**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ З ДЕМЕНЦІЄЮ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСЬКОГО ТИПУ СУДИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**Лук’янова Є.М., Губіна-Вакулік Г.І., Горбач Т.В.**

*Харківський національний медичний університет, м.Харків, Україна*

zeekmail@ukr.net

На даний час вважається, що хвороба Альцгеймера (деменція альцгеймеровського типу) має мультифакторіальну природу. Основною гіпотезою розвитку вважається гіпотеза амілоїдного каскаду (Hardy J., 1992). Інша гіпотеза, судинна, передбачає, що початковим пусковим фактором є судинна гіпоперфузія, яка тягне за собою нейродегенерацію (Fratiglioni L., 2000). Останнім часом вчені все більше приділяють увагу ролі пошкодження та дисфункції ендотелію в прогресуванні хвороби Альцгеймера та можливості застосування нових методів корекції цього захворювання. Існуючі в даний час стратегії терапевтичного впливу при прогресуючих нейродегенеративних захворюваннях включають препарати різних фармакологічних груп, які в більшості випадків не спроможні зупинити прогресування процесу ушкодження мозку. Відомо, що для лікування деяких судинних хвороб, нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, розсіяний склероз останнім часом в світі успішно застосовують мезенхімальні стовбурові клітини з червоного кісткового мозку (Tankovich N., 2016). Однак проблема застосування стовбурових клітин для запобігання прогресування та лікування деменції альцгеймеровського типу вивчена недостатньо. Також відкритими залишаються питання морфологічних змін судин головного мозку, тобто морфологічного аспекту патогенезу, у щурів при моделюванні деменції альцгеймеровського типу.

Мета: вивчити морфофункціональний стан судин головного мозку у щурів із змодельованою деменцією альцгеймеровського типу судинного походження та вплив стовбурових клітин на регенерацію судин.

Матеріали і методи. Експеримент був проведений за участю 24 щурів-самців популяції WAG масою 180-250г. Були сформовані 3 групи по 8 щурів у кожній. Щури гр. N2W (nitrite 2 weeks) отримували внутрішньочеревні ін’єкції водного розчину нітриту натрію в дозі 50мг/кг впродовж 14 днів. Щурам гр. NSC2W (nitrite stem cells 2 weeks) після 14-денного внутрішньочеревного введення водного розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг були проведені внутрішньовенні їн’єкції мезенхімальних стовбурових клітин в дозі 500000 клітин на одного щура. Щури групи контролю (CG (control group)) отримували внутрішньочеревні та внутрішньовенні ін’єкції фізіологічного розчину замість нітриту натрію і стовбурових клітин в ті ж самі терміни. Тварини усіх груп були виведені з експерименту одночасно, через 14 днів після введення стовбурових клітин. Морфологічне дослідження тканин головного мозку виконували на бінокулярному мікроскопі Axiostar plus (Zeiss, ФРН) з цифровою камерою ProgRes C 10 Plus (ФРН). Пошкодження судин вивчали на гістологічних зрізах, забарвлених конго червоним (реєстрували появу інтенсивно конго-позитивних мас в стінці артерій) та галоціанін-хромовими галунами за методом Ейнарсона (оцінювали зміни кількості ендотеліоцитів і перицитів на площі мікрофотографіїї при збільшенні в 400 разів, вимірювали оптичну щільність ядер ендотеліоцитів для виявлення змін в стані хроматину). Для підтвердження розвитку дисфункції та пошкодження ендотелію вимірювали вміст фактору фон Віллебранда (vWF, %) в сироватці крові фотометричним методом. Статистичну обробку проводили, використовуючи непараметричний критерій Манна-Уітні.

Результати. Було виявлено, що у щурів гр. CG забарвлення мікропрепаратів конго червоним вказує на відсутність гомогенних, щільних, конгофільних мас як в нейропілі, так і в стінці артерій. Тоді як у щурів обох основних груп конгофільні маси виявлялись субендотеліально в артеріях головного мозку на його поверхні і де-не-де в більш мілких артеріях, які проходять в тканині головного мозку. Тобто одержано доказ розвитку в головному мозку патології альцеймеровського типу в експерименті.

Підрахунок кількості ендотеліоцитів та перицитів в стінці капілярів на площі фотознімку при збільшенні мікроскопу в 400 разів показав, що у щурів гр. CG співвідношення кількості ендотеліоцитів до кількості перицитів становить від 3:1 до 1,5:1, тобто домінують ендотеліоцити. Напроти, в гр. N2W домінують перицити над ендотеліоцитами в співвідношенні 1:1,5-2, що свідчить про пошкодження ендотеліального шару під дією нітриту натрію та компенсаторне зміцнення стінки капілярів проліферуючими перицитами у відповідь на пошкодшення ендотелію.

 Ці морфологічні зміни корелюють з достовірним збільшенням вмісту в крові vWF в гр. N2W майже в 1,4 рази в порівнянні з гр. CG.

Оптична щільність ядер ендотеліоцитів, вимірювана на мікропрепаратах, пофарбованих за Ейнарсоном, в гр. CG і N2W однакова, що свідчить про те, що через 14 днів після завершення маніпуляцій може відбутися повне дозрівання клітин регенеруючого ендотелію, і ступінь дисперсності хроматину в обох групах практично однакова.

 Цікаво, що в гр. NSC2W, тобто після введення стовбурових клітин тваринам із змодельованою хворобою Альцгеймера, оптична щільність ядер ендотеліоцитів виявилась зменшеною в 1,5 рази, що демонструє активний морфофункціональний стан «молодих» клітин. Це супроводжується перевагою кількості ендотеліоцитів над перицитами, недостовірно значущим зменшенням концентрації vWF в 1,2 рази в гр.NSC2W в порівнянні з гр. N2W, що відображає суттєвий регенераторний ефект стовбурових клітин щодо ураженого нітритом натрію ендотелію капілярів.

Висновки. У щурів шляхом курсового введення розчину нітриту натрію змодельована деменціія альцгеймеровського типу (накопичення амілоїду) при пошкодженні ендотелію судин. Виявлено зменшення кількості ендотеліоцитів з компенсаторним збільшенням кількості перицитів в стінці капілярів. Одночасно розвивається ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується збільшенням концентрації фактору фон Віллебранду в сироватці крові. Введення стовбурових клітин обумовлює покращення регенерації ендотелію капілярів.