	0,720±0,008	0,523±0,005
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,07±0,03</u>	<u>10,6±0,02</u>	<u>0,883±0,001</u>	<u>0,763±0,002</u>
	8,77±0,10	12,1±0,09	0,746±0,004	0,536±0,003
Ішемія	<u>8,11±0,03</u>	<u>10,7±0,02^a</u>	<u>0,899±0,002^a</u>	<u>0,778±0,001^a</u>
	8,55±0,10	11,9±0,09	0,755±0,004	0,545±0,003 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>8,43±0,03^{ab}</u>	<u>10,8±0,02^{ab}</u>	<u>0,899±0,001^a</u>	<u>0,782±0,001^{ab}</u>
	8,59±0,13	11,9±0,12	0,752±0,006	0,532±0,004 ^b

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; b – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

**Морфометричні параметри тимоцитів внутрішньочасточкових
периваскулярних просторів тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку
на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>38,8±0,47</u>	<u>24,4±0,17</u>	<u>0,821±0,005</u>	<u>0,727±0,005</u>
	39,1±0,82	27,4±0,37	0,659±0,010	0,529±0,007
Ішемія	<u>38,7±0,52</u>	<u>24,4±0,19</u>	<u>0,817±0,005</u>	<u>0,715±0,005</u>
	38,8±0,74	27,0±0,39	0,675±0,010	0,540±0,006
Ішемія та емоксипін	<u>38,5±0,56</u> 38,9±0,73	<u>24,3±0,19</u> 27,0±0,35	<u>0,818±0,005</u> 0,679±0,010	<u>0,729±0,006</u> 0,535±0,008
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,7±0,12</u>	<u>17,3±0,06</u>	<u>0,865±0,002</u>	<u>0,747±0,003</u>
	21,8±0,27	20,0±0,17	0,691±0,007	0,517±0,004
Ішемія	<u>21,1±0,13^a</u>	<u>17,6±0,06^a</u>	<u>0,854±0,002^a</u>	<u>0,746±0,003</u>
	21,5±0,27	20,2±0,20	0,670±0,007 ^a	0,538±0,004 ^a
Ішемія та емоксипін	<u>21,0±0,14</u> 21,4±0,26	<u>17,6±0,07^a</u> 19,91±0,17 7	<u>0,850±0,002^a</u> 0,688±0,006	<u>0,738±0,003^{ab}</u> 0,544±0,004 ^a
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,1±0,04</u>	<u>13,7±0,02</u>	<u>0,886±0,001</u>	<u>0,765±0,002</u>
	13,5±0,10	15,2±0,09	0,736±0,006	0,532±0,004
Ішемія	<u>12,9±0,03^a</u>	<u>13,4±0,02^a</u>	<u>0,897±0,001^a</u>	<u>0,784±0,002^a</u>
	13,5±0,12	15,7±0,13 ^a	0,704±0,008 ^a	0,531±0,005
Ішемія та емоксипін	<u>12,9±0,03^a</u> 13,4±0,11	<u>13,5±0,02^{ab}</u> 15,7±0,09 ^a	<u>0,884±0,001^b</u> 0,705±0,007 ^a	<u>0,762±0,002^b</u> 0,525±0,005
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,06±0,03</u>	<u>10,6±0,02</u>	<u>0,892±0,001</u>	<u>0,766±0,001</u>
	8,71±0,14	12,0±0,13	0,758±0,006	0,540±0,004
Ішемія	<u>8,44±0,03^a</u>	<u>10,8±0,02^a</u>	<u>0,895±0,001^a</u>	<u>0,782±0,001^a</u>
	8,70±0,13	12,1±0,12	0,746±0,005	0,538±0,003
Ішемія та емоксипін	<u>8,24±0,03^{ab}</u> 8,46±0,12	<u>10,7±0,02^{ab}</u> 11,9±0,11	<u>0,890±0,001^b</u> 0,744±0,005	<u>0,770±0,001^b</u> 0,536±0,003

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; б – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

Вплив емоксипіну на морфофункціональний стан тимоцитів мозкової зони тимуса, змінений ішемією мозку, представлено в табл. 5.27 - 5.28.

Таблиця 5.27

**Морфометричні параметри тимоцитів мозкової зони тимуса
одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, мкм^2	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>38,3±0,47</u>	<u>24,3±0,19</u>	<u>0,818±0,005</u>	<u>0,722±0,005</u>
	39,8±0,66	28,3±0,44	0,648±0,013	0,541±0,008
Ішемія	<u>39,1±0,51</u>	<u>24,4±0,18</u>	<u>0,820±0,005</u>	<u>0,719±0,005</u>
	39,3±0,74	27,6±0,41	0,660±0,012	0,545±0,009
Ішемія та емоксипін	<u>39,7±0,54</u>	<u>24,5±0,20</u>	<u>0,826±0,005</u>	<u>0,715±0,005</u>
	40,6±0,75	28,2±0,37	0,653±0,011	0,533±0,009
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,7±0,12</u>	<u>17,4±0,06</u>	<u>0,857±0,002</u>	<u>0,742±0,003</u>
	22,0±0,26	20,5±0,19	0,671±0,007	0,528±0,004
Ішемія	<u>20,8±0,12</u>	<u>17,4±0,06</u>	<u>0,861±0,002</u>	<u>0,748±0,003</u>
	21,8±0,26	20,4±0,18	0,671±0,007	0,529±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>20,9±0,12</u>	<u>17,4±0,06</u>	<u>0,864±0,002^a</u>	<u>0,741±0,002^b</u>
	21,9±0,24	20,1±0,17	0,691±0,007 ^{ab}	0,527±0,004
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,0±0,03</u>	<u>13,5±0,02</u>	<u>0,888±0,001</u>	<u>0,771±0,002</u>
	13,2±0,12	15,6±0,12	0,692±0,008	0,520±0,005
Ішемія	<u>13,1±0,03^a</u>	<u>13,6±0,02^a</u>	<u>0,891±0,001</u>	<u>0,776±0,002</u>
	13,4±0,12	15,4±0,10	0,718±0,007 ^a	0,530±0,005
Ішемія та емоксипін	<u>13,1±0,03</u>	<u>13,5±0,02^b</u>	<u>0,899±0,001^{ab}</u>	<u>0,781±0,002^a</u>
	13,1±0,13	15,3±0,14	0,708±0,008	0,527±0,007
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,50±0,03</u>	<u>11,0±0,02</u>	<u>0,886±0,001</u>	<u>0,767±0,001</u>
	8,57±0,15	12,0±0,13	0,748±0,006	0,539±0,004
Ішемія	<u>8,35±0,03^a</u>	<u>10,8±0,02^a</u>	<u>0,890±0,001^a</u>	<u>0,772±0,002^a</u>
	8,87±0,14	12,1±0,12	0,759±0,007	0,540±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>8,52±0,04^b</u>	<u>10,8±0,02^a</u>	<u>0,902±0,001^{ab}</u>	<u>0,777±0,002^a</u>
	8,63±0,20	11,8±0,17	0,773±0,007 ^a	0,548±0,004

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; б – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

**Морфометричні параметри тимоцитів мозкової зони тимуся
тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Периметр, мкм	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Лімфобласти				
Контроль	<u>39,8±0,54</u>	<u>24,7±0,18</u>	<u>0,818±0,004</u>	<u>0,709±0,005</u>
	39,4±0,78	27,5±0,47	0,672±0,013	0,532±0,008
Ішемія	<u>39,3±0,50</u>	<u>24,4±0,186</u>	<u>0,825±0,004</u>	<u>0,725±0,005^a</u>
	38,6±0,70	28,1±0,42	0,627±0,012 ^a	0,526±0,008
Ішемія та емоксипін	<u>39,2±0,55</u>	<u>24,5±0,21</u>	<u>0,815±0,005</u>	<u>0,716±0,006</u>
	39,5±0,82	27,9±0,47	0,653±0,012	0,533±0,009
Великі лімфоцити				
Контроль	<u>20,8±0,12</u>	<u>17,4±0,06</u>	<u>0,861±0,002</u>	<u>0,748±0,002</u>
	22,0±0,26	20,4±0,18	0,671±0,007	0,527±0,004
Ішемія	<u>20,2±0,11^a</u>	<u>17,1±0,05^a</u>	<u>0,869±0,002^a</u>	<u>0,760±0,002^a</u>
	22,4±0,26	20,5±0,14	0,675±0,006	0,533±0,005
Ішемія та емоксипін	<u>20,9±0,12^b</u>	<u>17,6±0,06^b</u>	<u>0,848±0,002^{ab}</u>	<u>0,736±0,002^{ab}</u>
	21,6±0,24 ^b	20,2±0,17	0,674±0,007	0,543±0,005 ^a
Середні лімфоцити				
Контроль	<u>13,2±0,04</u>	<u>13,6±0,02</u>	<u>0,890±0,001</u>	<u>0,774±0,002</u>
	13,6±0,13	15,7±0,12	0,702±0,009	0,521±0,005
Ішемія	<u>13,5±0,03^a</u>	<u>13,7±0,01^a</u>	<u>0,906±0,001^a</u>	<u>0,792±0,001^a</u>
	13,2±0,12 ^a	15,3±0,12 ^a	0,716±0,007	0,534±0,006
Ішемія та емоксипін	<u>12,8±0,03^{ab}</u>	<u>13,4±0,02^{ab}</u>	<u>0,894±0,001^{ab}</u>	<u>0,774±0,001^b</u>
	13,2±0,11 ^a	15,3±0,10 ^a	0,714±0,007	0,526±0,005
Малі лімфоцити				
Контроль	<u>8,37±0,04</u>	<u>10,8±0,02</u>	<u>0,887±0,001</u>	<u>0,766±0,002</u>
	8,75±0,13	12,2±0,12	0,743±0,005	0,532±0,003
Ішемія	<u>8,36±0,05</u>	<u>10,8±0,03</u>	<u>0,883±0,001</u>	<u>0,766±0,002</u>
	8,74±0,14	12,2±0,13	0,737±0,006	0,533±0,004
Ішемія та емоксипін	<u>8,77±0,03^{ab}</u>	<u>11,0±0,02^{ab}</u>	<u>0,895±0,001^{ab}</u>	<u>0,772±0,001^{ab}</u>
	8,62±0,13	12,0±0,12	0,745±0,005	0,534±0,005

Примітки: вірогідність змін щодо показників: а – у контрольних тварин; б – у тварин з ішемією мозку; у чисельнику – параметри нормальних клітин, у знаменнику – деструктивно змінених

Наведені дані свідчать, що препарат не впливав на морфометричні характеристики лімфобластів цієї зони в щурів обох вікових груп, незважаючи на те, що в тримісячних тварин мало місце постішемичне зростання коефіцієнта елонгації нормальних клітин та зниження коефіцієнта форми - деструктивних.

У даній зоні тимуса одномісячних тварин після застосування емоксипіну з'явилися зміни коефіцієнта форми нормальних середніх і малих та коефіцієнта елонгації середніх лімфоцитів, яких не викликала ішемія без емоксипіну, а нормалізації зазнав периметр середніх та площа малих тимоцитів.

У тримісячних щурів у медулярній зоні препарат зменшував або усував тотальні постішемичні зміни великих і середніх тимоцитів, а всі досліджувані параметри нормальних малих тимоцитів, незважаючи на відсутність постішемичних змін, зазнали суттєвих модифікацій.

Сукупність отриманих результатів дозволяє стверджувати про неоднозначність впливу емоксипіну на зміни морфометричних параметрів тимоцитів, спричинених неповною глобальною ішемією мозку та про наявність вікових і структурних особливостей ефектів препарату.

Аналіз впливу емоксипіну на денситометричні характеристики тимоцитів наведено в табл. 5.29-5.36.

У субкапсулярній зоні тимуса одномісячних тварин уведення емоксипіну значно зменшувало вплив ішемії на денситометричні параметри тимоцитів, незважаючи на неоднозначне спрямування постішемичних змін окремих їх форм (табл. 5.29).

У тримісячних щурів у даній зоні емоксипін спричинив ще більше зростання оптичної щільності всіх клітин, ніж ішемія, внаслідок чого ці показники стали достовірно вищими стосовно як контрольних, так і постішемичних величин (табл. 5.30).

**Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції
субкапсулярної зони тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі
уведення емоксипіну ($M \pm m$)**

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,207±0,003	0,192±0,003
	Великі лімфоцити	0,230±0,001	0,224±0,002
	Середні лімфоцити	0,252±0,001	0,230±0,003
	Малі лімфоцити	0,254±0,001	0,243±0,002
	Апоптотичні клітини	0,262±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,185±0,004*	0,172±0,004*
	Великі лімфоцити	0,213±0,002*	0,195±0,003*
	Середні лімфоцити	0,247±0,002*	0,230±0,004
	Малі лімфоцити	0,267±0,0008*	0,257±0,003*
	Апоптотичні клітини	0,278±0,003*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,194±0,003*^	0,189±0,004^
	Великі лімфоцити	0,225±0,002*^	0,221±0,003^
	Середні лімфоцити	0,254±0,001^	0,240±0,004
	Малі лімфоцити	0,263±0,0006*^	0,250±0,003
	Апоптотичні клітини	0,263±0,003^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

**Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції
субкапсулярної зони тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі
уведення емоксипіну (M±m)**

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,167±0,002	0,156±0,002
	Великі лімфоцити	0,191±0,001	0,173±0,003
	Середні лімфоцити	0,206±0,001	0,188±0,003
	Малі лімфоцити	0,211±0,0005	0,202±0,002
	Апоптотичні клітини	0,212±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,176±0,002*	0,161±0,003
	Великі лімфоцити	0,210±0,002*	0,194±0,004*
	Середні лімфоцити	0,246±0,001*	0,215±0,004*
	Малі лімфоцити	0,262±0,001*	0,232±0,004*
	Апоптотичні клітини	0,258±0,003*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,220±0,002*^	0,212±0,003*^
	Великі лімфоцити	0,245±0,002*^	0,240±0,003*^
	Середні лімфоцити	0,271±0,001*^	0,250±0,003*^
	Малі лімфоцити	0,280±0,0006*^	0,272±0,002*^
	Апоптотичні клітини	0,283±0,003*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У глибокій корі тимуса одномісячних щурів емоксипін повністю або частково усував наслідки ішемії щодо змін оптичної щільності всіх типів лімфоцитів (табл.5.31).

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (M±m)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,224±0,003	0,220±0,0043
	Великі лімфоцити	0,240±0,002	0,240±0,003
	Середні лімфоцити	0,259±0,001	0,254±0,004
	Малі лімфоцити	0,275±0,001	0,267±0,003
	Апоптотичні клітини	0,277±0,007	
Ішемія	Лімфобласти	0,230±0,003	0,214±0,003
	Великі лімфоцити	0,256±0,002*	0,241±0,003
	Середні лімфоцити	0,295±0,002*	0,296±0,003*
	Малі лімфоцити	0,321±0,0007*	0,310±0,002*
	Апоптотичні клітини	0,338±0,002*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,230±0,003	0,225±0,003 [^]
	Великі лімфоцити	0,248±0,002* [^]	0,247±0,002
	Середні лімфоцити	0,276±0,001* [^]	0,267±0,003* [^]
	Малі лімфоцити	0,290±0,0006* [^]	0,283±0,002* [^]
	Апоптотичні клітини	0,286±0,002 [^]	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; [^] – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Оптична щільність всіх тимоцитів у тримісячних тварин, знижена ішемією, під впливом емоксипіну зросла настільки суттєво, що перевищила контрольні величини (табл. 5.32).

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції глибокої кори тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,210±0,004	0,193±0,005
	Великі лімфоцити	0,216±0,002	0,218±0,004
	Середні лімфоцити	0,242±0,002	0,243±0,006
	Малі лімфоцити	0,265±0,001	0,254±0,004
	Апоптотичні клітини	0,282±0,007	
Ішемія	Лімфобласти	0,174±0,002*	0,171±0,003*
	Великі лімфоцити	0,191±0,002*	0,192±0,003*
	Середні лімфоцити	0,230±0,002*	0,231±0,004
	Малі лімфоцити	0,255±0,0006*	0,226±0,004*
	Апоптотичні клітини	0,254±0,002*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,230±0,002*^	0,230±0,002*^
	Великі лімфоцити	0,244±0,001*^	0,240±0,002*^
	Середні лімфоцити	0,274±0,001*^	0,264±0,002*^
	Малі лімфоцити	0,283±0,0005*^	0,277±0,001*^
	Апоптотичні клітини	0,281±0,002^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Постішемичні зміни оптичної щільності у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах одномісячних щурів під впливом емоксипіну частково нормалізувалися в малих незмінених, деструктивних лімфобластів та апоптотичних клітин, не змінилися порівняно з постішемичними - в

нормальних лімфобластів і великих лімфоцитів (табл. 5.33). Під дією препарату з'явилися також зміни оптичної щільності деструктивних середніх і малих лімфоцитів, на які ішемія не впливала.

Таблиця 5.33

**Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції
внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса
одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (M±m)**

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,188±0,003	0,190±0,004
	Великі лімфоцити	0,211±0,002	0,208±0,003
	Середні лімфоцити	0,245±0,001	0,222±0,004
	Малі лімфоцити	0,255±0,0007	0,245±0,003
	Апоптотичні клітини	0,255±0,003	
Ішемія	Лімфобласти	0,158±0,003*	0,143±0,004*
	Великі лімфоцити	0,195±0,002*	0,186±0,004*
	Середні лімфоцити	0,240±0,001*	0,214±0,006
	Малі лімфоцити	0,265±0,0008*	0,248±0,004
	Апоптотичні клітини	0,285±0,004*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,160±0,003*	0,156±0,005*^
	Великі лімфоцити	0,201±0,002*	0,192±0,004*
	Середні лімфоцити	0,241±0,001	0,195±0,006*^
	Малі лімфоцити	0,245±0,0009*^	0,221±0,004*^
	Апоптотичні клітини	0,253±0,004^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У даній зоні тимуса контрольних тримісячних щурів оптична щільність всіх клітин лімфоїдного ряду, знижена ішемією мозку, після уведення емоксипіну достовірно зростає, однак контрольних величин не досягла (табл. 5.34).

Таблиця 5.34

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції внутрішньочасточкових периваскулярних просторів тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (M±m)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,201±0,003	0,203±0,005
	Великі лімфоцити	0,241±0,002	0,225±0,005
	Середні лімфоцити	0,280±0,001	0,259±0,005
	Малі лімфоцити	0,290±0,001	0,277±0,005
	Апоптотичні клітини	0,305±0,006	
Ішемія	Лімфобласти	0,120±0,002*	0,116±0,003*
	Великі лімфоцити	0,140±0,002*	0,131±0,004*
	Середні лімфоцити	0,180±0,001*	0,144±0,004*
	Малі лімфоцити	0,195±0,0007*	0,165±0,004*
	Апоптотичні клітини	0,190±0,004*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,160±0,002*^	0,164±0,003*^
	Великі лімфоцити	0,196±0,002*^	0,195±0,003*^
	Середні лімфоцити	0,236±0,001*^	0,208±0,004*^
	Малі лімфоцити	0,246±0,0005*^	0,226±0,003*^
	Апоптотичні клітини	0,244±0,003*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

У мозковій зоні тимуса одномісячних щурів емоксипін запобігав зниженню оптичної щільності тимоцитів, що виникала внаслідок ішемічного ушкодження головного мозку, або суттєво зменшував їх (табл. 5.35).

Таблиця 5.35

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса одномісячних щурів при ішемії мозку на тлі введення емоксипіну (M±m)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,151±0,002	0,151±0,004
	Великі лімфоцити	0,192±0,002	0,166±0,004
	Середні лімфоцити	0,229±0,001	0,175±0,005
	Малі лімфоцити	0,233±0,0008	0,224±0,004
	Апоптотичні клітини	0,236±0,004	
Ішемія	Лімфобласти	0,127±0,002*	0,130±0,003*
	Великі лімфоцити	0,160±0,002*	0,143±0,003*
	Середні лімфоцити	0,200±0,001*	0,146±0,004*
	Малі лімфоцити	0,196±0,0008*	0,173±0,004*
	Апоптотичні клітини	0,200±0,004*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,132±0,002*	0,123±0,004*
	Великі лімфоцити	0,190±0,002^	0,158±0,004^
	Середні лімфоцити	0,216±0,001*^	0,150±0,005*
	Малі лімфоцити	0,217±0,0008*^	0,186±0,005*^
	Апоптотичні клітини	0,214±0,003*^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Емоксипін також значно зменшував усі постішемичні денситометричні зміни тимоцитів у тримісячних щурів (табл. 5.36).

Таблиця 5.36

Денситометрична характеристика клітин лімфоїдної популяції медулярної зони тимуса тримісячних щурів при ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну (M±m)

Група спостереження	Класи клітин лімфоїдної популяції	Нормальні клітини	Клітини з ознаками деструкції
Контроль	Лімфобласти	0,156±0,003	0,154±0,005
	Великі лімфоцити	0,199±0,001	0,167±0,004
	Середні лімфоцити	0,230±0,001	0,189±0,006
	Малі лімфоцити	0,231±0,0009	0,208±0,004
	Апоптотичні клітини	0,238±0,005	
Ішемія	Лімфобласти	0,088±0,002*	0,088±0,002*
	Великі лімфоцити	0,132±0,001*	0,103±0,003*
	Середні лімфоцити	0,166±0,0008*	0,115±0,003*
	Малі лімфоцити	0,152±0,0008*	0,133±0,003*
	Апоптотичні клітини	0,154±0,004*	
Ішемія та емоксипін	Лімфобласти	0,134±0,002*^	0,119±0,002*^
	Великі лімфоцити	0,174±0,002*^	0,155±0,004*^
	Середні лімфоцити	0,219±0,001*^	0,172±0,004*^
	Малі лімфоцити	0,221±0,0008*^	0,203±0,004^
	Апоптотичні клітини	0,220±0,006^	

Примітка: вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із неповною глобальною ішемією мозку

Застосування емоксипіну позитивно вплинуло на постішемичні порушення функції катехоламіновмісних структур тимуса тварин обох вікових груп (табл. 5.37).

Таблиця 5.37

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах тимуса самців-щурів різного віку після неповної глобальної ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$, $n=10$)

Група спостереження	субкортикальна зона	глибока кіркова зона	премедулярна зона	медулярна зона
одномісячні				
Контроль	116±5,54	86,5±4,29	118±5,29	32,1±3,41
Ішемія	102±4,12*	25,6±1,49*	82,6±4,02*	29,4±2,14
Ішемія та емоксипін	121±7,42^	91,1±6,98^	109±4,45^	30,8±3,18
тримісячні				
Контроль	154±6,03	115±3,10	216±5,81	43,6±2,11
Ішемія	132±4,80*	82,0±2,98*	93,6±3,48*	35,2±2,45*
Ішемія та емоксипін	162±4,89^	102±4,48*^	188±6,20*^	28,3±2,20*^

Примітки: вірогідність змін стосовно показників у структурно-функціональних зонах тимуса: * - контрольних тварин відповідної вікової групи; ^ - тварин відповідної вікової групи після ішемії

Повна нормалізація змінених показників відбулася в субкортикальній, глибокій кірковій, премедулярній зонах одномісячних щурів та в субкортикальній зоні тримісячних. У тимусі щурів останньої вікової групи зменшилося також збіднення катехоламінами премедулярної та глибокої кіркової зон. У мозковій зоні тримісячних щурів препарат дещо поглибив постішемичне зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів.

Щодо ефектів препарату на процеси ліпопероксидації та активність ферментів антиоксидантного захисту, можна зазначити наступне. У субкортикальній зоні тимуса одомісячних щурів емоксипін не впливав на постішемичні зміни ліпопероксидації, проте суттєво покращував показники антиоксидантного захисту за рахунок часткового відновлення активності супероксиддисмутази та нормалізації активності каталази і глутатіонпероксидази, знижених ішемією мозку (табл.5.38).

У внутрішній зоні кіркової речовини тварин даної вікової групи препарат запобігав постішемичному зниженню вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази, каталази та зменшував зміни активності глутатіонпероксидази.

Часткової корекції зазнали постішемичні порушення вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази і повної – активності глутатіонпероксидази в премедулярній зоні залози.

Препарат виявився неефективним щодо змін, спричинених мозковою ішемією в медулярній зоні тимуса одомісячних щурів, проте тут він підвищував вміст дієнових кон'югатів, хоча ішемія на цей показник не впливала.

У тримісячних щурів в епітеліальній зоні емоксипін усував постішемичні зміни вмісту малонового альдегіду, активності супероксиддисмутази і каталази і не впливав на зміни вмісту дієнових кон'югатів (табл.5.39). У внутрішній зоні кіркової речовини тварин даної вікової групи корегувальний ефект був менш значним, ніж в одомісячних щурів. Незважаючи на те, що постішемичних змін тут зазнали всі досліджувані показники, емоксипін запобігав лише змінам вмісту дієнових кон'югатів та зменшував порушення активності супероксиддисмутази. Найсуттєвіший вплив препарат мав у премедулярній зоні. Тут він усував постішемичні порушення вмісту дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активності каталази і глутатіонпероксидази та суттєво наближав до норми активність супероксиддисмутази.

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурно-функціональних зонах тимуса одномісячних щурів після неповної глобальної ішемії мозку на тлі уведення емоксипіну ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	суперокси Д-дисмутаза (од/хв·мг білка)	каталаза (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіон-пероксидаза (нмоль / хв·мг білка)
субкапсулярна зона					
Контроль	9,87±0,53	4,18±0,73	7,21±0,52	29,7±1,21	7,82±0,43
Ішемія	12,±0,61 p<0,01	3,05±0,54	4,36±0,37 p<0,005	23,9±1,13 p<0,01	4,11±0,62 p<0,005
Ішемія та емоксипін	11,4±0,96	3,78±0,62	5,70±0,43 p<0,05 p ₁ <0,05	27,1±0,90 p ₁ <0,05	6,58±0,56 p ₁ <0,01
внутрішня зона кіркової речовини					
Контроль	18,4±0,36	5,24±0,47	6,31±0,69	2,25±0,12	5,27±0,46
Ішемія	14,6±0,60 p<0,005	2,50±0,52 p<0,005	3,02±0,43 p<0,005	1,33±0,57	1,61±0,33 p<0,005
Ішемія та емоксипін	19,2±0,74 p ₁ <0,005	3,18±0,54 p<0,01	5,83±0,49 p ₁ <0,005	2,81±0,31 p ₁ <0,05	3,42±0,38 p<0,01 p ₁ <0,005
премедулярна зона					
Контроль	16,5±1,30	8,10±0,92	9,82±0,80	3,55±0,32	7,81±0,32
Ішемія	6,22±0,51 p<0,005	7,43±0,52	6,11±0,59 p<0,005	3,14±0,28	3,52±0,21 p<0,005
Ішемія та емоксипін	11,2±1,04 p<0,025 p ₁ <0,005	7,82±0,69	7,73±0,58 p<0,05 p ₁ <0,05	2,98±1,32	6,78±0,51 p ₁ <0,005
мозкова речовина					
Контроль	7,80±0,37	4,34±0,22	7,42±0,41	3,21±0,32	5,66±0,61
Ішемія	8,22±0,65	4,50±0,27	6,74±0,74	1,62±0,45 p<0,0125	5,40±0,46
Ішемія та емоксипін	10,4±0,86 p<0,025 p ₁ <0,05	3,96±0,34	8,01±0,69	2,27±0,37	4,92±0,50

Примітки: вірогідність змін порівняно: p - з контролем; p₁- з постішемичними параметрами

**Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність
антиоксидантних ферментів у структурно-функціональних зонах тимуса
тримісячних щурів після неповної глобальної ішемії мозку на тлі
уведення емоксипіну ($M \pm m$, $n=8$)**

Група спостереження	дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	суперокси Д-дисмутаза (од/хв·мг білка)	каталаза (мкмоль/хв·мг білка)	глутатіон-пероксидаза (нмоль / хв·мг білка)
субкапсулярна зона					
Контроль	12,7±0,98	7,73±0,62	9,35±1,12	5,00±0,72	6,72±1,53
Ішемія	9,52±0,86 $p < 0,025$	5,64±0,46 $p < 0,025$	6,33±1,05 $p < 0,05$	2,44±0,37 $p < 0,0125$	4,56±0,69
Ішемія та емоксипін	10,6±0,63	8,41±0,38 $p_1 < 0,005$	8,87±0,83 $p_1 < 0,05$	3,62±0,41 $p_1 < 0,05$	5,14±0,76
внутрішня зона кіркової речовини					
Контроль	13,4±1,35	5,54±0,98	15,4±1,11	3,73±0,39	7,60±0,64
Ішемія	9,46±1,18 $p < 0,005$	2,72±0,59 $p < 0,025$	4,43±1,42 $p < 0,005$	1,72±0,34 $p < 0,005$	2,82±0,54 $p < 0,005$
Ішемія та емоксипін	12,7±0,98 $p_1 < 0,05$	3,24±0,42 $p < 0,05$	9,21±0,78 $p < 0,005$ $p_1 < 0,005$	2,25±0,29 $p < 0,05$	3,46±0,371 $p < 0,005$
премедулярна зона					
Контроль	19,5±1,42	9,40±0,86	14,5±1,26	4,15±0,50	8,12±0,85
Ішемія	11,3±0,42 $p < 0,005$	5,91±0,69 $p < 0,005$	2,54±0,67 $p < 0,005$	2,28±0,23 $p < 0,005$	3,33±0,37 $p < 0,005$
Ішемія та емоксипін	17,8±0,93 $p_1 < 0,005$	10,1±1,08 $p_1 < 0,005$	8,78±0,63 $p < 0,005$ $p_1 < 0,005$	4,42±0,48 $p_1 < 0,01$	6,35±0,58 $p_1 < 0,025$
мозкова речовина					
Контроль	10,4±1,03	5,41±0,49	6,20±0,53	1,14±0,16	5,91±0,59
Ішемія	17,5±1,68 $p < 0,005$	7,16±0,73 $p < 0,05$	5,72±0,67	0,91±0,30	7,83±0,64 $p < 0,05$
Ішемія та емоксипін	11,4±0,78 $p_1 < 0,005$	8,67±0,79 $p < 0,005$	4,98±0,46	1,90±0,33 $p < 0,05$ $p_1 < 0,025$	6,28±0,42 $p_1 < 0,05$

Примітки: вірогідність змін порівняно: p - з контролем; p_1 - з постішемічними параметрами

У мозковій зоні тримісячних щурів препарат нормалізував вміст дієнових кон'югатів, активність глутатіонпероксидази, а активність каталази значно зростала, незважаючи на відсутність на неї ішемічного впливу.

Отримані результати свідчать, що за умов ішемії головного мозку поряд із нейропротекторною терапією патогенетично обґрунтованою є й імунокорегувальна.

Аналіз даних, представлених у даному розділі, дозволяє зробити наступні проміжні висновки:

1. Емоксипін частково або повністю нормалізує сумарну щільність клітин лімфоїдного ряду у всіх структурно-функціональних зонах вилочкової залози тварин обох вікових груп за винятком медулярної, де препарат у більшості випадків посилює ішемічні впливи і лише на окремі параметри справляє незначний корегувальний ефект.

2. Протекторний ефект емоксипіну щодо змін структури лімфоїдної популяції тимуса, відсоткового співвідношення тимоцитів добре виражений у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах, внутрішньочасточкових периваскулярних просторах щурів обох вікових груп.

3. Найвагоміші антиішемічні ефекти емоксипіну на морфометричні параметри тимоцитів із відсутністю суттєвих вікових особливостей впливу препарату виявлено в субкортикальній зоні тварин обох вікових груп. У решті структурно-функціональних зон тимуса ефекти препарату коливаються від анти- до проішемічних і характеризуються суттєвими віковими відмінностями.

4. Порушення денситометричних параметрів, спричинених неповною глобальною ішемією мозку, під впливом емоксипіну зазнають часткової або повної нормалізації у всіх зонах залози тварин обох вікових груп, за винятком субкапсулярної зони тримісячних щурів, де має місце проішемічний вплив препарату.

5. Емоксипін частково або повністю запобігає порушенням показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у субкапсулярній, глибокій

кірковій, премедулярній зонах одномісячних щурів та у всіх структурно-функціональних зонах тримісячних.

6. У медулярній зоні тимуса одно- та тримісячних щурів переважають проішемічні ефекти емоксипіну (за винятком показників ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів) більш суттєві у тварин старшої вікової групи.

Представлені в даному розділі результати опубліковано в наступним роботах:

[241] Сашук М.М. Відсоткове співвідношення тимоцитів у структурно-функціональних зонах загруднинної залози та їх денситометрична характеристика в щурів різного віку з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку // Клінічна та експериментальна патологія.– 2006.– Т.У, №2.– С.79-89.

[242] Сашук М.М., Ткачук С.С. Реорганізація структури лімфоїдної популяції вилочкової залози неповною глобальною ішемією мозку та її корекція емоксипіном в експерименті // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №3. – С. 45-51.

[243] Сашук М.М., Ткачук С.С. Вплив емоксипіну на показники морфофункціонального стану тимуса при неповній глобальній ішемії мозку в щурів різних вікових груп // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №2. – С.55.

[256] Сашук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Експериментальне обґрунтування ефектів неповної глобальної ішемії мозку на функціональний стан катехоламінвмісних структур тимуса та їх корекції емоксипіном у щурів різного віку // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 233-235.

[259] Сашук М.М. Ефективність емоксипіну при корекції морфометричних та патобіохімічних порушень стану тимуса за неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. –Т.У, №3. – С. 67-78.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Сьогоднішні знання про патогенез ішемічного інсульту не викликають сумнівів щодо модуляції стану імунної системи у хворих на дану патологію [260, 261]. В основі ініціації імунологічних порушень при ішемічно-реперфузійному пошкодженні головного мозку лежить посилення проникності ГЕБ. Гостра фокальна ішемія мозку спричиняє негайні зміни гематоенцефалічного бар'єру, а значної вираженості вони набувають вже через декілька годин [262, 263].

Гемодинамічні порушення, які спричиняють ішемію мозку, призводять до активації і проліферації мікроглії та астроцитів, і в некротизованому вогнищі розвивається запальний процес. Він супроводжується посиленням продукції прозапальних цитокінів не лише всіма типами клітин мозку, але й за рахунок інфільтрації і накопичення в ішемічному вогнищі поліморфноядерних лейкоцитів, моноцитів-макрофагів, проникнення яких є також наслідком ішемічного пошкодження ГЕБ [210, 264].

Найбільшого пошкодження гематоенцефалічний бар'єр зазнає під час реперфузії [265]. Однією з основних причин порушення ГЕБ є активація металопротеїназ матриксу (ММП). Вже через 3 год. після оклюзії середньомозкової артерії з наступною реперфузією в астроцитах підвищується желатиназа А (ММП-2). Починаючи з 24-ї год. з'являється стромелін (ММП-3) та желатиназа В (ММП-9). ММП-3 співлокалізована з активованою мікроглією та ішемізованими нейронами, ММП-9 – з ендотеліальними клітинами, нейтрофілами і нейронами. Інтенсивна поява ММП-2 в реактивних астроцитах навколо ішемічного ядра виявляється з 5-го по 21-й день. Ці результати демонструють, що протеолітична деструкція ГЕБ за участі металопротеїназ матриксу астроцитами, мікроглією,

ендотеліальними клітинами на шосту добу постішемічного періоду в наших спостереженнях є цілком достатньою для ініціації автоімунних процесів.

Посилення проникності бар'єру стає причиною підвищеного виходу нейроспецифічних білків у кров, що запускає автоімунну реакцію. Автоімунна агресія проти факторів росту нервової тканини (нейтрофінів) та структурних нейроспецифічних білків, що також мають трофічні властивості, спричиняє трофічну дисфункцію [266]. Особливо небезпечними є повторні ішемічні епізоди, які хронічно активують глію, астроцити та запалення і можуть спричинити загибель життєздатних нейронів пенумбри [216, 267]. Таким чином, автоімунні механізми причетні до формування хронічного деструктивного процесу в мозку.

Враховуючи, що формування автотолерантності відбувається в мозковій зоні тимуса, дана залоза швидко реагує на розвиток автоімунних процесів в організмі [268].

Наші дослідження показали, що конститутивна сумарна щільність нормальних тимоцитів у субкапсулярній та глибокій кортикальній зонах переважає в тримісячних тварин, а у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах і мозковій зоні – в одномісячних. Вікова різниця щільності деструктивних клітин має місце в субкапсулярній зоні та внутрішньочасточкових периваскулярних просторах – в обох випадках цей показник вищий в одномісячних тварин.

У субкапсулярній та глибокій кірковій зонах вилочкової залози одномісячних тварин ішемічно-реперфузійний вплив на головний мозок спричинив підвищення сумарної щільності як незмінених, так і деструктивних клітин лімфоїдної популяції. У внутрішньочасточкових периваскулярних просторах зросла щільність лише незмінених тимоцитів. У всіх вказаних зонах тримісячних щурів сумарна щільність нормальних тимоцитів зросла, а деструктивних – знизилася. Таким чином, у цих зонах вікові особливості реагування лімфоїдної популяції тимуса на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку стосуються деструктивних клітин.

У цілому, незважаючи на функціональну гетерогенність різних зон тимуса, відстрочена реакція на ішемію мозку незмінених клітин у тварин обох досліджених вікових груп полягала в зростанні їх щільності. Це може свідчити про посилення їх міграції з кістково-мозкових просторів до залози у відповідь на імунологічні зміни, ініційовані ішемією мозку [269]. Адже відомо, що базова чисельність клітин у клонах лімфоцитів, необхідних для розвитку імунної відповіді, недостатня для її ефективності, тому після дії антигенного стимула відбувається проліферація лімфоцитів [270, 271].

Найбільш суттєві вікові відмінності сумарної щільності тимоцитів у відповідь на ішемію мозку мали місце у мозковій зоні тимуса. На відміну від попередніх зон, у медулярній зоні одномісячних щурів після ішемії мозку сумарна щільність незмінених та деструктивних тимоцитів достовірно знизилася. У тримісячних тварин, як і в інших зонах, щільність незмінених лімфоцитів зросла. Щільність деструктивних клітин не змінилася.

Зниження щільності незмінених тимоцитів у медулярній зоні може мати декілька причин: сповільнене надходження з інших зон тимуса, де відбувається їх дозрівання і диференціація, посилена міграція за межі залози, посилена деструкція [269, 272]. Однак той факт, що в одномісячних щурів це зниження відбувається на тлі підвищення щільності в попередніх зонах і зниження щільності деструктивних форм, можна думати, що найбільш вірогідною є перша причина.

Характерно, що ішемічне пошкодження мозку спричиняє втрату вікової різниці щільності нормальних лімфоцитів у субкапсулярній зоні та внутрішньочасточкових периваскулярних просторах, поглиблює її у глибокій кірковій зоні і не впливає – у медулярній зоні. Отже, індукцйбельні вікові відмінності щільності клітин лімфоїдної популяції тимуса в структурно-функціональних зонах залози, за винятком медулярної зони, не залежать від конститутивних.

Що стосується деструктивних лімфоцитів, то вікові відмінності їх щільності після ішемії поглибилися в субкапсулярній зоні залози та

внутрішньочасточкових периваскулярних просторах, а також з'явилися не притаманні контрольним тваринам відмінності в глибокій зоні кори.

Така вікова неоднозначність реакції може мати декілька причин. По-перше, вона може бути пов'язана з різним ступенем зрілості нейроендокринних регуляторних систем у щурів віком один та три місяці [189, 199, 200, 201]. Адже загальновідомо, що функціональний стан як клітин лімфоїдної популяції, так і клітин мікрооточення, знаходиться під нейроендокринним контролем [273-277]. Здійснення цього контролю забезпечується нейротрансмітерами, нейропептидами, паракринними чинниками [278-281].

По-друге, не можна виключити вікової різниці в динаміці перебігу постішемичного періоду, адже представлені вікові групи характеризуються різною швидкістю метаболізму [282-284].

Сумарна щільність клітин лімфоїдної популяції не відображає процесів диференціації тимоцитів, інтратимічних взаємовідносин у межах структурно-функціональних зон тимуса. Для їх характеристики певне значення може мати інформація про структуру лімфоїдної популяції тимуса.

За нашими даними, ішемія мозку змінила співвідношення між різними субпопуляціями тимоцитів у тварин обох вікових груп. Незважаючи на наявність структурних та вікових особливостей постішемичних змін можна відзначити кілька загальних тенденцій. По-перше, у всіх структурно-функціональних зонах тимуса ішемія мозку призвела до перерозподілу структури лімфоїдної популяції тимуса на користь малих тимоцитів. Лише в глибокій кірковій зоні тримісячних щурів після ішемії зросла також і щільність нормальних лімфобластів, а в медулярній зоні тварин обох вікових груп відбулося зростання щільності середніх нормальних тимоцитів і зниження - малих.

По-друге, найбільша кількість змін структури лімфоїдної популяції у відповідь на ішемію мозку відбулася у субкапсулярній та глибокій кірковій зонах тварин обох вікових груп, а у внутрішньочасточкових периваскулярних

просторах та медулярній зоні зміни були більш обмеженими. Тобто, ішемія мозку справляла більший вплив на ті зони тимуса, у яких, за даними літератури, відбуваються проліферація та початкові стадії диференціації тимоцитів [269, 272].

По-третє, посилення деструкції різних субпопуляцій тимоцитів після ішемії мозку характерне для субкапсулярної та глибокої кортикальної зони одномісячних щурів. У тримісячних мало місце навіть деяке зниження частки деструктивних клітин.

По-четверте, вікові відмінності структури лімфоїдної популяції стосувалися, у першу чергу, малих тимоцитів, щільність яких у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах переважала в одномісячних щурів, а у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах і медулярній зоні – у тримісячних.

Ішемія мозку модифікувала характер вікових відмінностей структури клітин лімфоїдної популяції - до різниці в щільності малих тимоцитів, притаманної контрольним тваринам, додалася поява вікової різниці: у субкапсулярній зоні - всіх інших форм нормальних тимоцитів, деструктивних середніх, малих, апоптотичних лімфоцитів; у глибокій корі - нормальних лімфобластів, малих деструктивних та апоптотичних тимоцитів; у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах - нормальних великих і середніх тимоцитів та апоптотичних клітин.

У мозковій зоні контрольних тварин тримісячного віку щільність незмінених малих і середніх лімфоцитів нижча, а деструктивних малих – вища, ніж в одномісячних. Після ішемії мозку вікові відмінності малих нормальних тимоцитів збереглися, а середніх - зазнали реверсії.

Отримані результати, без сумніву, свідчать, що ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку має залежний від віку тварин вплив на структуру лімфоїдної популяції тимуса.

Відносна щільність розподілу тимоцитів різних класів, обчислена у відсотках, також змінилася під впливом ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку.

Щодо реакції незмінених тимоцитів, то за деякими параметрами вона має ту ж тенденцію, що й абсолютна щільність, однак за іншими – суттєво відрізняється. Схожими рисами є зниження відсотка менш зрілих форм тимоцитів з одночасним зростанням відсотка малих у субкапсулярній та глибокій кірковій зонах тварин обох вікових груп, у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах одномісячних щурів. Однак в останній зоні тримісячних щурів на тлі зниження відсотка нормальних лімфобластів та великих лімфоцитів достовірно зріс відсоток нормальних середніх тимоцитів, а частка малих не змінилася. Зміни відсоткового розподілу тимоцитів у медулярній зоні щурів обох вікових груп нагадували зміни структури лімфоїдної популяції.

Звертає на себе увагу зростання відсотка деструктивних малих тимоцитів та апоптотичних клітин у субкапсулярній та глибокій кірковій зонах одномісячних щурів. У той же час, у тримісячних тварин відсоток апоптотичних клітин не змінювався, а деструктивних – навіть зменшувався. Крім того, у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах має місце зниження відсотка апоптотичних клітин. Отже, якщо в одномісячних щурів деструкція тимоцитів після ішемії мозку дещо зростає, то в тримісячних – знижується. На нашу думку, це може бути наслідком того, що в молодшому ювенільному віці, до якого належать одномісячні тварини, темпи вікової інволюції тимуса суттєвіші, ніж в тримісячних [285]. Є дослідження, які підтверджують, що при дії стресорних чинників гіпоплазія тимоцитів, особливо кіркової речовини, зменшення кірково-мозкового співвідношення і посилення апоптозу кіркових тимоцитів суттєвіші у 28-денних тварин порівнянно з 35-денними [237]. Автори дійшли висновку, що чим молодша статевонезріла тварина, тим суттєвіше пригнічення в органах імуногенезу спричиняє хронічний стрес.

Знову ж таки, особливою є реакція медулярної зони – тут зменшувався відсоток деструктивних малих тимоцитів у тварин обох вікових груп.

Що стосується впливу ішемії на морфометричні характеристики тимоцитів, ми можемо констатувати, що вираженість та спрямування виявлених змін визначалися як віком тварин, так і дослідженою зоною залози.

У субкапсулярній зоні одномісячних щурів змін зазнали ті чи інші параметри всіх клітин (як незмінених, так і деструктивних), однак найбільш суттєво реагували на ішемію мозку малі тимоцити, у яких відбулася модифікація всіх досліджених показників.

У тримісячних щурів зміни після неповної глобальної ішемії мозку були, по-перше, менш чисельними, по-друге, за деякими параметрами – протилежно спрямованими до змін в одномісячних щурів.

Порушення морфофункціонального стану менш диференційованих форм тимоцитів у глибокій кірковій зоні залози щурів обох вікових груп після неповної глобальної ішемії якісно дещо відрізнялися від тих, що відбулися в субкапсулярній, зміни стану малих лімфоцитів кількісно і якісно були подібними.

Звертає на себе увагу той факт, що в одномісячних щурів кількість морфометричних змін деструктивних клітин значно домінує в глибокій кірковій зоні, а в тримісячних – у субкапсулярній. Можливо, ця різниця відображає вікові особливості реагування даних зон на несприятливі чинники.

Зміни морфологічних характеристик нормальних тимоцитів можуть свідчити, по-перше, про посилення їх деструкції, що в даній зоні одномісячних щурів цілком імовірно, зважаючи на зростання після ішемії кількості деструктивних та апоптотичних клітин. Інша можлива причина – це сповільнення або пришвидшення проліферації та диференціювання тимоцитів. Правомірність цієї думки підтверджується тим, що найсуттєвіші зміни структури лімфоїдної популяції тимуса у тварин обох вікових груп

відбулися саме у тих структурно-функціональних зонах залози, де відбувається диференціювання тимоцитів.

Характерною особливістю внутрішньочасточкових периваскулярних просторів є те, що на відміну від інших зон тимуса, реакція морфометричних параметрів тимоцитів на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку характеризується відсутністю суттєвих вікових відмінностей.

У той же час, за нашими даними, у мозковій зоні тимуса мають місце найвагоміші вікові відмінності реагування морфофункціонального стану тимоцитів на ішемію мозку. Вони полягають у тому, що на морфометричні параметри лімфобластів, великих та середніх лімфоцитів в одномісячних щурів ішемія мозку практично не впливає, а в тримісячних спричиняє їх численні зміни. Але найбільша різниця виявлена щодо реакції малих тимоцитів - в одномісячних щурів відреагували всі досліджені морфометричні параметри нормальних клітин, а в тримісячних - жоден.

Специфічність цієї зони полягає в тому, що тут відбувається формування автотолерантності до власних білків організму. Тут експресуються також гени Т-регуляторних клітин, кіркових епітеліальних, дендритних клітин, макрофагів [286]. Враховуючи, що презентація антигенів здійснюється саме в мозковій зоні тимуса, основне її призначення – через своє мікрооточення забезпечувати повне антигензалежне дозрівання Т-лімфоцитів [267, 287]. Тому можна думати, що виявлені відмінності стосуються вікових особливостей адаптивного імунітету. З огляду на автоімунну природу нейроімунної дизрегуляції при ішемії мозку цілком ймовірно, що саме реакція тимоцитів медулярної зони є найбільш показовим критерієм перебігу імунологічних реакцій за даної патології та її вікових особливостей. Хоча нейроспецифічні білки виявляються вже в крові та спинномозковій рідині новонароджених [288], реактивність імунної системи зазнає змін упродовж онтогенезу [239, 285]. Крім того, з віком зменшується також кількість наївних Т-лімфоцитів, тобто тих, які не встигли вступити в контакт з антигеном (CD3+CD45RA+).

Взагалі, при вікових змінах імунної системи найбільш значимо міняється тимусзалежна ланка імунної системи. З віком вроджений імунітет страждає меншою мірою, ніж адаптивний, що зумовлено меншими віковими змінами основних ефекторів вродженого імунітету – мієлоїдних клітин порівняно з лімфоїдними клітинами, які відповідають за адаптивний імунітет. Однак недостатність функції Т-лімфоцитів, яка розвивається з віком, впливає і на тимуснезалежні клітини імунної системи [239].

У людини тимус досягає максимальних розмірів у віці 12 міс, після чого епітеліальний простір тимуса, утворений епітеліальним ретикулоном, заповненим тимоцитами, починає зменшуватися. Значно швидше відбувається атрофія кори тимуса в порівнянні з мозковою речовиною. У період статевого дозрівання (13-15 років) - у наших дослідженнях – це тримісячні щурі - значно прискорюється атрофія кори, а прискорення атрофії мозкової зони відбувається після 23-25 років. Таким чином, з віком зростає відносна доля мозкової зони тимуса, а також менш чіткою стає межа між кірковою і мозковою зонами [284].

Зазнає вікової динаміки також секреція і експресія тимусом цитокінів та їх співвідношення. Зокрема, експресія ІЛ-2, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-14 знижується, а експресія цитокінів сімейства ІЛ-6, мРНК-фактора стовбурових клітин і моноцитарного колонієстимулювального фактора – зростає. Загалом, з віком відбуваються такі зміни імунної системи, які посилюють її прозапальний статус та спричиняють зростання ризику розвитку аутоімунних захворювань [289].

Вікові особливості реагування на стресорні впливи мають місце навіть у більш обмеженому віковому діапазоні. Дослідження, проведені на 28- та 35-денних щурах (інфантильного та преювенільного віку) показали, що хронічний іммобілізаційний стрес спричиняє залежні від віку імуносупресивні зміни за показниками розподілу тимусних імігрантів у периферійних органах імунного захисту (селезінці, лімфовузлах) [237]. Однак найбільших змін зазнає структура тимуса. У селезінці тварин обох

вікових груп значно зменшується об'єм білої пульпи, в лімфовузлах – паракортикальної зони, проте ці зміни більш значні у 28-денних щурів. Імуноцитохімічна реакція показала суттєве зниження кількості CD90-імунореактивних клітин в кірковій речовині часток тимуса, паракортикальній зоні лімфовузлів та практично їх зникнення в периартеріальних ділянках селезінки. Ці зміни також суттєвіші в молодшій віковій групі.

Дані літератури свідчать, що вікові зміни тимуса найбільшою мірою залежать від мікрооточення, тобто, тимічних епітеліальних клітин (ТЕК), які зазнають дегенеративних змін, що супроводжується зниженням їх секреторної активності і, відповідно, здатності підтримувати диференціювання тимоцитів [275, 276].

Вікові зниження функціонального стану ТЕК у першу чергу стосуються секреції тимічних гормонів. У людини зниження α 1-тимозину має місце вже в 10-літньому віці. Найбільш специфічним гормоном тимуса є тимулін. Дослідження останніх років показали, що його секреція наростає до 5-10 років, зберігається на постійному рівні до 13-15 років (період статевого дозрівання), потім знижується до 36 років і стабілізується у віці 80 років. Гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор 1 (ІРФ1), пролактин відновлюють диференціювання повноцінних Т-клітин, стимулюють проліферативну активність ТЕК, збільшують чисельність тимоцитів і усувають прояви імунодефіциту [290, 291]. Підвищення активності тимуса можна ініціювати уведенням ЛГРГ (тобто, відтворити ефекти кастрації), тироксину, трийодтироніну, мелатоніну [292, 293]. Роль цих гормонів суттєво відрізняється в одно- та тримісячних щурів, що також може бути однією з причин виявлених вікових аспектів реагування тимоцитів на ішемію мозку.

Дослідження денситометричних характеристик клітин лімфоїдної популяції тимуса контрольних тварин продемонструвало певні закономірності. У субкапсулярній та глибокій кіркових зонах тимуса оптична щільність лімфоцитів значно домінувала в одномісячних тварин, у

внутрішньочасточкових периваскулярних просторах – у тримісячних, а в медулярній зоні відмінності майже відсутні. Це свідчить, що вікові особливості даного показника, знову ж таки, стосуються більшою мірою тих зон, які головним чином відповідають за диференціацію та проліферацію тимоцитів.

За рахунок різноспрямованого впливу ішемії на оптичну щільність тимоцитів у структурно-функціональних зонах одно- та тримісячних тварин постішемична характеристика вікових відмінностей суттєво відрізнялася від тієї, що мала місце в контрольних. У субкапсулярній зоні одномісячних щурів ішемія мозку знижує оптичну щільність всіх клітин, за винятком малих тимоцитів, щільність яких зросла, а в тримісячних – підвищує, що значно зменшує вікові відмінності.

У глибокій корі тимуса має місце зворотна ситуація – ішемія посилює вікові відмінності за рахунок зростання оптичної щільності всіх лімфоцитів (за винятком лімфобластів) в одномісячних щурів і зниження цього показника в тримісячних.

Незважаючи на те, що оптична щільність тимоцитів внутрішньочасточкових периваскулярних просторів після ішемії мозку знижується у тварин обох вікових груп (за винятком малих в одномісячних щурів), більш вагомими зміни виявилися в тримісячних щурів, внаслідок чого цей параметр почав переважати у тварин молодшої вікової групи.

У мозковій зоні тимуса одномісячних щурів ішемичне ушкодження головного мозку суттєво знизило оптичну щільність усіх тимоцитів.

Більш суттєве зниження оптичної щільності тимоцитів медулярної зони в тримісячних щурів у порівнянні з одномісячними спричинило появу вікових відмінностей денситометричних показників, відсутніх у контрольних тварин.

Отримані результати свідчать, що неповна глобальна ішемія мозку супроводжується дизрегуляторними змінами морфофункціонального стану загруднинної залози, які вписуються в концепцію функціональної єдності

компонентів нейроімуноендокринної системи [294, 295]. Структурні особливості реагування залози на ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку можна пояснити індивідуальністю функціонального призначення кожної із цих досліджених зон в ієрархії інтратимічних взаємовідносин [269, 296] та різним ступенем залежності від регуляторних впливів ЦНС і нейроендокринного дисбалансу, яким супроводжується ішемія головного мозку. Оскільки процеси диференціації тимоцитів на всіх етапах, починаючи з надходження Т-попередників до тимуса й до виходу зрілих клітин з органа визначаються сукупністю взаємодіючих факторів, порушення будь-якого з них позначатиметься на роботі системи в цілому [297]. Ішемічно-реперфузійні пошкодження мозку супроводжуються численними залежними від віку модифікаціями нейрохімічних та ендокринних чинників, які контролюють функціональний стан клітин мікрооточення і, опосередковано через них або прямо - самих тимоцитів.

Наприклад, у ті ж терміни спостереження, що й в наших дослідженнях, за умов неповної глобальної ішемії мозку гормональні показники стрес-реактивності в одно- та тримісячних щурів суттєво відрізнялися. В одномісячних щурів вміст у плазмі крові глюкокортикоїдів до даного терміну нормалізувався, пролактину та трийодтироніну був підвищеним, а в тримісячних мало місце зниження вмісту кортизолу та трийодтироніну [200].

Віковими особливостями характеризуються взаємодія тимуса та кори надниркових залоз, яка особливо важлива для кортизолзалежних тимоцитів [207], біоритмологічні коливання ендокринної функції тимуса [208].

Оскільки імунологічний статус значною мірою визначається станом нейромедіаторних систем, виявлені вікові особливості реагування структури лімфоїдної популяції тимуса на ішемію можна, до деякої міри, пояснити віковими відмінностями реакції на ішемію катехоламінергічних систем мозку. Незважаючи на те, що каротидна ішемія знижувала інтенсивність флуоресценції катехоламінів у лобовій, потиличній частках кори, полях гіпокампа, лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку тварин обох вікових

груп, у тримісячних наслідки даного втручання були набагато суттєвішими [201, 298].

Значну роль у толерантності мозку до ішемічно-реперфузійних впливів відіграють статеві гормони. Доведена залежна від віку нейротрофічна дія тестостерону [299]. Зниження секреції тестостерону може підвищувати сприйнятливність головного мозку до нейродегенеративних процесів. Тестостерон зменшує чутливість мозку до епілептогенних чинників [300], збудливість мозку при епілепсії [301], стимулює ангиогенез [302]. Дегідроепіандростерон зменшує пошкодження нейронів при глобальній ішемії мозку в щурів [303], а зниження його рівня посилює ефекти ішемії [304].

У тварин обраних нами вікових груп рівень андрогенів у плазмі крові не відрізняється, однак щільність рецепторів в органах-мішенях та їх функціональна активність, від якої залежать ефекти андрогенів, має суттєві відмінності [189, 305].

Взаємозв'язок між рівнем андрогенів та імунними механізмами забезпечується наявністю на лімфоцитах рецепторів андрогенів [248]. Вікові зміни морфофункціонального стану тимуса пов'язують зі зростанням при наближенні до періоду статевого дозрівання щільності рецепторів статевих гормонів на поверхні ТЕК і, відповідно, з посиленням їх впливу [306].

У свою чергу, тимектомія, а також тимічний пептид тимулін мають суттєвий вплив на рівні гонадотропінів та андрогенів [307, 308], що доводить наявність зворотних зв'язків між статевими і тимічними гормонами.

Деякі похідні андрогенів мають безпосередні імунопротекторні ефекти. Андростентріол та андростендіол сприяють відновленню імунного захисту в мишей, опромінених летальними дозами радіації, сприяють їх виживанню [309].

Після неповної глобальної ішемії мозку має місце зниження рівня тестостерону в плазмі крові, вагомніше в одномісячних тварин порівняно з

тримісячними [199], що також може бути причиною вікових особливостей реагування залози на ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку.

Встановлено також, що кастрація значно послаблює вплив ішемії на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у лобовій, потиличній частках кори, полях гіпокампа CA1, CA2, CA3 одномісячних тварин та посилює наслідки ішемії щодо вмісту катехоламінів у тримісячних [298].

Оскільки пошкодjuвальний вплив ішемії, у тому числі на ГЕБ, залежить від інтенсивності вільнорадикальних процесів, імунологічні порушення також значною мірою визначаються цими чинниками [310].

Дослідження впливу неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність вільнорадикальних процесів показало, що за кількістю та глибиною змін відстрочені наслідки ішемії на процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків значно домінують у тримісячних щурів порівняно з одномісячними. Крім того, у тримісячних щурів постішемічне пригнічення активності антиоксидантних ферментів істотно переважає над змінами вмісту продуктів ліпопероксидації, що свідчить про більшу чутливість мозку тварин даної групи до ішемії [202].

При неповній глобальній ішемії мозку в одно- та тримісячних щурів неоднозначна також роль статевих гормонів у механізмах вільнорадикальних пошкоджень, порушення фібрино- та протеолітичної активності в корі лобової, потиличної частки та полях гіпокампа [205, 311].

Зв'язок між функціональним станом нервової системи та тимуса значною мірою опосередковується їх катехоламінінергічними структурами [249], тому порушення стану останніх як у мозку, так і в тимусі, може міняти характер нейроімунних взаємовідносин.

Катехоламіни мають вплив на функціональний стан тимоцитів та їх внутрішньотимічне дозрівання [312]. Встановлено, що хронічне уведення пропранололу знижує кількість більш зрілих форм тимоцитів у тимусі щурів і зменшує його масу за рахунок переважання апоптозу над проліферацією

тимоцитів. Характерно, що при цьому кількість найменш зрілих тимоцитів зростає.

Біоамінне забезпечення мікрооточення тимоцитів функціонально неоднорідне [313]. За допомогою люмінесцентно-мікроскопічного дослідження встановлено, що в щурів здатністю до продукції біогенних амінів володіють премедулярні клітини і клітини глибокої кіркової зони, однак амінопродукувальна функція останніх значно нижча [249, 314]. Крім того, клітинам субкапсулярної зони властива функція амінопоглиначів.

Проведений аналіз впливу неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах тимуса показав наявність її вікових відмінностей кількісного характеру як у контрольних тварин, так і у тварин дослідних груп. У всіх досліджених відділах залози конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів вища в тимусі тримісячних щурів. Ішемія знижує вміст катехоламінів у всіх структурно-функціональних зонах залози тварин обох вікових груп, крім мозкової зони одномісячних щурів. Незважаючи на схожий характер реагування катехоламінів тимуса на мозкову ішемію, мають місце вікові його особливості. Вони полягають у тому, що в тримісячних щурів найсуттєвіші постішемичні зміни виявлено в премедулярній зоні, а в одномісячних - у глибокій кортикальній зоні.

Таким чином, індуковані ішемією мозку зміни інтенсивності флуоресценції катехоламінів дозволяють заключити, що у тварин обох вікових груп більшою мірою страждають структурні зони залози, відповідальні за продукцію катехоламінів, ніж за їх поглинання. У свою чергу, вагомніше реагування в тримісячних щурів премедулярної зони, а в одномісячних – глибокої кортикальної означає, що впродовж постнатального онтогенезу відбувається зміна пріоритетності даних зон у реагуванні на несприятливі чинники.

При ішемічно-реперфузійних впливах механізм пошкодження тканин активними формами кисню є органонеспецифічним і реалізується не лише в

органі, який зазнає цих впливів, але й в інших [315]. Так, при тромбогенезі брижових судин, судин мозку, задньої кінцівки щурів виявлено дистантні порушення тромбогенних і тромборезистентних властивостей судин та зміни їх реактивності. Автор вважає, що ішемізована зона виділяє біологічно активні речовини, здатні системно впливати на судини, наприклад, змінювати синтез NO. Т.ч., при ішемії та постішемичній реперфузії міняються властивості не лише ішемізованого органа, але й органів, розташованих дистантно. Виходячи з цих даних, можна очікувати на відповідні зміни в органах імуногенезу, тим більше, що дія несприятливих чинників на організм поруч з імуною системою активує також й антиоксидантну [316]. Взаємна активація цих систем відбувається завдяки наявності медіаторів їх взаємодії.

Функціональні можливості імунокомпетентних клітин визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, особливо балансом між утворенням активних форм кисню, надлишок яких призводить до порушення життєдіяльності клітин, їх дистрофії та загибелі і антиоксидантною системою організму, яка запобігає каскадному радикалоутворенню в цих клітинах [317]. Зокрема, у тимоцитах пероксид водню сприяє зростанню вмісту кальцію і ініціює їх загибель [318]. Адекватне застосування імуотропних препаратів супроводжується нормалізацією біохімічного статусу, тобто, імуотропні препарати діють не лише на імуно систему, але й здійснюють загальнобіологічний вплив. Багато з них справляють цей вплив через регуляторну дію на утворення медіаторів імуногенезу. З іншого боку, імуотропні сполуки впливають на прооксидантно-антиоксидантну систему організму, підвищуючи функціональну активність клітин імунітету та продукцію антиоксидантних ферментів. Тому ми спрямували пошуки причин виявлених нами порушень структурно-функціональних параметрів тимоцитів на дослідження стану ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів у тимусі.

Наші дослідження показали, що конститутивні показники проокисно-антиоксидантної рівноваги в тимусі тварин обох вікових груп значною мірою

залежать від досліджуваної структури. В одномісячних тварин система ліпопероксидація-антиоксидантні ферменти функціонує на найвищому рівні у внутрішній зоні кіркової речовини та в премедулярній зоні, у тримісячних - у премедулярній зоні.

Ішемічно-реперфузійне втручання активує процеси ліпопероксидації в епітеліальній зоні кіркової речовини тимуса одномісячних щурів за рахунок накопичення дієнових кон'югатів та зниження активності всіх антиоксидантних ферментів.

Внутрішня зона кіркової речовини у тварин даної вікової групи реагує дещо по-іншому – зменшення вмісту дієнових кон'югатів та малонового альдегіду відбувається на тлі зниження активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Таким чином, незважаючи на значну кількість порушених параметрів, проокисно-антиоксидантна рівновага зберігається за рахунок зниження функціональної активності системи в цілому. Подібна картина має місце в премедулярній зоні тимуса одномісячних щурів.

У мозковій речовині постішемічні зміни полягали в зниженні активності каталази, що свідчить про деяке послаблення антиоксидантного захисту.

У тримісячних тварин субкапсулярна, внутрішня зона кіркової речовини та премедулярна зона реагували на ішемічно-реперфузійне втручання зниженням як інтенсивності ліпопероксидації, так й активності антиоксидантних ферментів. При цьому у внутрішній зоні кіркової речовини та премедулярній зоні ступінь зниження антиоксидантного захисту значно переважає над зниженням показників ліпопероксидації. Таким чином, виснаження проокисно-антиоксидантних складників системи відбувається, в основному, за рахунок останнього, що значно підвищує ризик незворотного пошкодження тканини [319, 320].

У мозковій речовині тимуса тварин старшої вікової групи постішемічні зміни полягали в накопиченні дієнових кон'югатів та малонового альдегіду й підвищенні активності глутатіонпероксидази, що в цілому утримує рівновагу

вільнорадикальних та антиоксидантних процесів, хоча й на новому, більш високому рівні.

Наведений аналіз демонструє більш обширні та глибокі постішемичні зміни у вилочковій залозі щурів старшої вікової групи. На нашу думку, це можна пояснити тим, що акцидентальні зміни, які відбуваються під впливом ішемічно-реперфузійного пошкодження, нашаровуються на вікову інволюцію. Можливо також, що в тримісячних тварин нейроімунно-ендокринна система є повністю сформованою й тому більш інтенсивно реагує на вихід нейроспецифічних білків через гематоенцефалічний бар'єр, проникність якого за умов ішемії значно зростає.

Та еволюція, якої протягом останнього десятиліття зазнали погляди на етіологію та патогенез багатьох неврологічних захворювань, вимагає нових напрямків пошуку засобів корекції нейроімунних розладів.

Для корекції дисфункцій первинних органів імуногенезу нейрогенного характеру застосовують препарати антиоксидантної дії. Наприклад, встановлено, що антиоксидант тіатриазолін при уведенні до моделювання 30-хвилинної ішемії головного мозку зменшує активність NO-синтази і концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту та збільшує активність супероксиддисмутази і вміст α -токоферолу протягом раннього реперфузійного періоду в корі мозку та гіпокампі щурів. Крім того, препарат зменшує модифікацію аміно- і сульфгідрильних груп амінокислот, нітрування і нітрузування. Починаючи з третьої доби препарат зменшує експресію прозапальних цитокінів (IL-1 β , ФНП α), що свідчить про його вплив на нейроімунні взаємовідносини, індуковані гіперпродукцією АФК [259].

Дослідження впливу антиоксидантного препарату мексидолу на динаміку змін клітинного складу тимуса показало, що препарат за умов стресу мав протекторний вплив на тимус та його окремі клітинні популяції (великі та малі тимоцити), що може свідчити про посилення проліферації на фоні гальмування міграції тимоцитів [222].

Емоксипін, як і мексидол, є похідним 3-оксипіридину, тому можна очікувати на його протекторні властивості щодо морфо-функціонального стану тимуса. Препарат має широкий спектр психотропної активності, стрес-протекторні, антигіпоксанти властивості [201, 218, 221].

Сукупний аналіз ефективності емоксипіну за дослідженими параметрами стану тимоцитів показав, що в субкапсулярній зоні вилочкової залози одномісячних тварин препарат повністю або частково нормалізує постішемичні зміни сумарної щільності, структури лімфоїдної популяції, відсоткового співвідношення різних форм тимоцитів, їх морфометричних та денситометричних показників, а також порушення інтенсивності флуоресценції катехоламінів та активності антиоксидантних ферментів. У тримісячних щурів ці показники також зазнали повної або часткової корекції, за винятком оптичної щільності тимоцитів, стосовно якої під впливом препарату поглибилися ефекти ішемії. Однак слід зазначити, що в тимусі тварин даної вікової групи окремі показники структури лімфоїдної популяції тимуса, відсоткового розподілу тимоцитів унаслідок уведення емоксипіну зазнали проішемичних змін або ж появи модифікацій, не притаманних ішемичним впливам.

У глибокій кірковій зоні вилочкової залози одномісячних щурів емоксипін посилює вплив ішемії на сумарну щільність незмінених тимоцитів, однак сумарну щільність деструктивних клітин нормалізує повністю, а решту показників – частково або повністю.

У тримісячних тварин емоксипін також має хороший корегувальний ефект, запобігаючи постішемичним змінам морфофункціонального стану тимоцитів або зменшуючи їх. Слід зазначити, що деякі показники емоксипін не тільки нормалізує, але й справляє щодо них надлишкову дію. Можливо, це пов'язано з вибором дози препарату.

Що стосується внутрішньочасточкових периваскулярних просторів, то у тварин обох вікових груп емоксипін у цілому усуває або наближає до норми порушення сумарної щільності тимоцитів, структури лімфоїдної

популяції тимуса та відсоткового співвідношення різних форм тимоцитів, морфометричні та денситометричні показники, хоча на тлі корегувальних ефектів окремі форми клітин лімфоїдної популяції тимуса зазнають і проішемічних змін, проте їх кількість незначна.

У даній зоні залози ми не визначали інтенсивність флуоресценції катехоламінів, оскільки тут відсутні клітини амінопродуценти або амінопоглиначі. Натомість цей показник визначався в премедулярній зоні, де локалізована основна кількість амінопродукувальних клітин. У цій зоні одномісячних щурів емоксипін нормалізує вміст катехоламінів, а в тримісячних – значно зменшує вплив ішемії на цей показник. Крім того, у даній зоні тимуса тварин обох вікових груп препарат також нормалізує або суттєво зменшує порушені ішемією показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Як за наслідками ішемії, так і за ефектами препарату особливе місце посіла медулярна зона. В одномісячних щурів у цій зоні препарат не має впливу на сумарну щільність тимоцитів, не впливає на ефекти ішемії або посилює їх щодо компонентів структури лімфоїдної популяції та їх відсоткового співвідношення, не має впливу на ішемічні порушення інтенсивності флуоресценції катехоламінів, активності антиоксидантних ферментів та посилює вплив ішемії на вміст дієнових кон'югатів. Лише деякі морфометричні та всі денситометричні параметри зазнали часткової нормалізації.

У тримісячних щурів препарат має суто проішемічний вплив на сумарну щільність тимоцитів, інтенсивність флуоресценції катехоламінів. Обмежений корегувальний вплив препарат має на окремі компоненти структури лімфоїдної популяції тимуса, відсоткового співвідношення, морфометричні та денситометричні показники. І лише показники прооксидантно-антиоксидантного статусу даної зони зазнали значного покращання.

Таким чином, у медулярній зоні тимуса щурів обох вікових груп препарат має обмежений антиішемічний вплив на тлі суттєвого проішемічного.

Ми вважаємо, що вплив емоксипіну на морфофункціональний стан тимуса потрібно розглядати як суму ефектів його впливу на перебіг ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку та безпосередньо на тимус. Дані літератури стосовно особливостей впливу емоксипіну на наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку в одно- та тримісячних щурів свідчать про численні вікові аспекти його дії. Наприклад, в одномісячних щурів повна корекція порушень інтенсивності флуоресценції катехоламінів після неповної глобальної ішемії мозку мала місце в 46% досліджених ядер лімбіко-гіпоталамічних структур, а в тримісячних - лише у 20% [201].

Відомо, що ступінь збереження катехоламінового статусу мозку при ішемічних інсультах визначає функціональний стан пре- і постсинаптичних рецепторів і подальший розвиток колатерального кровообігу [321, 322], а швидкість відновлення їх вмісту є сприятливим прогностичним критерієм перебігу даного патологічного процесу [323]. Тому є всі підстави вважати, що емоксипін покращує перебіг постішемічного періоду в одномісячних значно більшою мірою, ніж в тримісячних щурів.

Позитивний вплив препарату на постішемічні зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу має місце практично в усіх структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу одномісячних щурів і полягає, головним чином, у посиленні активності антиоксидантних ферментів. У тримісячних щурів вплив препарату неоднозначний в різних структурах і коливається від корегувального до посилюючого ішемічні впливи. Виходячи з того, що саме вираженість оксидативного стресу є одним із пускових пошкоджувальних чинників при ішемії мозку, можна очікувати більш суттєвого впливу ішемії на імунний статус у тримісячних щурів. Дійсно, певні проішемічні ефекти емоксипіну в тимусі тримісячних щурів ми спостерігали, однак корегувальні – суттєвіші. Таким чином, у тварин даної вікової категорії можна думати про

переважання прямих ефектів на рівні залози. Це підтверджується й тим, що в одномісячних щурів емоксипін нормалізує показники протеолітичної активності або зменшує їх порушення в усіх досліджених структурах мозку, у тримісячних - практично не впливає на них [221]. Якщо зважати на те, що ступінь деструкції тканини мозку, а також ГЕБ визначається активацією протеолітичних ферментів [324], знову ж таки слід очікувати вагоміших модифікацій в тимусі тримісячних щурів, однак настільки суттєвої вікової різниці у тимусі, як у мозку, не виявлено.

Отже, сукупність представлених у даному дослідженні результатів, без сумніву, свідчить і про самостійний вплив препарату на зміни, спричинені ішемією мозку в тимусі. Не можна виключити і зворотний позитивний вплив покращання імунологічного статусу на наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку. Ймовірніше всього, саме поєднання взаємного нейроімунного впливу визначає кінцевий результат завершення патологічного процесу.

Таким чином, загальна оцінка результатів власних досліджень та даних літератури підтверджує перспективність застосування препаратів, які одночасно впливають на неврологічні та імунологічні прояви ішемії мозку.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та експериментальні дані стосовно вікових особливостей структурно-функціональної реакції тимуса на неповну глобальну ішемію мозку та патогенетично обгрунтовано вплив емоксипіну на постішемичні порушення морфофункціонального стану залози, що сприяє вирішенню наукової задачі, яка стосується механізмів нейроімунної дизрегуляції та засобів її корекції.

1. Неповна глобальна ішемія головного мозку спричиняє: підвищення сумарної щільності незмінених тимоцитів у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах, внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса одномісячних щурів та у всіх зонах залози тримісячних тварин; зниження даного показника в медулярній зоні одномісячних щурів; зростання сумарної щільності деструктивних тимоцитів у субкапсулярній та глибокій кірковій зонах тимуса одномісячних щурів і зниження її - у всіх структурно-функціональних зонах залози тримісячних тварин (за винятком медулярної) і в медулярній зоні одномісячних.

2. У тварин обох вікових груп неповна глобальна ішемія мозку призводить до перерозподілу структури лімфоїдної популяції тимуса на користь малих тимоцитів у всіх структурно-функціональних зонах залози, за винятком медулярної, де зростає щільність середніх нормальних тимоцитів і знижується щільність малих.

3. Неповна глобальна ішемія мозку спричиняє зниження відсотка менш зрілих форм тимоцитів та зростання відсотка малих у субкапсулярній і глибокій кірковій зонах тимуса тварин обох вікових груп, у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах залози одномісячних щурів, зниження відсотка нормальних лімфобластів, великих лімфоцитів і зростання відсотка нормальних середніх тимоцитів у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах залози тримісячних тварин. У медулярній зоні тимуса тварин обох вікових груп зростає відсоток середніх нормальних

тимоцитів і знижується відсоток малих.

4. Після неповної глобальної ішемії мозку в субкапсулярній і глибокій кірковій зонах тимуса тварин обох вікових груп кількість змінених морфометричних параметрів тимоцитів зростає в міру наближення до більш зрілих форм (малих тимоцитів), у внутрішньочасточкових периваскулярних просторах мають місце зміни майже всіх досліджених параметрів усіх класів тимоцитів, за винятком лімфобластів, у медулярній зоні одномісячних щурів – середніх і малих тимоцитів, тримісячних – всіх, крім малих.

5. Неповна глобальна ішемія мозку знижує оптичну щільність лімфоцитів у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком субкапсулярної зони тримісячних і глибокої кіркової зони одномісячних щурів, де цей показник зростає.

6. Неповна глобальна ішемія мозку знижує вміст катехоламінів в 1,1, 3,4, 1,4 рази в субкапсулярній, глибокій кірковій, премедулярній зонах тимуса одномісячних та в 1,2, 1,4, 2,3, 1,2 рази в субкапсулярній, глибокій кірковій, премедулярній та медулярній зонах залози тримісячних щурів відповідно. У тримісячних щурів найсуттєвіші постішемичні зміни мають місце в премедулярній зоні, в одномісячних – у глибокій кірковій.

7. Неповна глобальна ішемія мозку знижує вміст продуктів ліпопероксидації в глибокій кірковій та премедулярній зонах тимуса одномісячних щурів, субкапсулярній, глибокій кірковій, премедулярній зонах залози тримісячних щурів і активність всіх або окремих антиоксидантних ферментів у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп (за винятком медулярної зони тримісячних щурів). У субкапсулярній зоні тимуса одномісячних щурів та медулярній зоні тримісячних ішемичне пошкодження головного мозку призводить до накопичення продуктів ліпопероксидації.

8. Уведення в ранньому реперфузійному періоді емоксипіну нормалізує або наближає до норми більшість змін сумарної щільності, структури лімфоїдної популяції, відсоткового співвідношення різних форм

тимоцитів, їх морфометричних та денситометричних параметрів, інтенсивності флуоресценції катехоламінів та активності антиоксидантних ферментів у субкапсулярній, глибокій кірковій зонах, внутрішньочасточкових периваскулярних просторах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком оптичної щільності тимоцитів у тримісячних щурів, яка під впливом препарату зазнає проішемічних змін. За сумою корегувальних ефектів дія препарату переважає в одномісячних щурів.

9. У медулярній зоні тимуса одномісячних щурів емоксипін не має впливу на переважну більшість змінених ішемією мозку параметрів тимоцитів, на деякі справляє проішемічний вплив, і лише окремі морфометричні та всі денситометричні параметри частково нормалізує. У цій зоні залози тримісячних щурів препарат поглиблює ішемічні впливи на сумарну щільність тимоцитів, інтенсивність флуоресценції катехоламінів, незначно обмежує ефекти ішемії на окремі компоненти структури лімфоїдної популяції тимуса, відсоткового співвідношення тимоцитів, морфометричні, денситометричні показники і суттєвіше - показники прооксидантно-антиоксидантного статусу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамов А.В., Колесник Ю.М. Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов // Патологія. - 2004. - Т.1, №1. - С.14-21.
2. Reinke E., Fabry Z. Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: The regulation of immunity by neuropeptides // Immunol. Lett. - 2006. - Vol.104, №1-2. - P. 102-109.
3. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Иммунная уязвимость мозга // Журн. неврол. и психиатр. - 2007. - №1. - С. 68-77.
4. Blalock J.E. The immune system as the sixth sense // J. Int. Med. - 2005. - Vol.257, №2. - P. 126-138.
5. Czura C.J., Tracey K.J. Autonomic regulation of immunity // J. Int. Med. - 2005. - Vol.257, №2. - P. 156-166.
6. Watkins L.R., Maier S.F. Immune regulation of central nervous system function: from sickness to pathological pain // J.Int.Med.- 2005.-Vol.257, №2. - P. 139-155.
7. Engelhardt B., Ransohoff R.M. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms //Trends Immunol. - 2005. - Vol.26, №9. - P. 486-495.
8. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы //Пробл. эндокринолог. - 2000.- Т.43, №1. - С. 3-9.
9. Лисяный Н.И. Нервные клетки и их иммунные функции //Аллергол. и иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С.193.
10. Boulanger I., Shatz C. Immunological signaling in neural development synaptic plasticity and disease // Nature Rev. Neurosci. - 2001. - Vol.5, №7. - P. 521-531.
11. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. The role of TNF-alpha in amygdala kindled rats // Neurosci. Res. – 2002. - Vol. 42, № 2. - P. 147-153.
12. Turrin N.P., Rivest S. Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy // Neurobiol. Dis. -

2004. - Vol. 16, № 2. - P. 321-334.

13. Koistinaho M., Koistinaho J. Interaction between Alzheimer's disease and cerebral ischemia - focus on inflammation // Brain Res. Rev. - 2005. - Vol. 48, №2. - P. 240-250.

14. $\gamma\delta$ T-cell regulation of IFN- γ production by central nervous system-infiltrating encephalitogenic T-cells: Correlation with recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis / E.D.Ponomarev, M.Novikova, M. Yassai et al. // J. Immunol. - 2004. - Vol. 173, №3. - P. 1587-1595.

15. Герасимов М.М., Никитина О.А. Клинико-иммунологический анализ при симптоматической эпилепсии // Неврол. вестник. - 2006. - Т. XXXVIII, Вып. 1-2. - С. 31-34.

16. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Некоторые иммунные и метаболические аспекты патогенеза шизофрении // Рос. психиатрич. журн. - 2006. - №6. - С. 33-37.

17. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) / В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, О.И.Гурина и др. // Вестн. РАМН. - 2006. - №6. - С. 3-12.

18. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.

19. Лисяный Н.И. Иммунологическая классификация нервных заболеваний и виды иммунных нарушений при них // Аллергол. и иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С.195.

20. Прогностическое значение маркеров воспаления и аутоантител к нейроспецифическим антигенам у больных с острым ишемическим инсультом / Н.Ю.Рулева, П.Р.Камчатнов, Т.К.Люкова и др. // Аллергол. и иммунология. - 2004. - Т.5, №1. - С.211.

21. Аутоиммунные механизмы при ишемии / Н.Константинова, В.И.Скворцова, И.Еремин и др. // Аллергол. и иммунология. - 2005. - Т.6, №2. - С. 147-149.

22. Иммунохимическая верификация постинсультной хронизации

нейродегенеративного процесса у крыс с окклюзией средней мозговой артерии/С.В.Петров, С.В.Лебедев, О.Ц.Турина, В.П.Чехонин //Нейрохимия. - 2005.- № 2. - С.38-44.

23. Sharkey J., Kelly J.S., Butcher S.P. Inflammatory responses to cerebral ischemia // Clinical pharmacology of cerebral ischemia. - Humana Press, Totova, 2005. - P. 235-265.

24. Евсеев В.А., Ветрилэ Л.А., Карпова М.Н. Нейроиммунопатологические аспекты эпилепсии // Вестник РАМН. - 2004. - №8. - С.43-46.

25. Das Immun- und das Nervensystem. Vorprogrammierte Systeme zur Reaktion auf das Unerwartete / N. Hilschmann, H.U. Barnikol, S. Barnikol-Watanabe et al.// Nachr. Akad. Wiss. Gottingen.- 2000. - Ser. 2, №1.- С.1-67.

26. Цимбалюк В.И., Бровченко М.С. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга // Укр. мед. часопис. – 2005. - № 4(48). – С. 25-28.

27. Изучение содержания белка S100 β и первичных и вторичных антител к нему у больных с острой церебральной ишемией в зависимости от патогенетических вариантов инсульта / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, М.А.Грудень и др. // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. - СПб, 2000. - С. 294.

28. Жданов Г.Н. Клиническое значение противовоспалительных цитокинов в динамике острого периода ишемического инсульта // Неврол. вестник. - 2006. - Т.XXXVIII, Вып.1-2. - С.92-93.

29. Kadhim H., Sebire G. Immune mechanisms in the pathogenesis of cerebral palsy: implication of proinflammatory cytokines and T lymphocytes // Eur. J. Paediatr. Neurol.- 2002.- Vol.3, №6.-P. 139 - 142.

30. Byrnes A.A., McArthur J.C., Karp C.L. Interferon-beta therapy for multiple sclerosis induces reciprocal changes in interleukin-12 and interleukin-10 production //Ann. Neurol. - 2002. - Vol. 51, № 2. - P. 165-174.

31. Streilein J.W. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature // Nat. Rev. Immunol. - 2003. - Vol.3, №11. -

P. 879-889.

32. Hohlfeld R., Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2004. - Vol.101, Suppl. 2. - P. 14599-14606.

33. Камышный А.М. Влияние адаптации к гипоксической гипоксии на клеточный состав тимуса // Укр. мед. альманах. - 2002. - № 3.- С. 67-70.

34. Эффекты многократного введения нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции тимуса в норме и при экспериментальном сахарном диабете / А.В.Абрамов, А.М. Камышный, В.А.Любомирская, Ю.М.Колесник // Запорож. мед. журн. - 2003. - №5.- С.4-6.

35. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2006. - Т.141,№ 1. - С. 263-266.

36. Mann C.L., Huges F.M., Cidlowski J.A. Delineation of the signaling pathways involved in glucocorticoid-induced and spontaneous apoptosis of rat thymocytes // Endocrinol. - 2000. -Vol. 141, №2. - P. 528-538.

37. Venters H.D., Dantzer R., Kelley K.W. A new conception neurodegeneration: TNF-alpha is a silencer of survival signals // Trends Neurosci. - 2000. - Vol. 23, № 4. - P. 175-180.

38. Харченко Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы //Иммунология. - 2006. - №1. - С.51-56.

39. Choi C., Benveniste E. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses // Brain Res. Rev.- 2004.- Vol.44, №1.- P. 65-81.

40. Neumann H. The immunological microenvironment in the CNS: implication on neuronal death and survival // J. Neural. Transm. Suppl. - 2000. - Vol.59, №1. - P. 59-68.

41. Wekerle H. Planting and pruning in the brain: MHC antigens involved in synaptic plasticity? // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2005.- Vol.102, №1.- P. 3-4.

42. Лисяный Н.И. Проблемы иммунокоррекции и доказательная медицина // Аллергол. и иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С. 13-14.
43. Katafuchi T. Brain and biodefence mechanisms: Neural and endocrine modulation of cellular immunity // Матер. Междунар. науч.-практ. школы-конф. "Цитокины. Воспаление. Иммунитет" // Цитокины и воспаление.- 2002.-Т.1, № 2. С. 53.
44. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived antigens / J.Karman, C.Ling, M.Sandor et al. // Immunol. Lett. - 2004. - Vol.92, №1-2. - P. 107-115.
45. Innate (inherent) control of brain inflammation and brain repair: role of microglia, astrocytes, «protective» glial stem cells and stromal ependymal cells / M.Hauwel, E.Furon, E.Canova et al. // Brain Res. Rev.- 2005. - Vol.48, № 2. - P. 220-233.
46. A receptor for phosphatidylserine specific clearance of apoptotic cells / V.A. Fadok, D.L.Bratton, D.M. Rose et al. //Nature . - 2000. - Vol.405, №6782. - P. 85-90.
47. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system / M.Bsibsi, R.Ravid, D.Gveric et al. //J. Neuropathol. Exp.Neurol. - 2002. - Vol.61, №11. - P. 1013-1021.
48. Migratory activity and functional changes of green fluorescent effector cells before and during experimental autoimmune encephalomyelitis / A.Flugel, T.Berkowitz, T. Ritter et al. //Immunity. - 2001. - Vol.14, №5. - P. 547-560.
49. Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S. Molecular pathways to neurodegeneration // Nat. Med. - 2004. - Vol.10, Suppl. - P.1002-1009.
50. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? / X.-W.Tan, H.Liao, L. Sun et al. // Stem Cells. – 2005. - Vol. 23. - P. 1443-1452.
51. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning ability in adulthood / Y.Ziv, N.Ron, O.Butovsky et al. // Nat. Neurosci. - 2006. - №9. - P. 268-275.

52. A role for MHC I molecules in synaptic plasticity and regeneration of neurons after axotomy / A.L.R.Oliveira, S.Thamas, O.Lidman et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2004.- Vol.101, №51. - P. 1728-1732.
53. Uccelli A., Aloisi P., Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering // Trends Immunol. - 2005. - Vol.26, №5. - P. 254-259.
54. Hjelmstrom P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines // J. Leukoc. Biol. - 2001. - Vol. 69, №3. - P. 331-339.
55. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells / A.Alter, M.Duddy, S.Hebert et al. // J. Immunol. - 2003. - Vol.170, №9. - P. 4497-4505.
56. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients / M.Colombo, M.Done, P.Gazzola et al. // J. Immunol. - 2000. - Vol.164, №5. - P. 2782-2789.
57. Kyewski B., Derbinski J. Self-representation in the thymus: an extended view // Nat. Rev. Immunol. - 2004. - Vol.4, №9. - P. 688-698.
58. T cell receptor ligation induced the formation of dynamically regulated signaling assemblies / S.C.Bunnell, D.I.Hong, J.R.Kardon et al.//J.Cell.Biol. - 2002. - Vol. 158, №6. - P.1263-1275.
59. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels / J.Derbinski, J.Gabler, B.Brors et al. //J. Exp. Med. - 2005. - Vol.200, №1. - P. 33-45.
60. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺regulatory T-cells in patients with multiple sclerosis / V.Viglietta, H.L.Baecher-Allan, D.A.Weiner et al. // J. Exp. Med. - 2004. - Vol.199, № 5. - P. 971-979.
61. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний / В.П.Чехонин, О.И.Гурина, И.А.Рябухин и др. // Рос. психиатрич. журн. - 2006. - №6. - С. 41-49.
62. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury / S.Bandyopadhyay, H.Hennes,

M.H. Gorelick et al. // Acad. Emerg. Med. -2005. - Vol. 12, №8 - P. 732-738.

63. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury / T.Begaz, D.N.Kyriacou, J.Segal et al. // J. Neurotrauma. - 2006. - Vol. 23, №8. - P. 1201-1210.

64. Correlation of glial fibrillary acidic protein (GFAP) with grading of the neuroglial tumours / N.Reyaz, M.Tayyab, S.A.Khan et al.// J. Coll. Physicians Surg. Pak. - 2005. - Vol. 15, №8. - P. 472-475.

65. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent non-complicated tonic-clonic seizures / J.Palmio, J.Peltola, P.Vuorinen et al. // J. Neurol. Sci. - 2001. -Vol. 183, №1.-P. 27-31.

66. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction / N.Marchi, P.Rasmussen, M.Kapur et al. // Neurol. Neurosci. - 2003. - Vol. 21, №3-4. - P. 109-121.

67. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia / N.Nagdyman, I.Grimmer, T.Scholz et al. // Pediatr. Res. - 2003. - Vol. 54, №2. - P. 270-275.

68. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein / M.Herrmann, P.Vos, M.T.Wunderlich et al. // Stroke. - 2000. - Vol.31, №8. - P. 2670-2677.

69. Wunderlich M.T., Wallesch C.W., Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is relates to the neurovascular status of admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. - 2004. - Vol.227, № 1. - 49-53.

70. Мониторинг неврологического дефицита и нарушений высшей нервной деятельности у крыс с фокальной ишемией головного мозга / В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, С.В.Петров и др. // Бюл. exper. биол. и мед. - 2003. - Т.135, №6. - С. 629-633.

71. Significance of serum neuron-specific enolase in patients with acute traumatic brain injury / W.Guan, Y.L.Yang, W.M.Xia et al.// Chin. J. Traumatol. -

2003. - Vol. 1, № 6. - P. 218-221.

72. Immunohistochemical study of central neurocytoma, subependymoma, and subependymal giant cell astrocytoma / H.You, Y.I.Kim, S.Y. Im et al. // J. Neurooncol. - 2005. - Vol. 74, № 1. - P. 1-8.

73. One-year follow-up of patients with mild traumatic brain injury: occurrence of post-traumatic stress-related symptoms at follow-up and serum levels of cortisol, S-100B and neuron-specific enolase in acute phase / P.Sojka, B.M.Stalnacke, U.Bjomstig et al. // Brain Inj. - 2006. -Vol. 20, №6. - P. 613-620.

74. Veroeff M.M., De Jong D., Kremer H.P. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases // Ann. Clin. Biochem. - 2003. - Vol. 40, Pt 1. - P. 25-40.

75. Steinman R. M., Nussenzweig M. C. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance // Proc. Natl. Acad. Sci. - 2002. - Vol.99. - P. 351-358.

76. Дендритные клетки и их роль при воспалении в центральной нервной системе / М.В.Пашенков, Б.В.Пинегин, Х.Линк, А.Н.Бойко // Журн. неврол. и психиатр. - 2003. - Спец.вып., №2. - С. 39-46.

77. A discrete subpopulation of dendritic cells transports apoptotic intestinal epithelial cells to T cell areas of mesenteric lymph nodes / F.P.Huang, N.Platt, M.Wykes et al. // J. Exp. Med. - 2000. - Vol.191, № 3. - P. 435-444.

78. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair / M.Schwartz, G.Moalem, R.Leibowitz-Amit et al. // Trends Neurosci. - 1999. - Vol.22, №7. - P. 295-299.

79. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological disease / M.Kerschensteiner, C.Stadelmann, G.Dechant et al. //Ann. Neurol. - 2003. - Vol.53, №3. - P. 292-304.

80. Webster J.I., Tonelli L., Stenberg E.M. Neuroendocrine regulation of immunity // Annu. Rev. Immunol. - 2002. - Vol.20, №1. - P. 125-163.

81. Ткачук О.В. Модифікація стрес-індукованих змін морфогенезу лімфоїдної популяції за груднинної залози пренатальними стресорними

впливами // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія медицина. - 2005. - Вип. 24. - С. 31-38.

82. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиол. наук. - 2004. - Т. 35, №4. - С. 49-64.

83. Действие синтетического β -эндорфиноподобного пептида иммунорфина на Т-лимфоциты человека / Е.В. Наволоцкая, Н.В. Малкова, Т.А. Заргарова и др. // Биохимия.- 2002.- Т.67, №3.- С. 430-438.

84. Levite M. Nerve-driven immunity. The direct effects of neurotransmitters on T-cell function // Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium: - Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISN1M). - Lugano, N.Y. - 2000.- P. 512-518.

85. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // Neuroendocrinol. Rev. - 2000. -Vol.21, №4. - P. 412-443.

86. Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans / K.J.Meador, D.W.Loring, P.O.Ray et al. // Ann. Neurol. - 2004. - Vol.55, №6. - P. 840-844.

87. Moshel Y.A., Durkin H.G., Amassian V.E. Lateralized neocortical control of T lymphocyte export from the thymus. I. Increased export after left cortical stimulation in behaviorally active rats, mediated by sympathetic pathways in the upper spinal cord // J. Neuroimmunol. - 2005. - Vol.158, №1-2. - P. 3-13.

88. In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models / K. Schauenstein, P. Felsner, L. Rimer et al. // Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium: Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISN1M). - Lugano. - N.Y., 2000.- P. 618-627.

89. Общность нейроиммунологических механизмов наркомании, алкоголизма, эпилепсии, неврогенных болевых синдромов / В.А.Евсеев, Т.В.Давыдова, Л.А.Ветрилэ и др. // Вестн. РАМН. - 2006. - №7. - С. 38-43.

90. Влияние антител к дофамину на развитие нейропатического

болевого синдрома у крыс / С.И.Игонькина, Г.Н.Крыжановский, М.Л.Кукушкин и др. // Журн. высш. нервн. деят. - 2000. - Т.50, №6. - С.999-1006.

91. Sun D.A., Sombati S., De Lorenzo R. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons and in vitro model stroke-induced "epilepsy" // Stroke. - 2001. - Vol.32, №10. - P. 2344-2350.

92. Перспективы иммунокоррекции алкогольной зависимости посредством иммунизации животных конъюгатом серотонина с гомологичным белком-носителем / В.А.Евсеев, Л.А.Ветрилэ, В.Г.Фомина, Н.А.Трекова // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2005. – Т.139, №1. - С. 83-85.

93. TNF-alpha reduces glutamate induced intracellular Ca²⁺ increase in cultured cortical astrocytes / H.Koller, M.Trimborn, H.von Giesen et al. // Brain Res. - 2001. - Vol. 893, № 1-2. - P. 237-243.

94. Neuronal hyperexcitability induced by repeated brief episodes of hypoxia in rat hippocampal slices: involvement of ionotropic glutamate receptors and L-type Ca²⁺ channels / O. Godukhin, A. Savin, S. Kalemenev et al. // Neuropharmacol.- 2002. - Vol.42. - P.459 - 466.

95. Повышение порогов судорожной реакции к конвульсанту коразолу после активной иммунизации конъюгатом глутамат-БСА мышей разных генетических линий / М.Н.Карпова, Л.А.Ветрилэ, Н.Ю.Клишина и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2003. – Т.136, №9. - С. 287-289.

96. Marlhand F., Peretti M., McMahon S.B. Role of the immune system in chronic pain // Nat. Rev. Neurosci. - 2005. - Vol.6, №7. - P. 521-532.

97. Waeber C., Moskowitz M.A. Migraine as an inflammatory disorder // Neurology. - 2005. - Vol.64, Suppl 2. - P. 9-15.

98. Влияние агониста серотониновых рецепторов 1-А-типа 8-ОН-ДПАТ на иммунный ответ / Г.В. Идова, М.А. Чейдо, Е.Н. Жукова и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 2001.- Т.131, №10.- С. 432-434.

99. Альперина Е.Л., Геворгян М.М. Вклад дофаминергических механизмов в психонейроиммуномодуляцию // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.270.

100. Чейдо М.А., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Дофаминэргические механизмы в иммуностимуляции при активации мю-опиоидных рецепторов // Бюл. СО РАМН. - 2002. - №1. - С. 84-86.

101. Геморфины как фактор взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем /А.Р.Габриелян, С.С.Гамбаров, Т.А.Гюльбаян, Н.А.Бархударян //Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.271.

102. Лимарева Л.В., Данильченко О.П. Сравнительная оценка влияния преднизолона и нейромедиаторов вегетативной нервной системы на апоптоз лимфоцитов периферической крови // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.272.

103. Ашмарин И.П. Состояние и перспективы иммуносупрессии неврологического поведения и психических болезней // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.274.

104. Hasko G., Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system //Biochem. Pharmacol. -1998. -Vol. 56. - P. 1079-1087.

105. The sympathetic nerve an integrative interface between two "super-systems": The brain and the immune system / I.J.Elenkov, R.L.Wilder, G.P.Chrousos, E.S.Vizi // Pharmacol. Rev. - 2000. -Vol. 52. - P .1-44.

106. Годлевський Л.С., Нєнова О.М. Нейроімунологічні механізми контролю збудливості головного мозку // Досягнення біол. та мед. - 2006. - №1(7). - С. 75-92.

107. Friedman W. J. Cytokines regulate expression of the type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia // Exp. Neurol. - 2001. - Vol. 168, № 1. - P. 23-31.

108. Wang C.X., Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury // Prog. Neurobiol.- 2002.- Vol.67, № 2.- P. 161-172.

109. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 1999. - Vol. 19, № 8. - P. 819-834.

110. Loddick S.A., Rothwell N.J. Mechanisms of tumor necrosis factor alpha action of neurodegeneration: interaction with insulin-like growth factor-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1999. - Vol. 96, № 17. - P. 9449-945

111. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M.G.De Simoni, C.Perego, T.Ravizza et al. // Eur. J. Neurosci. - 2000. - Vol. 12, № 7. - P. 2623-2633.

112. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // Prog. Neurobiol. - 2001. - Vol. 63, № 2. - P. 125-149.

113. Вастьянов Р.С., Олейник А.А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиол. наук. - 2007. - Т. 38, №1. - С. 39-54.

114. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т.2, № 1. - С. 3-13.

115. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.- М.:ВИНИТИ РАН, 2005. - 428 с.

116. Ho A., Blum M. Induction of interleukin-1 associated with compensatory dopaminergic sprouting in the denervated striatum of young mice: model of aging and neurodegenerative disease // J. Neurosci. -1998. -Vol.18, №17.- P. 5614-5629.

117. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines /Z. D. Ling, E. D. Potter, J. W. Lipton, P. M. Carvey // Exp. Neurol. - 1998. -Vol. 149, №2. - P. 411-423.

118. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia / L.Zuckerman, M.Rehavi, R.Nachman, I.Weiner // Neuropsychopharmacol. -2003. -Vol.28, № 5. - P. 1778-1789.

119. Effects of corticotropin-releasing factor on prepulse inhibition of the acoustic startle response in two rat strains / L. H. Conti, J. D. Murry, M. A. Ruiz et

al.// Psychopharmacol. - 2002. - Vol.161, № 2. - P .296-303.

120. Reversal of startle gating deficits in transgenic mice overexpressing corticotropin-releasing factor by antipsychotic drugs / A.Dirks, L.Groenink, K.G. Westphal et al. // Neuropsychopharmacol.- 2003.- Vol. 28, № 2. - P. 390-488.

121. Inflammatory cytokines in newborn infants / A. Sarandakou, G. Giannaki, A. Malamitsi-Puchner et al. // Mediators Inflamm. -1998. -Vol.7, №2. - P. 309-312.

122. Cannon M., Jones P. B., Murray R. M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and metaanalytic review // Am. J. Psychiatry. - 2002. - Vol. 159, №6. - P. 1080-1092.

123. Neonatal herpes simplex virus type 1 brain infection affects the development of sensorimotor gating in rats / J. A. Engel, J. Zhang, T. Begstrom et al. // Brain Res. -2000. -Vol. 863, №1-2. - P. 233-240.

124. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring /L.Shi, S.H.Fatemi, R.W.Sidwell, P.H. Patterson //J. Neurosci. - 2003. -Vol. 23, №1. - P. 297-302.

125. Borna disease virus induces acute fatal neurological disorders in neonatal gerbils without virus- and immune-mediated cell destructions / M. Watanabe, B.J.Lee, M.Morishita et al. // Virology. - 2003. - Vol. 310, №2. - P. 245-253.

126. Neonatal impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats / M. Watanabe, S. Hashimoto, A. Kakita et al. // Neurosci. Res. -2004. -Vo1. 48, №2. - P. 345-353.

127. Foster-Barber A., Ferriero D. M. Neonatal encephalopathy in the term infant: neuroimaging and inflammatory cytokines // Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev. - 2002. -№ 8 (1). - P. 20-40.

128. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of preterm infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy / K.Minagawa, Y.Tsuji, H.Ueda et al. // Cytokine. - 2002. - Feb. 7, № 17(3).- P. 164-170.

129. Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum / T.Kaukola, E.Satyaraj, D.D.Patel et al. // *Ann. Neurol.* - 2004. -Vol. 55, №2. - P. 186-194.
130. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants / J.K. Grether, J.M. Dambrosia, E.Walsh et al. // *Pediatr. Res.* - 2003. - № 607. - P. 67-70.
131. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: Parallel or convergent? / R.Dantzer, J.P.Konsman, R.M.Bluthe, K.W.Kelley // *Auton. Neurosci.* - 2000. -Vol. 85, №1. - P. 60-65.
132. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* -2002. - Vol. 25, №2. - P. 154-159.
133. Larson S.J., Dunn A.J. Behavioral effects of cytokines // *Brain Behav. Immun.* - 2002. - Vol. 15, №2. - P. 371-387.
134. Synergistic neurotoxic effects of combined treatments with cytokines in murine primary mixed neuron/glia cultures / G.H. Jeohn, L.Y. Kong, B. Wilson et al. // *J. Neuroimmunol.* -1998. -Vol. 85, №1. - P. 1-10.
135. Konsman J.P., Kelley K., Dantzer R. Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain // *Neurosci.* -1999. -Vol. 89, №3. - P. 535-548.
136. Gregersen R., Lambertsen K., Finsen B. Microglia and macrophages are the major source of tumor necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2000. - Vol. 20, № 1. - P. 53-65.
137. Holmin S., Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1 beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema // *J. Neurosurg.* - 2000. - Vol. 92, № 1. - P. 108-120.
138. Stroemer R.P., Rothwell N.J. Exacerbation of ischemic brain damage by localized striatal injection of interleukin-1 beta in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* -1998. - Vol. 18, № 8. - P. 833-839.

139. Saliba E., Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage // *Biol. Neonate.*- 2001. - Vol. 79, № 3-4. - P. 224-227.
140. Temporal and spacial changes of highly polysialylated neural cell adhesion molecule immunoreactivity in amygdala kindling development / K.L.Sato, M.Iwai, I.Nagano et al. // *Neurol. Res.* - 2003. - Vol.25, №1. - P.79-82.
141. Степаничев М. Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе // *Нейрохимия.* - 2005. - Т. 22, № 1. - С. 5-11.
142. Shi L. Nerve growth factor-induced p75-mediated death of cultured hippocampal neurons is age-dependent and transduced through ceramide generated by neutral sphingomyelinase // *J. Biol. Chem.*- 2002. - Vol. 277, №12. - P. 9812-9818.
143. Cytokines and absence epilepsy / G.van Luijtelaar, S.Vychrestyuk, G.Verbeek et al. // *The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen-Russian federation papers* / Ed. by van Luijtelaar G., Kuznersova G.D., Coenen A., Chepurinov S.A. / Nijmegen: Printpartners Ipskamp Nijmegen, 2004. - P. 199-215.
144. Tumor necrosis factor induces *Bcl-2* and *Bcl-x* expression through *NFkappaB* activation in primary hippocampal neurons / M.Tamatani, Y.H.Che, H.Matsuzaki et al. // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274, № 13. - P. 8531-8538.
145. Ischemic and excitotoxic brain injury is enhanced in mice lacking the p55 tumor necrosis factor receptor / D.S.Gary, A.J.Bruce-Keller, M.S.Kindy, M.P.Mattson // *J. Cereb. Blood Row. Metab.*- 1998.- Vol. 18, № 12.- P. 1283-1287.
146. Serou M.J., DeCoster M.A., Bazan N.G. Interleukin-1beta activates expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in primary hippocampal neuronal culture: platelet-activating factor as a preferential mediator of cyclooxygenase-2 expression // *J. Neurosci. Res.* -1999. - Vol. 58, № 4. - P. 593-598.
147. Roe S.Y., McGowan E.M., Rothwell N.J. Evidence for the involvement of corticotrophin-releasing hormone in the pathogenesis of traumatic brain injury // *Eur. J. Neurosci.* - 1998. - Vol. 10, № 2. - P. 553-559.
148. TGF-beta induces the expression of the FLICE-inhibitory protein and

inhibits Fas-mediated apoptosis of microglia / R.Schlapbach, K.S.Spanaus, U.Malipiero et al. // Eur. J. Immunol. - 2000. - Vol.30, № 12. - P. 3680-3688.

149. TGF-beta 1 inhibits caspase-3 activation and neuronal apoptosis in rat hippocampal cultures / Y.Zhu, B.Ahlemeyer, E.Bauerbach, J.Kriegelstein // Neurochem. Int. - 2001. - Vol.38, № 3. - P. 227-235.

150. Prevention of constitutive TNF receptor signaling by silencer of death domains / V.Jiang, J.D.Woronicz, W.Liu et al. // Science.- 1999. -Vol.283,№ 5401. - P. 543-546.

151. A new mechanism of neurodegeneration: a proinflammatory cytokine inhibits receptor signaling by a survival peptide / H.D.Venters, Q.Tang, Q.Liu et al. // Proc.Natl. Acad. Sci. USA. - 1999. - Vol. 96, №17. - P. 9879-9884.

152. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function / G.Raivich, M.Bohatschek, C.U. Kloss et al. // Brain Res. Rev.- 1999.- Vol.30, №1.- P. 77-105.

153. Vereker E., O'Donnell E., Lynch M. A. The inhibitory effect of interleukin-1 on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases //J. Neurosci. - 2000. -Vol. 20, №19 - P. 6811- 6819.

154. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? // J. Neurochem. - 2000. - Vol. 22, № 5. - P. 457-463.

155. Mechanism of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha-dependent regulation of the alpha 1-antichymotrypsin gene in human astrocytes / J. Kordula, M.Bugno, R.E.Rydel, J.Travis // J. Neurosci. - 2000. - Vol. 20, № 20. - P. 7510 - 7516.

156. Turnbull A.V., River C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: action and mechanism of action // Physiol. Rev. - 1999. -Vol.70, №1. - P. 1-47.

157. Functional cross-talk between cytokines, T-cell-receptors, and glucocorticoid receptor transcriptional activity and action / E. Artz, D. Kovalovsky, L. Igar et al. // Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New

Millenium: - Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISN1M) - Lugano. - N.Y., 2000.- P. 672-677.

158. Hippocampal norepinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus / V.S. Palamar-chouk, J. Zhang, G. Zhou et al. // Brain Res. Bull.- 2000.-Vol.51,№2.- P. 319-326.

159. Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological aging and dementia of the Alzheimer's type / E. Ferrari, M. Fioravanti, F. Magri, S. Solerte // Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium: Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISN1M). - Lugano. - N.Y.- 2000.- P.582-596.

160. Wala E. P., Sloan J. W., Jing X. Substantia nigra: the involvement of central and peripheral benzodiazepine receptors in physical dependence on diazepam as evidenced by behavioral and EEG effects // Pharm. Biochem. Behav. - 1999. - Vol. 64, № 3. - P. 611- 623.

161. Godlevsky L.S., Shandra A.A., Oleinik A.A. TNF-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum // Pol. J. Pharmacol. - 2002. -Vol. 54, № 6. - P. 655-660.

162. Ferland R.J., Gross R.A., Applegate C.D. Increased mitotic activity in the dentate gyrus of the hippocampus of adult C57BL/6J mice exposed to the flurothyl kindling model of epileptogenesis // Neurosci. - 2002. - Vol.115, №3. - P.669-683.

163. Vezzani A. Inflammation and epilepsy // Epilepsy Curr. - 2005. - Vol. 5, № 1. - P. 1-6.

164. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures / J.Peltola, J. Palmio, L. Korhonen et al. // Epilepsy. - 2000. - Vol. 141, № 3. - P. 205-211.

165. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels /J.Peltola, J.Laaksonen, A.Haapala et al. // Seizure - 2002. - Vol.11, №1. - P. 44-46.

166. The role of interleukins in the seizures development / E. L. J .M. van Luijtelaar, A. M. L. Coenen, A. Shandra et al. // Proc. XIVth Conference of Polish League Against Epilepsy: Warsawa, 2000. - P. 112-113.

167. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta and neuropeptide mRNA in specific brain regions / C.R. Plata-Salaman, S.E. Ilyin, N.P. Turrin et al. // Mol. Brain Res. - 2000. - Vol. 75, № 2. - P. 248-258.

168. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2000. - Vol.97.- P.11534-11539.

169. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis // Science. - 2003. - Vol. 302, № 5651. - P. 1760-1765.

170. Vizi E. S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Ann. N.Y. Acad. Sci. -1998. -Vol. 851. - P. 388-396.

171. In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models / K. Schauenstein, P. Felsner, L. Rimer et al. // Neuroimmunomodulation: Perspectives at the New Millenium: Proc. of the 4 Intern. Cong. of the International Soc. for Neuroimmunomodulation (ISN1M). - Lugano. - N.Y., 2000.- P. 618-627.

172. Photosensitive seizures associated with interferon alfa-2a / P.J. Brouwers, R.J. Bosker, M.R. Schaafsma et al. // Ann. Pharmacother. -1999. - Vol. 33, №1. - P. 113- 114.

173. Pestra S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines and their receptors // Immunol. Rev. - 2004. - Vol. 202, №1. - P. 8-32.

174. Годлевський Л.С., Нєнова О.Н. Нейроїмунологічні механізми контролю збудливості головного мозку // Досягнення біол. та мед. - 2006. - №1. - С. 75-92.

175. Опыт применения курантила при рецидивирующих стрессиндуцированных оппортунистических инфекционных заболеваниях / И.Д.Суркина, Е.П.Готовцева, А.М.Балашов и др. // Междунар. мед. журн. - 2001.- № 4. - С. 343-347.

176. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н.Учакин, О.Н.Учакина, Б.В.Тобин, Ф.И.Ершов // Вестник РАМН.- 2007.- №.9.- С. 26-31.

177. Нейропротективное влияние длительного курса бета-интерферонов при рассеянном склерозе: прямые и не прямые механизмы / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.И.Хачанова и др. // Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. - 2005. – Т.106, №6. - С.70-73.

178. Алексанян А.Р., Мурадян Е.Г., Галоян А.А. Полифункциональность иммунофилинов и их участие в различных биохимических и физиологических процессах // Нейрохимия. - 1998. - Т.15, вып.1. - С.29-35.

179. Гаврилов Ю.В., Перехрест С.В., Новикова Н.С. Экспрессия cFOS белка в клетках различных структур гипоталамуса при электроболевым раздражении и введении антигенов // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2006. - Т. 92, №10. - С. 1195-1201.

180. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы /С.В. Перехрест, Ю.В.Гаврилов, Т.В.Абрамова и др. // Мед. иммунол. - 2006. - Т.8, №5-6. - С. 631-636.

181. Стресс-индуцированные изменения реакций клеток гипоталамических структур на введение антигена (липополисахарида) (по экспрессии cFOS белка) / Ю.В.Гаврилов, С.В.Перехрест, Н.С.Новикова, Е.А.Корнева // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2006. - Т. 92, №11. - С. 1296-1304.

182. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painfull electric stimulation of the hind limbs and ENF irradiation of the skin / S.N.Shanin, E.G.Rybakina, N.S.Novicova et al. // Med.Sci. Monit. - 2005. - Vol.11, № 9. – P.309-315.

183. Бутома Б.Г., Васильева О.А., Скорик А.И. Клинико-иммунологические корреляции у больных с различными формами шизофрении // Тез. Докл. У1 съезда аллерголов и иммунологов СНГ. - Москва. -Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.275.

184. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Интерлейкіновий та інтерфероновий статус у хворих на параноїдну шизофренію // Укр. вісник психоневрол. - 2004. - Т.12, Вип.4(41). - С. 65-67.

185. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении: иммунные и метаболические механизмы ее формирования //Укр. мед. альманах. - 2006. - Т.9, №5. - С.162-167.

186. Особенности иммунологических, электороэнцефалографических и психологических характеристик больных шизотипическим расстройством / Б.Г.Бутома, В.Б.Слезин, Т.А.Аристова, М.А.Дитятковский // Тез. Докл. У1 съезда аллерголов и иммунологов СНГ // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.274.

187. Вундер П.А., Андронов Е.В., Андропова Т.А. Стрессорные реакции и роль пола в их осуществлении // Успехи соврем. биол. - 1999.- Т.119, №4.- С. 335-344.

188. Шинкарук О., Лысенко Е. Влияние полового диморфизма и физических нагрузок на проявления нейродинамических свойств у спортсменов высокого класса // Наука в олимпийском спорте. - 2004. - №1. С. 75-79.

189. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г.Резников, В.П.Пишак, Н.Д.Носенко и др. - Черновцы: Медакадемія, 2004.- 351 с.

190. Носенко Н.Д. Роль гормональных факторов пренатальной модификации полового диморфизма стрессорной реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс // Фізіол. журн. - 2006. - Т.52,№2. - С. 125-126.

191. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального

стресса у самцов и самок крыс / А.Г. Резников, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко и др. // Пробл. эндокринологии. - 2000. - № 1. - С. 30-34.

192. Mourek J., Smidova L., Dohlanova A. Lipoperoxidative activities in the cerebral cortex and medulla oblongata, related to age, sex, oxygen deficiency and short-term fasting // *Plague Med. Rep.* - 2005 -Vol. 106, №3. - P. 253-260.

193. Хара М.Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.03.04.- Тернопіль, 2006.- 40 с.

194. Signal transduction and functional changes in neuropils with aging / T.Fulop, A.Farbi, N.Douziech et al. // *Aging cell.* - 2004. -Vol.3, №4. - P. 217-226.

195. Межполовые различия в эффектах эстрадиола на уровень моноаминов и их оборот в структурах мозга крыс Вистар / Ю.А. Андреева, К.О. Еремич, А.С. Кудрин и др. // *Нейрохимия.*-2002.- Т.19, № 2. - С. 107-111.

196. Возрастная динамика активности моноаминоксидазы и содержание продуктов перекисного окисления липидов в мозге человека / И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, В.В. Турыгин, Н.В. Малиновская // *Журн. неврол. и психиатрии.* - 2003.- №1- С. 46-48.

197. Формирование кровеносной системы полушарий головного мозга у растущих крыс / К.А. Шошенко, И.М. Коростышевская, М.Н. Носова и др. // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* - 1998. - Т.84, №4. - С. 353-362.

198. Bauer R. Regional distribution of cerebral blood volume and cerebral blood flow in newborn piglets - Effect of hypoxia/hypercapnia // *Dev. Brain Res.*- 1999. - Vol.112, №1.- P.89-98.

199. Дорошко В.А., Ткачук С.С., Злотар О.М. Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на вміст тестостерону та прогестерону в плазмі крові самців щурів // *Клін. та експерим. патол.* - 2004. - Т.III, №4. - С. 24-26.

200. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості реакції кортикостерону, пролактину тироксину та трийодтироніну на неповну глобальну ішемію мозку // *Клін. та експерим. патол.* - 2005. - Т.IV, №4. - С.96-99.

201. Тимофійчук І.Р., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Постішемична реорганізація катехоламінергічних систем лімбіко-гіпоталамічних структур мозку та її корекція емоксипіном у щурів різного віку // Клін. та експерим. патол. - 2005. - Т.IV, №2. - С.96-99.

202. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості постішемичних проокисно-антиоксидантних взаємовідносин у структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу щурів // Клін. та експерим. патол. - 2004. - Т.III, №2, Ч.1. - С.165-167.

203. Шимків О.Д., Ткачук С.С. Вікові особливості гуморальної та церебральної реакції циклічних нуклеотидів на каротидну ішемію // Експерим. та клін. мед. - 2003. - № 2. - С. 79-81.

204. Деякі біохімічні кореляти вікової чутливості окремих структур мозку до неповної глобальної ішемії / І.Р. Тимофійчук, В.П. Пішак, С.С. Ткачук та ін. // Бук. мед. вісник. -2005. - Т.9, № 3-4. - С. 201-203.

205. Дорошко В.А. Експериментальне обґрунтування ролі статевих гормонів у постішемичній реорганізації показників фібринолізу та протеолізу у структурах мозку щурів різного віку // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія медицина.- 2004.- Вип. 23.- С.14-18.

206. Калугин В.В. Параиммунизация как метод неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии при инфекционных болезнях собак и кошек // Труды 9 Московского междунар. ветерин. конгр.- М.- 2001.-С. 45-46.

207. Возрастные особенности взаимодействия тимуса и коры надпочечников / Л. Магдич, И.Ф. Лабунец, О.И. Терешина и др. // Пробл. старения и долголетия. - 2001. - Т.10, №4. - С.345-351.

208. Лабунец И.Ф. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса у животных // Журн. АМН Украины.- 2000.- Т.6, № 4.- С.783-791.

209. Коваленко Н.Я., Мациевский Д.Д. Изменения индивидуальной чувствительности систем кровообращения и дыхания крыс к постгеморрагической гипоксии после фармакологических воздействий на

функциональное состояние головного мозга // Патол. физиол. и эксперим. мед. - 2003. - №3. - С.12-14.

210. Индивидуальная чувствительность к ишемии мозга и негативное влияние эмоционального стресса на ее течение / И.В. Ганнушкина, Е.В. Коплик, И.Л. Конорова и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 2004.- Т.137, №2.- С.145-148.

211. Динамика восстановительного периода у крыс, перенесших тотальную ишемию головного мозга / В.В. Дрозд, В.А. Косолапов, О.В. Островский, А.А. Спасов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2000. - Т.130, № 10. - С. 475-477.

212. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга // Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С. 22-30.

213. Моделирование фокальной ишемии головного мозга / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, С.В. Петров и др. // Вестник РАМН. - 2004. - №3. - С. 47-54.

214. Залежність ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемичного періоду / Г.Г. Скибо, Т.М. Коваленко, І.О. Осадченко, О.В. Гірник //Запорожский мед. журн.- 2002.- Т.13,№ 3.- С.21-22.

215. Структурные нейроспецифические белки (S100 и основной белок миелина) и антитела к ним как маркеры нейроиммунопатологических реакций при ишемической болезни головного мозга / В.И.Скворцова, М.А.Грудень, Л.В.Стаховская и др. // Новые технологии в неврологии и нейрохирургии на рубеже тысячелетий. - Ступино, 1999. - С. 180-181.

216. Изучение содержания фактора роста и антител к нему у больных с острой церебральной ишемией / Гусев Е.И., Мясоедов Н.Ф., Ключник Т.П. и др. // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. - СПб, 2000. - С. 332-333.

217. Функциональная активность лимфоцитов у крыс при

ишемическом повреждении головного мозга /В.Г.Бордонос, Л.М.Яременко, А.Н.Грабовой, Н.Г.Черкасова // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.274.

218. Шимків О.Д. Деякі біохімічні кореляти впливу емоксипіну на відстрочені наслідки неповної глобальної ішемії мозку //Клін. та експерим. патол. - 2003. - Т.2, № 2. - С.35-40.

219. Юшкова В.В., Степанюк Г.І., Пентюк О.О. Порівняльна оцінка впливу похідних 1,4-нафтохінону та емоксипіну на гемодинаміку та енергетичний метаболізм мозку кішок // Ліки. - 1998. - № 4. - С. 43-46.

220. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И.Клебанов, О.Б.Любицкий, О.В.Васильева и др. // Вопр. мед. химии. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 288-300.

221. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості впливу емоксипіну на постішемичні зміни фібрино- та протеолітичної активності в структурах проміжного мозку щурів // Бук. мед. вісник. - 2004. - Т.8, № 3-4. - С. 280-284.

222. Важничка О.М., Дев'яткіна Т.О., Коваленко Е.Г. Вплив мексидолу на клітини тимуса при хронічній гіпокінезії // Фізіол. журн.- 1997.- Т.43, №3-4.-С. 79-85.

223. Алгоритм автоматичного аналізу лімфоїдної популяції тимуса А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник, В.А.Любомирська, О.М. Камишний // Вісн. морфол. - 2002 - № 2.- С.361-362.

224. Характеристика процессов дифференцировки лимфоцитов в вилочковой железе у крыс (светооптическое и иммуноцитохимическое исследование) / А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник, В.А.Любомирская, А.М. Камышный // Запорожский мед. журн. - 2002. - №4.- С. 10-13.

225. Falck B., Owman C. A detailed description of the fluorescence method for the cellular localization of biogenic monoamine//Acta Univ.Lundesis. - 1965. - S.II. - P. 7-49.

226. Микроспектрофлуориметр с выводом информации на перфоратор / А.Ю. Буданцев, С.И. Жариков, Ш.И. Барилко и др.

//Цитология.- 1978.- №4.- С.476-479.

227. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії /В.М. Магальяс, А.О. Міхєєв, Ю.Є. Роговий та ін.- Чернівці, 2001.- 42 с.

228. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вест. Рос. АМН.- 2004 - №2. - С.34-40.

229. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової//Вісн. пробл. біол. мед.- 1998.- №7.- С.10-15.

230. Zamocky M., Regelsberger G., Jakopitsch C. The molecular peculiarities of catalase-peroxidases // FEBS Lett.- 2001.- Vol.492, №3.- P. 177-182.

231. Protein measurment with Folin phenol reagent / О.Н. Lowry, N.I. Rosenbrough, A.L. Parr, R.I. Randwall // J. Biol. Chem.- 1951. - Vol.193, №1. - P. 265-275.

232. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2001. - Т.131, №2. - С. 22-33.

233. Арцимович Н.Г., Корнев А.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез нейроиммунной патологии //Аллергол. иммунол. - 2004. - Т.5, №1. - С. 191-193.

234. Крыжановский Г.Н. Дызрегуляционная патология. – М.:Медицина, 2002. – С.18-75.

235. Ганнушкина И. В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. 18.3. Значимость аутоиммунных механизмов в повреждении мозга при различных видах нарушений мозгового кровообращения // Мозг. Теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003. - С.171-173.

236. Tian T. Thymocytes // Scand. J. Immunol.- 2001.- Vol. 54, Suppl. - P. 5-7.

237. Парахонский А.П. Возрастные аспекты иммуномодуляционных изменений при хроническом стрессе //Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.265.

238. Ткачук О.В. Пренатальна стресова модифікація реактивності тимуса в самців щурів // Клін. та експерим. патол.- 2005.- Т.IУ,№1- С. 98-103.

239. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус // Клиническая геронтология. - 2003. - №3. - С.8-17.

240. Сащук М.М. Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри тимоцитів у самців щурів //Клін. та експерим. патол. – 2006. –Т.У, №1. – С.81-87.

241. Сащук М.М. Відсоткове співвідношення тимоцитів у структурно-функціональних зонах загруднинної залози та їх денситометрична характеристика в щурів різного віку з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т.У, №2. – С.79-89.

242. Сащук М.М., Ткачук С.С. Реорганізація структури лімфоїдної популяції вилочкової залози неповною глобальною ішемією мозку та її корекція емоксипіном в експерименті // Клін. анат. та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №3. – С. 45-51.

243. Сащук М.М., Ткачук С.С. Вплив емоксипіну на показники морфофункціонального стану тимуса при неповній глобальній ішемії мозку в щурів різних вікових груп //Клін. анат. та оперативна хірургія. - 2006. – Т.5, №2. – С.55.

244. Сащук М.М. Вікові особливості морфофункціональної реакції тимуса на неповну глобальну ішемію мозку // Матеріали навчально-методичної наради завідувачів кафедр і курсів клінічної імунології та алергології і регіональної науково-практичної конференції України. - Чернівці, 2006. - С.70-71.

245. Сащук М.М., Ткачук С.С. Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфофункціональний стан тимуса в щурів різних вікових груп // Тези доп. XI Конгресу СФУЛТ. – Полтава, 2006. – С.642.

246. Сащук М.М. Вплив неповної глобальної ішемії мозку на морфофункціональний стан виличкової залози самців щурів різного віку // Матеріали ХУІІ з'їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю. – Чернівці, 2006. // Фізіол. журн. – 2006. - Т.52, №2. – С. 127.

247. Ткачук О.В., Мислицький В.Ф. Вплив гострого та хронічного іммобілізаційного стресу на реакцію біоамінівмісних структур тимуса контрольних та пренатально стресованих самців щурів // Клін. та експерим. патологія.- 2004.- Т.ІІІ, № 4.- С. 73-76.

248. Savino W., Arzt E., Dardenne M. Immunoendocrine connectivity: the paradigm of the thymus - hypothalamus - pituitary axis // Neuroimmunomodulation. - 1999. - Vol. 6, №1-2.- P. 126-136.

249. Роль гормональных иммуномодуляторов в регуляции биоаминной клеточной структуры тимуса и лимфатических узлов / В.Е.Сергеева, И.В.Спирин, С.А.Ястребова, А.Т.Смородченко // Матер. ХУІІІ съезда физиол. об-ва им. И.П.Павлова. - Казань.- 2001. - С. 423-424.

250. Реакция биоаминсодержащих структур тимуса на введение растворимого антигена в конце индуктивной и в продуктивную фазы иммунного ответа / Г.Ю.Стручко, Л.М.Меркулова, В.Е.Сергеева и др. // Иммунология. - 2001. - №1. - С. 15-19.

251. Mattson M.P., Liu D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders // Neuromolecular. Med.- 2002.- Vol.2, №2.- P.215-231.

252. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. - М.: Знание, 2002. - 344 с.

253. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и

адаптація організму //Фізіол. журн. - 2003. - Т.49, №3. - С. 17-35.

254. Сащук М.М., Ткачук С.С. Інтраімунні особливості відстрочених показників стану вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту в щурів з неповною глобальною ішемією мозку //Клін. та експерим. патол. – 2004. –Т.III, №2, Ч.2. – С.340-342.

255. Сащук М.М., Ткачук С.С. Структурні особливості процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в за груднинній залозі щурів різних вікових груп з каротидною ішемією// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині".– Харків, 2005.– С.52.

256. Сащук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Експериментальне обґрунтування ефектів неповної глобальної ішемії мозку на функціональний стан катехоламінвмісних структур тимуса та їх корекції емоксипіном у щурів різного віку // Буковинський мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 233-235.

257. Сащук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Вікова характеристика функціонального стану біоамінвмісних структур тимуса при неповній глобальній ішемії мозку // Здобутки клінічної і експериментальної медицини // Матеріали XLIX підсумкової науково-практичної конференції. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 170-171.

258. Влияние тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга / И.Ф.Беленичев, И.А.Мазур, И.С.Чекман и др. // Аллергол. и иммунол. - 2006. - Т.7, №3. - С.272.

259. Сащук М.М. Ефективність емоксипіну при корекції морфометричних та патобіохімічних порушень стану тимуса за неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку // Клін. та експерим. патол. – 2006. –Т.У, №3. – С. 67-78.

260. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В.И. Скворцова, В.В. Шерстнев, Н.Констан-

тинова // Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. - 2005. – Т.105, №8. - С.36-40.

261. Шмакова И.П., Зоярнюк О.С., Савченко Н.И. Изменение состояния иммунной системы у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием метода мезодиэнцефальной электромодуляции // Нервные клетки и их иммунные функции // Аллергол. и иммунология. - 2004. - Т.5, №1. - С.211.

262. Eng L.F., Ghimikar R.S., Lee Y.L Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000) // Neurochem. Res. - 2000. -Vol. 25. №9-10. - P. 1439-1451.

263. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level / S.H. Oh, J.G. Lee, S.J. Na et al. // Arch. Neurol. - 2003. - Vol. 60, №1. - P. 37-41.

264. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Оценка роли аутоиммунной воспалительной реакции в патогенезе церебральной ишемии // Неврол. вестн. - 2003. - Т.35, вып. 3-4. - С. 13-17.

265. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures / G.A.Rosenberg, L.A.Cunningham, E.Y. Estrada et al. // Elsev. Netherlands. - 2001. - № 1-2. - P. 104-112.

266. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга // В.В.Шерстнев, М.А.Грудень, В.И.Скворцова, В.В.Таболин // Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. - 2002. – Т.102, №6. - С.48-52.

267. Biochemical markers in acute ischemic stroke / M.D. Hill, G. Jackowski, N. Bayer et al. // Can. Med. Assoc. J. - 2000. - Vol.18, №1. - P. 162-168.

268. Durkin H.G., Waksman B.H. Thymus and tolerance. Is regulation the major function of the thymus? // Immunol. Rev. - 2001.- Vol.182, №1. - P. 33-57.

269. Болезни вилочковой железы / В.П.Харченко, Д.С.Саркисов,

П.С.Ветшев и др. - М.: "Триада-Х", 1998. -232 с.

270. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insight / D. Angello, C.S.R. Lankford, J. Bream et al. // *J. Clin. Immunol.* - 2003. - Vol.23, №1. - P. 147-161.

271. Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Пролиферативный статус Th1- и Th2-клеток человека. - 2006.- Т.27, №4. - С. 203-208.

272. Цитоархітектоніка лімфоцитів за груднинної залози білих щурів у постнатальному періоді онтогенезу / А.С. Головацький, Е.С. Добрянська, В.О. Палапа та ін. // *Клін. анат. та оперативна хірургія.* - 2002.- Т.1, №2.- С.14-17.

273. Neuroendocrine control of the thymus / W. Savino, D.M.S. Villa-Verde, L.A. Alves, M. Dardenne // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1998. - Vol.840. - P.470-479.

274. Williams O., Brady H.M. The role of molecules that mediate apoptosis in T-cell selection // *Trends Immunol.* - 2001. - Vol.22, №2. - P. 107-111.

275. Partial blockade of T-cell differentiation during ontogeny and marked alterations on the thymic microenvironments in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function / R. Sacedon, A. Vicente, A. Varas et al. // *J. Neuroimmunol.* - 1999. - Vol.98, №3 - P. 157-167.

276. Ritter M., Palmer D. The human thymic microenvironment: new approaches to functional analysis // *Semin. Immunol.* -1999.- Vol.11.- P. 13-21.

277. Сочетание дифференцировки и апоптоза тимоцитов человека при их совместном культивировании с эпителиальными клетками тимуса / М.М. Литвина, Н.И. Шарова, А.Х. Дзуцев, А.А. Ярилин // *Иммунология.* - 2004. - Т.25, №1. - С.8-13.

278. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, В.Е. Лебедева. - Екатеринбург: УрО РАН, 2002. - 259 с.

279. Серотонинергическая система в нейроиммунотуляции: психоэмоциональный вклад / Г.В. Идова, М.А.Чейдо, С.М.Давыдова, Л.В. Девойно // *Аллергол. и иммунол.* - 2004. - Т.5, №1. - С.212.

280. Thymic epithelial cells can take part in negative selection in thymus / A. Dzutsev, N. Sharova, T. Kharcenko, A. Yarilin // Scand. J. Immunol.- 2001.- Vol.54, Suppl. 1.- P. 12.

281. Вплив тироксину і тімаліну на проліферацію та апоптоз тимоцитів у щурів після тиреоїдектомії / Ю.Я. Гріневич, Г.Д. Бендюг, Н.М. Храновська та ін. // Фізіол. журн. - 2004.- Т.50, №3.- С.39-43.

282. Вікові особливості вмісту сигнальних ліпідів у печінці та мозку щурів /Л.Х.М.Хассунех, Я.О.Семенова, О.А.Красильникова, Н.О.Бабаєнко //Фізіол. журн. – 2006. – Т.52, №6. – С.79-84.

283. Age-related changes in levels of tyrosine kinase B receptor and fibroblast growth factor receptor 2 in the rat inferior colliculus: Implications for neural senescence / T. Sato, T.S. Wilson, L.F. Hughes et al. // Neurosci. - 2001.- №3.-P. 695-702.

284. Age-associated changes in central nervous system glycerolipid composition and metabolism / N.M.Giusto, G.A.Salvador, P.I.Castagnet et al. // Neurochem. Res.- 2002. – Vol.27, №11.- P. 1513-1523.

285. Ярилин А.А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов // Иммунология. - 2003. - Т.24, №2. - С.117-124.

286. Kyewski B., Klein L. A. Central Role for Central Tolerance // Ann. Rev. Immunol. - 2006. - Vol.24. - P. 571-606.

287. А.А.Ярилин. Иммунный синапс как структурная основа презентации антигена // Иммунология. - 2003. - Т.24, №6. - С. 347-350.

288. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П.Чехонин, С.В.Лебедев, Д.В.Блинов и др.// Вопр. гин. акуш. и перинатол.- 2004.- Т.3,№ 2.- С. 50-61.

289. Aging, immunity and cancer / F.T.Hakim, F.Flomerfelt, M.Boyiadzis et al. // Curr. Opin. Immunol. - 2004. - Vol.16, №2. - P. 151-156.

290. de Mello-Coelho V., Villa Verde D.M.S., Dardenne M. Pituitary

hormones modulate cell-cell interactions between thymocyte and thymic epithelial cells // J. Neuroimmunol. - 1997. - Vol.76, №1. - P. 39-49.

291. Growth hormone stimulates the proliferation of activated mouse T lymphocytes / M. Postel-Vinay, V. Mello-Coelho, M. Gagnerault, M. Dardenne // Endocrinology. - 1997.- Vol.13, №5.- P. 1816-1820.

292. Бобынцев И.И., Северьянова Л.А. Иммуотропные эффекты аналога гонадотропин-рилизинг гормона в условиях эмоционально-болевого стресса // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. - Т. 133, № 2. - С. 504-506.

293. Грiневич Ю.Я., Бендюг Г.Д., Остапенко О.М. Вплив тимостимуліну на ендокринну функцію тимуса щурів після тиреоїдектомії за умов супресивної гормонотерапії тироксином // Фізіол. журн.- 2003.- Т.49, №6.- С.43-46.

294. Intracerebral regulation of immune responses / F. Aloisi, E. Ambrosini, S. Columba-Cabezas et al. // Ann.Med. - 2001.- Vol.33, №8.- P.510-515.

295. Судаков К.В. Иммуные механизмы системной деятельности мозга //Иммунология. - 2003. - Т.24, №6. - С.372-381.

296. Yarilin A.A. What the thymus is needed for? Intrathymic events and their unigueness // Rus. J. Immunol. - 1998. - Vol.3, № 1. - P.5-20.

297. Куклина Е.М. Молекулярные механизмы дифференцировки тимоцитов //Онтогенез. - 2003. - Т. 34, №5. - С. 342-357.

298. Дорошко В.А., Мислицький В.Ф., Ткачук С.С. Роль статевих гормонів у постішемичній реакції катехоламінергічних систем окремих структур мозку щурів різних вікових груп //Клін. та експерим. патол. - 2005. - Т.ІУ, №2. - С. 29-31.

299. Pike C. J. Testosterone attenuates b-amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons // Brain Res. - 2001. - Vol.919, № 1. - С. 160-165.

300. Frye C. A., Lacey E. H. The neurosteroids DHEA and DHEAS may influence cognitive performance by altering affective state // Physiol. and Behav. - 1999.- Vol.66, № 1. - P. 85-92.

301. Frye C.A., Rhodes M.E. Testosterone reduces pentylentetrazole-induced ictal activity of wildtype mice but not those deficient in type I 5 α -reductase // *Brain Res.* - 2001.- Vol.918, № 1-2. - P. 182-186.

302. Neal D.E., Gangula R., Elfun W. Effects of androgen ablation on angiogenesis in benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* -1999. - Vol.38, № 4. - C. 330-331.

303. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces neuronal injury in a rat model of global cerebral ischemia / H. Li, G. M. Klein, P. Sun, A. Buchan // *Elsev. Netherlands.* - 2001.- №.2. - P. 263-266.

304. Dehydroepiandrosterone sulphate prevents oxygen-glucose deprivation-induced injury in cerebellar granule cell culture / A. Kaasik, A. Kalda, K. Jaako, M. Zhar // *Pergamon.* - 2001. №2. - P.427-432.

305. Тарасенко Л.В. Метаболізм тестостерону в мозку щурів, що зазнали впливу дексаметазону в пренатальному періоді // *Ендокринологія.* - 2001. - №6, додаток. - С. 293.

306. Androgens accelerate thymocyte apoptosis / N.Olsen, S.Viselli, J.Fan, W.Kovacs // *Endocrinology.* - 1998.- Vol.139, №2.- P. 748-752.

307. Effect of thymectomy on serum gonadotropins and testosterone concentration / T. Pramanik, R. Chanda, A.K.Ganguly et al. // *Kobe J. Med. Sci.* - 1999. - Vol. 45, № 6. - P. 251-257.

308. Wise T., Ford J. Effects of the thymic peptide thymulin on in vitro and in vivo testicular steroid concentrations in white composite and Meishan boars // *J. Anim. Sci.* - 1999.- Vol. 77, № 12. - P. 2240-2251.

309. Loria R.M., Corad D.H., Huff T. Androstenetriol and androstenediol. Protection against lethal radiation and restoration of immunity after radiation // *Neuroimmunomodulation: Perspectives at the new millennium.* - N.Y., 2000. - P. 860-867.

310. Петрова Г.В. Проапоптотическое действие α -токоферилсукцината на тимоциты крысы обусловлено ингибированием

сукцинатдегидрогеназы митохондрий // Укр.біохім. журн. - 2006. - Т.78, №4.
- С. 104-111.

311. Дорошко В.А., Ткачук С.С. Роль половых гормонов у постішемичній дизрегуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурах мозку щурів різного віку// Таврический мед.-биол. вестник. - 2004. - Т.7, №4. - С. 52-56.

312. Adrenergic and serotonergic receptors mediate the immunological activation of corticosterone secretion in male rats / A.L. Guo, F. Petraglia, M. Criscuolo et al.// Gynecol. Endocrinol. - 1996. - Vol.10, №3. - P.149-154.

313. Идентификация люминесцирующих гранулярных клеток тимуса с дендритными макрофагами / Д.С. Гордон, В.Е. Сергеева, А.Т. Смородченко и др. //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2001. - Т.132, №7. - С. 118-120.

314. Ястребова С.А., Сергеева В.Е.,Спирин И.В. Изменения биоаминной клеточной системы тимуса после воздействия Т-активином //Морфология. - 2004. -Т.125, №1. С. 50-55.

315. Власов Т.Д. Тромбогенность и тромборезистентность сосудов при постишемической реперфузии // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1999. - Т.128, №8. - С. 168-171.

316. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергол. иммунол. - 2004. - №5.- С. 289-299.

317. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. - 2000. - №4. - С. 30-34.

318. Влияние пероксида водорода на изменение свободного кальция в тимоцитах крысы / Ю.В.Семенов, О.Ю.Артеменко, В.Л.Зима, О.П.Матиевская // Physics Alive. - 2003.- № 1.- С. 58-63.

319. Дарій В.І., Козьолкін А.О. Взаємозв'язок продуктів пероксидної оксидації ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на ускладнений мозковий інсульт // Експерим. та клін. фізіол. та біохім. - 2001. - № 2 (14). - С.

41-43.

320. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю. Окисний гомеостаз мозку при ішемії і досвід експериментальної фармакотерапії (огляд літератури і власних досліджень) //Журн. АМН України. - 2001. - Т.7, №4. - С.647-659.

321. Tanaka K., Wada N., Ogawa N. Chronic cerebral hypoperfusion induces transient reversible monoaminergic changes in the rat brain // Neurochem. Res.- 2000.- Vol.25, №.2.- P.313-320.

322. Haque ME., Tanaka K., Ogawa N. Relationship between locomotor activity and monoamines following single and double transient forebrain ischemia in gerbils // Neurochem. Res.- 2001.-Vol.26, №.4.-P.401-406.

323. Катехоламинергическая система мозга при ишемии / Т.Г. Гукасян, А.А. Петросян, М.Э. Ширинян, Э.А. Ширинян // Нейрохимия. - 2000. - Т.17, №1. - С. 13-22.

324. Kimura Y., Saya H., Nakao M. Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas // Neuropathol. - 2000.- Vol.20, №3. - P. 153-160.