

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М. І. ПИРОГОВА
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Коновалов Сергій Вікторович

УДК 616-092, 616-092:611.018.1:616.831-005.4-08:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

**Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових
клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку
(експериментальне дослідження)**

14.03.04. «Патологічна фізіологія» (222 – Медицина)

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Сергій КОНОВАЛОВ

Чернівці - 2026

АНОТАЦІЯ

Коновалов С. В. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 “Патологічна фізіологія” (222 – Медицина, 22 – Охорона здоров’я). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова Міністерства охорони здоров’я України, Вінниця. – Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров’я України, Чернівці, 2026.

Використання стовбурових клітин у якості церебропротекторних лікарських засобів вимагає їх поглибленого доклінічного дослідження (з урахуванням їх цитологічної будови, властивостей, способу трансплантації та дозування).

Дана робота вирішує науково-прикладну проблему – доцільність застосування стовбурових клітин при гострій ішемії головного мозку у щурів (з урахуванням їх цитологічного походження, специфіки церебропротекторних властивостей та особливостей впливу на різні структури мозку). Результати дослідження створюють підґрунтя для розробки інноваційного терапевтичного засобу на основі найбільш біологічно активної клітинної культури з церебропротекторною дією для лікування ішемічного інсульту. На нашу думку, перспективним напрямом у терапії гострої ішемії головного мозку може бути створення на основі мезенхімальних стромальних клітин ін’єкційного препарату з подальшим його використанням у клініці. Основні механізми реалізації церебропротекторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин пов’язані з їхньою здатністю зменшувати ступінь ушкодження нервової тканини та сприяти відновленню її функціонального стану шляхом регуляції місцевої запальної відповіді. Важливу роль також відіграє їхній проангіогенний вплив, який забезпечує активацію процесів неоангіогенезу та підтримання адекватної

реперфузії ішемізованих ділянок мозку. Крім того, мезенхімальні стромальні клітини продукують широкий спектр нейротрофічних факторів, стимулюють диференціацію нейрональних клітин і пригнічують механізми програмованої клітинної загибелі, що в сукупності сприяє збереженню нейрональної популяції та покращенню відновних процесів у центральній нервовій системі.

На основі цих встановлених механізмів та враховуючи цитологічне різноманіття стовбурових клітин було окреслено концептуальну основу для оцінки їхньої ефективності в умовах гострої ішемії головного мозку у щурів.

У дисертації представлено результати доклінічної оцінки терапевтичної ефективності стовбурових клітин різного походження в експериментальній моделі ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку у щурів, викликаного 20-хвилинною двосторонньою оклюзією внутрішніх сонних артерій. Для оцінки церебропротекторного потенціалу *in vivo* дослідження включало моніторинг динаміки смертності та неврологічного статусу за допомогою McGraw Stroke-індексу (для кількісної оцінки неврологічного дефіциту), а також функціональні (емоційно-поведінкова реактивність та локомоторна стереотипія в тесті «відкритого поля»), гістологічні (морфометричні), імунологічні (імуногістохімічні), біохімічні (енергетичний гомеостаз, білковий обмін, окислювально-антиоксидантний баланс, ендотеліальна дисфункція) та інструментальні (проточна цитометрія) методи, що дозволили визначити терапевтичний вплив клітинної терапії при гострій ішемії головного мозку у щурів.

Було встановлено, що досліджувані мезенхімальні стромальні клітини різного цитологічного походження, ембріональні фібробласти щурів та лізат мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів підвищують виживаність у щурів, які зазнали 20-хвилинної двосторонньої оклюзії внутрішніх сонних артерій. Найбільш виразну церебропротекторну дію спостерігали після внутрішньовенного введення мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини, що зумовило найбільше зниження летальності порівняно з іншими досліджуваними типами стовбурових клітин.

Ключовим інтегрованим параметром для оцінки захисного потенціалу стовбурових клітин при церебральній ішемії, поряд зі зниженням летальності, є позитивна зміна неврологічного статусу. Мезенхімальні стромальні клітини різного походження, ембріональні фібробласти щурів, лізат мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини та референтний препарат цитиколін продемонстрували модулюючу активність щодо неврологічних дефіцитів. Мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини значно покращили неврологічний статус під час підгострої та відновлювальної фаз ішемічного інсульту, перевершуючи ефективність інших стовбурових клітин та цитиколіну.

Було виявлено, що внутрішньовенне введення мезенхімальних стромальних клітин та лікування цитиколіном позитивно впливали на емоційну та поведінкову реактивність, а також на рухові патерни у тесті відкритого поля. Уведення цитиколіну та трансплантація мезенхімальних стромальних клітин із Вартонових драглів пуповини людини подовжили тривалість епізодів горизонтальної рухової активності. Трансплантація ембріональних фібробластів щурів підвищувала емоційну реакцію щурів з ішемічно-реперфузійним пошкодженням, що відображалось у 2,5-кратному збільшенні епізодів грумінгу, тоді як мезенхімальні стромальні клітини, отримані з жирової тканини щурів, викликали 2,6-кратне збільшення порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

У щурів з моделлю гострої оборотної субтотальної церебральної ішемії церебропротекторну активність мезенхімальних стромальних клітин різного походження, ембріональних фібробластів щурів, лізату мезенхімальних стромальних клітин з Вартонових драглів людини та цитиколіну було підтверджено за допомогою проточної цитометрії, морфологічного та морфометричного аналізів. Трансплантація зазначених клітин суттєво збільшила кількість інтактних нейронів у ядрах гіпокампа та соматосенсорній корі протягом експериментальних періодів. Використання мезенхімальних стромальних клітин з Вартонових драглів людини чинило найсильніший нейропротекторний ефект на структури мозку, перевищуючи ефективність

інших типів стовбурових клітин та цитиколіну. Крім того, було підтверджено, що під час підгострої фази церебральної ішемії внутрішньовенне введення мезенхімальних стромальних клітин різного походження, ембріональних фібробластів щурів та клітинного лізату з Вартонових драглів пуповини людини зменшує фрагментацію ДНК в ядрах нейронів досліджуваних ділянок мозку.

Було встановлено, що мезенхімальні стромальні клітини з Вартонових драглів пуповини людини демонструють перевагу над іншими стовбуровими клітинами та лізатом мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини, і не поступаються референс-препарату цитиколіну в запобіганні енергетичного дисбалансу, зниженні концентрації лактату та корекції метаболічного ацидозу, нормалізації активності NADPH-оксидази та синтази оксиду азоту, зменшенні перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків, а також посиленні ферментативного компонента антиоксидантного захисту мозку.

Також було показано, що внутрішньовенна трансплантація мезенхімальних стромальних клітин різного походження і введення ембріональних фібробластів щурів та клітинного лізату з Вартонових драглів людини, так само, як цитиколін, чинили потужну нейропротекторну дію у щурів з моделлю оборотної гострої ішемії головного мозку й значно зменшували реактивний астро- та мікрогліоз. Серед усіх досліджених стовбурових клітин мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів, отримані з пуповини людини, мали найсприятливіший вплив на ішемічну тканину мозку та перевищували нейропротекторну ефективність цитиколіну.

Було виявлено, що церебропротекторний вплив ембріональних фібробластів щурів був лише дещо нижчим порівняно із зазначеним ефектом мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини, що вказує на вищу терапевтичну цінність ксенотрансплантації.

Уперше було продемонстровано, що ступінь церебропротекції, яка забезпечується мезенхімальними стромальними клітинами, отриманими з пуповини людини (вартонівський студень), при гострій ішемії головного мозку

порівнянн з такою, що забезпечується цитиколіном, і за кількома параметрами навіть перевершує її.

Наукова новизна дослідження полягає у встановленні нових аспектів патогенетичних механізмів, що лежать в основі реалізації церебропротекторного потенціалу стовбурових клітин в умовах ішемічно-реперфузійного пошкодження, а також у визначенні того, як нейропротекторна ефективність залежить від цитологічного походження досліджуваних клітин з детальним аналізом впливу на різні ділянки мозку. Практичне значення отриманих результатів полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності клінічних випробувань ін'єкційного терапевтичного засобу на основі мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з Вартонових драглів пуповини людини, за новим клінічним показанням – як цитопротектора у пацієнтів з ішемічним інсультом. Впровадження результатів дослідження може забезпечити соціальні (зниження летальності від гострої ішемії головного мозку, покращення якості життя, зменшення інвалідності), медичні (поглиблене вивчення процесів в ішемічній півтіні та впливу внутрішньовенно трансплантованих мезенхімальних стромальних клітин, створення основ для нових стратегій клітинної терапії) та економічні (потенційне скорочення тривалості лікування та підвищення ефективності неврологічної допомоги) переваги.

Ключові слова: мезенхімальні стромальні клітини, церебропротекція, ішемія-реперфузія, соматосенсорна кора, гіпокамп, щури.

ANNOTATION

Konovalov S. V. Pathogenetic substantiation of the expediency of using stem cells of different origins in the treatment of acute cerebral ischemia (experimental study). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.03.04 “Pathological Physiology” (222 – Medicine, 22 – Health Care). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The use of stem cells as cerebroprotective drugs requires their in-depth preclinical study (taking into account their cytological structure, properties, method of transplantation and dosage).

This work solves a scientific and applied problem - the feasibility of using stem cells in acute cerebral ischemia in rats (taking into account their cytological origin, the specifics of cerebroprotective properties, and the features of the effect on various brain structures). These findings create a rationale for developing an innovative therapeutic agent based on the most biologically active cellular culture with cerebroprotective action for the treatment of ischemic stroke. In our opinion, a promising direction in the treatment of acute cerebral ischemia may be the creation of an injectable drug based on mesenchymal stromal cells with its subsequent use in the clinic. The main mechanisms for the implementation of the cerebroprotective potential of mesenchymal stromal cells are associated with their ability to reduce the degree of damage to nervous tissue and promote the restoration of its functional state by regulating the local inflammatory response. An important role is also played by their proangiogenic effect, which ensures the activation of neoangiogenesis processes and maintenance of adequate reperfusion of ischemic brain areas. In addition, mesenchymal stromal cells produce a wide range of neurotrophic factors, stimulate neuronal cell differentiation, and inhibit mechanisms of programmed cell death, which together contribute to the

preservation of the neuronal population and the improvement of regenerative processes in the central nervous system.

Based on these recognized mechanisms, and considering the cytological diversity of stem cells, a conceptual framework has been outlined for evaluating their effectiveness under conditions of acute cerebral ischemia in rats.

The dissertation presents the findings of a preclinical evaluation of the therapeutic efficacy of stem cells of different origins in an experimental model of ischemia–reperfusion brain injury in rats, induced by a 20-minute bilateral occlusion of the internal carotid arteries. To assess cerebroprotective potential *in vivo*, the study included monitoring mortality dynamics and neurological status using the McGrow Stroke-index to quantify neurological deficits, together with functional (emotional-behavioral reactivity and locomotor stereotypy in the “open field” test), histological (morphometric), immunological (immunohistochemical), biochemical (energy homeostasis, protein metabolism, oxidative–antioxidant balance, endothelial dysfunction) and instrumental (flow cytometry) methods that enabled determination of the therapeutic impact of cell-based interventions in acute cerebral ischemia in rats.

It was determined that mesenchymal stromal cells of various cytological origins, rat embryonic fibroblasts, and lysate of Wharton’s jelly–derived mesenchymal stromal cells increase survival rates in rats subjected to 20-minute bilateral occlusion of the internal carotid arteries. The most prominent cerebroprotective action among the analyzed cell cultures was observed following intravenous administration of human umbilical cord Wharton’s jelly mesenchymal stromal cells, which led to the greatest reduction in mortality compared with other investigated stem cell types.

A key integrated parameter for assessing the protective potential of stem cells in cerebral ischemia, alongside mortality reduction, is the positive shift in neurological status. Mesenchymal stromal cells of different origins, rat embryonic fibroblasts, lysate of human Wharton’s jelly-derived mesenchymal stromal cells, and the reference drug Citicoline all demonstrated modulatory activity on neurological deficits. Wharton’s jelly–derived mesenchymal stromal cells from human umbilical cord significantly

improved neurological outcomes during the subacute and recovery phases of ischemic stroke, surpassing the efficacy of other stem cells and Citicoline.

It was revealed that intravenous delivery of mesenchymal stromal cells and treatment with Citicoline beneficially influenced emotional and behavioral reactivity and locomotor patterns in the open field test. Administration of Citicoline and transplantation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells prolonged the duration of horizontal locomotor episodes. Transplantation of rat embryonic fibroblasts increased emotional responsiveness of rats with ischemia–reperfusion injury, reflected by a 2.5-fold rise in grooming episodes, whereas mesenchymal stromal cells derived from rat adipose tissue induced a 2.6-fold increase compared with the control pathology group ($p < 0.05$).

In rats with a model of acute reversible subtotal cerebral ischemia, the cerebroprotective activities of mesenchymal stromal cells of distinct origins, rat embryonic fibroblasts, human Wharton's jelly mesenchymal stromal cell lysate, and Citicoline were validated using flow cytometry and morphological and morphometric analyses. These interventions markedly increased the number of intact neurons in the hippocampal nuclei and somatosensory cortex during the experimental periods. Transplantation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells produced the strongest neuroprotective effect on brain structures, exceeding the efficacy of other stem cell types and outperforming Citicoline. Furthermore, it was confirmed that during the subacute phase of cerebral ischemia, intravenous administration of mesenchymal stromal cells of diverse origins, rat embryonic fibroblasts, and human Wharton's jelly-derived cell lysate reduced DNA fragmentation in neuronal nuclei of the examined brain regions.

It was established that mesenchymal stromal cells originating from human umbilical cord Wharton's jelly demonstrated superiority over other stem cells of different cytological origins and over lysate of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells, and were comparable to Citicoline in preventing energy imbalance, lowering lactate concentration and correcting metabolic acidosis, normalizing NADPH oxidase and nitric oxide synthase activity, reducing lipid peroxidation and oxidative

protein modification, and enhancing the enzymatic component of the brain's antioxidant defense.

It was also shown that intravenous transplantation of mesenchymal stromal cells of multiple origins, as well as administration of rat embryonic fibroblasts and Wharton's jelly-derived cell lysate, together with Citicoline, exerted a robust neuroprotective action in a model of reversible acute cerebral ischemia in rats and significantly reduced reactive astro- and microgliosis. Among all investigated stem cells, Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells from human umbilical cord had the most favorable effect on ischemic brain tissue and exceeded the neuroprotective efficacy of Citicoline.

It was identified that the cerebroprotective influence of rat embryonic fibroblasts was only slightly lower compared with the effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells, indicating a higher therapeutic value of xenotransplantation.

For the first time, it has been demonstrated that the magnitude of cerebroprotection provided by mesenchymal stromal cells derived from human umbilical cord Wharton's jelly in acute cerebral ischemia is comparable to that of Citicoline and, based on several parameters, even surpasses it.

The scientific novelty of the study lies in the establishment of new aspects of pathogenetic mechanisms underlying the realization of cerebroprotective potential of stem cells under conditions of ischemia-reperfusion injury, and in determining how their neuroprotective efficacy depends on cytological origin with detailed analysis of effects on different brain regions. The practical significance of the obtained results is in the experimental justification for conducting clinical trials of an injectable therapeutic agent based on human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells for a new clinical indication – as a cytoprotector in patients with ischemic stroke. Implementation of these research findings may offer social (lower mortality from acute cerebral ischemia, improved quality of life, reduced disability), medical (in-depth study of processes within the ischemic penumbra and the impact of intravenously transplanted mesenchymal stromal cells, creation of a basis for

novel cell-therapy strategies), and economic (potential reduction in treatment duration and improved efficiency of neurological care) advantages.

Keywords: mesenchymal stromal cells, cerebroprotection, ischemia-reperfusion, somatosensory cortex, hippocampus, rats.

Список публікацій за темою дисертації:

I. наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Konovalov S, Moroz V, Konovalova N, Deryabina O, Shuvalova N, Toporova O, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on mortality and neurologic deficit in acute ischemia-reperfusion in rats. *Cell and Organ Transplantology*. 2021;9(2), 104–108. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v9i2.132> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, кuartиль Q4.)
2. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Klymenko P, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on morphology of hippocampal CA1 area of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2022;10(2), 98–106. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.144> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, кuartиль Q4.)
3. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Shuvalova N, Tochylovsky A, Klymenko P, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of different origin on morphological parameters in the somatosensory cortex of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2023;11(1), 46–52. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i1.149> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, кuartиль Q4.)
4. Konovalov S, Moroz V, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskyi A. Comparative influence of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation of neuronal nuclei during ischemia-reperfusion of the somatosensory cortex of the rat brain. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. 2023;9(1), 29–33. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00138>
5. Konovalov S, Konovalova N, Moroz V, Deryabina O, Toporova O, Tochylovsky A, Kordium V. Multipotent mesenchymal stromal cells of various origins reduce reactive gliosis in the hippocampal CA1 area during acute

ischemia-reperfusion of the rat brain. *Cell and Organ Transplantation*. 2023;11(2), 122–129. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.159>

(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)

6. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Stelmashchuk A. The influence of mesenchymal stromal cells of different genesis on energy metabolism in the rat somatosensory cortex during ischemia-reperfusion. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3), 642–650. Available from: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):642-650](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):642-650) **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)**
7. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N. Influence of mesenchymal stromal cells of different origins on behavioural reactions of rats with cerebral ischemia-reperfusion. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2024;6(2), 16–24. Available from: <https://doi.org/10.61751/bmbr/2.2024.16> **(Фахове видання, кат. Б.)**
8. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG, Gusakova IV, Deryabina OG, Kordium VA. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells on morphological parameters in the hippocampus of rats with brain ischemia-reperfusion modeling. *Reports of Morphology*. 2024;30(3), 52–62. Available from: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-06) **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)**
9. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG. Comparative assessment of parameters of carbohydrate metabolism, oxidative and nitrosative stress in the somatosensory cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia-reperfusion and on the background of its correction. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(3), 389–394. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-04) **(Фахове видання, кат. Б.)**
10. Konovalov S. Correlation peculiarities between morphometric and flow cytometric indexes in the rat hippocampus and somatosensory cortex afterward cerebral ischemia-reperfusion and its correction. *Bull Med Biol Res* 2024;8–15.

Available from: <https://doi.org/10.63341/bmbr/4.2024.08> (Фахове видання, кат. Б.)

- 11.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskiy M, Gadzhula N, Deryabina O, Kordium V. Comparative effects of mesenchymal stromal cells of various origins and sources on biochemical parameters in the hippocampus of rats during cerebral ischemia-reperfusion. *Cell and Organ Transplantology*. 2024;12(2), 118–125 (e2024122169). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i2.169> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, кuartиль Q4.)
- 12.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyy MV, Gusakova IV. Correlations between biochemical indicators determined in the somatosensory cortex and hippocampus and morphological indicators, functional state of the central nervous system and neurological deficit in rats. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(4), 590–604. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-04) (Фахове видання, кат. Б.)
- 13.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyy M, Gusakova I, Tochilovskiy A, Deryabina O. Correlation between morphological, biochemical and functional indicators in acute ischemia reperfusion rat brain. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics*. 2025;10(1), 53–60. Available from: <https://doi.org/10.15406/jsrt.2025.10.00183>
- 14.Konovalov S, Yoltukhivskyy M, Gadzhula N. Effect of mesenchymal stromal cell transplantation on nitric oxide metabolism in rat cortex during ischemia-reperfusion. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2025;78–84. Available from: <https://doi.org/10.63341/ijmmr/1.2025.78> Фахове видання
- 15.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivsky M, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskiy A, Kordium V. Effect of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation in rat hippocampal neuronal nuclei after ischemia-reperfusion. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(1), 54–64.

Available from: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.315490> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q3.)

- 16.Konovalov SV, Konovalova NV, Gusakova IV Protective effect of citicoline in acute reversible cerebral ischemia in rats. *Bukovinian Medical Herald*. 2025;29(2 (114)), 16–21. Available from: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.3> (Фахове видання, кат. Б).
- 17.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, Kordium VA. Mesenchymal stromal cells from umbilical Wharton's jelly provide cerebroprotection in acute ischemic stroke: Evidence from a rat study. *Neurophysiology*.2025 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09952-2> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)
- 18.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Husakova IV, Deryabina OG, Tochilovskyi AA, Kordium VA. Morphological changes in the somatosensory cortex of a rat brain after acute ischemia-reperfusion modelling followed by administration of mesenchymal stem cells of various origins, rat embryonic fibroblasts and Wharton's jelly MSCs lysate. *Biopolymers and Cell*. 2025;41(2), 110. Available from: <https://doi.org/10.7124/bc.000b17> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)
- 19.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, Kordium VA. Transplantation of mesenchymal stromal cells in experimental acute reversible cerebral ischemia (comparative analysis). *Biotechnologia Acta*. 2025;18(4), 36–45. Available from: <https://doi.org/10.15407/biotech18.04.036> (Фахове видання, кат. Б).
- 20.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV. Study and treatment of brain ischemic-reperfusion injury. *Fiziolohichnyi Zhurnal*. 2025; 71(4), 104-116. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.104>. (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)
- 21.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Cherepakha O. Cerebroprotective potential of transplantation of rat embryonic fibroblasts in the

treatment of experimental acute ischemic stroke. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2026; 14(1), 79-88. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/1035> (Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)

II. наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації

22. Мороз ВМ, Коновалов СВ, Ходаківський ОА, Черешнюк ІЛ, Коновалова НВ. Патогенетична доцільність використання трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні ішемічного інсульту. Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини / *Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 7-8 листопада 2019 року*. – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2019 – С. 148-150. ISBN 978-966-949-188-6 Усна доповідь та публікація тез.
23. Deryabina O, Moroz V, Konovalov S, Toporova O, Shuvalova N, Tochylovski A, Kordium V. Therapeutic efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of experimental ischemic stroke in rats. 15 - 19 November 2021 in the MECC in Maastricht, The Netherlands. №1814. *Tissue Engineering Part A: Research Advances*. 2022;28(1_suppl):P. 510. <https://dspace.vnmdu.edu.ua/123456789/11676> Індиксація в WoS. Усна доповідь та публікація тез
24. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Tochylovski A, Kordium V. Comparison of cerebroprotective action of mesenchymal stromal cells of different origin and lysate from human Wharton jelly MSC in post-perfusion lesion of the sensorimotor cortex of rats. Program and Abstracts. *Tissue Engineering Part A*, 29(11-12), 1347-1348. <https://dspace.vnmdu.edu.ua/123456789/11677> Індиксація в WoS. Стендова доповідь та публікація тез.
25. Коновалов СВ, Мороз ВМ, Дерябіна ОГ, Шувалова НС. Вплив МСК різного походження на летальність та неврологічні показники у щурів при гострій ішемії – реперфузії / *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біотехнологія та її роль в забезпеченні здоров'я людей та*

- тварин» : Зб. наук. пр. /Редкол.: Головка А.М. (голова) та ін. – Ніжин : ПП Лисенко М.М., 2023. – С. 128-129. ISBN 978-617-640-599-3 доповідь та публікація тез.*
- 26.Deryabina O, Toporova O, Konovalov S, Moroz V, Tochilovski A, Krokhina T, Kordium V. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of rat brain by transplantation of mesenchymal stromal/stem cells of different origin // *Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України «Український кардіологічний журнал»* /Редкол.: О.М. Пархоменко(голова) та ін. – Київ. 2024. 31(1) - С.24-25. ISSN 2664-4479 доповідь та публікація тез.
- 27.Стельмашук АО, Коновалов СВ. Вплив трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження на показники летальності та динаміку неврологічного дефіциту при експериментальній ішемії-реперфузії головного мозку в щурів // *Матеріали IX Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія-охороні здоров'я України»* - Івано-Франківськ. 2024 С.191-193 DOI:10.21802/ifnmu.2024.3704352 Публікація тез.
- 28.Коновалов СВ, Мороз ВМ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Кордюм ВА, Дерябіна ОГ. Обґрунтування використання трансплантації мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронауки та наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології*, 19-21 листопада 2024 р. – Київ– С. 49-50 DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001> Усна доповідь та публікація тез.
- 29.Коновалов СВ, Дерябіна ОГ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Гусакова ІВ, Шувалова НС, Топорова ОК, Кордюм ВА. Порівняння ефектів трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Abstract Book of the Congress on Advanced Regenerative Technologies, Kyiv,*

November 27-28, 2025. *Cell Organ Transpl.* 2025; 13(2 Suppl.):e2025132-A#### P. 51-52. <https://doi.org/10.22494/cot.v13-2.suppl> Індексція в Scopus
Усна доповідь та публікація тез.

III. наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

30. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Konovalova N, Toporova O, Tochilovskyi A, Kordium V. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of the rat brain by intravenous administration of mesenchymal stromal cells of different origin. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access.* 2023;9(1), 60–65. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00142>
31. Мороз, В. М., Коновалов, С. В., Ходаківський, О. А., Черешнюк, І. Л., Дерябіна, О. Г., Шувалова, Н. С., Кордюм, В. А., Точиловський, А. А. (2021). Патент України на винахід №123557, МПК:А61К 35/28, А61К 35/48, С12Н 5/077, А61Р 25/00. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
32. Мороз В. М.; Коновалов С. В.; Йолтухівський М. В.; Черешнюк І. Л., Дерябіна О. Г.; Шувалова Н. С.; Кордюм В. А.; Точиловський А. А. Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин різного походження. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 11) Київ, 2025 Реєстр № 68/11/25 https://www.testcentr.org.ua/docs/NMF/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%96%D0%BA_11_2025.pdf

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	30
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	43
1.1. Патогенетичні механізми ушкодження нервової тканини при ішемії-реперфузії головного мозку	44
1.2. Гіпокамп при ішемічно-реперфузійному пошкодженні головного мозку	50
1.3. Місце нейропротекторів у сучасній фармакотерапії церебральної ішемії.	53
1.4. Клітинна терапія ішемії головного мозку, перспективи впровадження.	59
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	72
2.1. Загальна характеристика стовбурових клітин різного походження	72
2.2. Методика отримання досліджуваних стовбурових клітин та лізату мезенхімальних стромальних клітин	73
2.2.1. Виділення мезенхімальних стромальних клітин з Вартонових драглів пуповини людини	74
2.2.2. Виділення мезенхімальних стромальних клітин з жирової тканини людини	75
2.2.3. Виділення мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини щурів	76
2.2.4. Виділення ембріональних фібробластів щурів	77
2.2.5. Отримання лізату мезенхімальних стромальних клітин	77
2.3. Експериментальні тварини	77
2.3.1. Характеристика тестової системи	77

2.3.2. Обґрунтування вибору тестової системи	78
2.3.3. Правила та вимоги щодо утримання тварин	78
2.3.4. Акліматизація та рандомізація	79
2.4. Характеристика експериментальної моделі патологічного стану	80
2.5. Характеристика схем уведення досліджуваних стовбурових клітин, лізату мезенхімальних стромальних клітин та референс-препарату	82
2.6. Характеристика методик дослідження	84
2.7. Статистична обробка результатів дослідження	90
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ, ЛІЗАТУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ТА ЦИТИКОЛІНУ	92
3.1. Вплив досліджуваних стовбурових клітин та речовин на виживаність щурів при змодельованій ішемії-реперфузії головного мозку	92
3.2. Дослідження неврологічного дефіциту в щурів із змодельованою ІР головного мозку та на тлі корекції.	95
3.3. Вплив стовбурових клітин різного генезу, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну на поведінкові реакції щурів за умов експериментальної ішемії-реперфузії головного мозку.	97
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЛІЗАТУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ТА ЦИТИКОЛІНУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРИ ТА ГІПОКАМПИ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ	104

4.1. Оцінка впливу стовбурових клітин різного генезу на морфологічні показники соматосенсорної кори головного мозку щурів за умов гострої ішемії-реперфузії	104
4.2. Вплив стовбурових клітин різного походження на морфологічні показники в гіпокампі щурів із гострою церебральною ішемією-реперфузією	119
4.3. Вплив стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин і цитиколіну на фрагментацію ДНК ядер нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа за ішемії-реперфузії головного мозку в щурів.	141
4.4. Особливості кореляційного зв'язку між кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі та гіпокампі з показниками проточної цитометрії в щурів із модельованою ішемією-реперфузією головного мозку й на тлі корекції.	151
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ Й НА ТЛІ КЛІТИННОЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ.	158
5.1. Дослідження впливу стовбурових клітин різного генезу, лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну на показники вуглеводного та енергетичного метаболізму в соматосенсорній корі головного мозку щурів за умов ішемійно-реперфузійного ушкодження.	158
5.2. Оцінка оксидантно-антиоксидантного балансу в соматосенсорній корі щурів із церебральною ішемією-реперфузією за умов трансплантації стовбурових клітин різного походження, застосування лізату мезенхімальних	165

стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну.	
5.3. Оцінка впливу трансплантації стовбурових клітин різного генезу, застосування лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну на обмін монооксиду азоту в соматосенсорній корі щурів за умов церебральної ішемії-реперфузії.	171
5.4. Вплив стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну на показники вуглеводного обміну, оксидативного та нітрозативного стресу в гіпокампі щурів за умов ІР головного мозку.	174
5.5. Порівняння показників вуглеводного обміну, оксидативного та нітрозативного стресу в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку і на тлі її корекції.	180
РОЗДІЛ 6. ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН У СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРИ ТА ГІПОКАМПИ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ Й НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ.	188
РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ В СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРИ ТА ГІПОКАМПИ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА МОРФОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ, НЕВРОЛОГІЧНИМ ДЕФІЦИТОМ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ Й НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ.	204

7.1. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в псевдооперованих тварин.	204
7.2. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією.	212
7.3. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з внутрішньовенною трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини.	220
7.4. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією з внутрішньовенною трансплантацією ембріональних фібробластів щура.	227
7.5. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин із жирової тканини людини.	234
7.6. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини щура.	241

7.7. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини.	247
7.8. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату цитиколіну.	254
7.9. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в псевдооперованих тварин.	260
7.10. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією.	264
7.11. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини.	269
7.12. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі корекції з використанням в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура.	274

7.13. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з адипозної тканини людини.	278
7.14. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції шляхом трансплантації отриманих із жирової тканини щура мезенхімальних стромальних клітин.	282
7.15. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини.	287
7.16. Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату цитиколіну.	291
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	307
ВИСНОВКИ	352
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	358
ДОДАТКИ	
Додаток 1. Список опублікованих праць за темою дисертації	407
Додаток 2. Відомості про апробацію результатів дисертації	416

Додаток 3. Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації	419
Додаток 4. Акти впровадження	421
Додаток 5. Договір про наукове співробітництво між інститутом молекулярної біології і генетики (ІМБГ) НАН України та Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова від 22.09.2017.	429

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	— аденозиндифосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФК	— активні форми кисню
ВСА	— внутрішні сонні артерії
ГЕБ	— гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	— гостре порушення мозкового кровообігу
ДНК	— дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕТЕ	— ендоваскулярна тромбектомія
ЕФЩ	— ембріональні фібробласти щура
ІР	— ішемія-реперфузія
ІР ВСА	— ішемія реперфузія шляхом білатерального накладання лігатур на внутрішні сонні артерії
КГБ	— карбонільні групи білків
МА	— малоновий альдегід
МСаО	— оклюзія середньої мозкової артерії
МСК	— мезенхімальні стромальні клітини
НАДФН	— нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат Н
ОМБ	— окисна модифікація білків
ПОЛ	— перекисне окислення ліпідів
СДГ	— сукцинатдегідрогеназа
СОД	— супероксиддисмутаза
ЦНС	— центральна нервова система
ADMSCs	— adipose-derived mesenchymal stem cells, мезенхімальні стромальні клітини, отримані з жирової тканини
AMSCs	— amniotic mesenchymal stem cells мезенхімальні стромальні клітини, отримані з амніотичної мембрани плаценти людини

BM-MNCs	– bone marrow mononuclear cells, мононуклеарні клітини кісткового мозку
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксид азоту
EPCs	– endothelial progenitor cells, ендотеліальні клітини-попередники
GFAP	– glial fibrillary acidic protein, гліальний фібрилярний кислий білок
hADMSCs	– human adipose-derived mesenchymal stem cells, мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини людини
hAECs	– human amniotic epithelial cells, епітеліальні клітини амніону людини
hBMEPCs	– human bone marrow endothelial progenitor cell, ендотеліальні клітини-попередники кісткового мозку
hWJ-MSCs	– human Wharton's jelly mesenchymal stem cells, мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини
IL	– interleukin, інтерлейкін
iNOS	– індукована синтаза оксид азоту
iPSCs	– induced pluripotent stem cells, індуковані плюрипотентні стовбурові клітини
l from hWJ-MSCs	– lysate from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells, лізат з мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини
NMDA	– N-метил-D-аспартат
nNOS	– нейрональна синтаза оксид азоту
NOS	– синтаза оксид азоту
NSCs	– neural stem cells, нервові стовбурові клітини

rADMSCs	– rats adipose-derived mesenchymal stem cells, мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини щура
RIP1	– receptor interacting protein 1, рецепторно-взаємодіюча протеїнкіназа 1
TNF	– tumor necrosis factor, фактор некрозу пухлин
tPA	– plasminogen activator, tissue type, тканинний активатор плазміногену

ВСТУП

Актуальність теми. Одним із найважчих захворювань серед серцево-судинної патології залишається порушення мозкового кровообігу. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), що супроводжується інфарктом головного мозку – це глобальна епідемія та друга причина смертності населення у світі та в Україні [118, 121]. Через високу захворюваність, яка коливається від 100 до майже 300/100 000 осіб на рік, інсульт створює важкий тягар для систем охорони здоров'я в усьому світі. Так, інсульт є основною причиною тривалої інвалідності та п'ятою за величиною причиною смерті в Сполучених Штатах Америки (США). На ішемічний інсульт припадає близько 87 % випадків від загальної кількості інсультів у США. [33]. Щороку в Україні трапляється близько 150 тис. інсультів, і понад 100 тис. людей помирають від інсульту та інших порушень мозкового кровотоку. Більшість людей, які вижили після інсульту, протягом усього життя страждають від його фізичних, когнітивних, психічних і соціально-економічних наслідків, що зумовлює величезний тягар цієї хвороби для сімей, громад та держави [120, 249]. Третина таких хворих – це особи працездатного віку, близько 60 % пацієнтів молодші 70 років, до 50 % матимуть інвалідність, і лише кожен десятий повністю повернеться до повноцінного життя [88, 118]. Зважаючи на тенденцію до старіння населення світу, лінійний зв'язок між частотою інсульту та віком [149], а також збільшення кількості людей із відомими судинними факторами ризику, такими як ожиріння [229] та цукровий діабет [99], кількість пацієнтів, які будуть жити з наслідками інсульту, ймовірно, зросте. Тому допомога при ГПМК є пріоритетним напрямом у Програмі медичних гарантій з фінансуванням за підвищеним тарифом [119].

У лікуванні ішемічного інсульту важливо якомога швидше відновити перфузію ішемізованої ділянки. Це можливо зробити в умовах вузького часового вікна після ішемічного інсульту шляхом введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (tPA) або тромбектомії [201]. Але відновлення перфузії

ішемізованої тканини сприяє поглибленню порушень обміну речовин у головному мозку, що призводить до формування реперфузійних пошкоджень [201]. Зменшення інтенсивності ішемічного каскаду через захист нейронів пенумбри є перспективним напрямком нейропротекторної терапії [334, 306].

Серед фармакологічних засобів, що широко використовують у вторинній нейропротекції було обрано саме цитиколін через спроможність препарату підсилювати нейрорегенеративні процеси в експерименті на щурах та покращувати когнітивно-мнестичні функції у хворих з церебральною ішемією [42, 79, 261]. Проте застосування вище зазначених фармакологічних засобів у базових схемах лікування ішемії головного мозку піддається дискусії як через не завжди достатню їх ефективність, так і наявність побічних ефектів, що обмежує широке застосування цих препаратів у клініці [65, 73].

Отже, на основі аналізу даних літератури було встановлено, що одним із головних напрямів сучасного лікування церебральної ішемії є розробка та пошук нових підходів до церебропротекції. На нашу думку, перспективним напрямом у терапії гострої ішемії головного мозку може бути створення з подальшим використанням на основі мезенхімальних стромальних клітин (МСК) ін'єкційних препаратів з поліфункціональними ефектами. Обнадійливі результати щодо ендогенних механізмів нейровідновлення у відповідь на ішемічне пошкодження структур головного мозку продемонструвала клітинна терапія з використанням МСК [60, 81, 191].

Важливо, що деякі питання клітинної терапії ще не повністю вивчені, наприклад, її оптимальні параметри, включаючи вибір типу клітин, дози клітин і шляхи введення; тому необхідний більш тісний зв'язок між фундаментальними та клінічними дослідженнями. Також досі відсутні дані щодо порівняльної ефективності МСК різного походження на здатність нейронів та судин до відновлення. Різноманітні стовбурові клітини були протестовані на тваринних моделях ішемічного інсульту [77, 288]. В останніх роботах з цієї проблеми вивчали дію МСК з одного конкретного джерела, тоді як ми провели порівняння дії як ксеногенних, так й алогенних клітин з двох джерел.

Отже, урахуванням широкого спектра цитопротекторних властивостей МСК, є всі підстави сподіватись на можливе виявлення серед них культури стовбурових клітин із більшою захисною дією на головний мозок в умовах ішемічного ураження, придатну для створення нового лікарського засобу з церебропротекторною дією.

Виходячи з вищенаведеного, актуальним завданням є доклінічне дослідження ефективності та механізмів цитопротекторної дії найбільш перспективних класів МСК з метою знайти культуру з найкращими нейропротекторними властивостями в умовах модельного ГПМК, зокрема їхнього впливу на виживаність, кровопостачання головного мозку, метаболізм, у тому числі енергетичний, стан ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, процеси апоптозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за ініціативною темою: «Патогенетичне обґрунтування доцільності використання стовбурових клітин різного походження при терапії гострої ішемії головного мозку (експериментальне дослідження)» державний реєстраційний номер 0120U101861 та темою кафедри нормальної фізіології: «Встановити критерії прогностичної оцінки когнітивних функцій за параметрами ходьби людини, в експерименті встановити особливості впливу трансплантованих мезенхімальних стромальних клітин на структури мозку при гострій ішемії-реперфузії, дати гістохімічну характеристику та з'ясувати особливості активації нейронів гіпоталамуса під час алкогольної інтоксикації» державний реєстраційний номер 0125U002516. Автор є відповідальним виконавцем обох НДР. Тему дисертації затверджено Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 04.10.2024 року).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – встановити в умовах експериментальної ішемії-реперфузії головного мозку щурів залежність

церебропротекторних ефектів від трансплантації стовбурових клітин різного цитологічного походження та оцінити вплив на структури головного мозку з обґрунтуванням доцільності створення нового лікарського засобу.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. За динамікою показника летальності щурів із гострою неповною ішемією головного мозку провести первинний скринінг наявності та величини церебропротекторної активності МСК різного походження, ембріональних фібробластів щурів (ЕФЩ) та лізату МСК Вартонових драглів (l from WJ-MSCs).
2. Оцінити та порівняти неврологічний статус у щурів в умовах модельної ішемії-реперфузії головного мозку шляхом перев'язки внутрішніх сонних артерій (IP BCA) і при терапії МСК різного цитологічного походження, ЕФЩ та l from WJ-MSCs.
3. Оцінити вплив терапії МСК, ЕФЩ та l from WJ-MSCs гострої неповної ішемії головного мозку на функціональні показники ЦНС (поведінкові реакції з використанням тесту «відкрите поле»).
4. З'ясувати вплив трансплантації МСК різного цитологічного походження, ЕФЩ та l from WJ-MSCs на гістоструктуру та процеси нейродеструкції при змодельованій гострій церебральній ішемії за морфологічними змінами в гіпокампі та соматосенсорній корі головного мозку в щурів.
5. Оцінити вплив МСК, ЕФЩ та l from WJ-MSCs на інтенсивність апоптозу нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа за критеріями фрагментації ядерної ДНК.
6. З'ясувати біохімічні та клітинні механізми церебропротекторної дії МСК різного цитологічного походження, ЕФЩ та l from WJ-MSCs за критеріями впливу на енергетичний метаболізм, оксидантно-антиоксидантний та кислотно-лужний баланс, ендотеліальну дисфункцію.
7. Визначити вплив МСК різного походження, ЕФЩ та l from WJ-MSCs на процеси проліферації клітин в зоні соматосенсорної кори та гіпокампа; на розвиток гліозу в зоні пошкодження мозкової тканини; процеси життєздатності

нейронів у суміжній з пошкодженням ділянці; на активацію ангіогенезу в тканині мозку.

8. Проаналізувати взаємозв'язок біохімічних процесів у соматосенсорній корі та гіпокампі щурів із морфо-функціональними змінами в головному мозку при ІР і на тлі терапевтичної корекції шляхом трансплантації МСК різного походження, ЕФЩ та І from WJ-MSCs.

9. Проаналізувати нові аспекти механізмів захисного впливу МСК, ЕФЩ та І from WJ-MSCs на головний мозок, а також експериментально обґрунтувати доцільність створення на основі найбільш ефективного класу стовбурових клітин промислового зразка нового лікувального засобу з церебропротекторною активністю.

Об'єкт дослідження: механізми впливу стовбурових клітин різного походження на структури головного мозку після гострої ішемії.

Предмет дослідження: особливості динаміки летальності, неврологічного дефіциту, поведінкових реакцій, біохімічних показників, гістоструктури та процесів нейродеструкції при експериментальній гострій неповній глобальній ішемії головного мозку й терапевтичній трансплантації стовбурових клітин різного цитологічного походження.

Методи дослідження. Для виконання поставлених у дослідженні мети та завдань використовували патофізіологічні, фармакологічні, біохімічні, морфологічні, імунологічні, статистичні методи дослідження. А саме:

- оцінювали вплив МСК різного походження, ЕФЩ та І from WJ-MSCs на летальність у щурів при гострій ішемії-реперфузії (ІР) головного мозку;
- оцінювали динаміку неврологічного статусу із встановленням неврологічного дефіциту за шкалою Stroke-index McGraw;
- використовували функціональні методи дослідження (поведінкові реакції з використанням тесту «відкрите поле» за допомогою програмного забезпечення EthoWatcher® (is registered in the Brazilian National Intellectual Property Institute (INPI) on the protocol number 09285-3, electronic journal No. 1982, Бразилія);

- проводили біохімічні дослідження енергетичного гомеостазу та кислотно-лужної рівноваги (активність НАДФН-оксидази, вміст глюкози, лактату, пірувату, співвідношення лактат / піруват); білкового обміну (вміст білка); оксидантно-антиоксидантного балансу (активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), рівня малонового альдегіду (МА), карбонільних груп білків (КГБ), активності супероксиддисмутази (СОД); ендотеліальну дисфункцію (сумарна активність NO-синтази (NOS);
- проводили цитологічні дослідження: метод протокової цитометрії (використано багатофункціональний науково-дослідний проточний цитометр «Partec PAS» (Partec, Німеччина)) з визначенням інтенсивності апоптозу нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа за критеріями фрагментації ядерної ДНК; метод світлової мікроскопії та морфометрії;
- проводили імунологічні дослідження: імуногістохімічний аналіз для вивчення процесу проліферації клітин у соматосенсорній корі й гіпокампі; розвитку гліозу у вогнищі пошкодження мозкової тканини; життєздатності нейронів у суміжній з пошкодженням ділянці; активації ангіогенезу в тканині мозку;
- статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення MS Excel 2010 (Microsoft, США) та Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Наукова новизна отриманих результатів. У даній роботі поглиблено досліджено патогенетичні механізми церебропротекторних впливів стовбурових клітин при гострій ішемії головного мозку. З'ясовано залежність нейропротекції від цитологічного походження клітин та здійснено комплексну поглиблену оцінку впливу різних типів стовбурових клітин на морфофункціональний стан різних церебральних структур.

Уперше доведено, що за величиною церебропротекторної дії МСК Вартонових драглів пуповини людини (hWJ-MSCs) в умовах гострої церебральної ішемії-реперфузії зіставляються з референс-препаратом цитиколін, а за низкою показників переважають його.

Уперше в умовах експериментальної моделі неповної глобальної ішемії головного мозку на підставі аналізу виживаності тварин встановлено церебропротекторний потенціал стовбурових клітин різного походження та l from WJ-MSCs. Показано, що найбільш виражену нейропротекторну дію забезпечують hWJ-MSCs, а також визначено оптимальну дозу їх внутрішньовенного введення, яка становить 10^6 клітин на тварину. Так на 12 год спостереження (критичний період у розвитку експериментального гострого порушення мозкового кровообігу) смертність склала лише 10 % проти 45 % у тварин із контрольною патологією ($p < 0,05$). Встановлено, що за впливом на показники летальності зазначені клітини перевершують цитиколін, застосований у дозі 250 мг/кг внутрішньовенно.

Уперше доведено, що серед досліджуваних типів стовбурових клітин та порівняно з цитиколіном найбільш ефективним засобом корекції неврологічного дефіциту є hWJ-MSCs, середній бал за шкалою Stroke-index McGraw дорівнював на 7-му добу 7,14 та 9,21 бала, а на 14-ту добу – 4,86 та 6,14 бала ($p < 0,05$). Водночас найвираженіший позитивний вплив на поведінкові порушення продемонстрував цитиколін, тоді як терапевтична ефективність трансплантації hWJ-MSCs за цим показником була дещо меншою.

Уперше встановлено, що терапевтичне застосування стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs та цитиколіну супроводжується значним нейропротекторним впливом на структурні зміни в соматосенсорній корі та полі CA1 гіпокампа, індуковані ішемічним ушкодженням.

Уперше експериментально підтверджено наявність виражених антиапоптичних властивостей стовбурових клітин різного походження та l from WJ-MSCs щодо нейронів соматосенсорної кори щурів порівняно з контрольною групою, так через 7 діб після моделювання церебральної 20-хвилинної ІР інтенсивність фрагментації ДНК в ядрах нейронів вірогідно зменшилась від 1,8 до 2,6 разів ($p < 0,05$). Разом із тим найбільш значне зниження рівня фрагментації ДНК нейронів гіпокампа відзначено після застосування ЕФЦ на 79,1 % ($p < 0,05$), МСК жирової тканини людини (hADMSCs) на 60,2 % ($p < 0,05$) та

l from WJ-MSCs– 48,9 % ($p < 0,05$).

Уперше здійснено комплексну оцінку патобіохімічних механізмів антиішемічної нейропротекторної дії стовбурових клітин різного цитологічного походження в соматосенсорній корі та гіпокампі. Отримані результати засвідчили їхню здатність послаблювати ключові ланки ішемічного каскаду, зокрема енергетичний дефіцит, лактат-ацидоз, оксидативний і нітрозативний стрес. Проведений порівняльний аналіз показав, що найбільш виражений нормалізувальний вплив на постішемічні біохімічні порушення в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів чинить внутрішньовенна трансплантація hWJ-MSCs.

Уперше встановлено, що за ефективністю ЕФЩ дещо поступалися цитиколіну та hWJ-MSCs, що свідчить про більш високу церебропротекторну активність ксенотрансплантації.

Продемонстровані церебропротекторні властивості трансплантації hWJ-MSCs можуть свідчити про перспективу їх використання у клітинній терапії гострої ішемії головного мозку.

Наукову новизну підтверджено патентом України на винахід №123557: «Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку з використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження» (21.04.2021, бюл. № 17/2021), Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA), Товариство з обмеженою відповідальністю "BIOTEXCOM" (UA) (чинний). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/> і результати введено до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 11) Київ, 2025 Реєстр № 68/11/25 https://www.testcentr.org.ua/docs/NMF/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%96%D0%BA_11_2025.pdf

Практичне значення отриманих результатів. Отримані під час досліджень дані будуть використані для пошуку нових шляхів лікування ішемічного ураження головного мозку. Отримані результати експериментально

обґрунтують доцільність клінічних випробувань ін'єкційного препарату на основі hWJ-MSCs за новим призначенням, а саме як цитопротектора у хворих на ішемічний інсульт.

Отримані результати можуть бути використані в навчальному процесі кафедр патофізіології, неврології, фармакології медичних та біологічних закладів вищої освіти при викладанні фізіології та патології ЦНС.

Впровадження результатів дослідження в практику може забезпечити соціальний (зменшення смертності населення від гострої ішемії головного мозку, покращення якості життя неврологічних хворих, зниження показників первинної інвалідності), медичний (експериментальне вивчення змін, які відбуваються в зоні ішемічної напівтіні та вплив на неї внутрішньовенно трансплантованих стовбурових клітин різного походження, що стане основою при розробці методів клітинної терапії) та економічний (у перспективі пов'язаний з покращенням якості підготовки лікарів, скороченням часу та підвищенням ефективності лікування неврологічних хворих) ефекти.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність наукових підрозділів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Інституту генетичної та регенераторної медицини ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М. Д. Стражеска НАМН України”, ДУ “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України. Результати проведеного дослідження впроваджено в навчальну та наукову роботи кафедри патологічної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), що підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто обрав й обґрунтував ідею та тематику дисертаційної роботи, провів патентно-інформаційний пошук, визначив мету й основні завдання роботи, обрав методи дослідження. Автор самостійно розроблено дизайн досліджень, сформовано групи піддослідних тварин, організовано й виконано основну частину експериментів, біохімічних та

морфологічних досліджень. Ряд експериментальних досліджень проведено у співавторстві, що відображено в опублікованих роботах із зазначенням особистого внеску автора у виконання експериментів, обробку результатів та підготовку наукових публікацій. Визначення фрагментації ДНК проведено на базі науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М. І. Пирогова за допомогою к. мед. н. І. Л. Черешнюка. Біохімічні дослідження виконано за консультативної допомоги завідувача науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії та кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова проф. А. В. Мельника. Імуногістологічне дослідження виконано на базі навчально-наукової клініко-діагностичної (патоморфологічної) лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Стовбурові клітини та лізат мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини (1 from hWJ-MSCs) були отримані на базі Інституту молекулярної біології і генетики (ІМБГ) НАН України. Передача біологічного матеріалу здійснювалася відповідно до Договору про наукове співробітництво між ІМБГ НАН України та ВНМУ ім. М. І. Пирогова від 22.09.2017 року.

Автор дисертації самостійно виконав математичну обробку й статистичний аналіз результатів, провів наукову інтерпретацію та узагальнення результатів, а також сформулював висновки й підготував публікації до друку.

У результаті проведеної наукової роботи автором встановлено основні положення, що характеризують наукову новизну дисертації, та обґрунтовано її вагоме теоретичне і практичне значення для сучасної фундаментальної науки та клінічної практики.

Дисертант висловлює глибоку вдячність академіку НАМН України, доктору медичних наук, професору Морозу Василю Максимовичу за наукове керівництво, конструктивні рекомендації та всебічну підтримку, що стали важливим підґрунтям для проведення й завершення дослідження.

Апробація результатів дисертації відбулася на X Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини»

(м. Вінниця, 7-8 листопада 2019 року); 6th World Congress of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS 2021) (15 - 19 November 2021 in the MECC in Maastricht, The Netherlands); Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) European Chapter Conference 2022 (Krakow, Poland from 28th June to 1st July 2022); Міжнародній науково-практичній конференції «Біотехнологія та її роль в забезпеченні здоров'я людей та тварин» (м. Київ, 5-6 грудня 2023 року); XXV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 24-27 вересня 2024 року); Науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: проблеми, пріоритети та перспективи розвитку медичних технологій в 21 столітті» (м. Харків, 17 квітня 2024 року); IX Національний Конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України» (м. Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 року); Міжнародній конференції з нейронаук та Наукових читаннях, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології (м. Київ, 19-21 листопада 2024 року, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Національної академії наук України), Congress on Advanced Regenerative Technologies (м. Київ, 27-28 листопада 2025 року, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України»).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 21 статтю у вітчизняних та зарубіжних фахових виданнях. Із них 12 статей опубліковано в наукових журналах, що індексуються в наукометричних базах Web of Science та/або Scopus, у тому числі 1 стаття — у виданні, віднесеному до квартилю Q3, та 11 статей — у виданнях квартилю Q4 згідно з показниками Scimago Journal & Country Rank. Сім публікацій надруковано у виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України, ще 2 – у закордонних рецензованих наукових виданнях.

Апробацію основних положень і результатів дисертаційної роботи здійснено шляхом оприлюднення у 8 наукових працях доповідей у матеріалах Вітчизняних і Міжнародних з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-

практичних конференцій, а також представлено у формі стендових та усних доповідей.

За результатами дисертаційного дослідження отримано 1 чинний патент України на винахід та оформлено 1 нововведення.

Відомості про публікацію, апробацію результатів дисертації та особистий внесок здобувача наведені в додатках до дисертації.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційне дослідження структуровано у вигляді вступу, восьми розділів, узагальнення отриманих результатів, висновків та переліку використаних джерел. У першому розділі здійснено систематизацію та критичне осмислення сучасних літературних даних щодо механізмів церебропротекторної дії стовбурових клітин різного генезу за умов ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку. Особливу увагу приділено аналізу біологічних властивостей і терапевтичного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини, мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини та щура, ембріональних фібробластів щура, а також лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів.

У розділі висвітлено сучасний стан проблеми клітинної терапії церебральної ішемії та проаналізовано основні експериментальні й клінічні підходи до використання стовбурових клітин для корекції ішемічних ушкоджень центральної нервової системи. Для проведення літературного пошуку та відбору релевантних публікацій використано міжнародні наукометричні бази даних PubMed і Scopus. У ході роботи опрацьовано понад 500 наукових джерел, значну частину яких включено до бібліографічного списку дисертації.

У другому розділі наведено опис методів виділення та культивування стовбурових клітин різного походження, спосіб їх трансплантації, методів оцінки неврологічного статусу, функціональних методів дослідження з використанням тесту «відкрите поле» та морфологічного, біохімічного, імуногістохімічного досліджень.

У третьому–сьомому розділах представлено результати експериментальних досліджень, присвячених вивченню характеристик і церебропротекторного потенціалу досліджуваних стовбурових клітин, l from WJ-MSCs та референс-препарату цитиколіну, з подальшим їх порівняльним аналізом з метою виявлення серед досліджуваних стовбурових клітин найбільш ефективного класу із вираженими церебропротекторними властивостями з наведенням числових даних та ілюстративного матеріалу.

Восьмий розділ присвячено інтегральній оцінці та науковому осмисленню отриманих експериментальних даних. Результати дослідження проаналізовано в контексті сучасних літературних відомостей, що дало змогу визначити їх теоретичне й практичне значення, на підставі чого сформульовано підсумкові висновки.

Загальний обсяг дисертації становить 431 сторінок, з них основного тексту – 329 сторінок. Дисертаційна робота ілюстрована 78 рисунками та 34 таблицями. Список використаних літературних джерел налічує 344 найменувань і оформлений відповідно до правил цитування в галузі медицини за стилем Vancouver згідно з додатком 3 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенетичні механізми ушкодження нервової тканини при ішемії-реперфузії головного мозку

Гострий мозковий інсульт – це захворювання, яке належить до невідкладних станів. Серед гострих інсультів кількість ішемічних уражень значно переважає кількість геморагічних і становить 65 – 87 %, геморагічні (включаючи внутрішньомозкові гематоми та субарахноїдальні крововиливи) – 10 – 20 % [178]. Особливістю перебігу цього патологічного стану є швидкий і часто незворотній розвиток патофізіологічних та біохімічних процесів, які нерідко завершуються загибеллю окремих нейронів та цілих зон головного мозку. До таких процесів належать [82, 144]:

- зменшення мозкового кровопостачання;
- зменшення синтезу макроергічних сполук, тобто аденозинтрифосфату (АТФ);
- дисфункція активного транспорту іонів;
- активація глутаматного каскаду як наслідок надлишкового виділення глутамату з пресинаптичних закінчень нейронів, що зазнали ішемічного ураження, в міжклітинний простір;
- вивільнення іонів кальцію з клітинного депо;
- накопичення арахідонової кислоти та активація деяких ферментів – ксантиноксидази, фосфоліпази, протеази калпаїну;
- утворення великої кількості активних форм кисню та накопичення вільнорадикальних сполук, що формують оксидативний стрес;
- нейрозапалення з подальшою генетично запрограмованною загибеллю нейронів.

Застосування новітніх методів діагностики ГПМК із можливістю нейровізуалізації, сприяло вивченню церебральної ішемії на молекулярному рівні, що дозволило розробити сучасні концепції патогенезу ішемічного інсульту [128, 250]. Провідною з них є концепція ішемічного порогового кровотоку [212], яка полягає в розвитку критично низького рівня мозкового кровотоку й недостатнього надходження кисню, що веде до ішемії нервової тканини [71, 131]. Має значення також утруднення венозного відтоку [82]. Через зниження мозкового кровообігу гіпоксія головного мозку починається з формування гострого нейронального енергодефіциту з подальшою активацією реакцій «ішемічного каскаду», що викликає необоротне пошкодження нервової тканини [51]. Науковці виділяють певну послідовність у виникненні метаболічних порушень у відповідь на розвиток гострої ішемії головного мозку: перші прояви з'являються при зниженні рівня мозкового кровообігу нижче 55 мл/100 г за 1 хв та проявляються гальмуванням синтезу білка [192]. Зниження рівня мозкового кровообігу нижче 35 мл/100 г за 1 хв сприяє активації процесів анаеробного гліколізу. Ще більш значне зниження перфузії головного мозку, нижче ніж 20 мл/100 г за 1 хв, викликає пригнічення біоелектричної активності нейронів, спрямоване на збереження енергетичних запасів у них і призводить до надлишкового вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів (амінокислот глутамату та аспартату) [31]. При зниженні мозкового кровотоку до критичного рівня 10 – 12 мл/100 г за 1 хв і менше (нижній ішемічний поріг), протягом 6-8 хв виникає повна відсутність кисню в нервовій тканині, що викликає деполяризацію та порушення функцій клітинних мембран, у нейронах не синтезується АТФ, вони втрачають калій, накопичують кальцій, натрій та осмотичним шляхом воду [31]. Це призводить до некрозу нейронів, гліальних й ендотеліальних клітин з формуванням зони інфарктного ядра та з клінічними ознаками неврологічного дефіциту [71, 192].

Протягом перших годин розвитку гострого ішемічного інсульту навколо інфарктного ядра формується прикордонна ділянка, у якій кровоплин залишається на рівні близько 18 – 20 мл/100 г за 1 хв (верхній ішемічний поріг),

що призводить до порушення синаптичної передачі між нейронами, але енергетичний потенціал і функція іонних насосів у них зберігається [107]. Клітини, які знаходяться в прикордонній ділянці, піддаються нижчим рівням ішемії та зберігають життєздатність протягом обмеженого проміжку часу (3-6 годин) та їх загибель відбувається переважно через апоптоз. Тому цю частину пошкодженого головного мозку називають «ішемічна напівтінь» або англійським терміном – пенумбра [92, 139, 199]. У навколишній зоні напівтіні дефіцит глюкози та кисню є менш загрозливий, що дозволяє генерувати обмежену кількість АТФ. Клітини пенумбри надалі можуть зазнати необоротного пошкодження і, таким чином, збільшити зону інфаркту або за умови швидкого покращення перфузії відновити нормальну життєдіяльність [14]. Проміжок часу, протягом якого клітини пенумбри здатні до зворотнього відновлення, називають “терапевтичне вікно”. Це часовий проміжок, коли лікування має найкращу ефективність [91, 115].

Згідно із сучасними уявленнями, нейродеструкція за ішемічним механізмом супроводжується розвитком складних патобіохімічних каскадів, насамперед порушенням енергетичного метаболізму та формуванням мітохондріальної дисфункції, яка супроводжується гіперпродукцією активних форм кисню, оксиду азоту, ексайтотоксичністю, порушенням гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), запаленням та експресією проапоптотичних білків, що призводить до деструкції нервових клітин і порушення сенсорних, моторних і когнітивних функцій [20, 44, 203]

Утворення вогнища ішемії при ГПМК супроводжується деструктивно-дегенеративними змінами в цитоархітектоніці нервової тканини, ознаками якої є зменшення щільності нейронів та вмісту в них нуклеїнових кислот. Зниження кровопостачання головного мозку, яке відбувається внаслідок оклюзії мозкової артерії, а також за рахунок розладів центральної гемодинаміки призводить до обмеженого надходження до мозку кисню та глюкози. У ядрі інфаркту, де різко знижена концентрація кисню та глюкози, відбувається активація гліколізу й, відповідно, зменшується утворення в головному мозку АТФ. Цей процес

супроводжується надмірним накопиченням лактату та виснаженням запасів АТФ, відмовою натрій-калієвого насоса, що є підґрунтям для розвитку мітохондріальної дисфункції [334]. На сьогодні встановлено, що підвищення синтезу лактату та зниження рН призводить до внутрішньоклітинного й позаклітинного ацидозу [53]. Ацидоз, що виникає та поширюється в напівтіньовій зоні інфаркту мозку, сприяє асоціації кислоточутливого іонного каналу 1a (ASIC1a) з рецепторно-взаємодіючою протеїнкіназою 1 (RIP1) й активації останньої. RIP1 є критичним ефектором запальних реакцій й активації загибелі клітин через каспазозалежний апоптоз і каспазозалежний некроптоз [319]. Крім того, кисле середовище разом з активацією кальпаїну забезпечує проникність лізосомальної мембрани та дозволяє вивільняти лізосомальні протеази, катепсини та гідролази в цитозоль, що викликає аутоліз клітин нервової тканини [21, 62].

Нейрони втрачають іони калію, постійно деполяризуються з відкриттям потенціал залежних натрієвих і кальцієвих каналів й активацією рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) та рецепторів α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) [34, 203], які додатково збільшують внутрішньоклітинні концентрації Na^+ і Ca^{2+} , що викликає підвищення осмотичного тиску та збільшення надходження води до клітин із появою цитотоксичного набряку тканини мозку [31, 265]. Клітини набухають, і зрештою їх плазматична мембрана розривається, дозволяючи клітинному вмісту (включаючи нейромедіатори) вивільнятися в інтерстиціальний простір, а глутамату зв'язуватися з NMDA рецепторами на сусідніх клітинах й у віддалених місцях. Накопичення в синаптичній щілині глутамату та аспартату обумовлює перезбудження іонотропних глутаматних рецепторів. У результаті цього відбувається збільшення в клітинах концентрації кальцію – головного вторинного месенджера метаболічних процесів у клітині, та накопичення іонів калію в позаклітинному просторі [20, 115, 203]. Високий внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} також активує низку ферментів (фосфоліпази, кальпаїни та протеази), які руйнують цитоскелет [203]. Цей тип загибелі клітин називається

«онкозом» (некрозом), що руйнує як нейрони, так і астроцити й олігодендроцити [92]

Для розроблення та впровадження нових підходів патогенетичної терапії гострої церебральної ішемії доцільно було з'ясувати, який вид клітинної смерті превалує під час розвитку ГПМК. З позиції доказової медицини тромболітична терапія є головним лікувальним заходом при ішемічному інсульті на теперішній час [14, 231, 250]. Але відновлення перфузії ішемізованої тканини сприяє поглибленню порушень обмінних процесів у головному мозку, що призводить до формування реперфузійних пошкоджень. Деструкція десмосом та збільшення відстані між окремими нейронами сприяє розповсюдженню вільних радикалів та вторинних месенджерів, що призводить до враження неушкоджених клітин, сприяючи тим самим зростанню площі ділянки ураження [51, 139, 228]. В умовах ГПМК апоптотична загибель клітин нервової тканини переважає над некротичною, тому що може активувати всі чинники, які мають місце при вторинному пошкодженні нейронів. В умовах ішемії-реперфузії (ІР) (клінічно дана модель відповідає постперфузійному враженню головного мозку після проведення тромболізу) основна маса нейронів буде гинути шляхом апоптозу [278]. Апоптотична загибель нервових клітин не призводить до розвитку запалення, оскільки цілісність мембрани при цьому не порушується. Під час апоптозу в клітині відбувається фрагментація дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), деградація цитоскелетних та ядерних білків, перехресне зшивання білків, утворення апоптичних тілець, які надалі піддаються фагоцитозу. Отже, апоптотична деструкція нейронів має певні переваги перед некрозом і є «меншим злом» для нервової тканини головного мозку, незважаючи на те, що внаслідок цього буде зменшена загальна кількість клітин [253].

Різні механізми сприяють втраті клітин у зоні напівтіні. Активні форми кисню (АФК) та зв'язування глутамату з NMDA рецепторами та іншими глутаматними рецепторами збільшує внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} , що в свою чергу викликає збільшення мітохондріальної проникності й

цитоплазматичного вивільнення цитохрому С і фактора індукції апоптозу, які ініціюють каспазу – залежні та незалежні процеси апоптозу [138, 275]

Надлишкове надходження в клітину іонів кальцію та різке зростання окисного процесу супроводжується також активацією синтезу оксиду азоту. Таким чином порушення рівноваги між продукцією АФК у клітині та здатністю системи антиоксидантного захисту їх нейтралізувати призводить до розвитку в тканинах головного мозку оксидативного стресу [15, 235, 279].

Підвищений внутрішньоклітинний вміст кальцію активує кальпаїни, які розщеплюють проапоптотичні білки сімейства Bcl-2, сприяючи їх мітохондріальній транслокації з утворенням пор на зовнішній мітохондріальній мембрані, що забезпечує подальше вивільнення цитохрому С у внутрішньому або мітохондріальному шляху апоптозу [275].

Некроптоз є формою регульованого некрозу, для якого RIP1 фосфорилує та активує RIP3 із подальшою експресією доменоподібної кінази змішаної лінії (MLKL), яка фосфорилується та олігомеризується на плазматичній мембрані, що надалі руйнує клітинну мембрану [80]. Фактор, що індукує апоптоз, вивільняється з мітохондрій після відкриття мітохондріальної проникності перехідної пори, переміщується в ядро та руйнує хроматин, активуючи поліаденозиндифосфат-рибозу (АДФ)-рибозу, полімерази. Продукт полімерази, полі(АДФ-рибоза) інгібує гексокіназу та викликає біоенергетичний збій, який спонукає до специфічної форми загибелі клітин під назвою «партанатос» [253, 275]

Основними джерелами АФК у мозку є нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидаза (НАДФН)-оксидаза, мітохондрії, ксантиноксидаза й моноаміноксидаза (МАО) [105]. Збільшення АФК впливає на ендоплазматичний ретикулум викликаючи зменшення в ньому іонів кальцію та надходження їх у клітини, які зрештою викликають кальцієве перевантаження в клітинах, що запускає апоптоз [48]. АФК активують мікроглію, яка вивільняє інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин (TNF)- α протягом декількох хвилин після початку гострого дефіциту кисню та

глюкози [140]. Також активуються астроцити, збільшуючи свою проліферацію та секрецію ними прозапальних цитокінів, хемокінів та металопротеїназ [70, 106, 235]. Ці прозапальні цитокіни сприяють агрегації запальних клітин і виробленню більшої кількості запальних цитокінів, які ще більше посилюють порушення функції мозку [130, 219, 257]. Вивільнені цитокіни посилюють експресію хемокінів, таких як ліганд хемокіну 1 (CXCL1) або білок-1 хемоаттрактанта моноцитів (MCP-1 або CC β -ліганд 2) на ендотеліальних клітинах, що викликає інфільтрацію пошкодженої тканини периферичними моноцитами/макрофагами, з подальшим загостренням запальної відповіді [258]. Активація мікроглії разом із надмірною стимуляцією NMDA рецепторів (ексайтотоксичність) призводить до зв'язування TNF- α з поверхнею клітини, залучення Fas-асоційованого домену смерті (FADD), із подальшою активацією прокаспаз 8, яка ініціює аутолітичний процес зовнішнього апоптозу [140, 253]

Наступними етапами в розвитку “ішемічного каскаду” є експресія генів, виникнення “віддалених наслідків” ішемії у вигляді реакції місцевого запалення, мікроваскулярних порушень, що викликають пошкодження ГЕБ і деструкцію нейронів [89, 241, 265]. Ендотеліальна дисфункція разом із структурно-функціональними змінами судинної стінки при артеріальній гіпертензії, атеротромбозі й гіперкоагуляції збільшують проникність ГЕБ та утворення тромбів, що поглиблює порушення мікроциркуляції зі зростанням ризиків виникнення ішемічного пошкодження головного мозку [13, 46, 324].

Втрата нейронів у зоні інфаркту головного мозку призведе до смерті інших, віддалених нейронів, за рахунок “транснейрональної дегенерації” [275] внаслідок порушення синаптичної взаємодії через активацію NMDA рецепторів, що збільшить активність апоптотичних факторів, таких як Рuma, APAF-1 або каспаза-9 [61].

Таким чином, основним напрямком цитопротекції можна вважати розроблення та майбутнє клінічне застосування нових підходів, які здатні попереджувати та гальмувати саме явище апоптозу. Попередження цього різновиду клітинної смерті, традиційно, у більшості випадків розглядається

позитивно й вибіркоче попередження апоптозу матиме ключове значення для реалізації механізмів цитопротекції. Зменшення інтенсивності ішемічного каскаду через захист нейронів пенумбри є перспективним напрямком нейропротекторної терапії [334]. Отже, можна зробити висновок, що селективне попередження запрограмованих шляхів клітинної смерті в умовах ГПМК, на нашу думку, - неоптимальний напрямок цитопротекції, а перспективним є пошук нових лікарських засобів, які б дозволили одночасно гальмувати як запрограмовані, так і незапрограмовані шляхи клітинної смерті.

1.2 Гіпокамп при ішемічно-реперфузійному пошкодженні головного мозку

Гіпокамп (морський коник) є частиною лімбічної системи головного мозку (нюхального мозку) з певними особливостями як анатомічної організації, так і функціонування. Це С-подібна структура, яка утворена з зубчастої звивини та рога, що є медіальною частиною нижньої стінки бокового шлуночка. Власне гіпокамп складається з трьох основних підполів *cornu ammonis* (CA) 1-3 (CA1 – CA3) та із зубчастої звивини, субікулярного комплексу та енторінальної кори. Гіпокамп причетний до формування емоцій та консолідації пам'яті, зокрема до переходу короткочасної пам'яті в довготривалу.

Фокальна чи глобальна експериментальна ішемія головного мозку або ГПМК у клініці, як правило, призводить до порушення когнітивно-мнестичних функцій і незмінно супроводжується ураженням гіпокампа [56]. Нейрони гіпокампа, кори, таламусу та мозочока виявляють особливу вразливість до ішемії в умовах порушення мозкового кровообігу порівняно з іншими клітинними елементами мозку [244, 262]. При глобальній церебральній ішемії (оклюзія магістральної артерії, зупинка серця тощо) чи у відповідь на виражену гіпоглікемію насамперед значні нейродегенеративні процеси виникнуть у зубчастій звивині в ділянці CA1 [186, 221, 331]. Зниження кровоплину зумовлює порушення транспорту електронів у мітохондріальному ланцюгу та окисного фосфорилування, зменшення продукції АТФ та порушення функції Na-K-АТФ-

ази, що викликає зростаюче надходження іонів кальцію в нейрони [53, 213]. Зростання вмісту Ca^{2+} у клітинах спричиняє активацію АТФ-кінази та кальцій-залежних протеаз, фосфоліпаз, порушення фосфорилування білків [203]. Унаслідок аноксичної деполяризації відбувається вивільнення збуджуючих нейромедіаторів, таких як глутамат, що викликає відкриття кальцієвих каналів, пов'язаних із рецепторами NMDA та рецепторами AMPA, а ті мають зв'язок із натрієвими та калієвими каналами. Заразом спостерігається зниження зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейротрансмітерних амінокислот, що викликає глутаматну ексайтотоксичність [34]. При церебральній ішемії передусім гинуть ті ділянки мозку, що отримують найбільшу глутаматергічну іннервацію. Глутамат є головним нейромедіатором в аферентних шляхах до гіпокампа, забезпечуючи передачу нервового імпульсу в кортико-кортикальних синапсах та еферентних шляхах із кори до підкіркових структур. Проте, як добре відомо, саме надлишок глутамату викликає нейрональну токсичність та нейродегенеративні процеси в гіпокампі при ішемії [61, 239].

М. Ganesana, В. J. Venton встановили, що в гіпокампі під час помірної та важкої ішемії відбувається менше спонтанних подій з аденозином, що може викликати більшу нейродиструкцію та знизити нейропротекцію в СА1 ділянці гіпокампа [94].

Під час реканалізації оклюзованої артерії, шляхом введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (tPA) альтеплази або тромбектомії [35], виникає реперфузія ішемізованої нервової тканини мозку. Це призводить до помітного зростання оксидативного стресу зі збільшеним утворенням АФК (супероксидні й гідроксильні радикали та ін.), активних форм азоту (пероксинітрит), які викликають прогресування розвитку запалення, через активацію мікроглії, порушення ГЕБ, апоптозу та некрозу нейронів гіпокампа [147, 117, 257]. Загибель клітин гіпокампа відбувається внаслідок перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), фрагментації ДНК, зміщення рівноваги між активністю про- та антиоксидантних ферментів на користь перших [184 - 186].

У 2020 році В. Kim et al. опублікували результати дослідження, у якому п'ятихвилинна транзиторна ішемія переднього мозку в піщанок сприяла накопиченню продуктів ПОЛ і зниженню активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази в гіпокампі, що супроводжувалось деструкцією пірамідних нейронів у ділянці CA1 [148].

В іншому дослідженні Т.К. Lee et al. було продемонстровано, що п'ятихвилинна транзиторна ішемія переднього мозку в піщанок може спричинити пошкодження цілісності ГЕБ, що призводить до витоку та збільшення проникності (вазогенний набряк, аномальний обмін молекул тощо) [185].

Нещодавно у декількох дослідженнях показано, що в гіпокампі ІР викликає загибель нейронів через оксидативний стрес і нейрональний цинковий (Zn^{2+}) дисгомеостаз. Як основний внутрішньоклітинний антиоксидант глутатіон відіграє важливу роль у захисті нейронів гіпокампа від оксидативного стресу, тобто від вираженої клітинної деструкції та у погіршенні когнітивно-мнестичних функцій [117].

Оксидативний стрес, на думку багатьох науковців вчених, призводить до накопичення в нейронах гіпокампа β -амілоїдного білка і тау-білка, які володіють нейродегенеративними властивостями. Імплантація β -амілоїду в гіпокампальні структури викликає різке зниження ефективності антиоксидантної системи, що супроводжується зменшенням вмісту глутатіону, зниженням активності глутатіонредуктази, каталази й інших ферментів із запуском програмованої клітинної смерті (апоптозу) в ділянці CA1 і зубчастій звивині гіпокампа, а також у неокортексі [235, 303].

Р. Pluta et al. у проведених дослідженнях вказали на взаємозв'язок між ураженням нейронів ділянок CA1 і CA3 гіпокампа та експресією гена тау-білка після експериментальної глобальної ішемії мозку. Авторами встановлено, що ішемія мозку активує зміни в нейронах, що супроводжується деструкцією в CA1 і CA3 ділянках гіпокампа залежно від тау-білка, тим самим визначивши новий

важливий спосіб регулювання виживання чи смерті постішемичних нейронів [246, 247].

За останні роки з'явилась значна кількість наукових робіт, у яких переконливо доведено, що індуктором оксидативного стресу в гіпокампі є окис азоту (NO), що при ІР тканин головного мозку набуває агресивних властивостей. Накопичення NO в тканині гіпокампа при ІР зумовлює апоптозне пошкодження нейронів у ділянці CA1 [137, 222, 314]. Апоптозне пошкодження нейронів гіпокампа пов'язане з різким підвищенням активності в астроцитах ферменту NO-синтази, який безпосередньо бере участь в утворенні NO. Значна роль у гіперпродукції NO належить індукцибельній NO-синтазі (iNOS) [274]. NO також посилено утворюється при активації NMDA-рецепторів і бере активну участь на заключному етапі нейродеструкції [34].

Знання патофізіологічних механізмів розвитку ІР пошкоджень головного мозку, зокрема гіпокампа, важливе для того, щоб захистити та відновити тканини мозку, що зазнавали нейродегенеративних змін. Нейропротекторні засоби, які знешкоджують АФК, знижують ексайтотоксичність, чинять вплив на апоптоз та на інші патогенетичні чиники або потенціюють власні механізми відновлення після ІР ушкодження головного мозку, можуть допомогти в досягненні цієї мети.

1.3 Місце нейропротекторів у сучасній фармакотерапії церебральної ішемії.

У лікуванні гострого ішемічного інсульту важливо якомога швидше відновити перфузію ішемізованої ділянки. Це можливо зробити в умовах вузького часового вікна після діагностики гострого ішемічного інсульту шляхом уведення (tPA) альтеплази або тромбектомії [35, 118, 307]. Оскільки tPA необхідно ввести до 4,5 год після появи перших симптомів гострого ішемічного інсульту, лише близько 7% пацієнтів з цією патологією зможуть отримати tPA [201, 212, 251].

Згідно з даними літературних джерел у багатьох проведених дослідженнях була доведена ефективність використання альтеплази не тільки в рамках

”терапевтичного вікна” [250, 290, 309], але й за його межами. Результати даних досліджень показали переваги лікування tPA в межах 4,5-9 годин від появи перших симптомів гострого ішемічного інсульту на відміну від стандартної терапії [45, 211].

Проте використання tPA – альтеплази, за даними літератури, збільшує ризик кровотечі, що робить її використання в пацієнтів із середньою оцінкою за шкалою Національного інституту здоров’я (NIHSS) сумнівним [78, 296]. Також можливий ризик геморагічної трансформації після використання tPA став приводом у пошуку нових фармакологічних засобів для тромболізу [289, 322]. Останні дослідження продемонстрували появу нового, перспективного тромболітичного засобу – тенектеплази, яка володіє більш високою специфічністю до фібрину і має більш тривалий період напіввиведення, ніж в альтеплази [78, 289, 322]. Опубліковане у 2017 році клінічне дослідження фази III NOR-TEST продемонструвало подібну ефективність у порівнянні з tPA альтеплазою [208]. Окрім того, клінічні дослідження з використанням тенектеплази демонстрували значно менший ризик появи геморагічної трансформації у хворих із важким ступенем гострого ішемічного інсульту [322]. У рекомендаціях АНА/ASA з терапії гострого ішемічного інсульту від 2019 року було сказано, що тенектеплаза може слугувати альтернативою альтеплазі в лікуванні пацієнтів із незначними неврологічними порушеннями й без серйозної внутрішньочерепної оклюзії [250]. Нещодавно проведенні дослідження продемонстрували не меншу ефективність тенектеплази [315, 342]. Так, нові наукові праці засвідчують, що застосування тенектеплази може бути в 2,4 рази ефективнішим для ранньої реканалізації тромбів довжиною більше 10 мм порівняно з альтеплазою [54].

Ендоваскулярна тромбектомія (ЕТЕ), як один із методів реканалізації, найбільш ефективна при масивніших оклюзіях або розташованих більш проксимально [103, 104, 322]. При ЕТЕ відбувається механічне видалення згустка шляхом ендоваскулярного доступу [43, 78, 226]. Широке визнання ЕТЕ при терапії гострого ішемічного інсульту відбулося у 2015 році після публікації

результатів 5 клінічних досліджень, які підтвердили її ефективність у межах до шести годин після появи перших симптомів ішемічного ураження головного мозку з використанням стент-пристроїв, головне, ретриверів другого покоління [36, 135, 267]. Дослідження COMPASS, яке завершилось у 2019 році, показало, що пряма аспірація (тромбектомія першого рівня (метод „ADAPT”)) була не гіршою за використання стент-ретриверного пристрою щодо функціонального результату [301]. У проведених дослідженнях DAWN [231] і DEFUSE-3 [14] вчені намагалися розширити клінічні критерії для включення в ЕТЕ. За допомогою візуалізації перфузії, ці дослідження показали, що збільшення часу для ЕТЕ з 6 до 24 годин все ще знижує ризик появи інвалідності в пацієнтів, незважаючи на незначну небезпеку симптоматичних кровотеч порівняно з контролем.

Отже, науковці продовжують розробляти нові методи ЕТЕ, що знаходяться на стадії клінічних випробувань [9, 26 142]. У двох проведених нещодавно дослідженнях ANGEL-ASPECTS і SELECT-2 було встановлено, що пацієнти зі співвідношенням ішемічне ядро/півтінь (тобто з великим ішемічним ядром) можуть отримати позитивний результат від ЕТЕ [125, 264]. В іншому дослідженні MR CLEAN-LATE показано, що в пацієнтів зі збереженим колатеральним кровообігом ЕТЕ мала гарний терапевтичний результат [234]. Дослідження CHOICE, яке було припинено достроково через пандемію COVID-19, продемонструвало обнадійливі дані щодо внутрішньоартеріального лізису тромбу після ЕТЕ з прицілом на мікросудинні по-reflow зі скоригованим ризиком для хворих, що отримували терапію [259].

За даними літератури, спостерігається тенденція в напрямку збільшення кількості досліджень, спрямованих на розширення можливостей тромболізу, як шляхом ЕТЕ, так і за допомогою медикаментозної тромболітичної терапії [26, 289]. Так, у ретроспективному дослідженні T.D. Faizu et al. у 2023 році повідомлялося, що внутрішньовенний тромболізис перед невдалою ЕТЕ виявив краще функціональне відновлення у пацієнтів, ніж лише ЕТЕ [87].

Отже, навіть раннє відновлення перфузії далеко не завжди виправдовує сподівання лікарів, оскільки часто після реканалізації оклюзованої артерії виникає реперфузійне ушкодження нейронів [286]. Це обумовлено комбінованим процесом із порушенням кровотоку в дрібних судинах по-reflow, незважаючи на макросудинну реперфузію [151, 230] та ішемічно-реперфузійне пошкодження [344]. Однак доведено, що відновлення перфузії ішемізованої тканини сприяє поглибленню обмінних порушень у ділянці ішемічної напівтіні, що призводить до незворотного пошкодження, так званого вторинного реперфузійного ушкодження [32, 92]. Ушкодження головного мозку після ішемії та реперфузії, яке також відбувається дуже рано, викликає морфологічні зміни нейронів із цитозольною мікровакуоляцією. Мікровакуолі з'являються протягом 15 хвилин після реперфузії в особливо вразливих нейронах (пірамідні нейрони гіпокампа CA1, коркові пірамідні нейрони в шарах 3 і 5) [266]. Унаслідок цього розвивається через декілька хвилин або навіть годин після реперфузії активне утворення АФК, збільшується експресія споріднених лігандів на пошкодженому ендотелії, сприяючи трансендотеліальній міграції запальних клітин на ньому, і викликаючи порушення ГЕБ, цитотоксичність і нейрозапалення, що в подальшому призводить до геморагічної трансформації ішемізованої нервової тканини [44, 72, 193].

На жаль, ефективне використання тромболітичної терапії обмежене не тільки жорсткими часовими рамками, але й іншими чинниками. Тромболізис має низку абсолютних протипоказань, а саме: підозра на геморагічний інсульт, пухлини та абсцеси мозку, аневризма, черепно-мозкова травма чи нещодавно перенесене оперативне втручання [35, 97].

Однак лише 10–20 % пацієнтів мають змогу отримати фібринолітичну терапію оклюзованої артерії [116]. Це зумовлено несвоєчасною госпіталізацією хворих у спеціалізоване реанімаційне відділення, відсутністю обладнання та кваліфікованого персоналу, неможливістю негайного доступу до візуалізації мозку, а також значною вартістю цих методів лікування [12, 35]. Враховуючи складність діагностики та проведення методів реканалізації інфаркт-залежної

мозкової артерії, стає очевидним, що успішна реперфузія можлива в небагатьох випадках і лише у великих спеціалізованих клініках [12].

Отже, виходячи з вище зазначених даних, можна зробити висновок, що використання в інтенсивній терапії ішемічного інсульту заходів, спрямованих на реканалізацію інфаркт-залежної судини, не завжди є можливим. Усе це свідчить про необхідність уведення до схеми лікування таких хворих цитопротекторів, що дозволить подовжити період "терапевтичного вікна" та створить захист від реперфузійних пошкоджень [217]. Церебральна цитопротекція (церебропротекція), об'єднує різні компоненти захисту головного мозку. Це нейропротекція (для нейронів), гліопротекція (для астроцитів) і васкулопротекція (для ГЕБ) [210].

Ішемія при ГПМК спричиняє екстремальний вплив на клітини головного мозку, активуючи генетичні програми клітинної деструкції (апоптоз). Сучасні погляди на патогенез ішемічного ушкодження головного мозку знаходяться в площині вчення про існування ішемічної напівтіні (пенумбри) та глутаматної ексайтотоксичності, що передбачає впровадження заходів нейропротекції [34]. Отже, розробка сучасних ліків для сприяння церебропротекції має першочергове значення для покращення результатів профілактики та лікування ішемічного інсульту [150].

Серед великої кількості фармакологічних препаратів, які володіють цитопротективними властивостями, клініцисти звернули увагу на мембранопротектор – цитиколін, який стабілізує мембрану нейронів та поглинає вільні радикали [16, 270]. Цитиколін є екзогенною формою цитидин-5-дифосфохоліну, попередником фосфатидилхоліну та являє собою структурний компонент мембрани нейрона [214, 267, 318]. Відомо, що цей засіб зменшує рівень арахідонової кислоти, метаболізм якої призводить до утворення АФК, перекисів ліпідів і токсичних альдегідів [270]. Цитиколін в умовах тимчасової фокальної ішемії відновлює рівні фосфатидилхоліну, впливаючи на фосфоліпазу А₂ і фосфохолінцитидилтрансферазу [11]. Він збільшує поглинання глутамату й експресію мембранного транспортера – глутамату, в культивованих астроцитах

[126]. Цитиколін також зменшує експресію проапоптотичних генів, контролює функціонування Na^+/K^+ АТФ-ази, що дозволяє зменшити набряк та вогнище ішемічного пошкодження [217, 271, 318]. Цитиколін стимулює синтез у мембранах нейронів структурних фосфоліпідів. Завдяки цим властивостям він поліпшує функціонування таких мембранних механізмів, як іонні насоси та рецептори, без регуляції яких неможливе нормальне проведення нервових імпульсів. Це стало підставою для включення в протокол лікування хворих з ГПМК цитиколіну, схваленого Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 602 від 03.08.2012), що доводить те, що він є нейропротектором вибору з достатньою доказовою базою [122].

У дослідженнях О. Hurtado et al. фокальної ішемії на гризунах, встановлено позитивний вплив цитиколіну при оклюзії середньої мозкової артерії (МСаО) [126]. В іншому дослідженні М. Andersen et al. було показано, що цитиколін, введений через 45 хвилин після емболіндукованої ішемії, не впливав на розмір інфаркту, якщо тільки tPA не вводився одночасно [18].

Останні роки навколо використання цитиколіну точаться численні дискусії стосовно його ефективності в умовах гострої церебральної ішемії [214]. Слід зазначити, що клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності цитиколіну, продемонстрували вкрай суперечливі результати [64, 65, 73].

Так, дослідження S. Warach et al., яке проводилось з контрольною магнітно-резонансною томографією (МРТ) із візуалізацією через дванадцять тижнів у 100 пацієнтів із діагностованим гострим ішемічним інсультом, не показало достовірних відмінностей між досліджуваними групами, але повторний аналіз даних про площу ішемічного ураження мозкової тканини засвідчив, що більше зниження розмірів інфаркту спостерігалось у групі цитиколіну [318]. В іншому проведеному плацебо-контрольованому дослідженні А. Dávalos et al. йдеться про те, що в 1372 пацієнтів зі встановленим гострим ішемічним інсультом при пероральному прийомі ними цитиколіну відмічалось достовірне загальне відновлення втрачених функцій [74].

Проте у деяких проведених дослідженнях було відмічено відсутність позитивного впливу цитиколіну на клінічні прояви у хворих із гострим ішемічним інсультом [65, 73]. Так, у здійсненому W.M. Clark et al. багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні в 118 центрах на 899 пацієнтах із діагностованим гострим ішемічним інсультом, яким застосовувався цитиколін в схемах лікування, було встановлено відсутність істотного клінічного ефекту [65]. В іншому міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні цитиколіну ICTUS, проведеному A. Dávalos et al. у 37 центрах Іспанії, в 11 – Німеччині та в 11 – Португалії на 2298 пацієнтах із діагнозом гострий ішемічний інсульт, продемонстровано достовірну відсутність різниці в результатах через 90 діб від початку захворювання між групою цитиколіну й плацебо. Отже, це доводить, що цитиколін не є ефективним засобом при помірному й тяжкому ГПМК [73].

1.4 Клітинна терапія ішемії головного мозку, перспективи впровадження.

У межах регенеративних технологій сучасної медицини новим напрямом стала трансплантація стовбурових клітин при ішемії головного мозку. На початку стовбурові клітини використовувалися як замісна терапія для втрачених клітин. Сучасні погляди багатьох вчених сфокусовані на можливостях стовбурових клітин виділяти речовини, які перешкоджають багатьом патогенетичним каскадам і сприяють виживанню, міграції, диференціації та функціональній інтеграції трансплантованих клітин у головний мозок при гострій ішемії [38]. Поштовхом стали результати експериментів на тваринних моделях і кілька клінічних випробувань [146, 205, 339].

Нервові стовбурові клітини (neural stem cells - NSC) отримують із клітинної маси всередині бластоцисти між 5 і 7 добами після зачаття (до імплантації в матку), і тому вони є ембріональними стовбуровими клітинами (embryonic stem cells - ESC), які можуть диференціюватися в NSC. Якщо клітини вилучають з нервової системи плода між 7 і 21 добою після зачаття, тоді вони є

мультипотентними нервовими стовбуровими клітинами й можуть диференціюватися в нейрони, астроцити та олігодендроцити [316].

NSC мають низку переваг перед іншими типами стовбурових клітин завдяки:

- високій подібності до мозку [102];
- низькому рівню відторгнення, як для міжіндивідуальних, так і міжвидових трансплантованих клітин NSC у порівнянні з нейроцитами [133, 223];
- значному хемотаксису, коли NSC здатні мігрувати до місця ушкодження [10].

Дослідження останніх років показали, що хемокіновий фактор-1 альфа (SDF-1 α /CXCL12), отриманий зі стромальних клітин, збільшується в зоні ішемії, взаємодіє зі стромальними рецепторами хемокіну 1/CXC типу 4 NSC (CXCR4) або моноцитарним хемотаксичним протеїн-3/циннамоїл-коензимом А редуктаз і сприяє їх міграції до місць пошкодження [101]. Ендогенна проліферація NSC у субвентрикулярній зоні та зубчастій звивині, а також міграція цих клітин до ділянки ішемічного пошкодження тканин посилювалась після трансплантації NSC у перші дві доби після початку інсульту [37, 260]. Отже, вони можуть замінювати втрачені типи нервових клітин, але також здатні виробляти нейропротекторні та регенеративні фактори росту [29, 254]. Завдяки вивільненню фактора росту нервів, нейротрофічного фактора головного мозку або нейротрофічного фактора гліального походження (GDNF), трансплантовані NSC пригнічують прозапальний каскад і в такий спосіб пригнічують каскад вторинних ушкоджень [124]. Такий механізм дії трансплантованих NSC відомий як «ефект спостерігача». «Ефект стороннього спостерігача» також можна отримати за допомогою в/в введення NSC, хоча внутрішньопаренхімальна трансплантація фетальних NSC у моделі ішемічного інсульту гризунів супроводжувалася зниженням експресії IL-1 β , IL-6, TNF- α , молекули внутрішньоклітинної адгезії 1 (ICAM 1), молекули судинної адгезії 1 (VCAM1), і MCP-1, що підвищує їхню імуномодулюючу здатність [85, 283]. Однак NSC,

зберігаючи свій мультипотентний потенціал диференціювання, мають тенденцію до раннього старіння [19].

NSC можна, принаймні теоретично, отримати з субвентрикулярної та субгранулярної зон людського мозку [37]. Однак їх кількість зменшується з віком, а культивування NSC *in vitro* змінює стан клітин і сприяє імунному відторгненню [133].

Іншим напрямком є отримання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (induced pluripotent stem cells - iPSC) за допомогою ретровірусної трансдукції чотирьох генів OSKM: фактора транскрипції, що зв'язує октамер 4 (Oct4), Y-box 2, який визначає стать, (Sox2), фактора Kruppel-like 4 (Klf4) і гомолог онкогену вірусу мієлоцитоматозу птахів (с-мус) [291]. А вони у присутності специфічних білків та індукторів можуть диференціюватися в NSC [141].

У небагатьох доклінічних дослідженнях був виявлений позитивний вплив iPSC у лікуванні ішемічного інсульту. Так, у дослідженні D. Tornerio et al. було показано, що багатоточкова трансплантація iPSC у кору головного мозку щурів, після 30-хвилинної ішемії, викликаной МСАО, сприяла утворенню синапсів між нейронами. Це покращувало рухову та сенсорну функції в щурів, зменшувало об'єм інфаркту, сприяло ангиогенезу, нейрогенезу, імуномодуляції та протизапальній дії у головному мозку гризунів, які перенесли ішемічний інсульт [298].

В іншому дослідженні, проведеному A. Eckert et al., було встановлено, що внутрішньомозкова трансплантація iPSC-NSCs через 24 години після 2-годинної МСАО швидко зменшувала прояви неврологічного дефіциту на ранній стадії ішемічного інсульту та захищала цілісність ГЕБ, знижувала запальну реакцію, пригнічуючи активність мікроглії [85].

Нейропротекторна функція iPSC-NSCs була продемонстрована в дослідженні V. W. Lau et al. на моделі ішемічного інсульту в свиней. Так, внутрішньомозкові ін'єкції iPSC-NPC через 5 днів після інсульту сприяли

відновленню постави, постуральних реакцій, психічного стану та апетиту в свиней, які перенесли постійну МСАО [181].

У подібному дослідженні E. W. Baker et al. показав, що внутрішньочерепна трансплантація iPSC-NSC через 5 днів після проведенної постійної МСАО покращувала нейровідновлення завдяки нейропротекторним, регенеративним та клітинно-замісним механізмам на моделі ішемічного інсульту в свиней. iPSC-NSC чинили захисний вплив на цілісність білої речовини, модулюючи метаболізм мозку та покращуючи перфузію мозкового кровотоку в іпсилатеральній півкулі в свиней з ішемічним ураженням головного мозку [30].

Незважаючи на ці перспективні висновки, на жаль, слід зазначити, що отриманні iPSC можуть мати хромосомні аберації, вони мають пухлиногенний та імуногенний потенціал [77, 284]. Трансдиференціювання диференційованих і проліферуючих ненейрональних клітин (таких як астроцити або перицити) у лінії нейрональних клітин є найдешевшим методом отримання NSC, і це може бути досягнуто через опосередковану ретровірусом спільну експресію кількох факторів транскрипції [143]. Цей підхід дозволяє обійти плюрипотентну клітинну стадію та зменшити ризик неоплазії [17]. Однак використання NSC порушує багато етичних, релігійних і навіть наукових питань [38, 154].

Перспективні результати щодо ендогенного нейровідновлення при IP ушкодженнях структур головного мозку показала клітина терапія з використанням дорослих стовбурових клітин, таких як мезенхімальні стромальні клітини (МСК) [293, 310, 325]. МСК – є плюрипотентними клітинами, отриманими з тканин дорослої людини, що робить їх з етичних міркувань кращими як для доклінічних, так і клінічних досліджень [112].

МСК – це клітини, які відповідають таким критеріям, встановленим комітетом з мезенхімальних стромальних клітин Міжнародного товариства клітинної та генної терапії (ISCT):

- пластична адгезія;
- експресія маркерів CD73, CD90 і CD105;

- відсутність експресії гемопоетичних та ендотеліальних маркерів CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a та HLA-DR;
- здатність до диференціації *in vitro* в лінії адипоцитів, хондроцитів і остеобластів [308].

У багатьох доклінічних дослідженнях була продемонстрована здатність МСК зменшувати пошкодження тканин, що сприяло функціональному відновленню за допомогою багатьох механізмів, включаючи імуномодуляцію, проангіогенну передачу сигналів, секрецію нейротрофічного фактора та нейронну диференціацію [63, 191, 310]. МСК мають також декілька переваг перед іншими стовбуровими клітинами завдяки легшим методам отримання, низькому ризику пухлиногенності та відсутності етичних проблем [66, 195, 240, 335]. МСК отримують з жирової тканини, зубних зачатків та пульпи зуба, кісткового мозку, печінки або пуповини, пуповинної крові та плаценти [77]. Основним джерелом МСК є кістковий мозок [242], однак через вікову дегенерацію та ризик інфікування більш доступними для виробництва та безпечними для людини є МСК Вартонових драглів пуповини (WJ-MSCs). Такі МСК можна отримати у великій кількості, вони мультипотентні, проліферативні, гіпоімуногенні, не індукують онкогенез та здатні тривало існувати в мозку господаря. Їх використання викликало регенерацію нейронів в моделях ішемії-реперфузії, а не міграцію чи імплантацію клітин у вогнище ураження [188].

У МСК відсутні молекули лейкоцитарного антигену людини-2 (HLA-II), що робить їх менш імуногенними. У гострій фазі ішемічного інсульту в щурів МСК пригнічували апоптоз нейронів, захищали функцію мітохондрій і знижували активацію мікроглії [198], тоді як у підгострій фазі МСК людини сприяли ангіогенезу, знижували порушення ГЕБ та пригнічували вивільнення прозапальних цитокінів [332]. Механізми, що лежать в основі сприятливих результатів при трансплантації стромальних клітин, включають ефекти «спостерігача», паракринні механізми або відновлювальні ефекти, опосередковані позаклітинними везикулами [39].

Різноманітні стовбурові клітини були випробувані на тваринних моделях ішемічного інсульту як монотерапія. Так, у дослідженні Т. Kong et al. було показано, що МСК, отримані з амніотичної мембрани плаценти людини (Amniotic mesenchymal stem cells - AMSC), трансплантовані в моделі ішемічного інсульту щурів, регулювали імунну відповідь через пригнічення експресії прозапальних цитокінів і підвищення рівня експресії фактора CD200. Крім того, щури, яким трансплантували МСК, отримані з AMSC, продемонстрували низьку активацію мікроглії в зоні пенумбри та покращили поведінкові реакції. Отже, CD200, сильно експресований МСК, отриманими з AMSC в умовах гіпоксії, моделює рівень прозапальних цитокінів та активацію мікроглії, тим самим збільшуючи потенційні можливості відновлення після ішемічного пошкодження головного мозку, демонструючи імуномодулюючу функцію МСК з AMSC на моделі інсульту [155].

Ефективність епітеліальних клітин амніону людини (human amniotic epithelial cells - hAECs) перевірялась на чотирьох моделях тварин з церебральною ішемією в дослідженні М.А. Evans et al. У молодих і старих мишей обох статей, віком 7-14 тижнів і 20-22 місяців, а також у дорослих бабаків обох статей hAECs, які вводили мишам внутрішньовенно в гостру фазу через 1,5 години після інсульту, мігрували до ішемічної зони й зменшували запалення, об'єм інфаркту та функціональний дефіцит. Уведення hAECs, які трансплантували мишам з відстрочкою до 1 або 3 діб після інсульту, призвело до покращення функціонального відновлення як у молодих, так і дорослих мишей обох статей. Отже, системне введення hAECs демонструє помітну нейропротекцію та полегшує механізми репарації та відновлення [86].

В іншому дослідженні В. Chelluboina et al. був показаний захисний ефект МСК пуповинної крові людини (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells – hUCB-MSC) на щурах із транзиторною оклюзією церебральної артерії. Внутрішньовенне введення (в/в) hUCB-MSC запобігало індукції тканинних інгібіторів металопротеїназ та матриксних металопротеїназ [55].

Клітини, які були отримані з кісткового мозку, добре вивчені протягом останніх років та включають МСК, моноклеарні клітини (bone marrow mononuclear cells – BM-MNC), мультипотентні дорослі клітини-попередники (multipotent adult progenitor cells MAPC), ендотеліальні клітини-попередники (endothelial progenitor cells - EPC), багатолінійно-диференційовані стресостійкі клітини (multi-lineage differentiating stress enduring cell - Muse) [100, 302, 329]. Аутологічні BM-MNC відносно легко можна отримати та відразу трансплантувати після виділення з кісткового мозку, що ідеально підходить для хворих із гострим та підгострим періодами ішемічного інсульту [285]. EPC є ще одним класом стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку, які можуть диференціюватися в зрілі ендотеліальні клітини судин, але їх невелика кількість обмежує клінічне використання [146, 285, 328]. Також терапія з використанням EPC стикається з етичними проблемами [134].

Отже, більшість доклінічних досліджень демонструють багатообіцяючі результати використання стовбурових клітин у лікуванні ішемічних інсультів, але результати небагатьох клінічних випробувань були не такими обнадійливими [63, 129, 252, 268]. Різницю між доклінічними та клінічними випробуваннями можна пояснити контрастними регенераторними можливостями, які спостерігаються в молодих і практично здорових тварин у порівнянні з літніми пацієнтами, які мають низку супутніх хронічних захворювань. Так, у дослідженні S. Xu et al. демонструють, що проліферативна та ангіогенна здатність EPC і МСК знижена у хворих на ішемічну хворобу серця та порушення метаболізму [323].

Порушення ГЕБ є вторинним патологічним проявом ішемічного інсульту, що є однією з мішеней нових методів лікування при ГПМК. Так у дослідженні S. Garbuzova-Davis et al. з використанням електронної мікроскопії, була доведена здатність ендотеліальних клітин-попередників кісткового мозку (human bone marrow endothelial progenitor cell - hBMEPCs) відновлювати ГЕБ у дорослих щурів Sprague–Dawley, які піддалися транзиторній МСАО. У цьому досліді hBMEPCs, попередньо мічені β -галактозидазою, вводили в/в через 48 годин після

МСаО. Ультраструктурний аналіз мікросудин у щурів з ішемічним інсультом контрольної групи виявив типову патологію ГЕБ на 5-ту добу спостереження. На відміну від групи тварин з контрольною патологією, в групі з трансплантацією hBMPCs відмічалось відновлення мережі кровоносних судин смугастого тіла та моторної кори головного мозку в щурів без помітного периваскулярного набряку [95].

ЕРС разом із хемокином CXCL 12 сприяють ангиогенезу та нейрогенезу в головному мозку шляхом секреції трофічних факторів. Хемокин CXCL 12 притягує ЕРС, нервові клітини-попередники та клітини-попередники олігодендроцитів (ОРС) до місця пошкодження. Також повідомлялось про підвищення щільності судин і збереження цілісності мієлінової оболонки в групах тварин, що отримали лікування [196].

В інших дослідженнях МСК, отримані з жирової тканини (adipose-derived mesenchymal stem cells – ADMSC), продемонстрували свій терапевтичний потенціал на тваринних моделях ішемічного інсульту шляхом покращення функціонального відновлення зі збільшенням маркерів, пов'язаних з відновленням мозку. Так, у дослідженні К. Burrow et al. показано, що ADMSC спроможні ділитися краще, а отже, швидше досягали подвоєння власної популяції, ніж МСК, що були отримані з кісткового мозку того самого донора. Водночас МСК з обох джерел демонстрували високу здатність до диференціації в остео-, хондро- й адипогенні лінії (на ранніх етапах культури), однак з часом в культурі МСК, отриманих з кісткового мозку, потенціал до спрямованого комітування зменшився, тоді як в ADMSC залишався на досить високому рівні [41]. Отже, ADMSC мають більшу проліферативну здатність та обмежену втрату потенціалу диференціювання, що робить їх перспективним типом клітин для промислового виробництва клітинних препаратів з потенційною ефективністю при використанні в регенеративній медицині.

Серед МСК привертає увагу МСК отриманні з пуповини (umbilical cord - UC) або з Вартонових драглів (Wharton's jelly mesenchymal stem cells - WJ-MS). МСК, отримані з кісткового мозку або жирової тканини, на відміну від

перинатальних органів, мають деякі обмеження, такі як інвазивна процедура отримання, вищий ризик передачі інфекційних захворювань, вік донора та обмежений проліферативний потенціал МСК [272]. Також МСК, отримані з пуповини, мають декілька переваг перед іншими МСК завдяки простим і неінвазивним методам отримання та значному виходу порівняно з іншими джерелами, низькому ризику пухлиногенності, меншу тенденцію до індукції реакції «трансплантат проти хазяїна» після введення та відсутності етичних проблем [240]. WJ-MSC мають гарний проліферативний потенціал, здатність до більш швидкого темпу росту та можливість зберігати свою мультипотентність для більшої кількості пасажів *in vitro* порівняно з МСК із кісткового мозку або жирової тканини [200]. Так, у дослідженні E. Semenova et al. було показано, що МСК, отримані з різних ділянок пуповини, відрізнялися за своїми властивостями. WJ-MSC порівняно з іншими типами UC-MSC мали високий і стабільний потенціал проліферації та фенотип, що на думку авторів може розглядатися як перспективне джерело стовбурових клітин для подальшого клінічного застосування [272].

У відкритому дослідженні фази I, проведеної D. T. Laskowitz et al., з метою оцінки безпеки та доцільності одноразової внутрішньовенної трансплантації 5×10^6 людських UC-MSC через 3–9 днів після інсульту 10 дорослим пацієнтам. Через 3 місяці після лікування у всіх учасників спостерігалось покращення щонайменше на один бал за модифікованою шкалою Ранкіна (середнє значення $2,8 \pm 0,9$) та щонайменше на 4 бали за шкалою інсульту National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (середнє значення $5,9 \pm 1,4$) відносно початкового рівня. Дослідники дійшли висновку, що терапія UC-MSC є безпечною для дорослих з гострим ішемічним інсультом і результати забезпечать підтвердження для проведення рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази II [180].

Важливими факторами, від яких залежатиме успішне застосування МСК, є ефективне дозування, шлях доставки та оптимальний час трансплантації. Отже, ефективність МСК буде залежати від способу трансплантації та дози. Так, Y. Guo

et al. вважають інтрапаренхіматозну трансплантацію найефективнішим шляхом введення МСК у пацієнтів з інсультом, що дає можливість сконцентрувати в ділянці інфаркту максимальну кількість МСК і досягнути найкращого неврологічного відновлення [112]. Але оперативне втручання саме може призвести до пошкодження головного мозку та викликати серйозні ускладнення у хворих на інсульт [112]. Крім того, внутрішньомозкова трансплантація обмежена кількістю клітин, які можна ввести, щоб не збільшити об'єм мозку, тоді як системне застосування дозволяє цього уникнути [146]. Окрім інтрапаренхіматозного шляху МСК можна вводити менш інвазивно шляхом в/в, внутрішньоартеріальної (в/а), інтраназальної або інtrateкальної доставки [335]. Так, в/а трансплантація є ефективним методом, але його ефективність значною мірою залежить від дози доставлених стовбурових клітин, оскільки кількість клітин має сильний вплив на швидкість міграції та об'єм інфаркту. В/а трансплантація МСК у малих дозах дає кращий терапевтичний результат [76, 108]. Також в/а трансплантація МСК мала антиоксидантну дію при нормалізації оксидативних показників та покращенні неврологічної дисфункції [263]. Отже, при в/а трансплантації МСК краще відновлювалися функціональні порушення, але при цьому методі введення виникає ризик церебральної мікроvasкулярної емболії, утворення внутрішньоартеріальних емболів, що може додатково зменшити локальний церебральний кровотік [67].

Внутрішньовена трансплантація є ефективним і менш інвазивним методом доставки, що дозволяє уникнути серйозних побічних ефектів, про які йшлося вище [22, 256]. Внутрішньовенна трансплантація МСК людини через 24 год після інсульту зменшувала ураження нейронів та функціональний дефіцит через послаблення постішемичного запалення [232].

Однак після в/в введення більшість трансплантованих клітин мають тенденцію до накопичення в печінці, селезінці, нирках й особливо в легенях; лише 4 % із загальної кількості введених клітин досягнуть ішемізованої тканини мозку [112]. У дослідженні RESSTORE01 з використанням ADMSC відмічено покращення функціонального відновлення в дорослих самців щурів Sprague–

Dawley, яким проводилась МСАО. Після в/в трансплантації 2×10^6 клітин ADMSC відновлення поведінки автори оцінювали за шкалою функціональної оцінки Роджерса, яка оцінює рефлекс, сенсорні реакції та прості рухові функції, а також визначали продуктивність у тестах із циліндром і наліпками протягом 42-добового поведінкового спостереження. Відновлення тканин оцінювали за допомогою гістологічних маркерів ангіогенезу (RECA-1), гліозу (GFAP) й утворення гліального рубця [224]. Зокрема, нейропротекторні ефекти ADMSC при ішемічному пошкодженні головного мозку були виявлені в дослідженнях O. Tsurykov et al. [7, 300].

Інтраназальне введення стовбурових клітин в доклінічних випробуваннях продемонструвало свій неінвазивний характер із мінімальними побічними ефектами та хорошим проникненням у ЦНС, що дозволяє клітинам мігрувати до мозку через нюховий епітелій [206, 338], але зрештою, ідеальний метод доставки ще належить визначити.

І NSC, і МСК з різних джерел використовувалися в багатьох дослідженнях на тваринних моделях ішемічного інсульту. Так, у дослідженні F. Li et al. [189] було показано, що комбінована терапія МСК з індукованими NSC сприяла виживанню нервових клітин при пошкодженні головного мозку після зупинки серця.

У дослідженнях Z. Wang et al. [316, 317] було встановлено, що NSC можуть мігрувати в періінфарктну зону та диференціюватися в типи нейронних клітин, а також регулюють активацію мікроглії та нейрозапальну реакцію в мозку, тоді як МСК діють швидше через «ефект спостерігача» [335]. Трансплантація NSC протягом перших 7 діб після ішемічного пошкодження (у гострій або підгострій стадії) призводила до значного зменшення розміру інфаркту, ймовірно, через пригнічення апоптозу та вторинного пошкодження тканин, а також збереження нейронних ланцюгів. Мета-аналіз також показав, що відносно невеликі дози нижче 1×10^6 клітин/кг, які потрапили в паренхіму мозку, поліпшили функціональне відновлення, ймовірно, завдяки вільній міграції до місця пошкодження та зменшенню прогресування ішемії мозку [123]. Але на відміну

від МСК, пухлиноутворення є можливим побічним ефектом трансплантації NSC [284]. У МСК відсутні молекули HLA-II, що робить їх менш імуногенними. У гострій фазі ішемічного інсульту в щурів МСК пригнічували апоптоз нейронів, захищали функцію мітохондрій і знижували активацію мікроглії [198, 327], тоді як у підгострій фазі МСК людини сприяли ангіогенезу, знижували порушення ГЕБ та пригнічували вивільнення прозапальних цитокінів [332]. МСК є плюрипотентними клітинами, отриманими з тканин дорослої людини, що робить їх з етичних міркувань кращими як для доклінічних, так і клінічних досліджень [112]. Механізми, що лежать в основі сприятливих результатів при трансплантації стромальних клітин, включають ефекти «спостерігача», паракринні механізми або відновлювальні ефекти, опосередковані позаклітинними везикулами [39].

Ефективна доза МСК, яку необхідно трансплантувати для вираженого функціонального та гістологічного відновлення на тваринних моделях церебральної ішемії, була визначена як 1×10^6 клітин [232]. У дослідженні W. Lin et al. було показано, що більш висока доза (4×10^6 клітин) МСК, трансплантована в/в мишам із МСАО, не викликала суттєвого зменшення площі інфаркту порівняно з групою тварин із меншою дозою (1×10^6 клітин) [202]. Окрім того, алогенна трансплантація більш ефективно зменшувала розміри ішемічного пошкодження у порівнянні з ксенотрансплантацією, що на думку авторів пов'язано з імунологічними реакціями [58].

За даними Y. Guo et al., час трансплантації коливався як від 0 до 6 годин, так і від 2 до 7 діб від моменту початку церебральної ішемії. При цьому спостерігалось поліпшення неврологічних функцій, але група 0-6 годин показала краще відновлення сенсомоторних показників [112]. В інших дослідженнях час від початку ішемії до трансплантації стовбурових клітин коливався від 10 хвилин [220] до 3 тижнів [281]. Отже, трансплантація протягом 7 діб після ішемічного інсульту може вважатися ідеальним часом для лікування, але більш рання трансплантація МСК сприяла кращому неврологічному відновленню та

зменшувала обсяг інфаркту, а також вимагала меншої кількості (1×10^6 клітин) донорських клітин [59, 112].

Однак деякі питання клітинної терапії ще не повністю вивчені, наприклад, її оптимальні параметри, включаючи вибір типу клітин, дози клітин і шляхи введення; тому необхідний більш тісний зв'язок між фундаментальними та клінічними дослідженнями. Останні звіти вказують на те, що МСК, які були виділені з кісткового мозку, можуть демонструвати різні функціональні та молекулярні фенотипи, якщо їх отримувати з використанням різних засобів і методів [285]. Це вказує на труднощі, які виникають у підтримці незмінної якості під час підготовки клітин. Також кожен тип стовбурових клітин має свої переваги та недоліки і наразі залишається нез'ясованим, який тип клітин є найбільш ефективним у лікуванні ІР при ГПМК.

На відміну від доступних опублікованих результатів експериментальних досліджень, у роботі буде проаналізовано та порівняно терапевтичний вплив трансплантації пренатальних стовбурових клітин, постнатальних та стовбурових клітин дорослого організму, що знаходяться у жировій тканині з метою виявлення серед стовбурових клітин різного походження найбільш активну культуру з церебропротекторною дією в умовах ішемії-реперфузії головного мозку, з подальшим встановленням залежності нейропротекторних ефектів від цитологічного походження та поглибленої оцінки впливу на різні відділи головного мозку. Це дозволить обґрунтувати доцільність створення нового засобу на основі стовбурових клітин для лікування ішемічного інсульту. Отримані дані будуть використані для пошуку нових шляхів лікування ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку при ГПМК.

Аналіз літературних джерел відображено в публікаціях здобувача з відповідними посиланнями на список цитованої літератури [177].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна характеристика стовбурових клітин різного походження

Експериментальне дослідження проведено на базі навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ ім. М. І. Пирогова) (свідоцтво про технічну компетентність № 031/18 до 31. 10 2023) з використанням статевозрілих (3-4 міс.) щурів лінії Вістар, виведених у віварії ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Біологічні зразки від людських донорів відбирали лише після отримання письмової інформованої згоди. Матеріал для виділення досліджуваних стовбурових клітин отримували від осіб, у крові яких лабораторно не виявляли поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), ядерний антиген HBcorAg, рибонуклеїнову кислоту (РНК) вірусу гепатиту С (HCV RNA) та антитіла до нього (anti-HCV), РНК вірусу імунодефіциту людини 1/2 (HIV 1/2) і відповідні антитіла (anti-HIV-1/2), а також сумарні антитіла до *Treponema pallidum* і ДНК вірусу Епштейна-Барр (EBV). Процедури виділення та подальшого аналізу стовбурових клітин здійснювали в лабораторії Інституту молекулярної біології і генетики (ІМБГ) НАН України (м. Київ). Усі реактиви та розхідні матеріали, що застосовувалися під час досліджень, належали до категорії Research Use Only (RUO) та були забезпечені необхідними сертифікатами відповідності виробників. Обладнання й апаратура, використанні під час наукової роботи, відповідали чинним вимогам із електричної та радіаційної безпеки та проходили регулярне технічне обслуговування згідно з установленими регламентами.

Вимірювальні прилади щороку проходили метрологічну перевірку на базі державного підприємства «Вінницястандартметрологія» відповідно до статті 17 Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність» від 05.06.2014 № 1314Л/П, Постанови Кабінету Міністрів України від 04.06.2015 № 374 щодо затвердженого переліку законодавчо регульованих засобів вимірювальної

техніки, що підлягають періодичній повірці, а також згідно з «Порядком проведення повірки законодавчо регульованих засобів виміральної техніки, що перебувають в експлуатації, та оформлення її результатів», ухваленим Наказом Міністерства економічного розвитку і торгівлі України від 08.02.2016 № 193.

Після завершення експериментальних досліджень біологічні зразки людського та тваринного походження, а також лабораторний інструментарій і витратні матеріали, що перебували з ними в контакті, піддавалися обов'язковій дезінфекційній обробці. Знезараження здійснювали шляхом експозиції в робочому розчині дезінфекційного засобу «Неохлор», що містив 0,5 % активного хлору, протягом 60 хвилин відповідно до чинних методичних рекомендацій виробника – ЗАТ «Український науково-виробничий центр проблем дезінфекції» (Україна). Поводження з біологічними та медичними відходами здійснювали з дотриманням вимог нормативно-правових документів, зокрема Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 325 від 08.06.2015 р. «Про затвердження Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами». Утилізацію біологічного матеріалу, включаючи тіла лабораторних тварин після завершення експериментів, проводили на спеціалізованій базі віварію ВНМУ імені М. І. Пирогова відповідно до встановлених санітарно-гігієнічних вимог.

2.2 Методика отримання досліджуваних стовбурових клітин та лізату мезенхімальних стромальних клітин.

Досліджували МСК, отримані з Вартонових драглів пуповини людини (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells - hWJ-MSCs), жирової тканини людини (human adipose-derived mesenchymal stem cells - hADMSCs), жирової тканини щура (rats adipose-derived mesenchymal stem cells - rADMSCs), ембріональних фібробластів щура (ЕФЩ) та лізату МСК (*lysate* from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells - l from WJ-MSCs).

Стовбурові клітини та 1 from WJ-MSCs були отриманні в ІМБГ НАН України. Передача клітин проведена на основі Договору про наукове співробітництво між ІМБГ НАН України та ВНМУ ім. М. І. Пирогова від 22.09.2017.

2.2.1 Виділення мезенхімальних стромальних клітин з Вартонових драглів пуповини людини

Після інформованої згоди породіллі пуповину від здорової жінки при нормальних пологах на 39 тижні вагітності отримували в асептичних умовах. Усі досліди проводили на зразку з однієї пуповини.

Матеріал був доставлений в лабораторію в середовищі DMEM (Bio West, Австрія), з антибіотиками (пеніцилін 100 МО/мл, стрептоміцин 100 мкг/мл) і оброблений не пізніше ніж через 8 годин після пологів. Пупковий канатик максимально промивали від крові, вміщували в нове середовище з 10-кратною концентрацією пеніциліну 1000 МО/мл, стрептоміцина 1000 мкг/мл (Київмедпрепарат, Україна) та протигрибкового амфотерицина В 50 МО/мл (Biowest, Франція) і витримували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Усі маніпуляції проводили в стерильних умовах. Судини (вена й дві артерії) були видалені з пуповини. Вартоновий студень пуповини виділяли, подрібнювали ножицями на шматочки до 0,1-0,5 см і ресуспендували в теплому (37 °C) ростовому середовищі альфа-MEM (BioWest, Австрія) з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки (HyClone, США), 2 мм L-глутаміну (Sigma, США) і 10 нМ фактора росту фібробластів-1 (Інтерфарм Біотек, Україна). Культивування проводили в 25 або 75 см² культуральних флаконах (Bioswisstec, Швейцарія) в CO₂ - інкубаторі при 37 °C з 5 % CO₂ - методом експлантів. Через 7-14 діб з'явилися перші клони, отримані з експлантів, які вирощували до 80 % моношару. Середовище змінювали кожні 3 доби. Для розсіву клітин використовували розчин 0,02 % Версену і 0,25 % трипсину (Biowest, Франція) у співвідношенні 1:1 за стандартною методикою. Для отримання першого й другого пасажів клітини пересівали зі щільністю 5x10³ клітин на см². Перед

подальшим уведенням експериментальним тваринам клітини 2-го пасажу характеризували за морфологією після фарбування гематоксиліном і еозином та за поверхневими маркерами.

2.2.2 Виділення мезенхімальних стромальних клітин з жирової тканини людини

Використано стандартний метод виділення адіпозних МСК з власною модифікацією. Жирову тканину отримували від 23-33 річних жінок під час косметичної ліпосакції з абдомінального жиру після підписання інформованої згоди. Усі експерименти проводили зі зразком однієї ліпосакції. Через 2 години після операції матеріал доставлявся до лабораторії та негайно оброблявся для виділення МСК. 25 мл жиру центрифугували протягом 10 хв при 800 xg при кімнатній температурі для відокремлення від крові, потім його двічі промивали центрифугуванням з фосфатним забуференим розчином (ФБР) (Sigma, США) у співвідношенні 1:1. До відмитого матеріалу жирової тканини додавали рівний об'єм 0,2 % розчину колагенази типу I (Gibco, США) у PBS, підігрітого до 37 °C, отриману суміш збовтували на шейкері протягом 1 години при 37 °C, а потім центрифугували при кімнатній температурі протягом 10 хв при 800 xg. Зрілі жирові клітини, які знаходились зверху, й більшу частину рідини видаляли, залишаючи приблизно 5 мл клітинного осаду. Отриманий осад ресуспендували у 20 мл поживного середовища DMEM/F12 (BioWest, Австрія) з 10 % фетальної телячої сироватки з антибіотиками та висівали на культуральні флакони площею 25 см² в об'ємі 5 мл. Через 24 год поживне середовище змінювали, видаляючи неприкріплені клітини. Згодом середовище змінювали кожні 3 доби. Коли 70 - 80 % моношару було сформовано, перший пересів клітин проводили відповідно до стандартних методів з використанням суміші 0,25 % розчину трипсину та 0,02 % розчину Версену у співвідношенні 1:1. Щільність посіву становила $5 \cdot 10^3$ клітин/см². Аналогічно отримували другий пасаж МСК, після чого МСК жирової тканини, як і у випадку МСК пуповини, фарбували гематоксиліном та еозином. Для перевірки морфології їх також аналізували

методом проточної цитометрії з використанням сортувальника клітин FACS Aria (BD Biosciences, США). Фенотипування клітин (FACS-аналіз експресії) поверхневими маркерами CD73, CD90, CD105, CD34 і CD45 проводили згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства клітинної та генної терапії [308] з використанням анти-CD105 PerCP-Cy5.5 (кат. № 560819), анти-CD90 PerCP-Cy5.5 (кат. № 561557), анти-CD73 PerCP-CyTM 5.5 (кат. № 561260), анти-CD34 APC (кат. № 345804), анти-CD45 FITC (кат. № 345808) миша проти людини моноклональні антитіла (усі – BD Bioscience, США).

Мультипотентний потенціал клітин підтверджено спрямованою диференціацією в адипо-, хондро- та остеогенному напрямках з використанням наборів для диференціації, STEMPRO® (Thermo Fisher Scientific, США) згідно з інструкцією виробника. Ці аналізи підтвердили належність ізольованих клітин до МСК відповідно до мінімальних критеріїв.

2.2.3 Виділення мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини щурів

RADMSCs були ізольовані відповідно до стандартного протоколу з деякими модифікаціями. В експерименті використовувався зразок із черевної жирової тканини щурів у кількості 2 г від однієї тварини, евтаназованої 10-кратним передозуванням тіопенталу натрію 50 мг/кг (Броварфарма, Україна).

Жирову тканину двічі промивали центрифугуванням з ФБР, а потім додавали рівний об'єм 0,2 % розчину колагенази І типу в ФБР, підірітого до 37°C. Отримання клітин 0-2 пасажів виконували аналогічно hADMSCs. Подальше фенотипування проводили з використанням мишачих антитіл проти щурів CD45 FITC (кат. № 554883, BD PharmingenTM, США), анти-CD90 PE (кат. №551401, BD PharmingenTM, США), анти-CD34 FITC (кат. №11-0341-82, Invitrogen, США), анти-CD105 FITC (кат. #MA1-19594, Invitrogen, США).

2.2.4 Виділення ембріональних фібробластів щурів

У дослідженні використано м'язову тканину чотирьох 15-денних ембріонів щурів; термін вагітності визначали за копуляційною пробкою. Самку присипали тіопенталом натрію в концентрації 50 мг/кг. Тканину витримували 20 хв у середовищі DMEM з 10-кратною концентрацією антибіотиків (пеніцилін 1000 МО/мл і стрептоміцин 1000 мкг/мл), потім розміщували в розчин суміші 0,25 % трипсину й 0,02 % Версену у співвідношенні 1:1 і витримували при 37°C протягом ночі. Вранці рідину зливали, додавали до тканини 10 мл середовища DMEM без сироватки та піпетували для отримання однорідної клітинної суспензії. Потім додавали фетальну телячу сироватку до 10 % і суспензію сіяли в чашки Петрі. Через 24-48 год утворюється моношар клітин, який відокремлювали від пластику за допомогою суміші трипсин 0,25 % і Версен 0,02 % у співвідношенні 1:1 для подальшого використання в експерименті. Клітини ідентифікували за допомогою веретеноподібної морфології при фарбуванні гематоксилін-еозином.

2.2.5 Отримання лізату мезенхімальних стромальних клітин.

Клітини МСК Вартонових драглів пуповини людини на рівні другого пасажу, при щільності моношару 80-90 %, відокремлювали від поверхні флакону, центрифугували, підраховували, розводили середовищем DMEM до концентрації $1 \cdot 10^6$ /мл і поділяли на аліквоти по 1 мл. На ультразвуковому дезінтеграторі Ультразвук-2Т (Суми, Україна), клітини піддавали ультразвуковій дезінтеграції протягом 10 с при частоті 22 кГц, а потім центрифугували 10 хв при 12000 xg. Супернатант збирали та використовували в подальших експериментах.

2.3 Експериментальні тварини

2.3.1 Характеристика тестової системи

У дослідженні використовували лабораторних тварин виду *Rattus norvegicus* (щури) породи Вістар. Усі відібрані особини були самцями віком від

дванадцяти до шістнадцяти тижнів, із масою тіла в межах від 160 до 190 грамів. Загальна кількість тварин, залучених до експерименту, становила 208 особин. Тварин отримували з віварію ВНМУ імені М. І. Пирогова. Перед початком проведення досліджень усіх щурів утримували в стандартних умовах протягом десяти діб для проходження періоду акліматизації.

2.3.2 Обґрунтування вибору тестової системи

Щурів обрано як тестовий біологічний об'єкт, оскільки цей вид лабораторних тварин є загальновизнаним та широко застосовується у доклінічних випробуваннях нових фармакологічних препаратів і біологічно активних речовин. Використання щурів як експериментальних тварин обумовлено схожістю ангіоархітекτονіки та морфології кори головного мозку в щурів та людини.

2.3.3 Правила та вимоги щодо утримання тварин

Усі тварини утримувалися на уніфікованому стандартному водно-харчовому раціоні в типових умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з контрольованим освітленням (12-годинний цикл світла/темряви), кімнатною температурою 20–24°C і відносною вологістю 40 % – 70 %, з необмеженим доступом до їжі та води. Усі дослідження на тваринах були погоджені з комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. При проведенні дослідження суворо дотримувалися встановлених нормативів і принципів гуманного поводження з лабораторними тваринами. Роботу проведено відповідно до вимог, схвалених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 14 від 26 грудня 2016 року), методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України та положень Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (I Національний конгрес із

біоетики, Київ, 2001). Дослідження також узгоджується із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 26 лютого 2006 року) та положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Протокол дослідження ухвалений Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 31 січня 2024 р.). Хірургічні втручання, інвазивні процедури, а також заходи з евтаназії тварин гуманним методом цервікальної дислокації виконували під пропофоловим наркозом («Пропофол-ново», Новофарм-Біосинтез ООО, Україна, 60 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Утримання тварин здійснювали відповідно до стандартних умов віварію. У кожній клітці розміщували по п'ять щурів. Для утримання використовували пластмасові контейнери, накриті металевою сіткою, розміром 420 × 260 × 150 мм. Кожну клітку маркували із зазначенням номера експерименту, виду тварин, їхніх індивідуальних номерів та застосованих доз. Тварин різних експериментальних груп утримували в окремих клітках. Основний раціон включав хліб, фуражне зерно (пшеницю, овес) та повнораціонний гранульований комбікорм. Як джерело води використовували охолоджену кип'ячену воду, яку подавали у скляних поїлках. У якості підстилки застосовували тирсу листяних порід дерев. Мікроклімат приміщення підтримували в межах температури 20–24⁰ С, відносної вологості 40-70 % та світлового режиму 12 годин на добу.

2.3.4 Акліматизація та рандомізація

Після надходження тварин із віварію їх зважували, здійснювали маркування 1,0 % розчином діамантового зеленого та розміщували у клітках. Період карантинного утримання тривав 14 діб, упродовж яких проводили щоденний огляд кожного щура з оцінкою поведінки та загального фізіологічного стану [5]. У випадку загибелі більш ніж двох тварин упродовж карантину вся партія вважалася непридатною для подальшої роботи та поверталася до віварію.

Напередодні початку експерименту всі тварини підлягали ветеринарному огляду; до дослідження допускали лише клінічно здорових особин.

Розподіл щурів на групи здійснювали методом мінімізації різниць за масою тіла. Сумарну кількість тварин та схему їхнього групування наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл тварин на експериментальні групи при курсовому терапевтичному введенні досліджуваних сполук

Групи тварин	Кількість тварин	Лікування
1-ша група	14	інтактні тварини
2-га група	14	псевдооперовані тварини +0,9 %. р-н NaCl в дозі 2 мл/кг
3-тя група	40	IP+0,9 %. р-н NaCl в дозі 2 мл/кг
4-та група	20	IP+hWJ-MSCs в дозі 10^6 клітин/тварину
5-та група	20	IP+ЕФЦ в дозі 10^6 клітин/тварину
6-та група	25	IP+hADMSCs в дозі 10^6 клітин/тварину
7-ма група	25	IP+rADMSCs 10^6 клітин/тварину
8-ма група	25	IP+l from WJ-MSCs в дозі 0,2 мл/тварину
9-та група	25	IP+цитиколін 250 мг/кг

2.4 Характеристика експериментальної моделі патологічного стану

Терапевтичну дію та цитопротекторні властивості стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs вивчали в щурів на моделі гострої неповної 20-хвилинної церебральної ішемії шляхом двобічного лігування внутрішніх сонних артерій (BCA). У щурів за 6 годин до оперативного втручання забирали їжу з метою зменшити ускладнення рефлюксу та аспірації. Для відтворення експериментального ГПМК за ішемічним типом у передньомозковому басейні використовували модель субтотальної мозкової ішемії у щурів шляхом одномоментного двобічного перев'язування BCA. Накладання лігатур на судини проводили під анестезією пропофолом терміном 20 хвилин, використовуючи хірургічний доступ на передній поверхні шиї через розріз по білій лінії. Шкіру

на шиї та фасцію розрізали, а підщелепну залозу, грудино-ключично-соскоподібний і лопатково-плечовий м'язи по черзі оголювали, а потім відтягували гачками для фіксації. Далі загальну сонну артерію, зовнішню сонну артерію та ВСА з обох сторін відокремлювали, а потім на ВСА накладали шовкові лігатури. Після зняття лігатур кровотік по ВСА відновлювався спонтанно протягом кількох секунд. Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Фото щура при моделюванні ІР (накладання лігатури на ВСА).

Вибрана модель відтворює клінічні прояви мозкового інфаркту та є придатною для експериментальної оцінки потенційних нейропротекторних засобів [6, 111]. У якості референтного препарату застосовували цитиколін («Нейроксон» Корпорація Артеріум, Україна) у дозі 250 мг/кг. Серед усіх доступних засобів було обрано саме цитиколін через спроможність препарату підсилювати нейрорегенеративні процеси в експерименті на щурах та покращувати когнітивно-мнестичні функції у хворих з церебральною ішемією [214, 217].

Експерименти проводили на 7-му добу (підгострий період ішемії) та 14-ту добу (відновний період) [183].

2.5 Характеристика схем уведення досліджуваних стовбурових клітин, лізату мезенхімальних стромальних клітин та референс-препарату

Життєздатність клітин складала 95-98 %. Визначали її шляхом забарвленням зразку клітин на живі-мертві трипановим синім та підрахунку кількості клітин в камері Горяєва.

Якість клітин перевіряли на цитофлуориметрі за відповідністю мінімальним маркерам МСК – CD34, CD73, CD90, CD105. У частині дослідів перевіряли спроможність клітин до диференціювання в адипо- та хондроцити, що притаманне МСК. Постійно контролювали морфологію клітин, які мали веретеноподібну форму.

Після відкріплення клітин від поверхні пластикового посуду з використанням суміші трипсин-версен, їх промивки й центрифугування, осад ресуспендували в фосфатному буферному розчині й підраховували кількість клітин в камері Горяєва з використанням трипанового синього.

Визначивши кількість клітин, суспензією розводили до необхідної концентрації МСК в об'ємі ФБР, який перевищував необхідний на 1 щура. Наприклад, в групі було 7 тварин, яким вводили по 100 мкл суспензії клітин. Тоді готували 800 мкл (замість 700 мкл) суспензії і з цього об'єму відбирали інсуліновим шприцем по 100 мкл для введення щурам.

Для дослідження церебропротекторної дії стовбурових клітин різного цитологічного походження, 1 from WJ-MSCs та референс-препарату тварин було поділено на 9 груп. 1-ша група – інтактні тварини. 2-га група псевдооперованих щурів, яким послідовно проводили наступні втручання (наркоз, розріз шкіри, препарування судин) за виключенням перев'язування ВСА, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. 3-тя група – група з контрольною патологією. Щурам даної групи проводили 20-хвилинну ішемію головного мозку шляхом накладання лігатур на ВСА. Через 20 хв лігатури з ВСА знімали (реперфузія) і однократно вводили в стегнову вену 0,9 % розчин NaCl із розрахунку 2 мл/кг. Аналогічну дозу вводили щурам 2-ї групи. 4-й групі тварин відразу після ІР однократно трансплантували 10^6 клітин/тварину hWJ-MSCs

суспендовані в 0,2 мл фізіологічного розчину. 5-й групі тварин відразу після ІР проводили однократну трансплантацію ЕФЩ у дозі 10^6 клітин/тварину суспендовані в 0,2 мл фізіологічного розчину. 6-й групі тварин із ІР трансплантували 10^6 клітин/тварину hADMSCs суспендовані в 0,2 мл фізіологічного розчину. 7-й групі тварин відразу після ІР трансплантували 10^6 клітин/тварину rADMSCs суспендовані в 0,2 мл фізіологічного розчину. 8-й групі тварин відразу після ІР однократно вводили 0,2 мл/тварину 1 from WJ-MSCs. 9-а група щурів отримувала відразу після ІР однократно референс-препарат цитиколін («Нейроксон» Корпорація Артеріум, Україна) у встановленому дозуванні 250 мг/кг. Досліджуванні стовбурові клітини та речовини ми вводили в стегнову вену однократно та відразу після ІР, тому що більш рання трансплантація МСК сприяє до неврологічного відновлення та зменшення обсягу інфаркту, а також вимагала меншої кількості (1×10^6 клітин) донорських клітин для сприятливого ефекту (рис. 2.2) [59, 114, 145, 228]. До того ж, у дослідженні Н. W. Park et al. [238] було показано, що повторне введення hWJ-MSCs після МСАО в щурів не викликало додаткових або тотожних покращень порівняно з попереднім введенням.



Рис. 2.2. Фото щура при введенні досліджуваної речовини в стегнову вену.

2.6 Характеристика методик дослідження

Дослідження проводили в навчально-науково-дослідній лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 031/18 до 31.10.2023), у науково-дослідній лабораторії експериментальної нейрофізіології (свідоцтво про технічну компетентність № 117/21 від 03.09.2021, чинне до 02.09.2026), у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 114/21 від 03.09.2021, чинне до 02.09.2026) та науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 119/21 від 03.09.2021, чинне до 02.09.2026). Імуногістохімічні дослідження фронтальних зрізів головного мозку щурів після змодельованої церебральної ІР і трансплантації стовбурових клітин різного генезу, лізату та цитиколіну виконано на базі навчально-наукової клініко-діагностичної (патоморфологічної) лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 027/18).

Початковими індикаторами ефективності церебропротекції при трансплантації стовбурових клітин різного походження, 1 from WJ-MSCs та референс-препарату в умовах змодельованої ІР обрано терміни загибелі тварин (у годинах) їх летальність (у %) та динаміку неврологічного статусу. Виявлені розлади нейрофункціонального статусу в щурів зі змодельованою ІР відповідно в підгострому (7-ма доба) та відновлювальному (14-та доба) періодах оцінювали за шкалою stroke-index С. Р. McGraw [215]. Тяжкість стану визначали за сумою отриманих балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь, вище 7 балів – тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, кому та летальний випадок. Тварин тестували у визначенні дні та знаходили відповідну суму балів (табл. 2.2)

Таблиця 2.2

Шкала оцінки неврологічного дефіциту Stroke-index McGraw [McGraw]

Симптоми	Бали
В'ялість	0,5
Тремор	1
Однобічний напівптоз	1
Двобічний напівптоз	1,5
Слабкість кінцівок	1,5
Однобічний птоз	1,5
Двобічний птоз	1,5
Манежні рухи	2,0
Парез 1–4 кінцівок	2-5
Параліч 1–4 кінцівок	3-6
Кома	7,0
Летальний випадок	10,0

Функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) досліджували через поведінкові реакції лабораторних тварин на 7-му та 14-ту добу церебральної ішемії в тесті «відкрите поле». Спостереження за щурами у «відкритому полі» здійснювали з використанням стандартної установки – прямокутної камери (100 × 100 см) із прозорими стінками заввишки 40 см. Підлогу було розмежовано на 25 рівноцінних секторів розміром 20 × 20 см. Тест «відкрите поле» проводили в зазначені дні в один і той же час доби за однакових умов у приміщенні лабораторії, що знаходилась у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Час експозиції кожної тварини у відкритому полі становив 3 хвилини.

Оцінку адаптивних поведінкових реакцій лабораторних тварин здійснювали з використанням тесту «відкрите поле» за показниками горизонтальної локомоторної активності (периферійна та центральна амбуляції), вертикальної локомоторної активності (підйоми на задні лапи – вертикальні стійки, зокрема кламбінг та рерінг) та емоційної реактивності (епізоди грумінгу й кількість фекальних болюсів) реєстрували із застосуванням відповідного програмного забезпечення EthoWatcher® (is registered in the Brazilian National Intellectual Property Institute (INPI) on the protocol number 09285-3, electronic

journal No. 1982, Бразилія) (a tool for behavioral and video-tracking analysis in laboratory animals).

Зміни метаболічних та морфологічних показників у соматосенсорній корі та гіпокампі в щурів при змодельованій ІР оцінювали в підгострий період ішемії (7-ма доба) та відновлювальний період (14-та доба після моделювання патології). У декапітованих тварин на холоді вилучали головний мозок. Тканини соматосенсорної кори та гіпокампа промивали холодним 1,15 % розчином KCl і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 % KCl (співвідношення 1:3). Постядерну фракцію отримували з гомогенатів шляхом центрифугування (30 хв, 600 g при -4°C) і до проведення досліджень зберігали при -20°C .

Стан енергетичного та вуглеводного обміну в нервовій тканині мозку щурів оцінювали за вмістом сукцинатдегідрогенази (СДГ) – за швидкістю відновлення гексаціаноферат (III) калію [8], глюкози, лактату та пірувату. Концентрацію глюкози визначали за допомогою глюкозооксидазного методу із використанням стандартних реактивних наборів виробництва «Філісіт-Діагностика» (Україна). Рівні пірувату та лактату оцінювали колориметричним методом [8].

Інтенсивність оксидативного стресу визначали за кінцевими продуктами цього процесу малоновим альдегідом (МА). Рівень МА визначали на основі його взаємодії з тіобарбітуровою кислотою [218]. Функціональний стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за показником активності супероксиддисмутази (СОД). Активність СОД визначали за відсотком гальмування окислення кверцетину [1].

Сумарну активність NO-синтаз визначали за кількістю нітрит-аніону (NO_2^-), що утворювався після 60-хвилинної інкубації пост'ядерного супернатанту в середовищі, яке містило 50 mM KH_2PO_4 -NaOH-буфер (pH 7,0), 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , 1 mM НАДФН, 2,2 mM L-аргініну (NADPH Sigma, USA) [3]. Для встановлення загальної активності NOS та активності НАДФН-оксидази застосовували спектрофотометричний метод. Оптичну щільність зразків

вимірювали за допомогою спектрофотометра APEL PD – 303 (Японія). Принцип методу визначення загальної активності NOS ґрунтується на стереоспецифічному окисленні НАДФН у ході перетворення L-аргініну на оксид азоту (NO). Зниження концентрації НАДФН є еквімолярним кількості синтезованого оксиду азоту, що реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Активність НАДФН-оксидази визначали за зміною поглинання НАДФН на тій самій довжині хвилі [93]. Вміст загального білка в пост'ядерній фракції встановлювали за методом Лоурі [209], а кількість карбонільних груп білків (КГ) – за їх взаємодією з 2,4-динітрофенілгідразином [277].

Для проведення гістоімунохімічних та морфологічних досліджень у відповідні терміни спостереження (7-ма та 14-та доби після ІР) головний мозок експериментальних тварин фіксували за допомогою 4 % розчину формальдегіду протягом 24 годин. Після фіксації мозок відмивали в проточній воді, проводили через спирти висхідної концентрації та ксилоли й після стандартної гістологічної проводки заливали в Paraplast Plus[®] (Leica Scientific (McCormick[©]), США). Зрізи завтовшки 5 мкм виготовляли на ротаційному мікротомі YD-315 (Nanbei, Китай). Депарафіновані зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином та за методом Ніссля [2]. Морфометричний аналіз клітин соматосенсорної кори мозку та гіпокампа проводили в автоматичному режимі. Цифрові зображення фронтальних зрізів головного мозку експериментальних тварин, отримані за допомогою мікроскопа BX-51 (Olympus, Японія), аналізували з використанням комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, Rasband, USA, 2015). У соматосенсорній корі та СА1 ділянці гіпокампа здійснювали підрахунок загальної кількості ядер нейронів на площі 1 мм², а також визначали співвідношення між числом морфологічно інтактних ядер та ядер, що демонстрували патологічні зміни, зокрема каріореक्सис або каріопікноз.

На початку імуногістохімічного аналізу парафінові зрізи головного мозку експериментальних тварин депарафінували в ксилолі з подальшою промивкою скелець зі зрізами у 0,1 М фосфатному буфері (ФБ). Із зафіксованих у формальдегіді мізків, які не були залиті в парафін, виготовляли фронтальні зрізи

головного мозку завтовшки 40 мкм за допомогою вібротома VT1000A (Leica, Німеччина). Парафінові або вібротомні зрізи після промивки у 0,1 М ФБ блокували в розчині 0,1 М ФБ (рН 7,4) з додаванням 0,5 % бичачого сироваткового альбуміну (БСА) та 0,3 % Тритон X-100. Інкубацію з первинними антитілами (табл. 2.3) виконували протягом 48 годин при 4°C. Первинні антитіла візуалізували за допомогою вторинних антитіл, кон'югованих із флуоресцентною міткою Alexa Fluor® 488, 594 або 647 (1:1000, Invitrogen, США). Пофарбовані зрізи покривали середовищем Immu-MOUNT (Thermo Scientific, США).

Імуногістохімічно забарвлені зрізи мозку досліджували за допомогою конфокального скануючого мікроскопа FV1000-BX61WI (Olympus, Японія) з використанням зеленого гелій-неонового (HeNeG laser 543 nm), червоного гелій-неонового (HeNeR laser 633 nm) та мультилінійного аргонного (Multi Ar laser 458, 488, 515 nm) лазерів.

Для кожного маркера (табл. 2.3), який досліджували, використовували однакове збільшення, час експозиції та інші налаштування лазерів. Отримані зображення використовували для кількісного визначення інтенсивності флуоресценції кожного маркера. Усього було досліджено по 5 зрізів на тварину. Інтенсивність та площу флуоресцентного маркера вимірювали шляхом автоматичного розрахунку середнього значення сірого в межах порогу вимірювання. Результати представлені як інтегральна щільність флуоресценції в умовних одиницях (у.о.), яка дорівнює інтенсивності флуоресценції, помноженій на площу флуоресценції (без урахування інтегральної щільності фонові флуоресценції).

Таблиця 2.3

Перелік моноклональних антитіл, використаних для імуногістохімічного аналізу

№	Назва	Фірма-виробник, каталожний номер
1	Rabbit anti-GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)	DakoCytomation, Glostrup, Denmark, Cat. № Z0334

Продовження таблиці 2.3

2	Rabbit anti-Iba1 (Ionized calcium-Binding Adapter molecule-1)	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, USA, Cat. № 019-19741
3	Mouse anti-NeuN (NEUronal Nuclei), clone A60	SigmaAldrich, St. Louis, MO, USA, Cat. № MAB377
4	Mouse anti-RECA-1 (rat endothelial cell antigen), clone HIS52	AbD Serotec, Oxford, UK, Cat. № MCA970GA
5	Mouse anti-Rip (receptor interacting protein) [7H10]	Abcam, Cambridge, UK, Cat. № ab72139
6	Donkey anti-mouse Ig (H+L) Alexa Fluor® 594	Invitrogen, Carlsbad, USA, Cat. № A21203
7	Donkey anti-mouse Ig (H+L) Alexa Fluor® 488	Invitrogen, Carlsbad, USA, Cat. № A21202
8	Donkey anti-rabbit Ig (H+L) Alexa Fluor® 594	Invitrogen, Carlsbad, USA, Cat. № A21207
9	Donkey anti-rabbit Ig (H+L) Alexa Fluor® 647	Invitrogen, Carlsbad, USA, Cat. № A31573

Загальновідомо, що перебіг процесу нейроапоптозу починається з руйнування ядра клітини та пошкодження ДНК, тому наявність фрагментованої ДНК є маркером апоптозу [242]. Рівень фрагментації ДНК у ядрах нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа щурів визначали із застосуванням методу проточної цитометрії [299]. Оцінювання цього показника, що слугує маркером нейроапоптозу, здійснювали на 7-му добу після моделювання ІР. Суспензії ядер клітин соматосенсорної кори та гіпокампа одержували за допомогою набору CyStain DNA Step 1 (Partec, Німеччина) відповідно до протоколу виробника. Використаний реагент забезпечував екстракцію ядер і фарбування ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI). Під час приготування нуклеарних суспензій застосовували одноразові фільтри CellTrics з розміром пор 50 мкм (Partec, Німеччина). Суспензії ядер із біоптатів сенсомоторної кори та гіпокампа готували негайно після забору тканини та промивання її охолодженим (+4-+8°C) фосфатно-сольовим буфером з pH 7,4 (Sigma).

Проточний аналіз проводили з використанням багатофункціонального дослідницького проточного цитометра «Partec PAS» (Partec, Німеччина). Для індукції флуоресценції DAPI застосовували ультрафіолетове випромінювання. Із кожної нуклеарної суспензії реєстрували 20 тис. подій. Цитометричний аналіз клітин здійснювали за допомогою програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності з математичною моделлю, у межах якої визначали такі параметри:

G0G1 % – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с);

S % – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с);

G2 + M % – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с).

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с.

2.7. Статистична обробка результатів дослідження.

Кількісні показники опрацьовували з використанням програмних пакетів MS Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США), EthoWatcher® (zareєстрованого в Бразильському національному інституті інтелектуальної власності, INPI, протокол № 09285-3), ImageJ (Wayne, Rasband, США) та FloMax (Partec, Німеччина). Статистичний аналіз проводили із застосуванням непараметричних методів, зокрема U-критерію Манна-Уїтні та критерію Вілкоксона [90]. Для порівняння показників між експериментальними групами (2-9) використовували дисперсійний аналіз (ANOVA). Перевірку нормальності розподілу здійснювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для оцінки взаємозв'язків між окремими параметрами застосовували ранговий кореляційний аналіз Спірмена. Експериментальні вибірки включали дані, отримані від груп тварин чисельністю 5-12 особин. Показники для кожної групи представлено у форматі

середнього значення $\pm$ стандартна похибка середнього (Mean $\pm$ SEM).

Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ, ЛІЗАТУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ТА ЦИТИКОЛІНУ

3.1 Вплив досліджуваних стовбурових клітин та речовин на виживаність щурів при змодельованій ішемії-реперфузії головного мозку.

Під час проведення аналізу летальності виявлено, що в групі інтактних і псевдооперованих щурів протягом усього терміну спостереження (96 год) не спостерігалось жодного випадку загибелі піддослідних тварин.

У групі щурів із контрольною патологією, яким робили гостру неповну церебральну ішемію шляхом двобічного накладання лігатур (20-хвилин) на ВСА із введенням у стегнову вену 0,9 % розчину NaCl, спостерігалось прогресуюче зростання смертності у тварин. Вже протягом першої години після в/в введення фізіологічного розчину NaCl у тварин із змодельованою ІР було зафіксовано перші летальні випадки, частка яких становила 7,5 % . Протягом наступних 3-х годин спостереження за тваринами, було відмічено стрімке зростання летальності до 30 %. З огляду на отримані дані, можна вважати, що підвищення смертності щурів у групі з контрольною патологією впродовж перших годин ІР вказує на інтенсифікацію процесів ішемічно/реперфузійного ушкодження в тканинах головного мозку й формування вогнища ішемії та зони пенумбри. Переважна кількість піддослідних тварин (45 %) загинула через 12 годин після моделювання ІР головного мозку в щурів, що становить критичний часовий інтервал розвитку зазначеного патологічного стану. Через 24 години спостереження у цій групі загинуло 65 % щурів. У подальшому, впродовж наступних 48, 72 та 96 годин експерименту летальних випадків тварин не реєстрували в жодній із досліджуваних груп.

Експериментальна терапія гострою неповною 20-хвилинної церебральної ішемії, індукованої шляхом білатерального накладання лігатур на ВСА, із

застосуванням трансплантації стовбурових клітин різного походження в дозі 10^6 клітин на тварину, сприяла зниженню рівня летальності піддослідних щурів за умов гострої ІР головного мозку (табл. 3.1).

Найбільш виражений нейропротекторний ефект у щурів з ІР спостерігався за умови трансплантації hWJ-MSCs у дозі 10^6 клітин на тварину (4-та група). На 12 год спостереження (критичний період у розвитку експериментального гострого порушення мозкового кровообігу) летальність у цій групі становила лише 10 %, тоді як у щурів із контрольною патологією цей показник досягав 45 % ($p < 0,05$). Трансплантація ЕФЩ сприяла зниженню смертності в середньому на 25 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У порівнянні з референсним препаратом цитиколіном у дозі 250 мг/кг застосування МСК різного походження демонструвало тенденцію до більш вираженого покращення показників.

Упродовж першої доби спостереження в щурів із змодельованою ІР було зафіксовано достовірне зниження летальності на тлі застосування різних типів стовбурових клітин, l from WJ-MSCs, а також референсного препарату порівняно з групою контрольної патології. За вираженістю церебропротекторного ефекту в критичний період розвитку ІР (12-та година) досліджувані засоби можуть бути розташовані в такій послідовності: hWJ-MSCs (10^6 клітин/тварину) > ЕФЩ (10^6 клітин/тварину) > цитиколін (250 мг/кг, в/в) > rADMSCs (10^6 клітин/тварину) = l from WJ-MSCs (0,2 мл/тварину, в/в) > hADMSCs (10^6 клітин/тварину). Через 96 годин від початку проведення експерименту смертність щурів із змодельованою ІР на тлі її корекції вірогідно була нижчою в порівнянні з групою тварин із контрольною патологією та становила в середньому в групі з трансплантованими hWJ-MSCs 10 %, у групі з ЕФЩ – 20 %, у групах з використанням rADMSCs та l from WJ-MSCs по – 28 %, у тварин із трансплантованими hADMSCs – 32 % та в групі, у якій вводили цитиколін – 48 %. При подальшому спостереженні (до 14-ї доби експерименту) у цих групах піддослідних тварин із ІР летальних випадків не спостерігалось. (табл. 3.1)

Таблиця 3.1

Вплив внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин на летальність щурів з перехідною двобічною 20 хв ішемією-реперфузією (ІР) внутрішніх сонних артерій (M±m)

Умови досліджу	Група №	Доза	Динаміка летальності щурів у абс./% через, год								
			1	2	4	8	12	24	48	72	96
Псевдооперовані тварини + 0,9% р-н NaCl, n=14	2	2 мл/кг	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
ІР+0,9% р-н NaCl (контрольна патологія), n=40	3	2 мл/кг	3/7,5%	6/15%*	12/30%*	16/40%*	18/45%*	26/65%*^	26/65%*^	26/65%*^	26/65%*^
ІР+hWJ-MSCs, n=20	4	1 млн. клітин	2/10%	2/10%	2/10%#	2/10%#	2/10%#	2/10%#	2/10%#	2/10%#	2/10%#
ІР+ембріональні фібробласти щура, n=20	5	1 млн. клітин	2/10%	4/20%*	4/20%*	4/20%*	4/20%*#	4/20%*#	4/20%*#	4/20%*#	4/20%*#
ІР+hADMSCs, n=25	6	1 млн. клітин	2/8%	4/16%*	6/24%*	6/24%*	8/32%*	8/32%*#	8/32%*#	8/32%*#	8/32%*#
ІР+rADMSCs, n=25	7	1 млн. клітин	2/8%	4/16%*	6/24%*	6/24%*	7/28%*	7/28%*#	7/28%*#	7/28%*#	7/28%*#
ІР+l from hWJ-MSCs, n=25	8	0,2 мл	2/8%	4/16%*	4/16%*	7/28%*	7/28%*	7/28%*#	7/28%*#	7/28%*#	7/28%*#
ІР+цитиколін, n=25	9	250мг/кг	0/0%#€&^	2/8%	4/16%*	6/24%*	6/24%*#	8/32%*#	12/48%*&	12/48%*&	12/48%*&

Примітки:

1. ІР – ішемія-реперфузія;
2. МСКЛ – мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини;
3. *- p<0,05 відносно псевдооперованих тварин;
4. #- p<0,05 відносно контрольної патології;
5. €- p<0,05 відносно 4-ої групи;
6. &- p<0,05 відносно 5-ої групи
7. ^- p<0,05 відносно 6-ої групи

Отже, на підставі отриманих даних щодо впливу досліджуваних стовбурових клітин на зміну показників летальності щурів із моделюванням ІР можна дійти висновку, що за здатністю підвищувати виживаність тварин протягом більшості періодів спостереження hWJ-MSCs демонстрували перевагу над ЕФЦ, rADMSCs, hADMSCs, а також над l from WJ-MSCs і цитиколіном.

3.2 Дослідження неврологічного дефіциту в щурів із змодельованою ІР головного мозку та на тлі її корекції.

При оцінці якості захисного впливу МСК різного походження, ЕФЦ та l from WJ-MSCs при змодельованій ІР головного мозку, одночасно зі зменшенням летальності доцільним було визначити динаміку ліквідації неврологічного дефіциту. Неврологічний дефіцит, на думку багатьох дослідників, є інтегральним показником, що слугує інструментом для оцінювання вираженості захисного ефекту потенційного нейропротектора під час ІР-ушкодження головного мозку [68].

Проведеним дослідженням встановлено, що гостра неповна церебральна ішемія шляхом білатерального накладання лігатур на ВСА в щурів спричиняла виражені неврологічні розлади, зокрема паралічі, парези та птоз, інтенсивність яких досягала максимальних значень на 7-му добу спостереження (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив внутрішньовенного введення стовбурових клітин різного походження (1 млн клітин/тварину) та цитиколіну (250 мг/кг) на динаміку неврологічного дефіциту за шкалою Stroke-index McGraw ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Неврологічний дефіцит за шкалою Stroke-index McGraw	
	на 7-му добу	на 14-ту добу
Псевдооперовані тварини + 0,9 % р-н NaCl,	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
ІР+0,9% р-н NaCl (контрольна патологія)	11,79 $\pm$ 0,48*	9,14 $\pm$ 0,30*
ІР+ hWJ-MSCs	7,14 $\pm$ 0,19*#@	4,86 $\pm$ 0,15*#@
ІР+ ЕФЦ	7,71 $\pm$ 0,28*#@	5,14 $\pm$ 0,19*#@
ІР+hADMSCs	8,86 $\pm$ 0,23*#	5,71 $\pm$ 0,23*#
ІР+rADMSCs	8,50 $\pm$ 0,26*#@	5,43 $\pm$ 0,014*#@
ІР+ l from WJ-MSCs	8,57 $\pm$ 0,22*#@	5,57 $\pm$ 0,22*#

Продовження таблиці 3.2

IP+цитиколін, 250 мг/кг	9,21 ± 0,16*#	6,14 ± 0,15*#
-------------------------	---------------	---------------

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно показника псевдооперованих щурів;
2. # - $p < 0,05$ відносно показника контрольної патології;
3. @ - $p < 0,05$ відносно показника групи цитиколіну.

У відповідний період експерименту в групі тварин із контрольною патологією, які отримували лише 0,9 % розчин NaCl, середній показник за шкалою Stroke-index McGraw становив $11,79 \pm 0,48$ бала, що відповідає тяжким неврологічним порушенням. На 14-ту добу спостереження величина неврологічного дефіциту в цій групі зменшилася до $9,14 \pm 0,30$ бала, однак залишалася достатньо високою, що свідчить про неповне відновлення функціонального стану ЦНС.

Внутрішньовенна трансплантація стовбурових клітин різного походження з лікувальною метою та введення l from WJ-MSCs, як і цитиколіну, зменшувала прогресування неврологічного дефіциту в досліджувані періоди експерименту. Аналіз динаміки регресу неврологічного дефіциту дозволяє стверджувати, що й за цією ознакою досліджувані стовбурові клітини та l from WJ-MSCs у підгострий період IP достовірно переважали цитиколін (див. табл. 3.2). У відновному періоді IP hWJ-MSCs, ЕФЩ та rADMSCs продемонстрували кращу спроможність знижувати неврологічну симптоматику за референс-препарат—середній бал за шкалою Stroke-index McGraw становив 4,86, 5,14 та 5,43 бали ($p < 0,05$). Найкращий результат був отриманий при в/в трансплантації hWJ- MSCs.

Спроможність hWJ-MSCs зменшувати неврологічний дефіцит свідчить про доцільність їх застосування при гострому IP ураженні головного мозку.

3.3 Вплив стовбурових клітин різного генезу, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну на поведінкові реакції щурів за умов експериментальної ішемії-реперфузії головного мозку.

Адаптивну поведінку та емоційну реактивність щурів оцінювали за допомогою тесту «відкрите поле» протягом 3 хвилин. У межах індивідуальної поведінки тварин реєстрували наступні показники: локомоторну активність у горизонтальній площині (амбуляція, що визначалася переміщенням тварин через центральні та периферійні квадрати) та вертикальну локомоторну активність, що включала кламбінг (вертикальна пристінкова стійка на задніх лапах) і рерінг (вільна вертикальна стійка на задніх лапах). Емоційну активність оцінювали за кількістю грумінгових актів (вмивання) та кількістю болюсів під час дефекації.

Застосування тесту «відкрите поле» дає можливість оцінити поведінкові особливості щурів шляхом аналізу їх емоційно-поведінкової реактивності, змін окремих поведінкових компонентів, а також характеристик локомоторної стереотипії.

Аналіз поведінки тварин у тесті «відкрите поле» за параметром «кількість перетинів» відображає загальний рівень активації. Згідно з даними таблиці 3.3, на 7-му добу після ІР у щурів групи з контрольною патологією тривалість амбуляції у периферійних та центральних квадратах знизилася в середньому на 35,8 % та 56,3 % ($p < 0,05$) порівняно з псевдооперованою групою. Терапевтична корекція ІР ураження з використанням ЕФІЦ та rADMSCs, а також I from WJ-MSCs не чинила позитивного впливу на горизонтальну рухову активність піддослідних тварин, що проявлялося достовірним зменшенням тривалості епізодів горизонтальної локомоторної активності в середньому на 24,4 %, 39,7 % та 34,5 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками псевдооперованої групи. (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Порівняння показників поведінкових реакцій у щурів із модельною ішемією-реперфузією головного мозку
та на тлі корекції (М ± m, n=7)**

Псевдооперовані						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	2,26 ± 1,03	0,30 ± 0,18	18,00 ± 1,22	12,43 ± 1,68	115,27 ± 3,28	101,20 ± 9,48
Амбуляція центр	5,05 ± 3,28	21,11 ± 19,17	3,14 ± 0,60	1,43 ± 0,52	11,97 ± 1,81	3,05 ± 1,61
Кламбінг	13,89 ± 3,07	34,07 ± 12,56	11,43 ± 0,88	5,86 ± 1,83	23,47 ± 2,87	14,82 ± 4,67
Рерінг	33,41 ± 22,77	0 ± 0	0,86 ± 0,50	0 ± 0	1,52 ± 0,85	0 ± 0
Грумінг	96,90 ± 14,06	41,02 ± 10,57	2,43 ± 0,88	3,29 ± 0,81	24,02 ± 4,55	40,26 ± 7,46
Ішемія-реперфузія (IP)						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	0,16 ± 0,17	0,65 ± 0,71	16,00 ± 3,01	12,83 ± 2,14	74,05 ± 11,38*	91,66 ± 13,64
Амбуляція центр	12,03 ± 6,49	3,35 ± 2,20	1,83 ± 0,59	1,50 ± 0,68	5,23 ± 1,91*	5,65 ± 2,26
Кламбінг	16,14 ± 8,12	20,41 ± 12,40	9,83 ± 2,76	5,50 ± 1,46	20,50 ± 4,29	12,11 ± 3,19
Рерінг	5,02 ± 5,50	14,42 ± 15,79	0,17 ± 0,18	0,50 ± 0,55	0,28 ± 0,30	0,90 ± 0,99
Грумінг	61,13 ± 12,59	61,51 ± 18,8	1,67 ± 0,23	2,17 ± 0,34	13,91 ± 4,36	16,36 ± 6,18*
IP+ hWJ-MSCs						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	1,29 ± 0,94	5,72 ± 5,48	14,57 ± 2,18	12,57 ± 2,89	114,13 ± 12,58#	99,57 ± 21,15
Амбуляція центр	16,03 ± 10,58	5,16 ± 2,76	2,57 ± 0,88	2,00 ± 0,53	8,63 ± 3,10	6,98 ± 3,64
Кламбінг	10,99 ± 3,23	16,94 ± 4,76	7,14 ± 1,55	6,14 ± 1,79	11,02 ± 3,70*	12,52 ± 3,63
Рерінг	16,36 ± 11,41	0 ± 0	0,43 ± 0,32	0 ± 0	0,43 ± 0,36	0 ± 0

Продовження таблиці 3.3

Грумінг	62,27 ± 22,98	40,09 ± 9,58	2,86 ± 1,01	3,00 ± 0,71	14,74 ± 4,70	19,18 ± 4,01*
IP+ембріональні фібробласти щура						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	1,50 ± 1,07	0,55 ± 0,44	14,50 ± 1,12	15,67 ± 3,17	87,10 ± 13,45*	76,94 ± 10,03
Амбуляція центр	6,00 ± 6,04	3,24 ± 3,10	2,17 ± 0,34	1,83 ± 1,00	7,57 ± 2,49	4,13 ± 2,42
Кламбінг	8,83 ± 1,29	15,57 ± 7,12	7,50 ± 0,97	8,17 ± 2,67	13,98 ± 3,64	17,81 ± 6,64
Рерінг	15,51 ± 17,00	30,16 ± 26,27	0,17 ± 0,18	0,50 ± 0,37	0,28 ± 0,30	0,55 ± 0,43
Грумінг	35,84 ± 8,34*	13,41 ± 4,64#	4,17 ± 0,52#	4,33 ± 0,67#	39,12 ± 11,83#	25,66 ± 5,78
IP+ hADMSCs						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	0,55 ± 0,39	3,05 ± 1,80	13,50 ± 2,03	6,83 ± 1,15*#	105,34 ± 14,84	53,99 ± 12,44*
Амбуляція центр	12,12 ± 8,53	0 ± 0	1,83 ± 0,77	0,50 ± 0,24	4,95 ± 2,23	3,05 ± 1,80
Кламбінг	34,23 ± 23,13	0,39 ± 0,40*	6,67 ± 2,03	1,00 ± 0,75*	14,89 ± 4,28	2,24 ± 1,66*#
Рерінг	8,70 ± 9,53#	0 ± 0	0,33 ± 0,37	0 ± 0	0,54 ± 0,59	0 ± 0
Грумінг	52,65 ± 17,27	43,62 ± 31,31	2,83 ± 0,87	0,83 ± 0,44*	21,84 ± 8,32	4,22 ± 2,32*#
IP+ rADMSCs						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	14,50 ± 3,30	7,33 ± 1,08*	69,48 ± 14,09*@	63,47 ± 10,50*
Амбуляція центр	7,27 ± 5,68	0 ± 0	1,00 ± 0,40	0 ± 0	2,99 ± 1,57*	0 ± 0
Кламбінг	6,21 ± 3,12	13,73 ± 6,31	5,50 ± 2,80	3,00 ± 0,69	11,63 ± 6,65	7,92 ± 2,66
Рерінг	11,84 ± 8,21	0 ± 0	0,67 ± 0,46	0 ± 0	1,17 ± 0,82	0 ± 0
Грумінг	54,41 ± 23,71	25,10 ± 9,43	4,33 ± 0,88#	2,00 ± 0,69	29,14 ± 13,40	31,30 ± 18,22
IP+ l from hWJ-MSCs						

Продовження таблиці 3.3

	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	1,55 ± 1,70	0,52 ± 0,36	16,83 ± 4,19	9,83 ± 3,27	75,48 ± 13,34* [@]	69,36 ± 6,36*
Амбуляція центр	8,38 ± 7,92	3,17 ± 3,48	1,67 ± 0,73	0,50 ± 0,24	6,06 ± 2,12	0,78 ± 0,38
Кламбінг	20,73 ± 14,87	8,79 ± 7,17	9,00 ± 3,49	3,33 ± 2,44	20,95 ± 7,94	6,50 ± 4,23
Рерінг	27,63 ± 19,87	0 ± 0	0,50 ± 0,37	0 ± 0	0,74 ± 0,57	0 ± 0
Грумінг	48,03 ± 17,59*	53,74 ± 29,40	3,00 ± 1,33	1,83 ± 0,96	16,12 ± 8,83	15,25 ± 8,06*
ІР+Цитиколін						
	Латентний період		Кількість епізодів		Тривалість епізодів	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Амбуляція периферія	3,10 ± 1,21	0 ± 0	14,17 ± 2,07	11,33 ± 2,11	125,90 ± 10,91 [#]	79,66 ± 16,34
Амбуляція центр	3,03 ± 3,32	11,36 ± 10,25	2,50 ± 0,68	0,83 ± 0,44	9,68 ± 2,34	1,42 ± 0,70
Кламбінг	13,95 ± 2,02	6,03 ± 2,55*	8,33 ± 2,01	5,83 ± 1,40	14,52 ± 4,24	10,91 ± 2,48
Рерінг	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Грумінг	47,40 ± 7,58*	43,19 ± 24,74	3,00 ± 0,75	2,33 ± 0,78	21,97 ± 7,34	19,28 ± 7,67

Примітки:

1. ІР – ішемія-реперфузія;
2. * - $p < 0,05$ відносно показника псевдооперованих щурів;
3. [#] - $p < 0,05$ відносно показника контрольної патології;
4. [@] - $p < 0,05$ відносно показника групи цитиколіну.

Використання цитиколіну, як і трансплантація hWJ-MSCs в досліджуваний період, виявились найбільш ефективними методами лікування щурів із ІР ураженням головного мозку під час оцінювання поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле», що відобразилось у зростанні тривалості епізодів горизонтальної локомоторної активності в середньому на 70,0 % та 54,1 % ($p < 0,05$) порівняно з даними контрольної групи. На 14-ту добу спостереження відмічалась тенденція до зниження показників горизонтальної рухової активності в досліджуваних групах щурів за підсумками тесту «відкрите поле» у порівнянні з відповідними даними 7-ї доби експерименту.

Також відмічалось зниження горизонтальної локомоторної активності, оціненої за кількістю перетинів периферійних квадратів, у групах тварин, яким трансплантували hADMSCs, rADMSCs та вводили І from WJ-MSCs. Показники зменшувалися в середньому на 46,6 %, 37,3 %, 31,5 % ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованою групою.

Вертикальна локомоторна активність є індикатором пошуково-дослідницької поведінки тварин. Збільшення кількості вертикальних стійок свідчить про нижчий рівень тривожності. Отже, у досліджувані періоди експерименту в групах щурів із контрольною патологією та з її корекцією, порівняно з псевдооперованою, відзначалась тенденція до зменшення вертикальної локомоторної та пошуково-дослідницької активності. У тварин, яким на фоні ІР трансплантували hADMSCs на 14-ту добу спостереження (див. табл. 3.3), пристінкові стійки виявились вірогідно рідшими стосовно псевдооперованих і тварин із контрольною патологією.

Грумінг (косметична поведінка, показник емоційності) є важливою складовою поведінкової реакції щурів у тесті “відкрите поле”. У нормі тварини приділяють значну частину часу догляду за хутром та тілом, порівняно з активним переміщенням у просторі, однак трактування цього показника є неоднозначним. Зокрема, грумінг може відображати як підвищений рівень тривожності (поведінка заміщення), так і її зниження (прояв “справжньої” гігієнічної поведінки). Емоційно-поведінкова активність піддослідних тварин на

14-ту добу спостереження (див. табл. 3.3) призвела до зниження тривалості епізодів у середньому в 2–3 рази ($p < 0,05$) порівняно з псевдооперованими щурами. Також до вірогідного збільшення кількості епізодів на 7-му та 14-ту доби експерименту в тварин, яким трансплантували в якості корекції ЕФЩ у середньому в 2,5 та 2 рази ($p < 0,05$) і на 7-му добу дослідження в групі щурів, яким на тлі ІР трансплантували hADMSCs в середньому в 2,6 рази ($p < 0,05$), відносно параметрів, зафіксованих у групі контрольної патології.

Кількість болюсів. Під час тестування у «відкритому полі» акти дефекації та уринації у тварин усіх експериментальних груп не спостерігалися.

Використання тесту «відкрите поле» дало змогу ідентифікувати зміни в поведінкових реакціях тварин, які виникли внаслідок ІР ураження головного мозку в щурів та оцінити коригувальний вплив трансплантації стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs і референс-препарату цитиколіну. Отже, результати наших досліджень показали, що при в/в застосуванні цитиколіну та трансплантації hWJ-MSCs спостерігалася подовження тривалості епізодів спонтанної горизонтальної рухової активності. В/в трансплантація ЕФЩ сприяла підвищенню емоційної активності піддослідних тварин із ІР ураженням головного мозку.

Результати аналізу даних, отриманих у ході дослідження впливу стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs та цитиколіну на летальність щурів із змодельованою ІР, підтверджують наявність у hWJ-MSCs виражених церебропротекторних властивостей.

Узагальненим критерієм, що дозволяє оцінити ступінь церебропротекторного впливу стовбурових клітин різного цитологічного походження при ІР-ураженні головного мозку, поряд зі зниженням рівня летальності, виступає позитивна динаміка змін неврологічного статусу тварин. Застосування hWJ-MSCs істотно зменшувало прояви неврологічного дефіциту в підгострий та відновний періоди ГПМК і сприяло покращенню поведінкових реакцій у щурів, перевершуючи за ефективністю дію цитиколіну.

Основні положення розділу висвітлені в публікаціях здобувача із зазначенням особистого внеску та відповідних посилань на список цитованих джерел [161, 165, 166, 170, 172, 174].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЛІЗАТУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ТА ЦИТИКОЛІНУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРИ ТА ГІПОКАМПИ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ

Отримані результати, що підтверджують виразні нейропротекторні властивості стовбурових клітин при ІР-ушкодженні головного мозку в щурів, стали підґрунтям для проведення наступного етапу роботи. На цьому етапі ставилося завдання охарактеризувати вплив МСК різного походження, ЕФЩ і l from WJ-MSCs та цитиколіну на перебіг деструктивних змін у соматосенсорній корі та CA1 ділянки гіпокампа (Ammon's horn region I) за результатами світлової мікроскопії та мікроморфометричного аналізу.

Під час гістологічного дослідження фронтальних парафінових зрізів головного мозку щурів не було виявлено відмінностей між інтактними й псевдооперованими тваринами, тому групу псевдооперованих тварин використовували як контроль.

4.1 Оцінка впливу стовбурових клітин різного генезу на морфологічні показники соматосенсорної кори головного мозку щурів за умов гострої ішемії-реперфузії.

У ході морфологічного аналізу соматосенсорної кори головного мозку псевдооперованих щурів на мікропрепаратах добре визначалися ядра нейронів і клітин нейроглії, нейроцити та кровоносні капіляри (результати відображені на рис. 4.1 та рис. 4.2).

Мікроскопічний аналіз соматосенсорної кори великих півкуль головного мозку псевдооперованих тварин було виявлено нормальну структуру кори, яка складалася з таких клітинних шарів: I – молекулярний (*lamina molecularis*), II – зовнішній зернистий (*lamina granularis externa*), III – зовнішній пірамідний

(*lamina pyramidalis externa*), IV – внутрішній зернистий (*lamina granularis interna*), V – внутрішній пірамідний (*lamina pyramidalis interna*), VI – поліморфний (*lamina multiformis*) (рис. 4.1А, 4.2А).

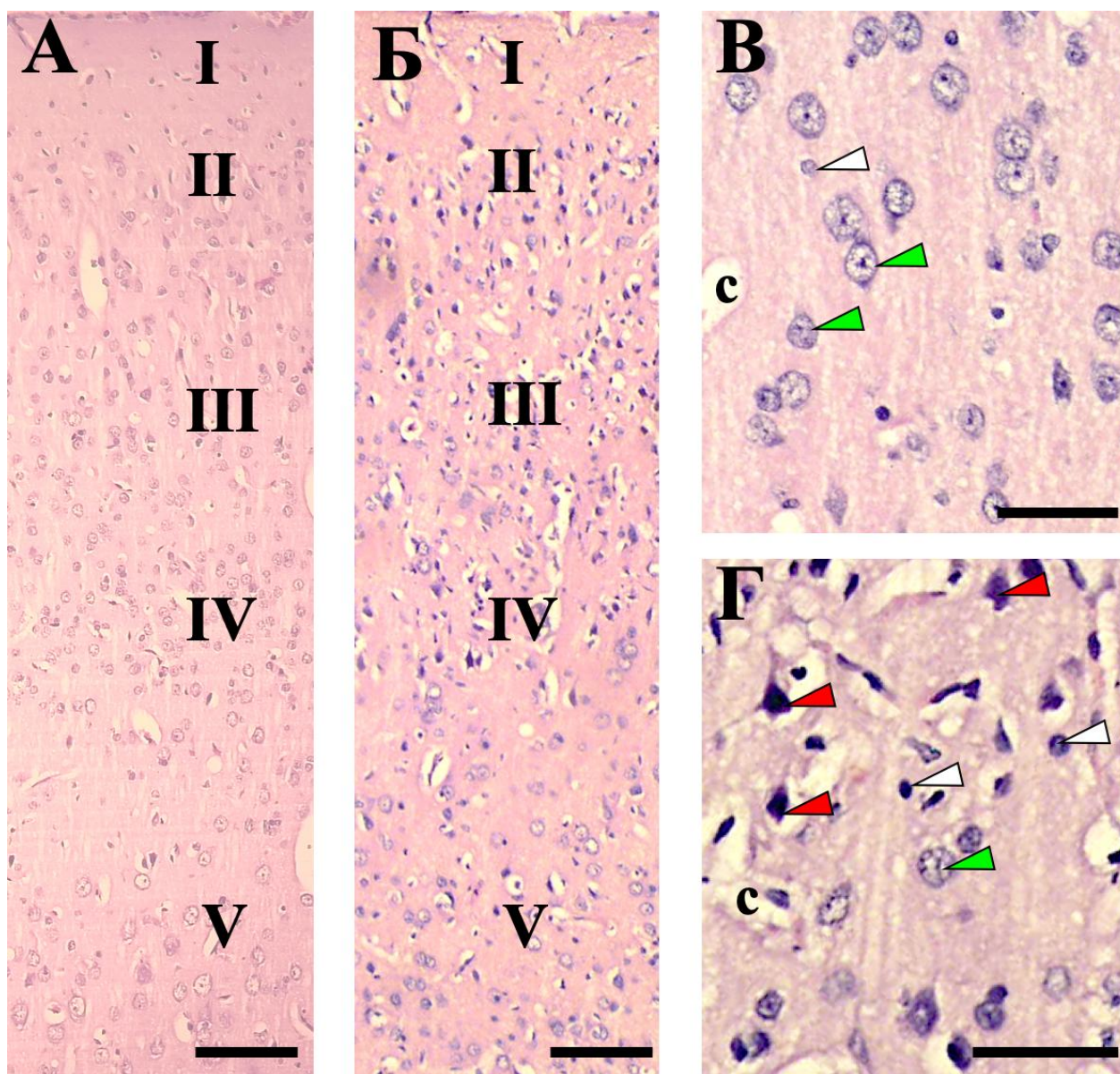


Рис. 4.1. Соматосенсорна кора головного мозку щура. А, В – псевдооперована тварина, Б, Г – на 14-ту добу після ІР. Цифрами позначені клітинні шари: I – молекулярний, II – зовнішній зернистий, III – зовнішній пірамідний, IV – внутрішній зернистий, V – внутрішній пірамідний. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкали: А, Б = 100 мкм, В, Г = 50 мкм.

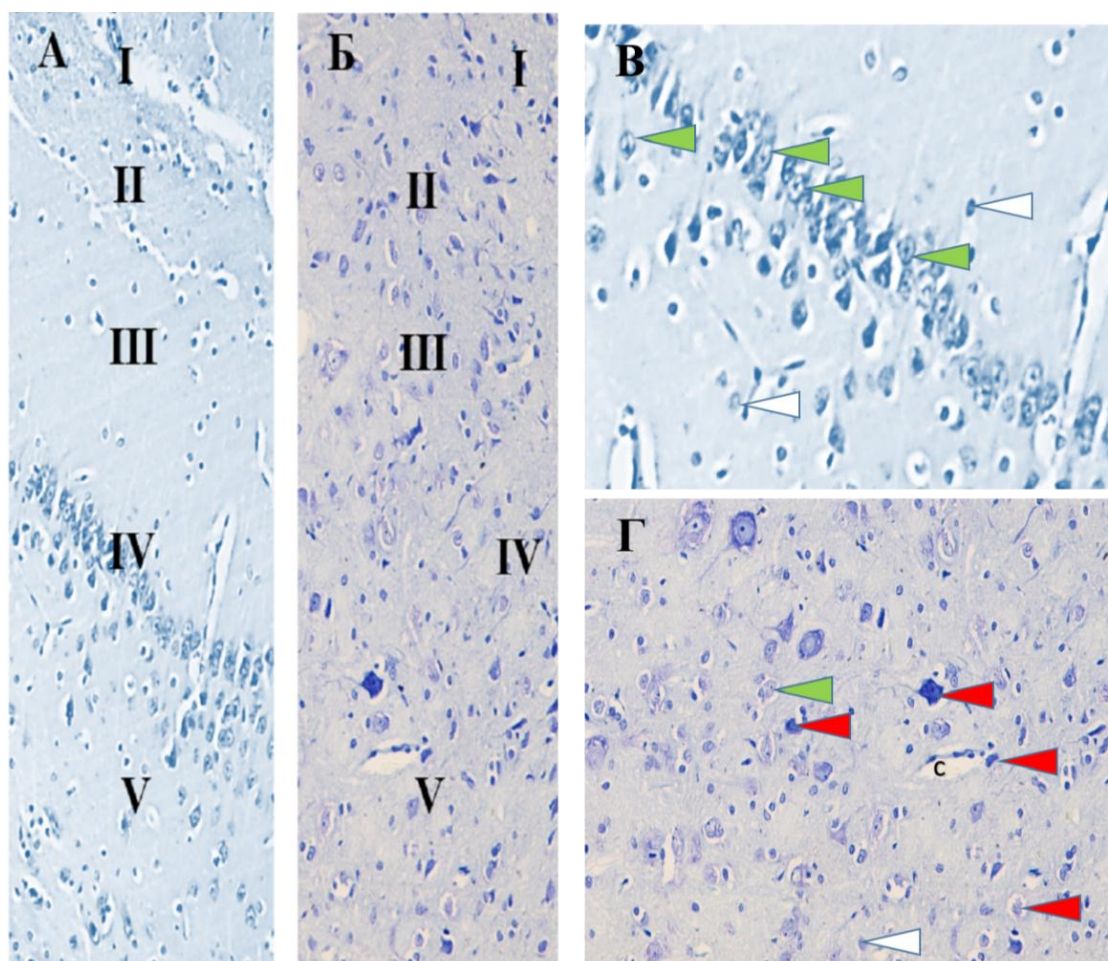


Рис. 4.2. Цитоморфологія соматосенсорної кори головного мозку щура. А, В – на 14-ту добу після наркозу й препарування внутрішньої сонної артерії в щура з групи псевдооперованих тварин (без ІР), Б, Г – на 14-ту добу після ІР у щура. Цифрами позначені клітинні шари: І – молекулярний, ІІ – зовнішній зернистий, ІІІ – зовнішній пірамідний, ІV – внутрішній зернистий, V – внутрішній пірамідний. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Ніслем: А, Б х 200, В, Г х 400.

У молекулярному шарі, який розташовувався безпосередньо під м'якою мозковою оболонкою, спостерігали лише кілька клітин, зазвичай гліальних. Цей шар складався в основному з вертикально орієнтованих апікальних дендритів і горизонтально орієнтованих аксонів нейронів, що локалізувалися в глибших шарах.

Відносно тонкий зовнішній зернистий шар складався з численних невеликих (5-15 мкм) зірчастих нейронів, а також малих пірамідних нейронів.

Зовнішній пірамідний шар містив пірамідні нейрони малого й середнього розміру. Поверхневі клітини цього шару були менші, ніж ті, що розташовувалися глибше.

Внутрішній зернистий шар складався з маленьких зірчастих нейронів і різних типів пірамідних нейронів.

Внутрішній пірамідний шар містив великі пірамідні нейрони.

Поліморфний шар складався в основному з клітин-веретен та пірамідних клітин трикутної форми.

Пірамідні нейрони в цих шарах були різного розміру, зазвичай мали один апікальний дендрит, спрямований у напрямку поверхні кори, та кілька базальних дендритів; мали еухроматинове ядро та базофільні гранули Ніссля (рис. 4.1В, 4.2В).

Зірчасті клітини були меншого розміру з еухроматиновим ядром і чітко візуалізованим ядерцем, мали відростки, що розходилися в різних площинах. Зірчасті нейрони локалізувалися в усіх шарах, крім поверхневого.

У стінці кровоносних судин добре візуалізовувалися ендотеліоцити з гетерохромними ядрами.

У просторі між судинами мікроциркуляторного русла, сомами нейронів та їхніми відростками визначався нейропіль, представлений блідо-блакитною дрібнозернистою масою, у товщині якої локалізувалися ядра (рис. 4.2В).

На відміну від нейроцитів, гліальні клітини характеризувалися меншими розмірами та більш інтенсивно забарвленими ядрами овальної форми. У корі великих півкуль основними представниками нейроглії були протоплазматичні астроцити та мікрогліальні клітини (рис. 4.2В).

У щурів групи контрольної патології після відтворення експериментальної церебральної ІР у нейронах та гліальних клітинах соматосенсорної кори реєструвалися виражені атрофічні й деструктивні зміни. Так, після ІР пірамідні

нейрони мали зморщені гіперхромні тіла з ацидофільною цитоплазмою без візуалізації ядер та ядерців (рис. 4.1Б,Г, 4.2Б,Г, 4.3, 4.4).

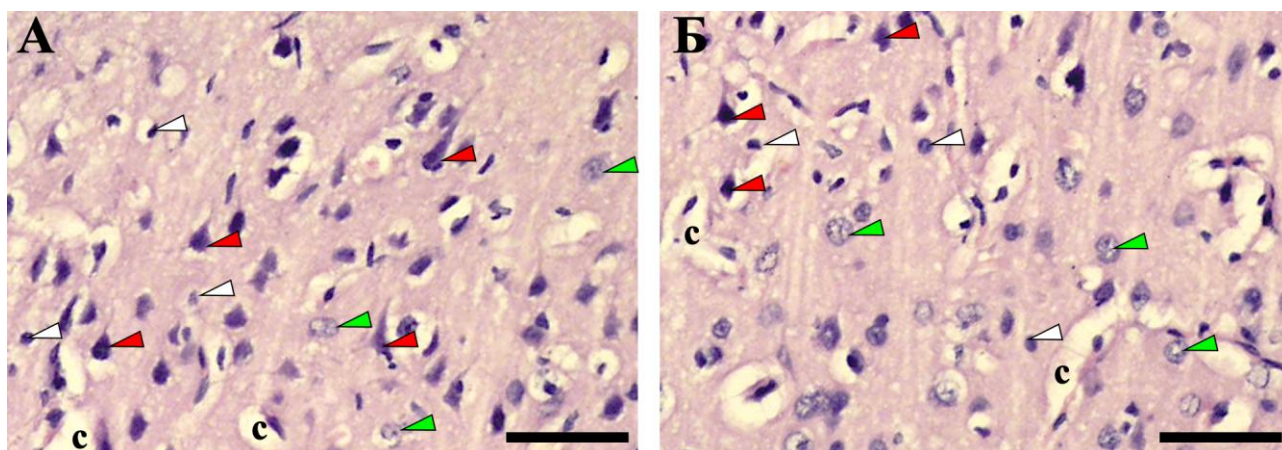


Рис. 4.3. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

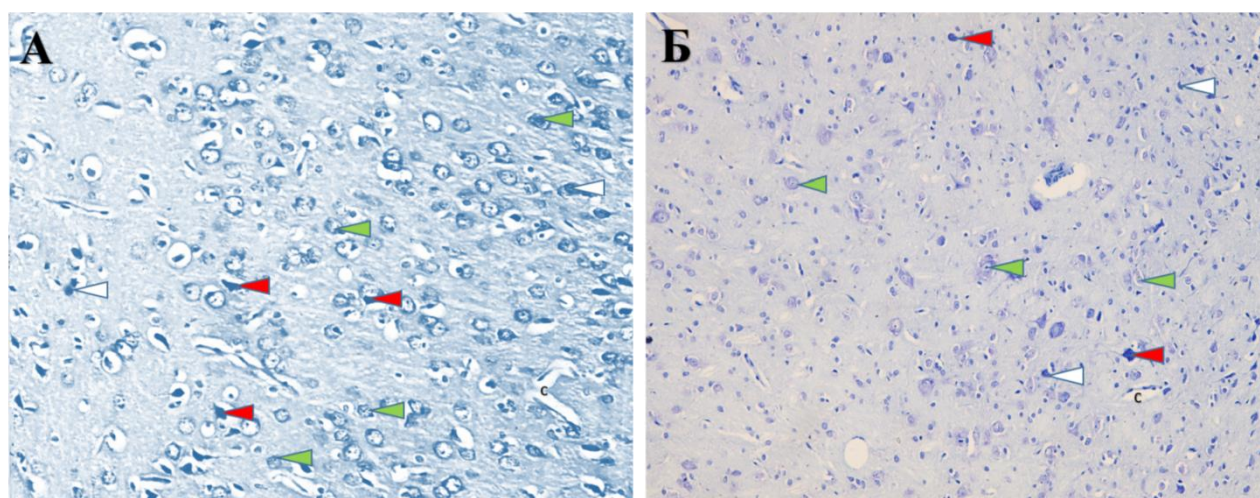


Рис. 4.4. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після експериментальної ІР. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 400, Б х 200.

Спостерігали виражений навколомітинний набряк, який утворював світлі "ореоли" навколо пірамідних нейронів, а також вакуолізацію нейропіля (рис. 4.3А, 4.4А). Виявляли також периваскулярний набряк, просвіт кровоносних

судин був звужений, спостерігали накопичення білків плазми крові. Гліальні клітини набували темного забарвлення, спостерігався реактивний гліоз. Зірчасті нейрони майже не зазнавали ніяких структурних змін і мали вигляд як нейрони контрольної групи. На 14-ту добу після ішемії-реперфузії характер деструктивних змін у соматосенсорній корі був аналогічним, як і на 7-му добу, але спостерігалось незначне зменшення кількості ушкоджених пірамідних нейронів, зниження реактивного гліозу (рис. 4.3Б, 4.Б).

Найбільш позитивний захисний ефект на структуру соматосенсорної кори після ішемії-реперфузії мала трансплантація hWL-MSCs.

У цій групі тварин на 7-му добу після трансплантації спостерігали лише поодинокі зморщені гіперхромні пірамідні нейрони, цитоархітектоніка соматосенсорної кори була подібною до групи псевдооперованих тварин (рис. 4.5А, 4.6А).

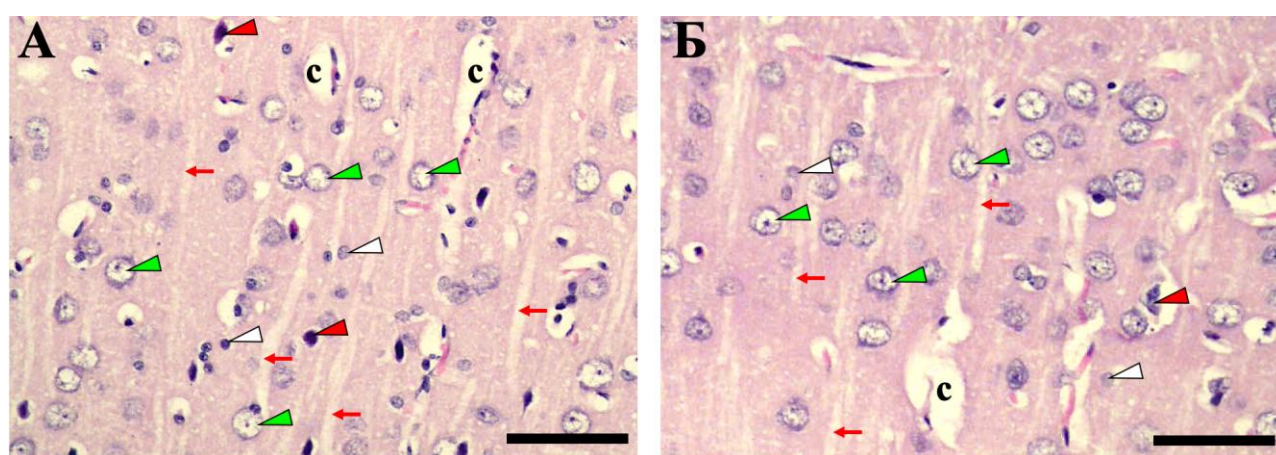


Рис. 4.5. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР та трансплантації hWJ-MSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені нейрони, білими – гліальні клітини, червоними стрілками – апікальні дендрити, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

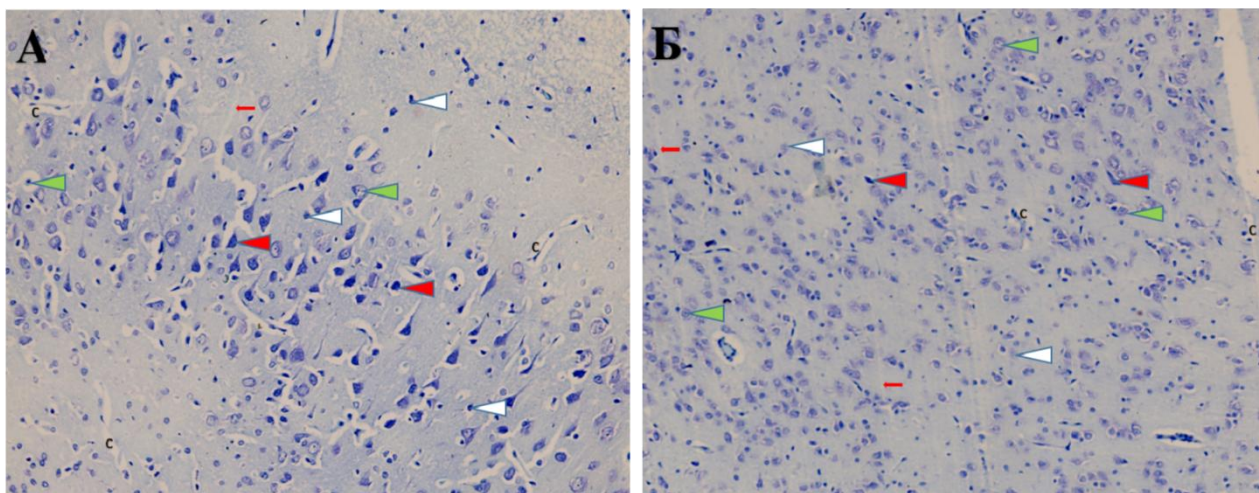


Рис. 4.6. Цитоморфологія соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після експериментальної ІР та наступної трансплантації hWJ-MSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені нейрони, білими – гліальні клітини, червоними стрілками – апікальні дендрити, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 200, Б х 100.

Більшість пірамідних нейронів мали еухроматинове ядро, зірчасті клітини мали незмінену морфологію. У нейропілі спостерігали характерну рівнобіжність апікальних дендритів. Стінка кровоносних судин була утворена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин. Деякі гліальні клітини мали темне забарвлення. На 14-ту добу після трансплантації hWJ-MSCs цитоархітектоніка соматосенсорної кори була схожою до такої на 7-му добу: поодинокі гіперхромні пірамідні нейрони, основна кількість пірамідних нейронів мала еухроматинове ядро, незмінені зірчасті клітини, незначна кількість гліальних клітин з темним забарвленням (рис. 4.5Б, 4.6Б).

На 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЩ візуалізовувалися як пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром, так і пошкоджені нейрони з ознаками каріопікнозу й ацидофільною цитоплазмою (рис. 4.7А, 4.8А). У нейропілі спостерігали набряк міжклітинного простору, периваскулярний набряк і констрикцію просвіту судин.

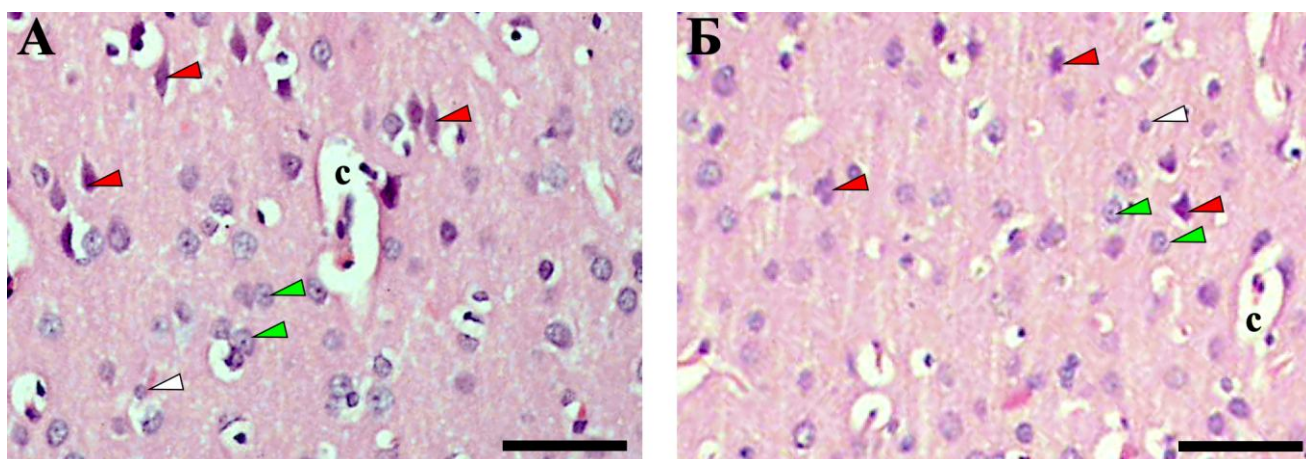


Рис. 4.7. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР і трансплантації ЕФЦ. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

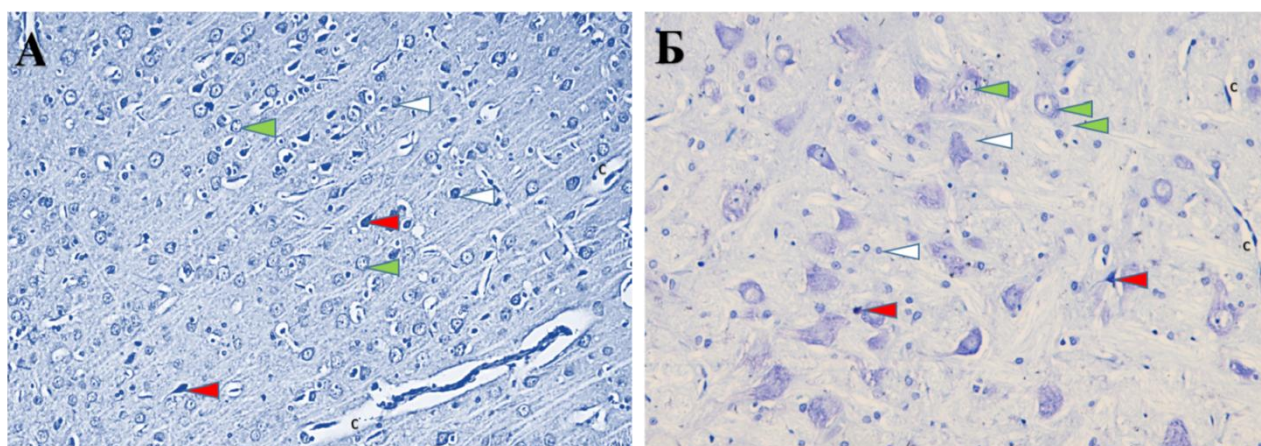


Рис. 4.8. Цитоморфологія соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після експериментальної ІР і наступної трансплантації ЕФЦ. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 200, Б х 400.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЦ серед патологічно незмінених еухромних ядер пірамідних нейронів спостерігали також гетерохромні й пікнотичні ядра з вираженим перинуклеарним набряком (рис. 4.7Б, 4.8Б). Цитоархітектоніка була подібна до такої, як і на 7-му добу.

На 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації hADMSCs в соматосенсорній корі спостерігали здебільшого морфологічно нормальні пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром і лише незначну кількість гіперхромних пірамідних нейронів (рис. 4.9А, 4.10А). Також візуалізувалася характерна рівнобіжність апікальних дендритів. Стінки кровоносних судин добре помітні ендотеліоцити з гетерохромними ядрами. Мікрогліальна інфільтрація не спостерігалася.

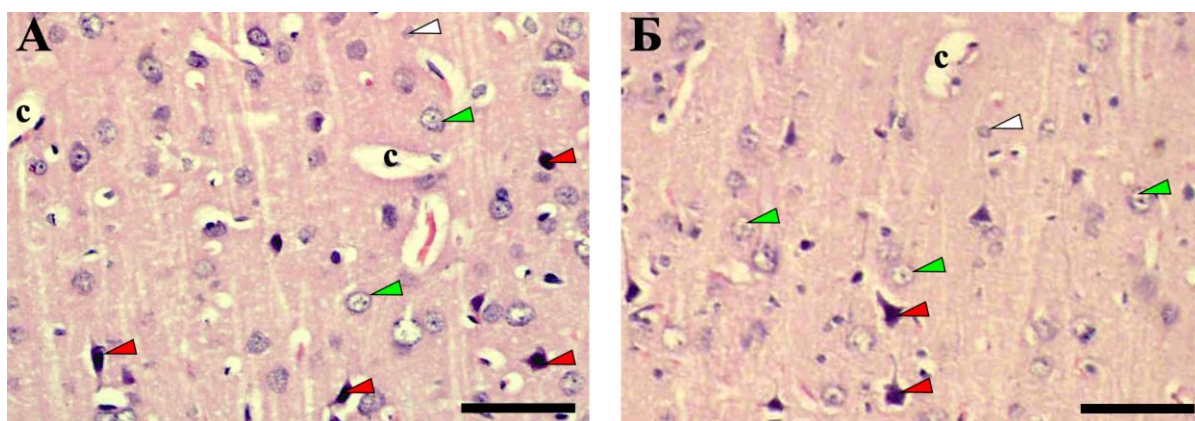


Рис. 4.9. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР і трансплантації hADMSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

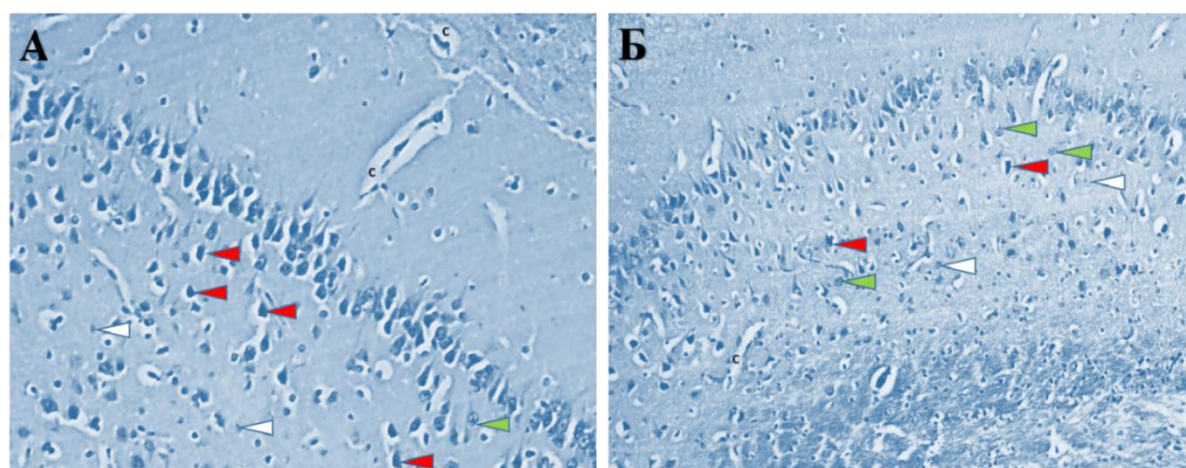


Рис. 4.10. Цитоморфологія соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після експериментальної ІР і наступної одноразової трансплантації hADMSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені нейрони, білими

– гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 200, Б х 100.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації hADMSCs цитоархітектоніка соматосенсорної кори була схожа на таку, як і на 7-му добу: здебільшого пірамідні нейрони мали патологічно незмінене еухромне ядро й одне ядерце, але також спостерігалися й поодинокі гетерохромні та пікнотичні ядра з вираженим перинуклеарним набряком (рис. 4.9Б, 4.10Б).

На 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації rADMSCs в соматосенсорній корі здебільшого спостерігали клітини з незміненою морфологією (рис. 4.11А, 4.12А). Незначна кількість пірамідних нейронів була гіперхромною з навколоклітинним набряком із компактизацією їх ядра. Ділянки мікровакуолізації та периваскулярного набряку були поодинокі, мікрогліальна інфільтрація незначною.

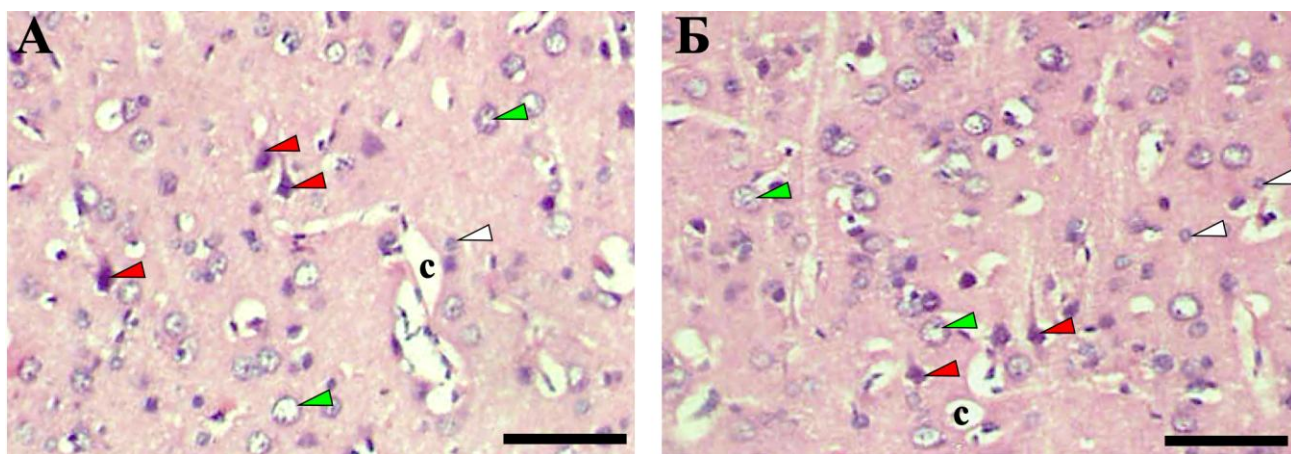


Рис. 4.11. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР і трансплантації rADMSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

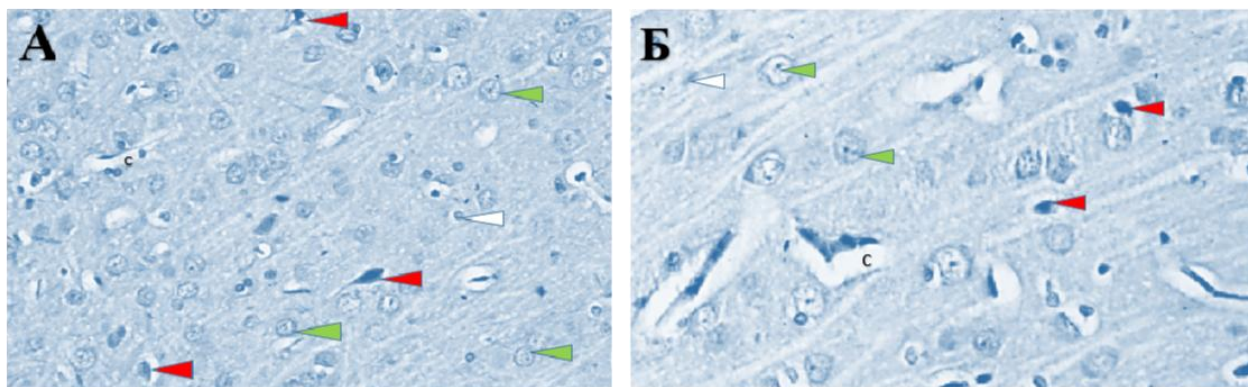


Рис. 4.12. Цитоморфологія соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після експериментальної ІР і наступної трансплантації rADMSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 200, Б х 400.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації rADMSCs характер змін у соматосенсорній корі був аналогічним, як і на 7-му добу, спостерігалось зменшення кількості ушкоджених пірамідних нейронів (див. рис. 4.11Б, 4.12Б). Візуалізовувалися ділянки з чітко вираженими тяжами апікальних дендритів. Зірчасті клітини як на 7-му, так і на 14-ту добу майже не зазнавали структурних змін.

На 7-му добу після моделювання ІР і застосування 1 from WJ-MSCs в соматосенсорній корі спостерігали як патологічно незмінені еухромні ядра пірамідних нейронів, що містили одне ядерце, так і гетерохромні й пікнотичні ядра з вираженим перинуклеарним набряком (рис. 4.13А, 4.14А). Апікальні дендрити майже не візуалізувалися. Гліальні клітини мали темне забарвлення. Зірчасті клітини майже не зазнавали структурних змін і мали вигляд як нейрони контрольної групи. Спостерігали набряк міжклітинного простору та периваскулярний набряк.

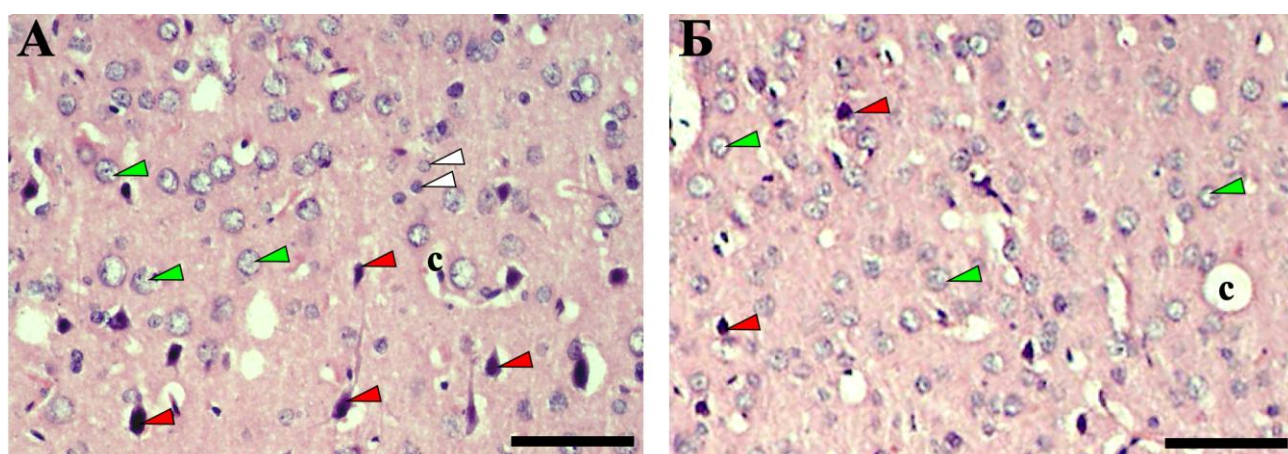


Рис. 4.13. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР і застосування І from WJ-MSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

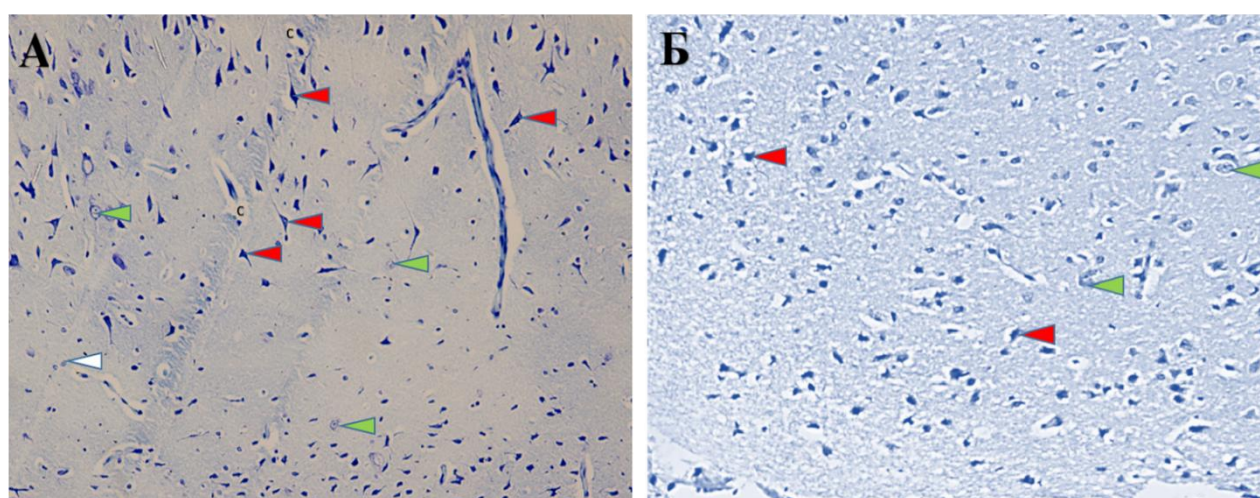


Рис. 4.14. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту добу (Б) після ІР та застосування І from WJ-MSCs. Зеленими трикутниками вказані неушкоджені нейрони, червоними трикутниками – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем А х 100, Б х 200.

На 14-ту добу після моделювання ІР і застосування І from WJ-MSCs характер структурних змін у соматосенсорній корі був подібним до 7-ї доби, але спостерігалось зменшення кількості ушкоджених пірамідних нейронів, зниження набряку міжклітинного простору та периваскулярного набряку (рис. 4.13Б, 4.14Б).

На 7-му добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну спостерігали вакуолізацію нейропіля соматосенсорної кори, пірамідні нейрони були зморщені й гіперхромні, але кількість ушкоджених нейронів була значно меншою, ніж у групі з контрольною патологією (рис. 4.15А, 4.16А). Гліальні клітини мали темне забарвлення.

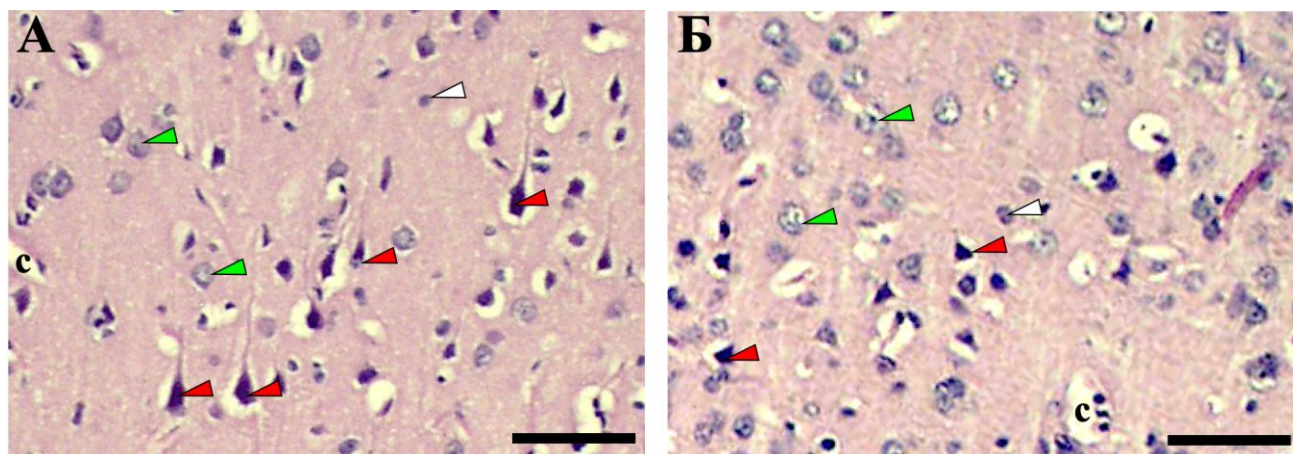


Рис. 4.15. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7 (А) та 14 (Б) доби після моделювання ІР і застосування цитиколіну. Нейрони із збереженою структурою вказані зеленими трикутниками, червоними – ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

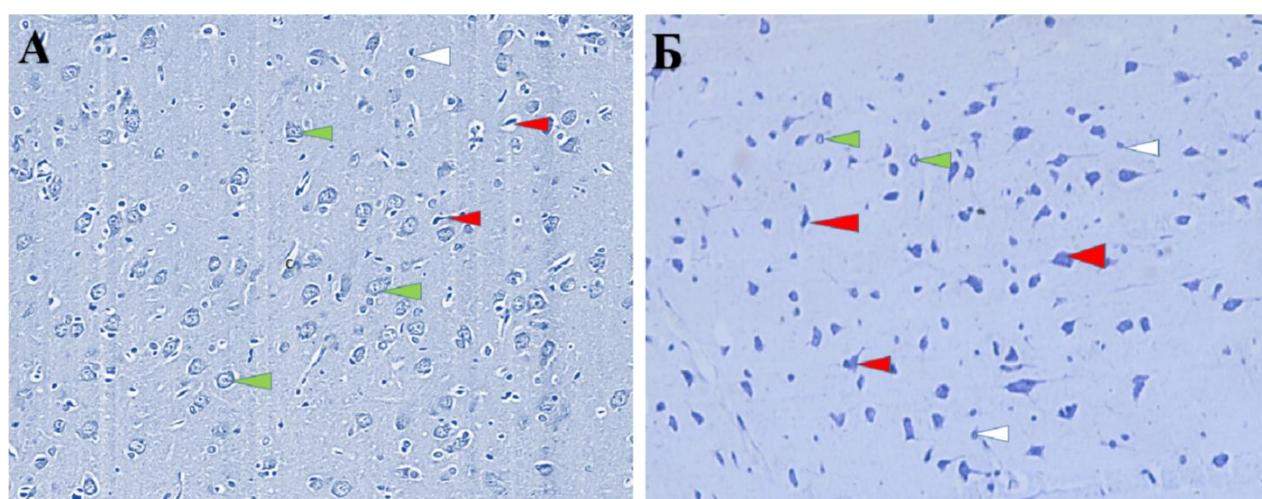


Рис. 4.16. Ділянки соматосенсорної кори головного мозку щура на 7-му (А) та 14-ту (Б) добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну. Нейрони із збереженою структурою вказані зеленими трикутниками, червоними –

ушкоджені пірамідні нейрони, білими – гліальні клітини, с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Нісслем х 200.

Також спостерігали характерний навколочлітинний набряк, який утворював світлі "ореоли" навколо пірамідних нейронів, як і в групі ІР (див. рис. 4.15А, 4.16А). Апікальні дендрити майже не візуалізувалися. На 14-ту добу характер деструктивних змін у соматосенсорній корі був аналогічним, як і на 7-му добу, але спостерігалось незначне зменшення кількості ушкоджених пірамідних нейронів (рис. 4.15Б, 4.16Б). Як на 7-му, так і на 14-ту добу зірчасті нейрони майже не зазнавали структурних змін.

Як показав морфометричний аналіз, трансплантація стовбурових клітин або застосування 1 from WJ-MSCs чи цитиколіну сприяли достовірному збільшенню кількості патологічно незмінених ядер нейронів у соматосенсорній корі порівняно із групою тварин із контрольною патологією, в якій на 7-му добу спостерігали $58,3 \pm 3,8$ % неушкоджених ядер нейронів, а на 14-ту добу – $60,4 \pm 4,6$ % (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Співвідношення кількості неушкоджених й ушкоджених (каріорексис та каріопікноз) ядер нейронів в 1 мм² в соматосенсорній корі щура на 7-му та 14-ту добу після моделювання ішемії-реперфузії та лікування ($M \pm m$, $n=7$)

Група	Неушкоджені ядра, %		Ушкоджені ядра, (каріопікноз, каріорексис) %	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Псевдооперовані	$100 \pm 2,0$	$100 \pm 2,0$		
ІР (контрольна патологія)	$58,3 \pm 3,8$	$60,4 \pm 4,6$	$41,6 \pm 5,3$	$39,5 \pm 2,1$
ІР + hWJ-MSCs	$89,0 \pm 2,9\#$	$93,1 \pm 1,1\#$	$10,9 \pm 1,7\#$	$6,7 \pm 1,1\#$
ІР + ЕФЦ	$84,4 \pm 3,0\#\epsilon$	$86,1 \pm 1,9\#\epsilon$	$15,6 \pm 1,6\#\epsilon$	$13,8 \pm 1,6\#\epsilon$
ІР + hADMSCS	$82,1 \pm 1,1\#\epsilon$	$84,1 \pm 3,3\#\epsilon$	$17,8 \pm 2,2\#\epsilon$	$15,9 \pm 2,0\#\epsilon$
ІР + rADMSCS	$83,3 \pm 1,0\#\epsilon$	$85,3 \pm 1,6\#\epsilon$	$16,6 \pm 0,5\#\epsilon$	$14,7 \pm 1,0\#\epsilon$
ІР + 1 from WJ-MSCs	$80,7 \pm 1,2\#\epsilon$	$82,3 \pm 4,7\#\epsilon$	$19,24 \pm 1,3\#\epsilon$	$17,6 \pm 4,3\#\epsilon$

Продовження таблиці 4.1

ІР + цитиколін	75,7 ± 4,8#€	77,0 ± 6,7#€	24,3 ± 2,9#€	22,2 ± 5,5#€
----------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Примітки: # - $p < 0,05$ відносно показника контрольної патології

€ - $p < 0,05$ – порівняно з групою hWJ-MSCs

Як видно з табл. 4.1 найбільш позитивний ефект на цитоархітектоніку соматосенсорної кори мала трансплантація hWJ-MSCs, на відміну від решти засобів в/в введених після моделювання ІР головного мозку в щурів. У цій групі тварин був найвищий відсоток неушкоджених ядер нейронів ($89,0 \pm 2,9\%$ на 7-му добу і $93,1 \pm 1,1\%$ на 14-ту добу ($p < 0,05$)).

Найнижчий відсоток неушкоджених ядер нейронів серед експериментальних груп тварин, яким трансплантували стовбурові клітини або застосовували І from WJ-MSCs чи цитиколін, мала група ІР+цитиколін ($75,7 \pm 4,8\%$ на 7-му добу і $77,0 \pm 6,7\%$ на 14-ту добу).

4.2 Вплив стовбурових клітин різного походження на морфологічні показники в гіпокампі щурів із гострою церебральною ішемією-реперфузією

У гіпокампі псевдооперованих тварин чітко візуалізувалися всі ділянки та шари, патологічних змін не помічено (рис. 4.17).

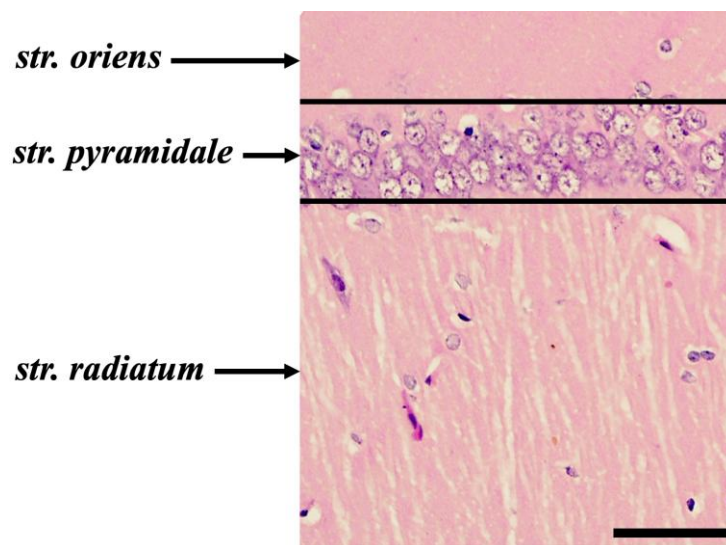


Рис. 4.17. Ділянка CA1 гіпокампа псевдооперованої тварини. У пірамідному шарі (*stratum pyramidale*) тіла пірамідних нейронів утворюють

щільний шар клітин. Радіально орієнтовані апікальні дендрити формують рівні тяжі в променистому шарі (*stratum radiatum*). Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

У СА1 ділянці гіпокампа висхідний шар (*stratum oriens*) був утворений базальними дендритами пірамідних клітин. У пірамідному шарі (*stratum pyramidale*) тіла пірамідних нейронів утворювали щільний шар клітин, які компактно розташовувалися в 3-5 рядів.

Ядра пірамідних нейронів містили поодинокі ядерця та велику кількість еухроматину (рис. 4.18, 4.19).

У променистому шарі (*stratum radiatum*) спостерігали радіально орієнтовані нерозгалужені апікальні дендрити пірамідних нейронів.

У лакунозно-молекулярному шарі (*stratum lacunosum-moleculare*), який був утворений тонкими закінченнями апікальних дендритів пірамідних клітин, візуалізувалася значна кількість кровоносних судин, у яких спостерігалися поодинокі еритроцити. Стінка дрібних судин була вистелена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин.

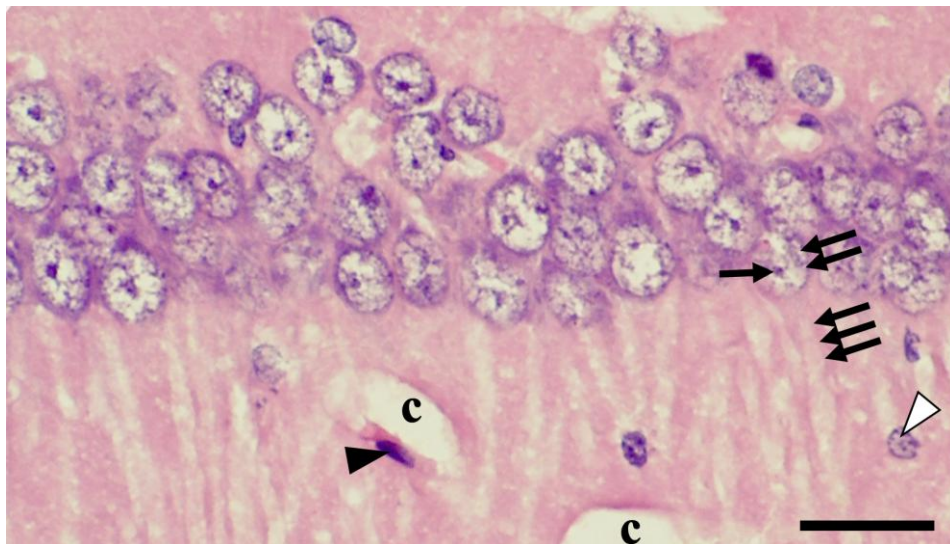


Рис. 4.18. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа псевдооперованої тварини. Ядро пірамідного нейрона (позначено двома стрілками) містить ядерце (позначено стрілкою) і велику кількість еухроматину. Апікальний дендрит (позначено трьома стрілками) пірамідного нейрона спрямований у променистий шар. Ядро ендотеліоцита позначено чорним трикутником, ядро астроцита –

білим. с – просвіт кровоносної судини. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

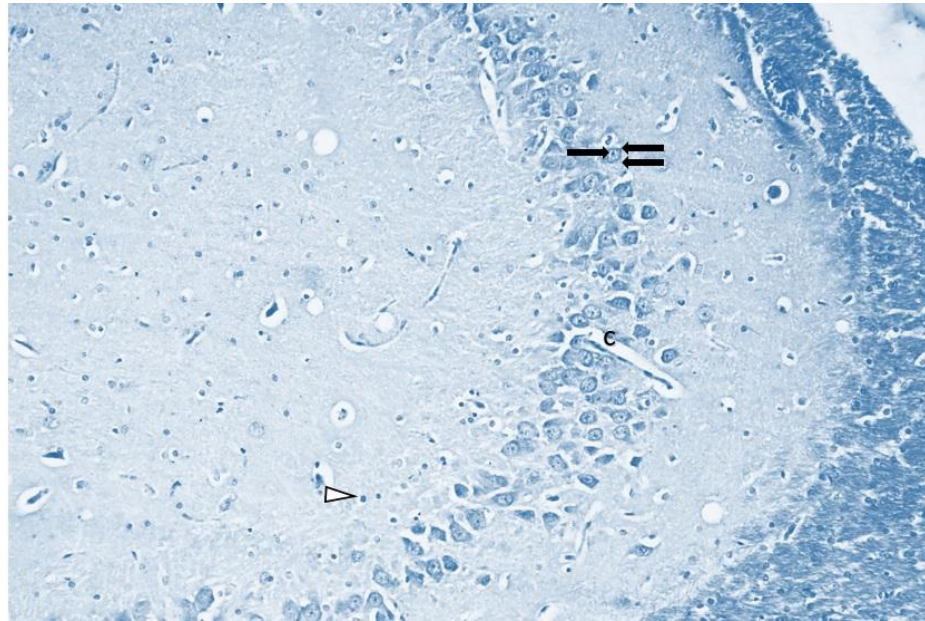


Рис. 4.19. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа псевдооперованої тварини. Ядро пірамідного нейрона (позначено двома стрілками) містить ядерце (позначено стрілкою) і велику кількість еухроматину. Ядро астроцита – білим трикутником. с – просвіт кровоносної судини. Фарбування за Ніслем x 200.

У групі тварин із контрольною патологією на 7-му добу після моделювання ІР на частині зрізів гіпокампа в СА1 ділянці спостерігалася майже повна дегенерація пірамідного шару: зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою та каріопікнозом і каріорексисом ядер (рис. 4.20, 4.21, 4.22).

У пірамідному та променистому шарах спостерігали інтенсивну інфільтрацію клітинами мікроглії.

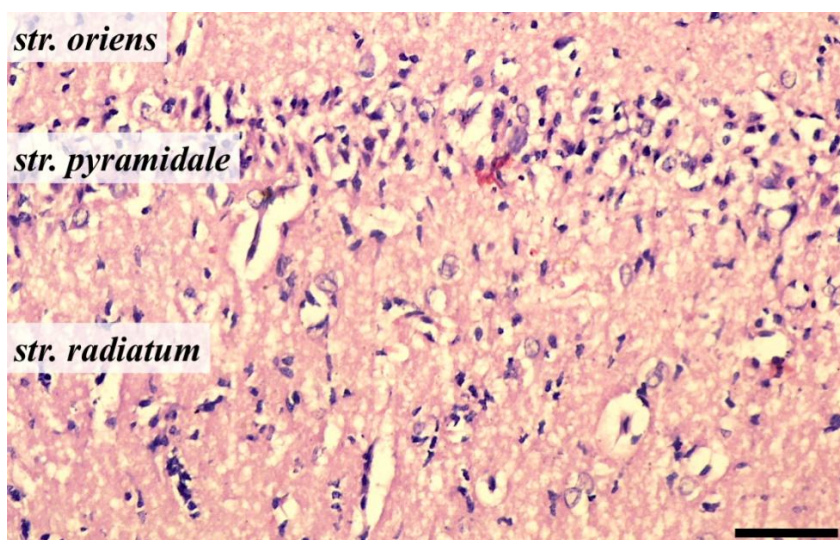


Рис. 4.20. Ділянка СА1 ділянки гіпокампа щура на 7-му добу після моделювання ІР. У пірамідному шарі зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою. Інфільтрація клітинами мікроглії пірамідного та променистого шарів. Порушення архітекtonіки тяжів апікальних дендритів у променистому шарі, набряк міжклітинного простору. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Структура променистого шару СА1 ділянки гіпокампа ставала гомогенною, порушувалася архітекtonіка тяжів апікальних дендритів (рис. 4.20). Розвивався набряк міжклітинного простору, виражений периваскулярний набряк і констрикція просвіту судин.

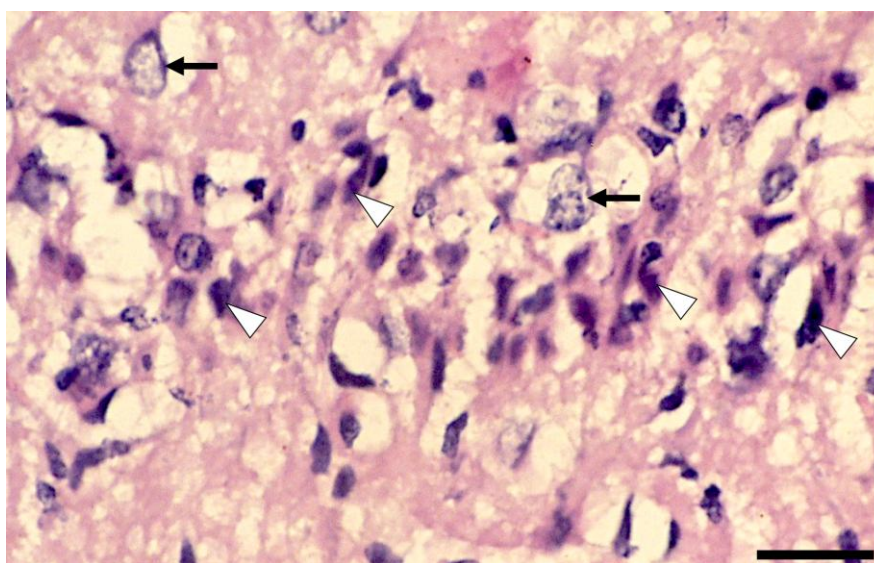


Рис. 4.21. Дегенерація пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР: зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною

цитоплазмою (позначено трикутниками). Одиначні нейрони із збереженою структурою вказані стрілками. Набряк міжклітинного простору. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

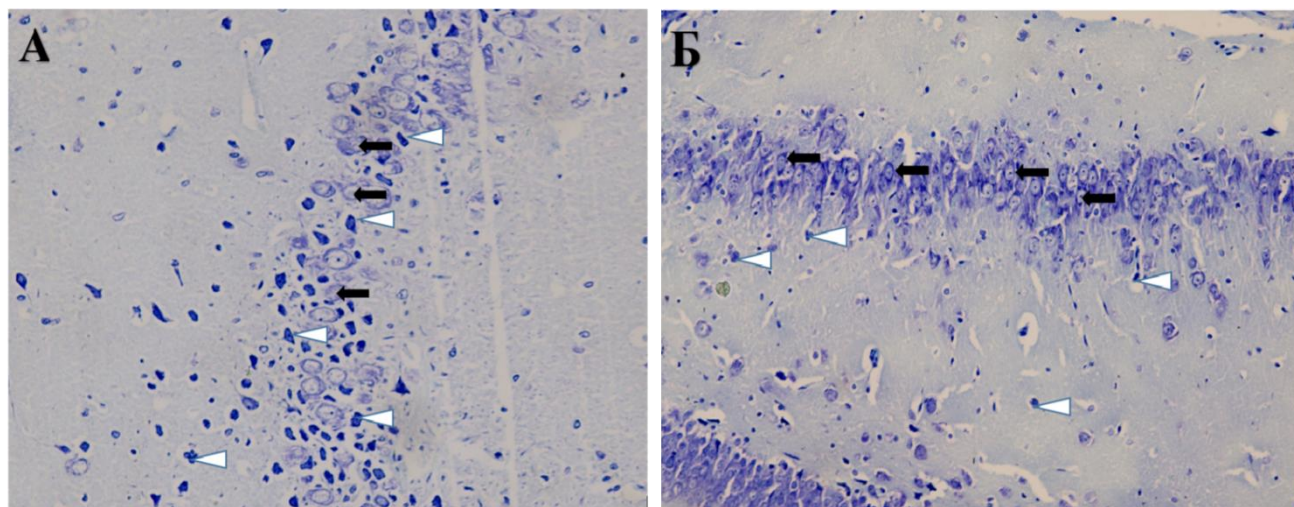


Рис. 4.22. Дегенерація пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу (А) та на 14-ту добу (Б) після моделювання ІР: зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою (позначено трикутниками). Поодинокі нейрони зі збереженою структурою вказані стрілками. Набряк міжклітинного простору. Фарбування за Нісслем x 200.

У деяких тварин цієї групи спостерігався крововилив з формуванням гіалінових мас, сладжем і деструкцією еритроцитів (рис. 4.23).

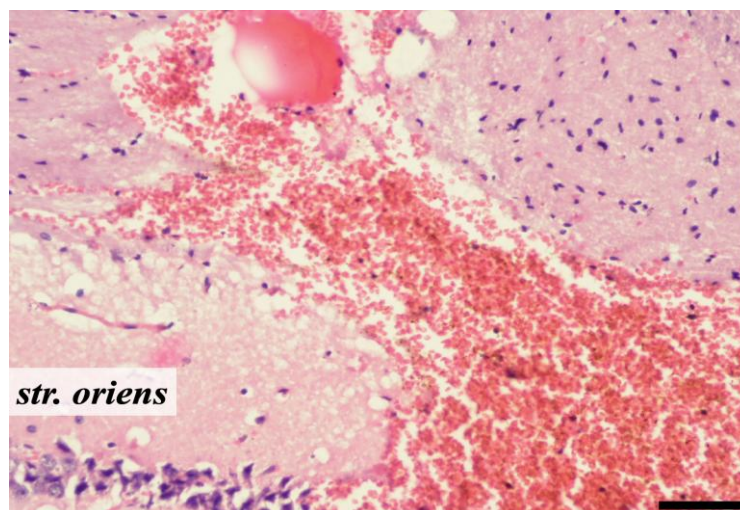


Рис. 4.23. Ділянка СА1 гіпокампа щура на 7-му добу після моделювання ІР. Крововилив з формуванням гіалінових мас. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

На 14-ту добу після моделювання ІР також спостерігали дегенерацію пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа (рис. 4.22В, 4.24).

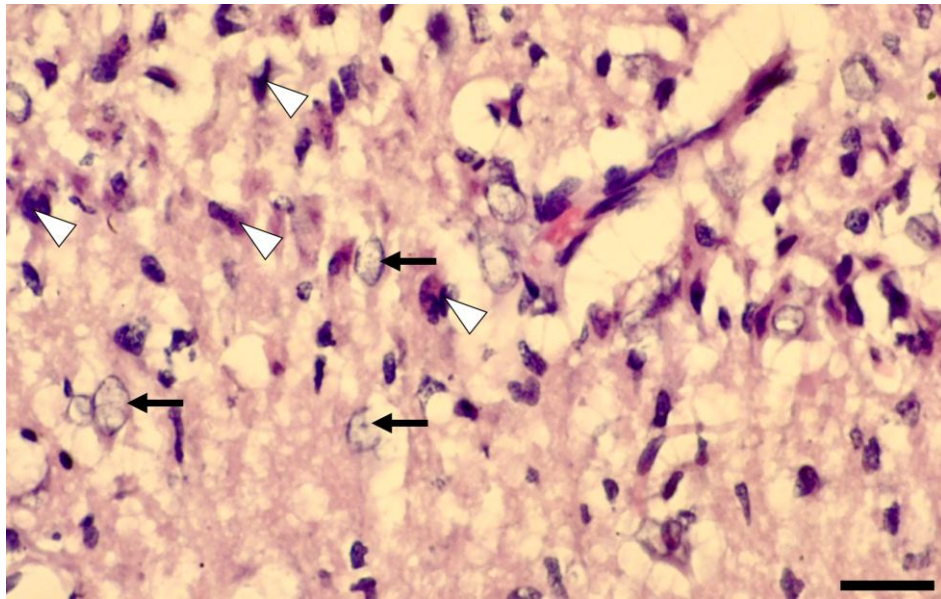


Рис. 4.24. Дегенерація пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР: зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою (позначено трикутниками). Поодинокі нейрони із збереженою структурою вказані стрілками. набряк міжклітинного простору. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

Характер деструктивних змін в СА1 ділянці гіпокампа був аналогічним, як і на 7-му добу після ІР: структура променистого шару СА1 ділянки гіпокампа теж була гомогенною, спостерігався набряк міжклітинного простору та виражений периваскулярний набряк, порушувалася архітектоніка тяжів апікальних дендритів (рис. 4.24).

На тлі вищеописаних змін пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа після ішемічно-реперфузійного ушкодження, у щурів групи ІР + hWJ-MSCs на 7-му добу після трансплантації спостерігали значну кількість інтактних пірамідних нейронів (рис. 4.25, 4.26А).

Мікрогліальна інфільтрація променистого і пірамідного шарів гіпокампа майже не виявлялася.

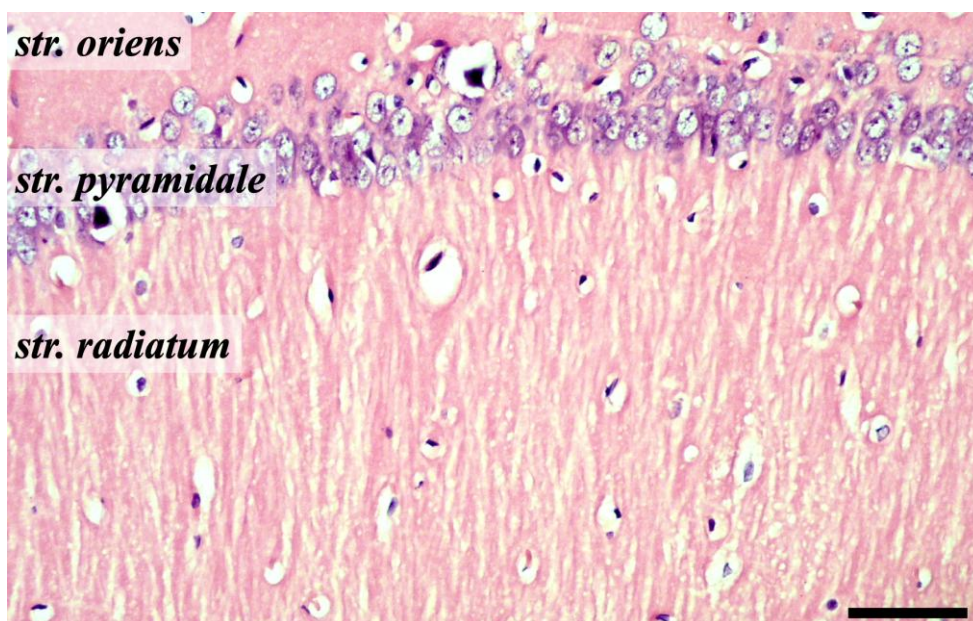


Рис. 4.25. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації hWJ-MSCs. У пірамідному шарі спостерігається значна кількість інтактних нейронів. Радіально орієнтовані апікальні дендрити формують рівні тяжі в променистому шарі (stratum radiatum). Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

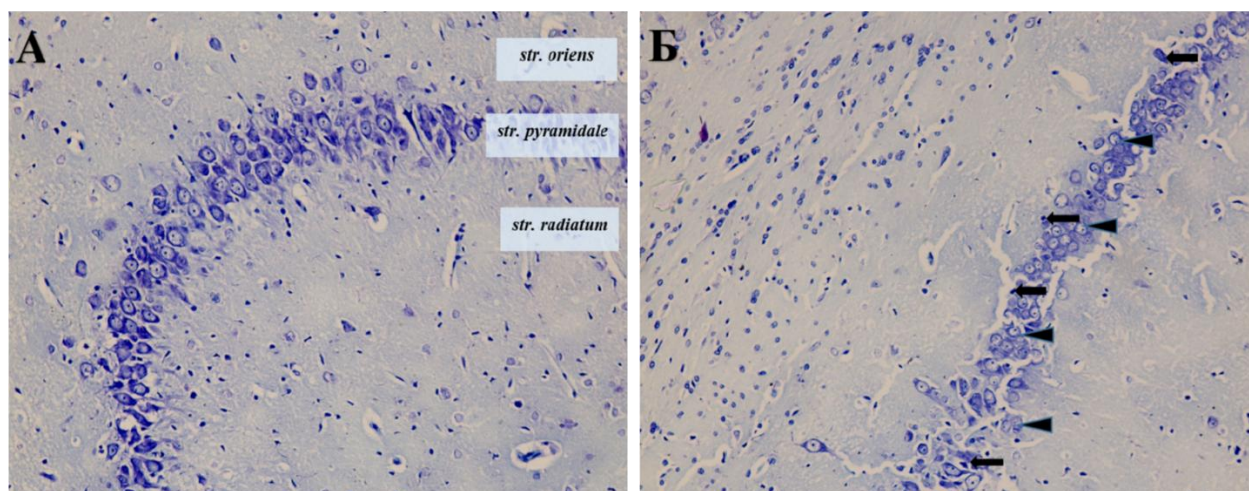


Рис. 4.26. А – Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації hWJ-MSCs. У пірамідному шарі спостерігається значна кількість інтактних нейронів. Радіально орієнтовані апікальні дендрити формують рівні тяжі в променистому шарі (stratum radiatum). В – Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації hWJ-MSCs. Ядра нейронів з великою кількістю еухроматина та одним або двома ядерцями утворюють структуровані тяжі. Нейрони зі збереженою структурою

вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні нейрони з ацидофільною цитоплазмою позначені стрілками. Фарбування за Нісслем x 200.

У пірамідному шарі тіла пірамідних нейронів утворювали 3-5 упорядкованих шарів клітин. Серед патологічно незмінених еухромних ядер пірамідних нейронів, що містили одне ядро, спостерігалися також гетерохромні й пікнотичні ядра з вираженим перинуклеарним набряком. Апікальні дендрити утворювали упорядковані тяжі.

Стінка капілярів складалася з ендотеліоцитів з гетерохромними ядрами. У частині капілярів спостерігався периваскулярний набряк.

На 14-ту добу після трансплантації hWJ-MSCs цитоархітектоніка CA1 ділянки гіпокампа була схожою до такої на 7-му добу: пірамідні нейрони утворювали неперервні упорядковані тяжі, у ядрах цих нейронів були добре помітні ядерця та еухроматин (рис. 4.26Б, 4.27).

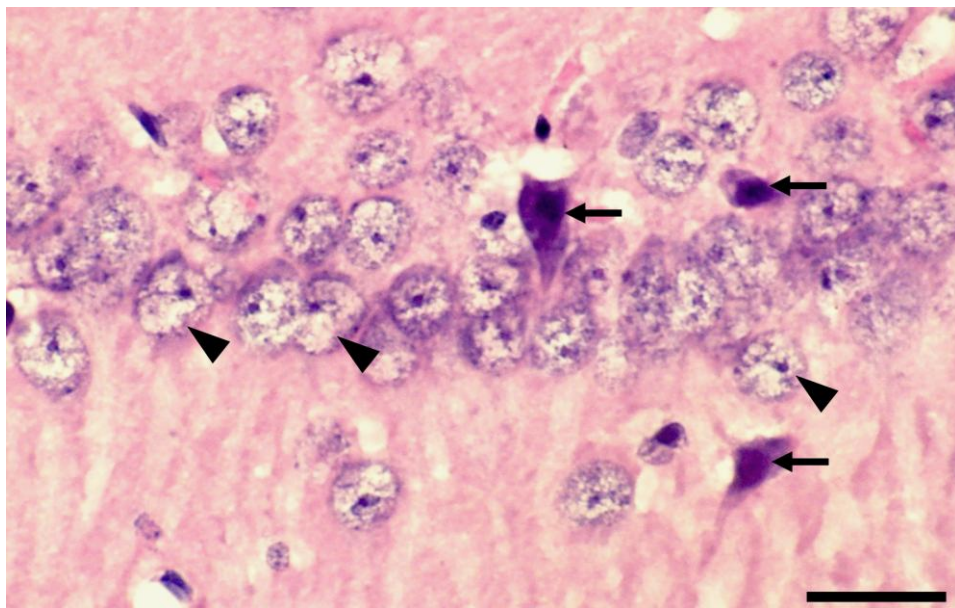


Рис. 4.27. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації hWJ-MSCs. Ядра нейронів з великою кількістю еухроматина й одним або двома ядерцями утворюють структуровані тяжі. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні нейрони з ацидофільною цитоплазмою позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

Також спостерігали пошкоджені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою. Апікальні дендрити формували радіально орієнтовані нерозгалужені структуровані тяжі. У стінці кровоносних судин добре помітні ендотеліоцити з гетерохромними ядрами.

На 7-му добу після моделювання ішемії-реперфузії і трансплантації ЕФЦ в СА1 ділянці гіпокампа спостерігали як пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром й одним ядерцем, так і пошкоджені гіперхромні нейрони з ознаками каріопікнозу та ацидофільною цитоплазмою (рис. 4.28, 4.29А).

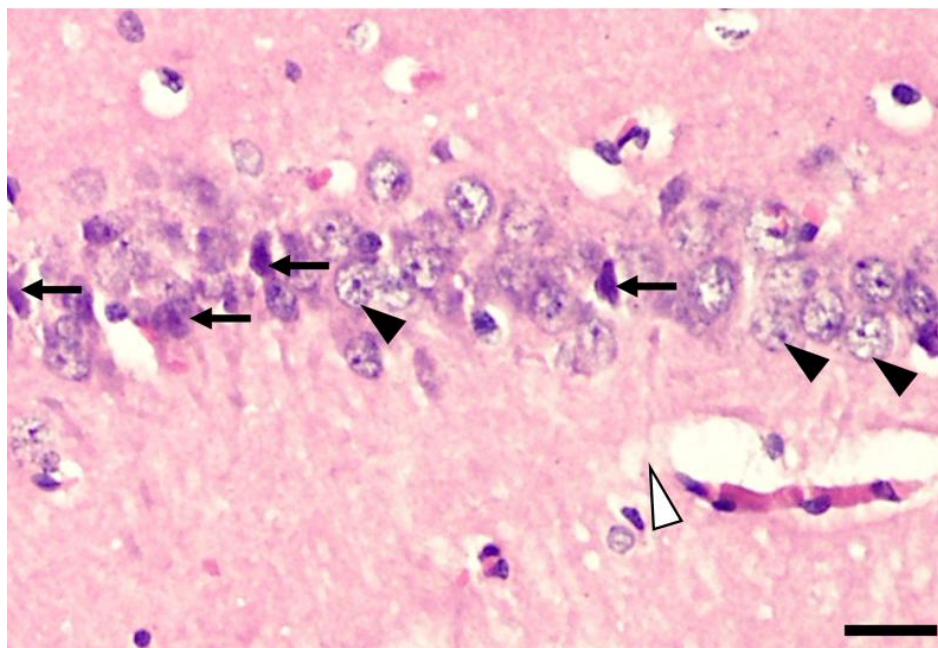


Рис. 4.28. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЦ. Пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром вказані чорними трикутниками, пошкоджені гіперхромні нейрони з ознаками каріопікнозу й ацидофільною цитоплазмою позначені стрілками. Периваскулярний набряк – білий трикутник. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

Променистий шар був дезорганізований, апікальні дендрити не утворювали упорядкованих тяжів. Просвіт кровоносних судин був звужений, у ньому були добре помітні білки плазми крові та еритроцити, також спостерігали периваскулярний набряк.

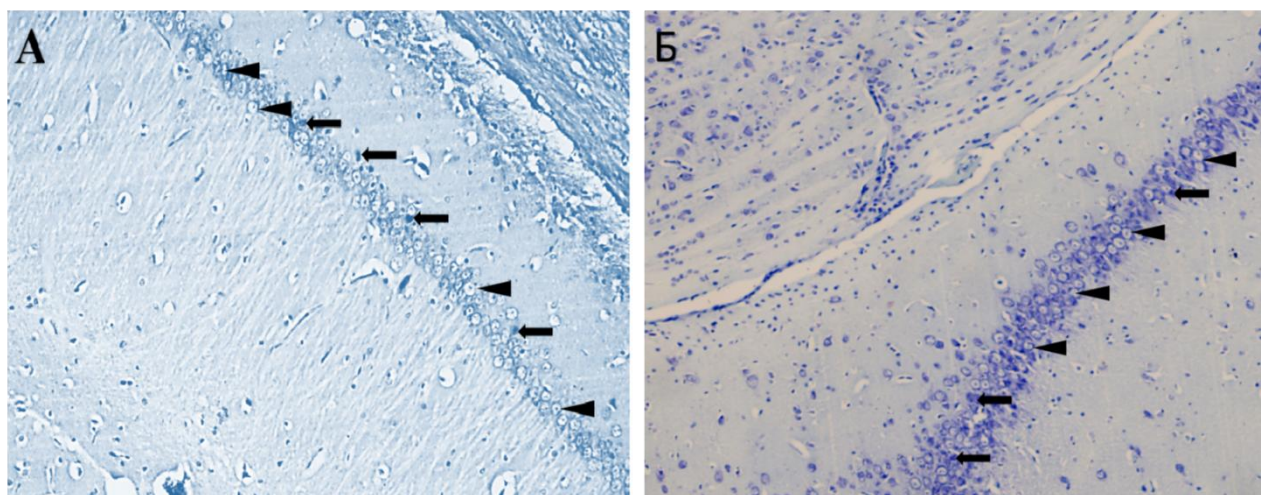


Рис. 4.29. А – Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЩ. Пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні нейрони з ознаками каріопікнозу й ацидофільною цитоплазмою позначені стрілками. Б – Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації ембріональних фібробластів щура. Дезорганізація променистого шару. Фарбування за Нісслем х 200.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЩ в СА1 ділянці гіпокампа пірамідні нейрони утворювали рівний тяж з декількох шарів клітин (рис. 4.29Б, 4.30).

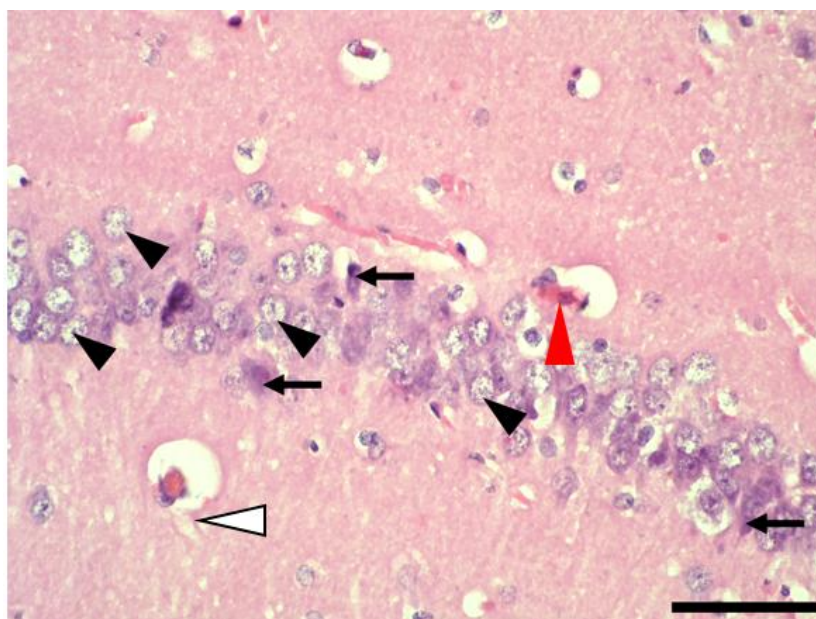


Рис. 4.30. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації ЕФЩ. Дезорганізація променистого шару.

Пірамідні нейрони з еухроматиновим ядром вказані чорними трикутниками, пошкоджені гіперхромні нейрони з ознаками каріопікнозу й ацидофільною цитоплазмою позначені стрілками. Периваскулярний набряк – білий трикутник. У просвіті кровоносних капілярів стаз і складж еритроцитів – червоний трикутник. Ендотеліоцити стінки капілярів з гетерохромними ядрами. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Ядра нейронів були багаті на еухроматин й мали одне ядерце. Поміж цих ядер спостерігали поодиначні гетерохромні або набряклі ядра. Променистий шар був дезорганізований, але, на відміну від 7-ї доби, апікальні дендрити місцями утворювали рівні тяжі. Просвіт частини кровоносних судин був звужений, спостерігали периваскулярний набряк.

На 7-му добу після моделювання IP і трансплантації hADMSCs в CA1 зоні гіпокампа пірамідні нейрони щільно прилягали один до одного, утворюючи рівні тяжі (рис. 4.31, 4.32A).

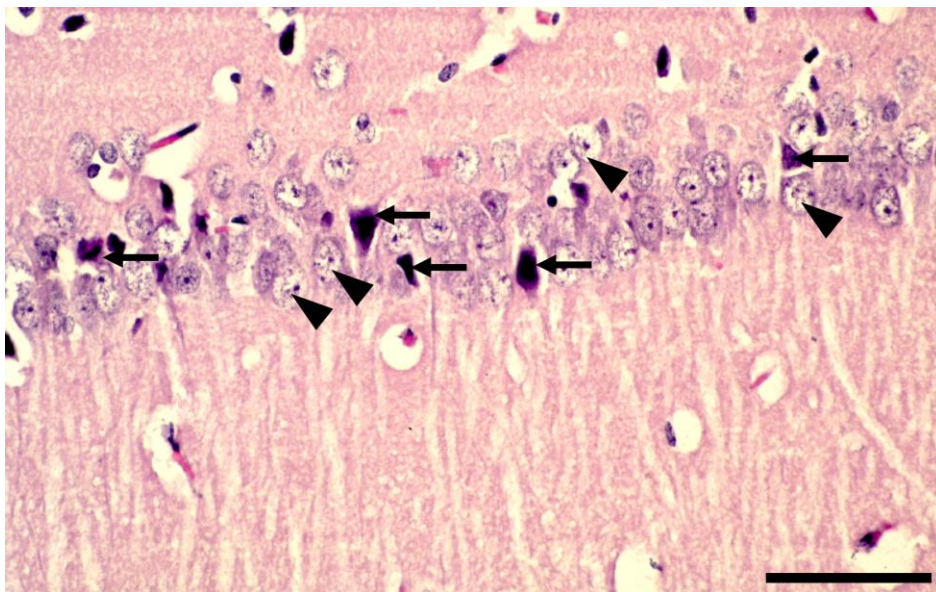


Рис. 4.31. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання IP і трансплантації hADMSCs. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Спостерігали ядра нейронів з великою кількістю еухроматина й одним або двома ядерцями. Поодиначні ядра пірамідних нейронів мали ознаки

каріопікнозу та набряку. Апікальні дендрити мали більш-менш упорядковану структуру, але не таку, як у псевдооперованих тварин. У стінці кровоносних судин ендотеліальні клітини з гетерохромними ядрами.

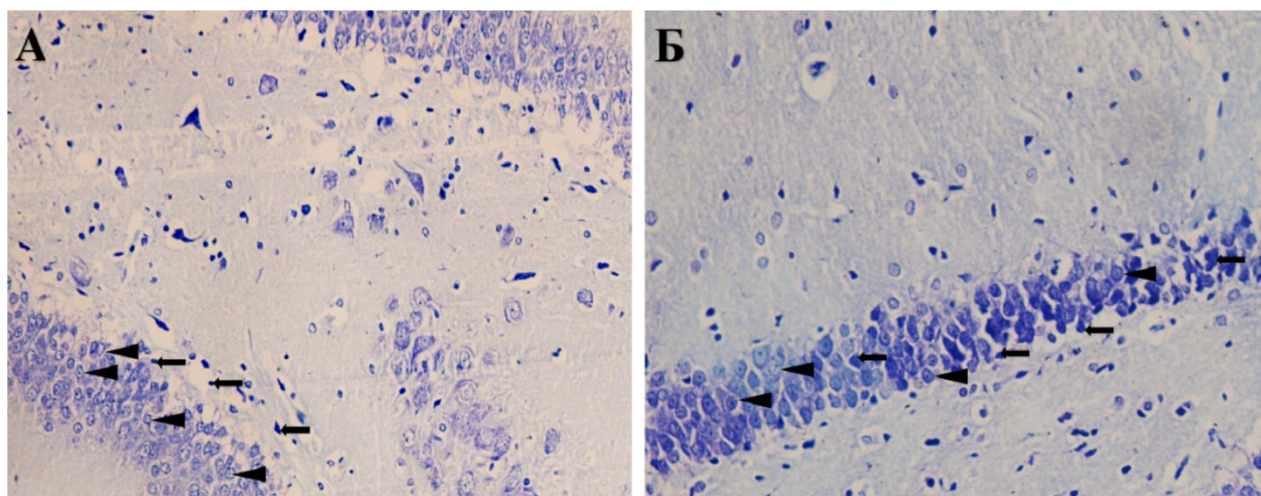


Рис. 4.32. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після моделювання ІР і трансплантації hASMSCs. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування за Нісслем А х 200, В х 400.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації hASMSCs в CA1 зоні гіпокампа спостерігали патологічно незмінні ядра нейронів, що утворювали декілька рядів. Однак подекуди спостерігалася значна гетерохроматизація ядер пірамідних нейронів та іноді набряк ядер (рис. 4.32Б, 4.33).

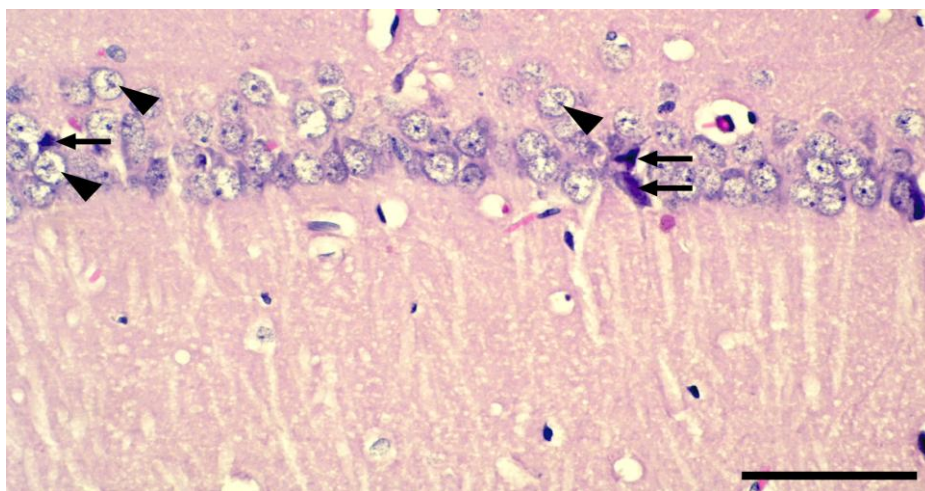


Рис. 4.33. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації hASMSCs. Нейрони зі збереженою структурою

вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

У променистому шарі в деяких ділянках апікальні дендрити утворювали упорядковані тяжі. Спостерігався набряк міжклітинного простору. Просвіт кровоносних судин звужений. У просвіті кровоносних судин спостерігався складж еритроцитів та накопичення білків плазми крові, виявлено периваскулярний набряк.

На 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації rASMSCs в CA1 ділянці гіпокампа пірамідні нейрони утворювали щільний шар з 3-5 рядів упорядкованих клітин (рис. 4.34, 4.35А).

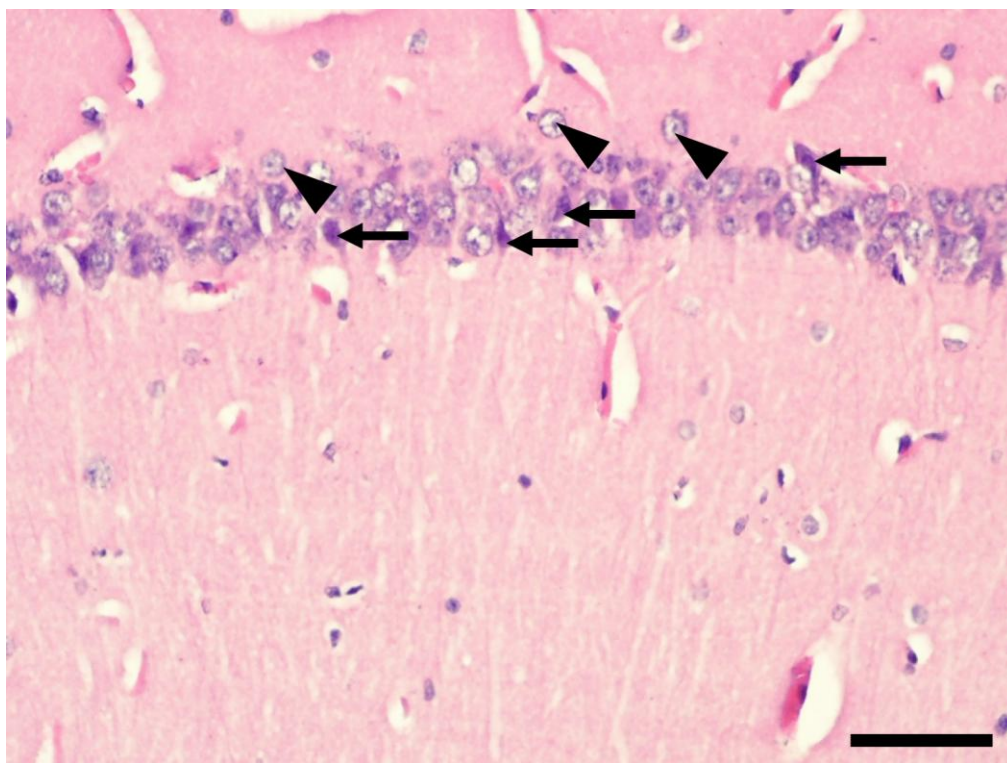


Рис. 4.34. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і трансплантації rASMSCs. Ядра нейронів багаті еухроматином, з добре вираженим ядерцем. Мікрогліальна інфільтрація пірамідного шару не виявляється. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Ядра нейронів були багаті еухроматином і з добре вираженим ядерцем. Серед патологічно незмінених еухромних ядер пірамідних нейронів

спостерігали також поодинокі гетерохромні й пікнотичні ядра. Мікрогліальна інфільтрація пірамідного шару не виявлялася. Стінка капілярів складалася з ендотеліоцитів з гетерохромними ядрами. У частині капілярів спостерігали периваскулярний набряк.

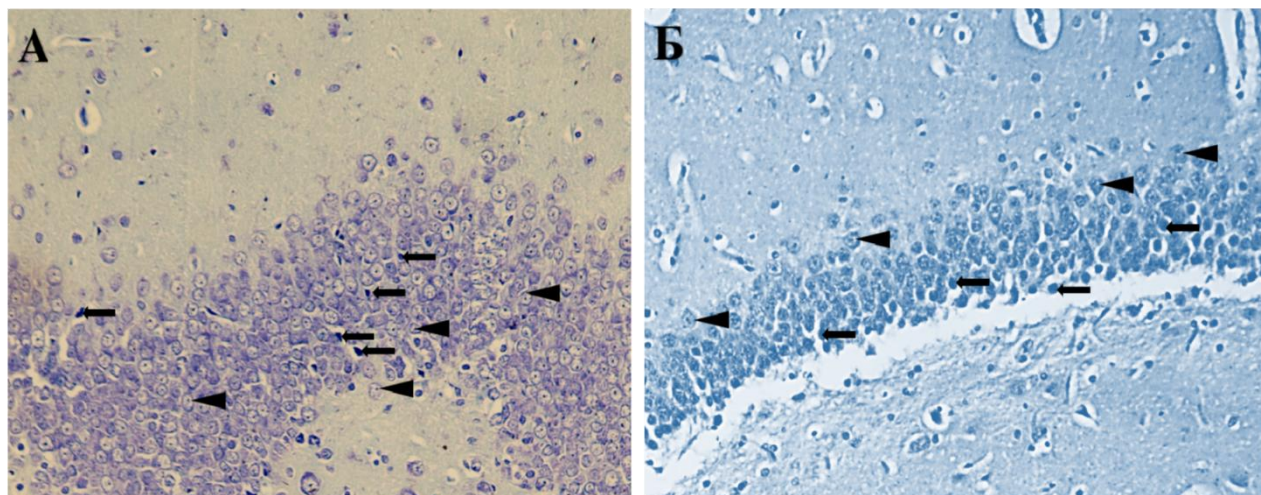


Рис. 4.35. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після моделювання ІР і трансплантації гАСМСС. А: Ядра нейронів багаті еухроматином, з добре вираженим ядерцем. Мікрогліальна інфільтрація пірамідного шару не виявляється. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Б: Ядра пірамідних нейронів багаті еухроматином, добре виражене ядерце. Апікальні дендрити формують упорядковані структури, невеликий набряк міжклітинного простору. Пірамідні нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування за Нісслем х 200.

На 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації гАСМСС в СА1 ділянці гіпокампа пірамідні нейрони утворювали неперервні упорядковані тяжі, більшість ядер пірамідних нейронів гіпокампа мали велику кількість еухроматину й одне ядерце (рис. 4.35Б, 4.36).

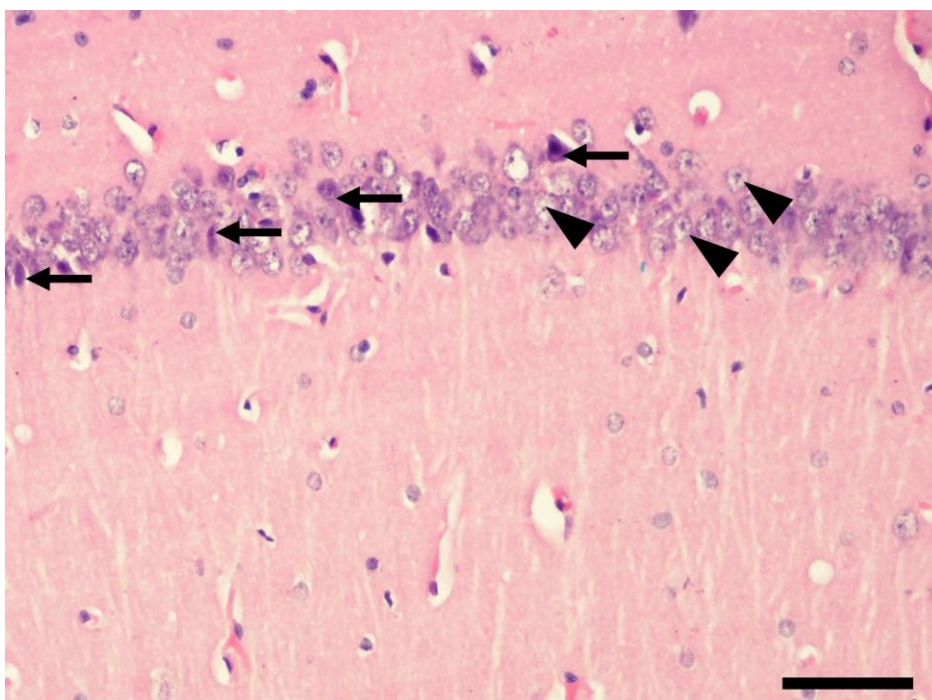


Рис. 4.36. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і трансплантації gASMSCs. Ядра пірамідних нейронів багаті еухроматином, добре виражене ядро. Апікальні дендрити формують упорядковані структури, невеликий набряк міжклітинного простору. Пірамідні нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Спостерігали поодинокі пошкоджені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою. Значна кількість апікальних дендритів утворювала упорядковані структури, між якими був помітний незначний набряк. У кровоносних капілярах виявлено кровонаповнення, стінка капілярів була вистелена ендотеліоцитами з гетерохромними ядрами. Спостерігалось зменшення периваскулярного набряку порівняно з 7-ю добою.

На 7-му добу після моделювання ІР і застосування 1 from WJ-MSCs в пірамідному шарі CA1 ділянки гіпокампа спостерігали як гіперхромні, так й інтактні пірамідні нейрони (рис. 4.37, 4.38A). Пірамідні нейрони розташовувалися досить хаотично, іноді в 2, і лише місцями в 3 шари, що значно відрізнялося від пірамідного шару в псевдооперованих контрольних тварин.

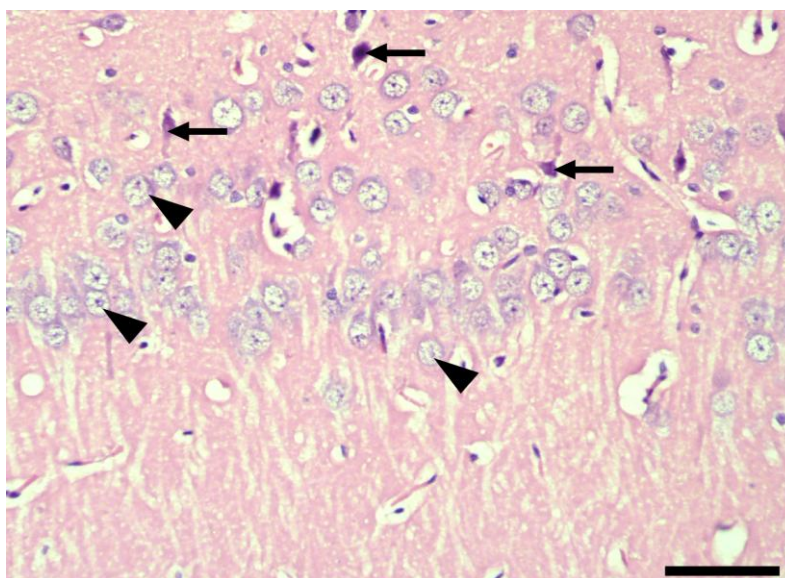


Рис. 4.37. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і застосування l from WJ-MSCs. Пірамідні нейрони розташовані досить хаотично. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Рівнобіжність апікальних дендритів у променистому шарі спостерігали рідко. Променистий шар візуалізувався значно чіткіше, ніж у тварин групи з контрольною патологією, але порівняно з псевдооперованими тваринами був значно розрідженим. Суттєво меншою також була й мікрогліальна інфільтрація променистого й пірамідного шарів гіпокампа.

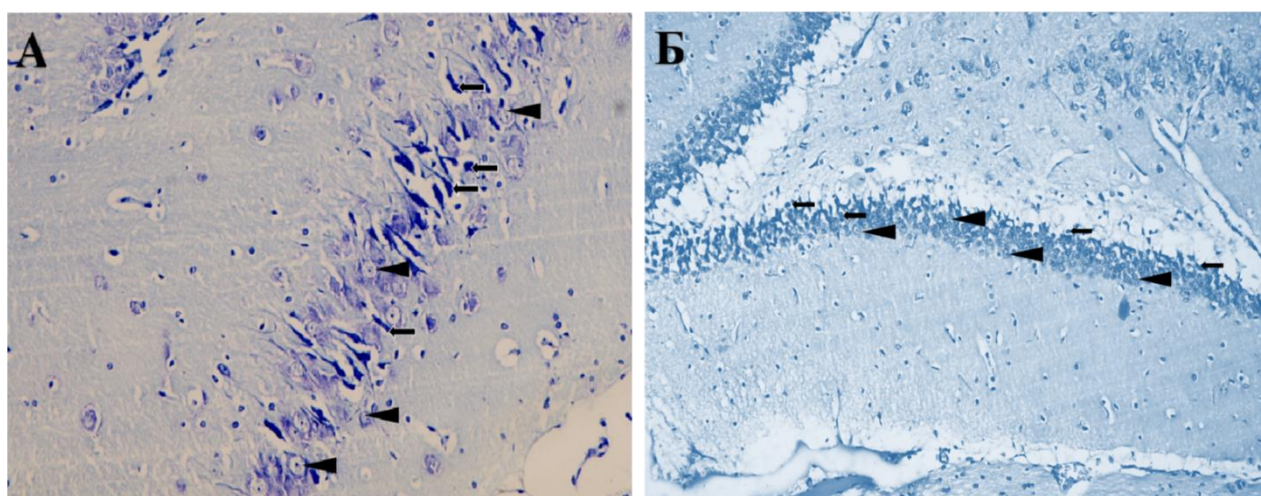


Рис. 4.38. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу (А) та 14-ту добу (Б) після моделювання ІР і застосування l from WJ-MSCs. Пірамідні

нейрони розташовані досить хаотично та нещільно. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Фарбування за Нісслем А х 200, В х 100.

У деяких ділянках лакунозно-молекулярного шару спостерігався периваскулярний набряк, у просвітах кровоносних капілярів виявляли стаз і складж еритроцитів (рис. 4.39). Стінка кровоносних судин була утворена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин.

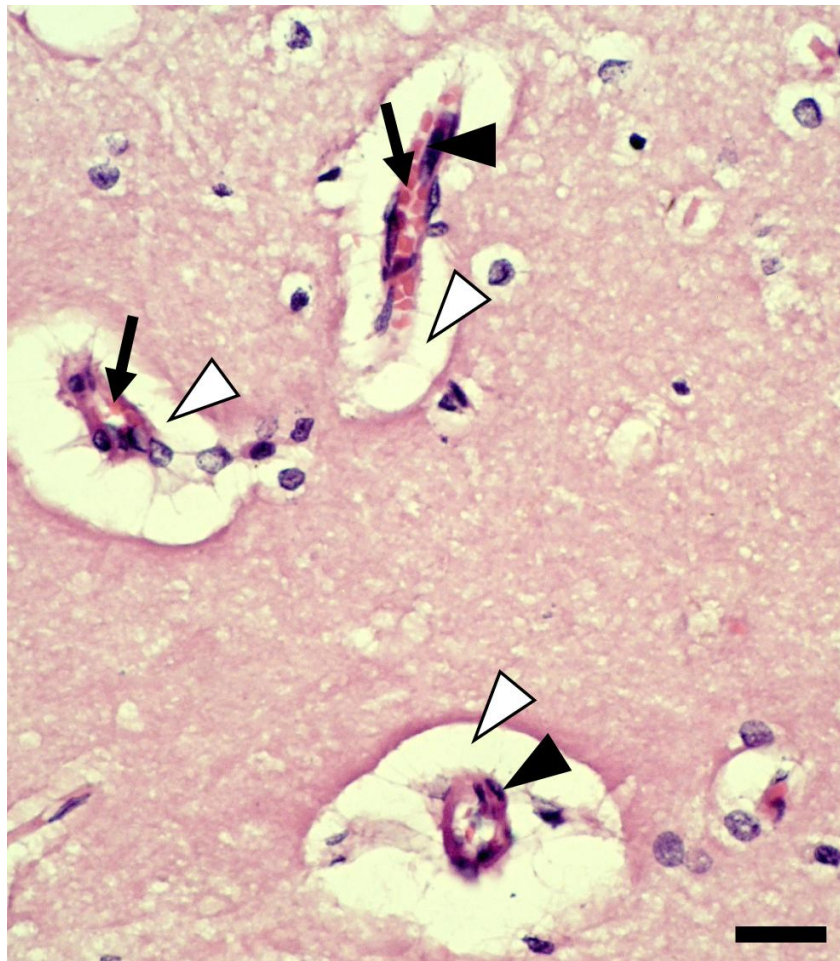


Рис. 4.39. Ділянка CA1 ділянки гіпокампа щура на 7-му добу після моделювання ІР та застосування 1 from WJ-MSCs. Спостерігається периваскулярний набряк (вказано білими трикутниками), просвіт кровоносних судин містить еритроцити (вказано стрілками). Стінка судини вистелена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин (вказано чорними трикутниками). Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

На 14-ту добу після моделювання ІР і застосування 1 from WJ-MSCs в пірамідному шарі CA1 ділянки гіпокампа також спостерігалася дезорганізація

пірамідного шару й нейрони розташовувалися не щільно, а на відстані один від одного (рис. 4.38Б, 4.40). Серед інтактних пірамідних нейронів виявлялися також гіперхромні. У деяких ділянках променистого шару спостерігали рівнобіжність апікальних дендритів.

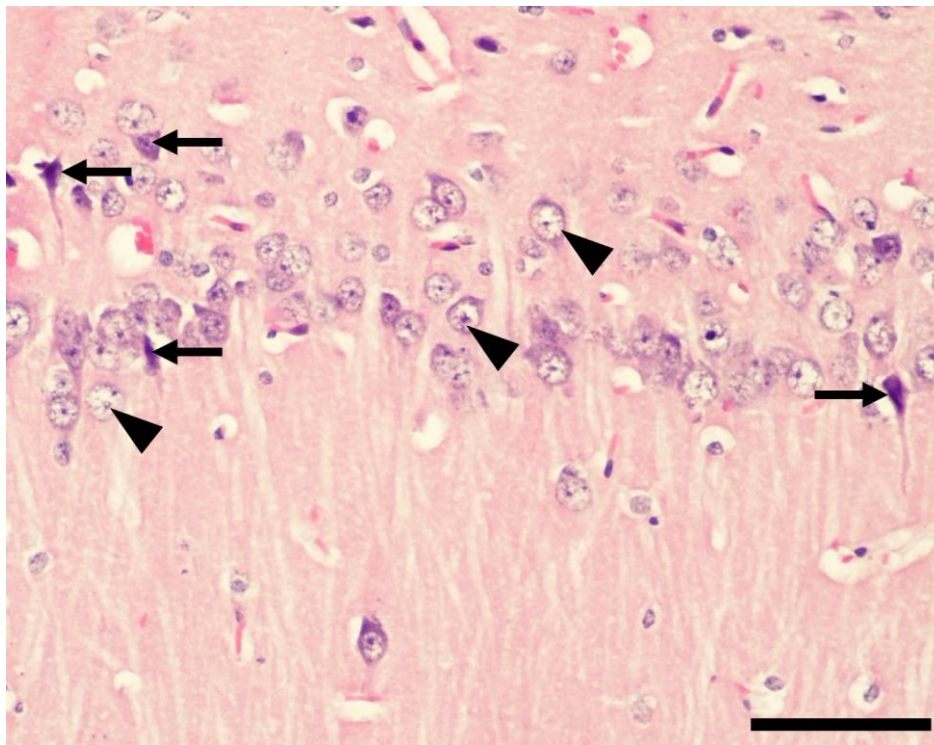


Рис. 4.40. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і застосування 1 from WJ-MSCs. Дезорганізація пірамідного шару, нейрони розташовані нещільно. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені нейрони позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

На 7-му добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну в променистому шарі СА1 ділянки гіпокампа спостерігали поодинокі ділянки нормальної волокнистої будови на тлі гомогенізації та мікровакуолізації. Такі ділянки розташовувались поруч із пірамідним шаром (рис. 4.41, 4.43А).

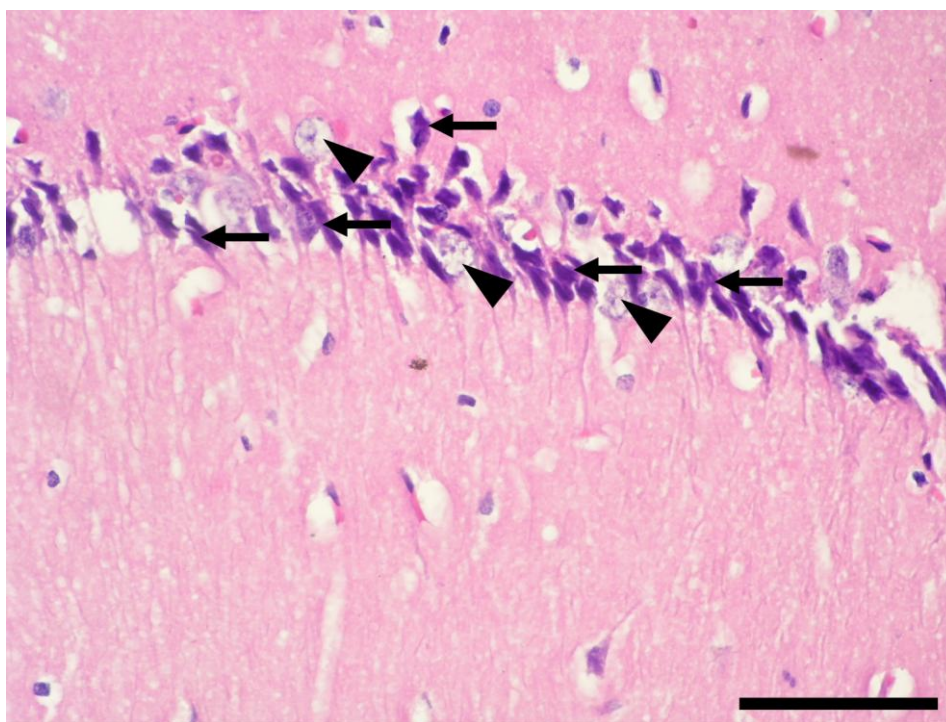


Рис. 4.41. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну. У пірамідному шарі значна кількість нейронів пошкоджена. Гомогенізація та мікровакуолізація променистого шару. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

У пірамідному шарі спостерігали значну кількість пошкоджених гіперхромних нейронів з ацидофільною цитоплазмою. Мікрогліальна інфільтрація пірамідного шару була незначною. У лакунозно-молекулярному шарі виявляли периваскулярний набряк, просвіт кровоносних судин був звужений, спостерігали накопичення білків плазми крові та складж еритроцитів (рис. 4.42). Стінка кровоносних судин була утворена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин.

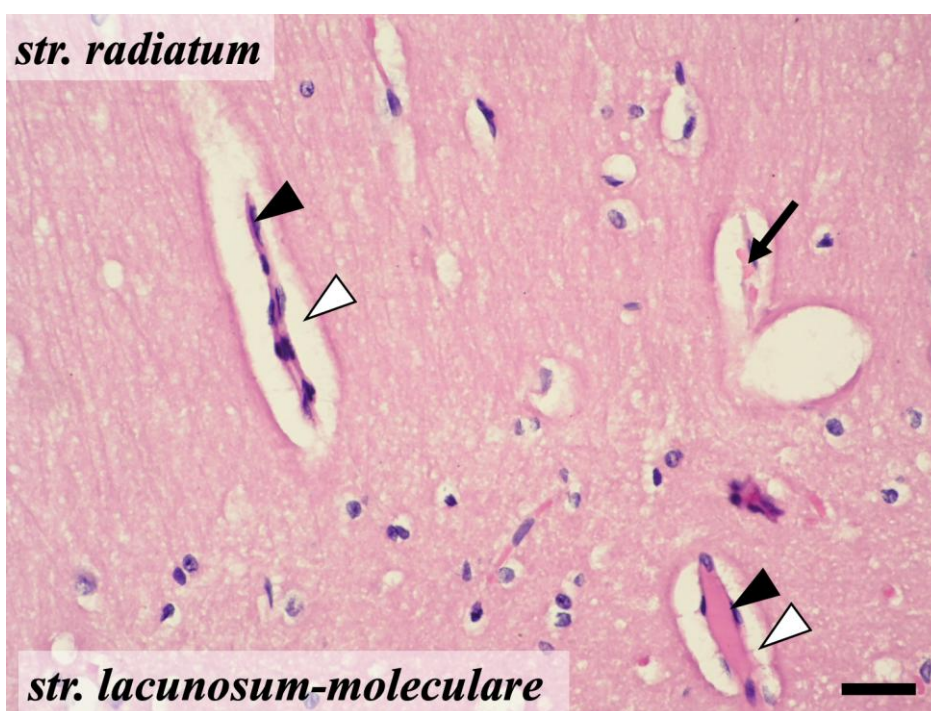


Рис. 4.42. Ділянка CA1 ділянки гіпокампа щура на 7-му добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну. Просвіт кровоносних судин звужений, спостерігається накопичення білків плазми крові. Виявлено периваскулярний набряк (вказано білими трикутниками), просвіт кровоносних судин містить еритроцити (вказано стрілками). Стінка судини вистелена ендотеліоцитами з ядрами, багатими на гетерохроматин (вказано чорними трикутниками). *st. radiatum* – променистий шар, *str. lacunoso-moleculare* – лакунозно-молекулярний шар. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 20 мкм.

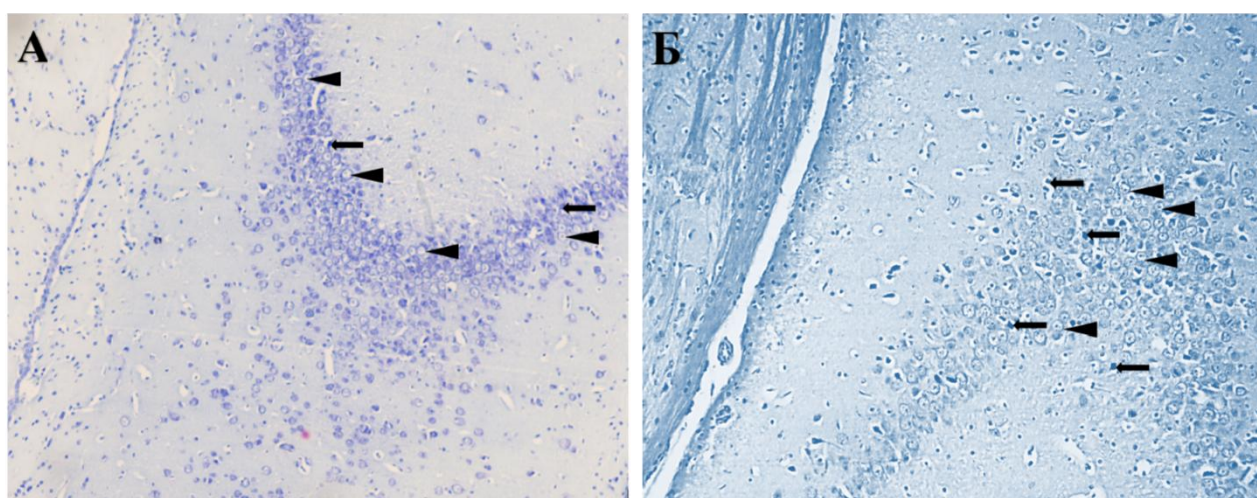


Рис. 4.43. Пірамідний шар CA1 ділянки гіпокампа на 7-му(А) та 14-ту добу (Б)

добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну. А: У пірамідному шарі значна кількість нейронів пошкоджена. Гомогенізація та мікровакуолізація променистого шару. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Б: Пірамідні нейрони розташовані нещільно. Нейрони із збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Фарбування за Нісслем $\times 100$.

На 14-ту добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну в СА1 ділянці гіпокампа пірамідні нейрони розташовувалися нещільно, спостерігалася значна кількість пошкоджених гіперхромних нейронів з ацидофільною цитоплазмою (рис. 4.43Б, 4.44).

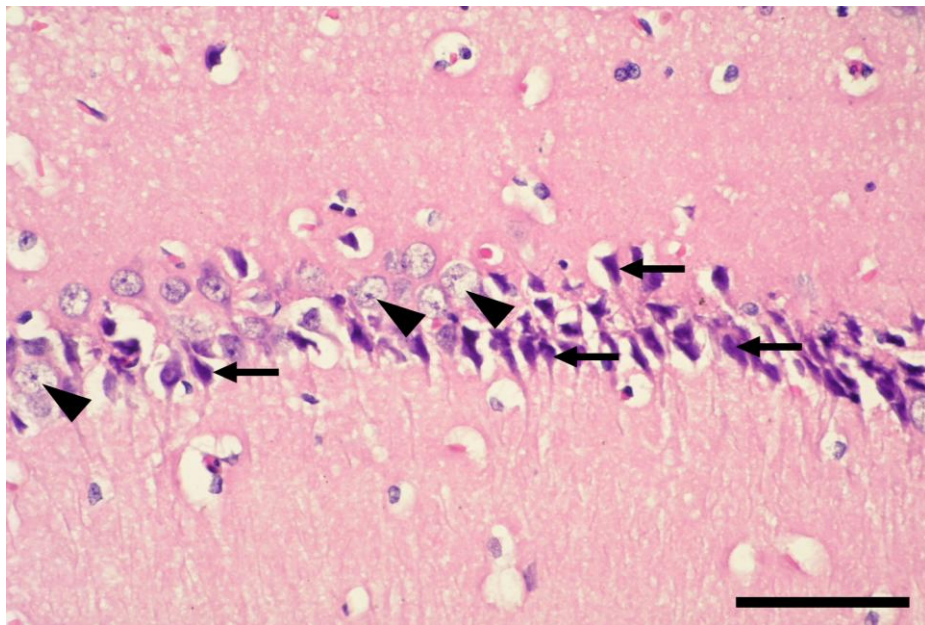


Рис. 4.44. Пірамідний шар СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу після моделювання ІР і застосування цитиколіну. Пірамідні нейрони розташовані нещільно. Нейрони зі збереженою структурою вказані трикутниками, пошкоджені гіперхромні тіла нейронів позначені стрілками. Фарбування гематоксилін-еозином. Шкала = 50 мкм.

Порівняно з цією ж групою тварин на 7-му добу, у цих шурів спостерігали більшу кількість неушкоджених нейронів в пірамідному шарі. Гомогенізація променистого шару зберігалася. Спостерігали периваскулярний набряк.

Для кількісної оцінки структурних змін у головному мозку щурів після ІР пошкодження та впливу в/в трансплантації стовбурових клітин різного походження та введення 1 from WJ-MSCs і цитиколіну використовували морфометричний аналіз CA1 ділянки гіпокампа, оскільки ця структура має чіткий шаруватий рисунок з паралельним чергуванням сірої та білої речовин, і зручно підраховувати кількість нейронів на 1 мм².

Морфометричний аналіз показав, що кількість ядер нейронів у 1 мм² CA1 ділянки гіпокампа тварин із модельованою ІР (без лікування) у порівнянні з псевдооперованими тваринами зменшувалась більш ніж у 2 рази ($p < 0,05$) та становила в середньому відповідно на 7-му добу $1627,28 \pm 73,06$ ядер, а на 14-ту – $1739,75 \pm 103,86$ ядер, порівняно з псевдооперованими тваринами – $3977,38 \pm 82,61$ ядер ($p < 0,05$) (рис. 4.45). Більша кількість цих ядер піддавалась деструкції, так у підгострий період спостереження $95,8 \pm 13,70$ % були патологічно змінені (каріорексис і каріопікноз), а під час періоду відновлення $91,5 \pm 14,51$ % (табл. 4.2)

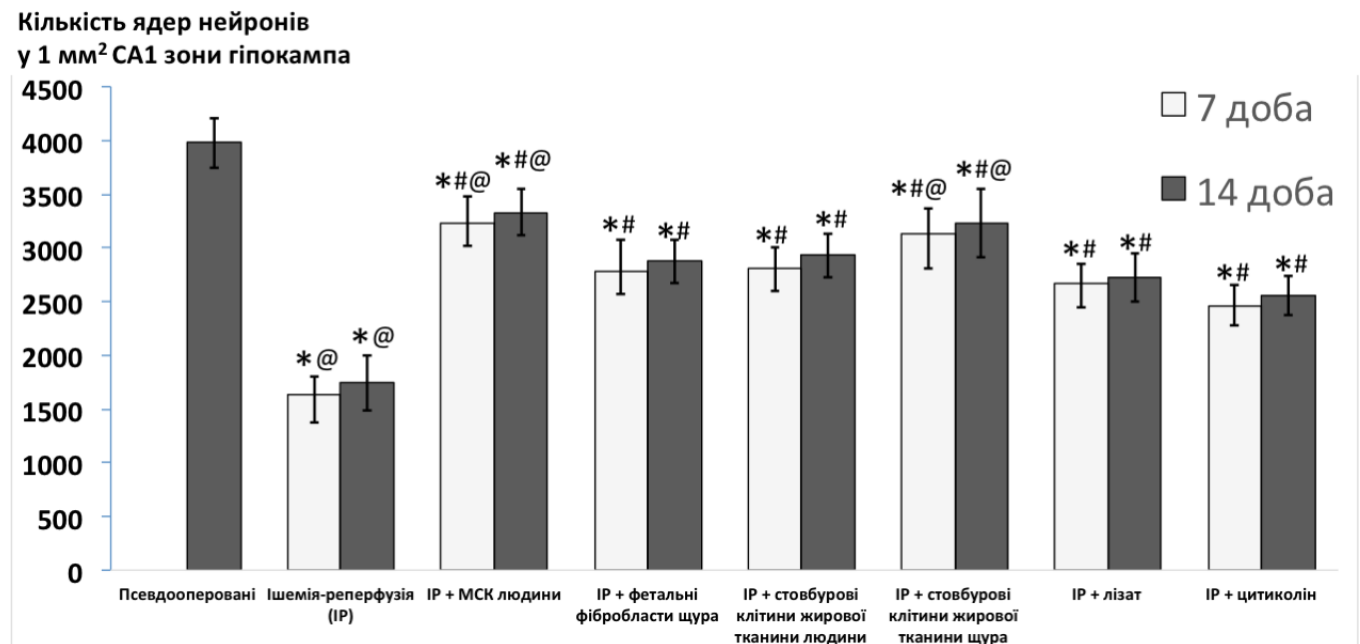


Рис. 4.45. Кількість ядер нейронів в 1 мм² CA1 ділянки гіпокампа на 7-му та 14-ту добу після моделювання ІР та лікування. * – $p < 0,05$ порівняно з псевдооперованими тваринами; # – $p < 0,05$ порівняно з тваринами з модельованою ІР (група 2); @ – $p < 0,05$ порівняно з групою цитиколіну.

Застосування в якості терапії ішемічно-реперфузійних уражень головного мозку в щурів МСК, ЕФЩ, l from WJ-MSCs та цитиколіну сприяли вірогідному зменшенню патологічного пошкодження ядер нейронів у СА1 ділянці гіпокампа, що в свою чергу збільшувало кількість неушкоджених нейронів у порівнянні з групою тварин із контрольною патологією. Ці результати демонструють нейропротекторні властивості досліджуваних речовин, серед яких найкращий захисний вплив на нейрони при церебральній ішемії-реперфузії в щурів мала трансплантація hWJ-MSCs (див. табл. 4.2). Число ядер нейронів у СА1 ділянці гіпокампа в даній групі щурів наближалось до кількості ядер у групі псевдооперованих тварин і на 7-му добу після трансплантації становила в середньому $3226,04 \pm 116,15$ ядер, а на 14-ту добу – $3329,28 \pm 95,15$ ядер ($p < 0,05$) (див. рис. 4.45).

Таблиця 4.2

Співвідношення кількості неушкоджених й ушкоджених (каріорексис та каріопікноз) ядер нейронів в 1 мм² в гіпокампі щура на 7-му та 14-ту добу після моделювання ішемії-реперфузії та лікування ($M \pm m$, $n=7$)

Група	Неушкоджені ядра, %		Ушкоджені ядра, (каріопікноз, каріорексис) %	
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Псевдооперовані	$100 \pm 2,0$	$100 \pm 2,0$		
IP (контрольна патологія)	$4,2 \pm 3,70$	$8,5 \pm 3,13$	$95,8 \pm 13,70$	$91,5 \pm 14,51$
IP + hWJ-MSCs	$85,3 \pm 11,35\#$	$86,5 \pm 6,05\#$	$14,7 \pm 3,31\#$	$13,5 \pm 6,08\#$
IP + ЕФЩ	$71,8 \pm 5,10\#$	$74,4 \pm 6,80\#$	$28,2 \pm 3,44\#$	$25,6 \pm 4,13\#$
IP + hADMSCs	$73,6 \pm 2,02\#$	$75,2 \pm 1,87\#$	$26,4 \pm 14,36\#$	$24,8 \pm 2,77\#$
IP + rADMSCs	$77,1 \pm 13,59\#$	$79,0 \pm 14,43\#$	$22,9 \pm 6,37\#$	$21,0 \pm 6,21\#$
IP + l from WJ-MSCs	$62,2 \pm 8,59\#\epsilon$	$65,3 \pm 5,44\#\epsilon$	$37,8 \pm 2,21\#\epsilon$	$34,7 \pm 6,31\#\epsilon$
IP + цитиколін	$55,0 \pm 9,35\#\epsilon$	$57,4 \pm 4,12\#\epsilon$	$45,0 \pm 8,37\#\epsilon$	$42,6 \pm 3,6\#\epsilon$

Примітки: # - $p < 0,05$ відносно показника контрольної патології

ϵ - $p < 0,05$ – порівняно з групою hWJ-MSCs

Терапевтична трансплантація стовбурових клітин різного походження, а також введення 1 from WJ-MSCs як і цитиколіну сприяло проявам нейропротекції, що достовірно знижувало частку ядер, ушкоджених каріопікнозом і каріорексисом, та відповідно підвищувало кількість інтактних ядер порівняно з контрольною групою. Причому цей ефект спостерігався як на 7-му добу, так і наприкінці терміну спостереження, трансплантація hWJ-MSCs вірогідно перевершує референс-препарат цитиколін за здатністю зменшувати відсоток патологічно змінених ядер у 1,5 рази ($p < 0,05$) при цьому кількість патологічно незмінених ядер значно перевищує кількість ядер з ознаками деструкції (див. табл. 4.2).

Отже, отримані експериментальні данні демонструють наявність у трансплантованих стовбурових клітин (10^6 клітин/тварину, в/в) виразних церебропротекторних властивостей в умовах ІР, викликаній оборотною 20-хвилинною білатеральною оклюзією ВСА. Найкращий результат серед стовбурових клітин різного походження виявився в hWJ-MSCs. На нашу думку, у гострій фазі ІР ушкодження головного мозку в щурів в/в трансплантація hWJ-MSCs сприяла збереженню площі та щільності інтактних нейронів. Імовірно, це пов'язано з модулювальним впливом hWJ-MSCs на перебіг некротичних та апоптичних процесів у ділянці ішемічної напівтіні. Отримані дані узгоджуються з результатами аналізу мікроморфометричних змін у соматосенсорній корі та СА1 ділянки гіпокампа щурів за умов ІР та впливу стовбурових клітин.

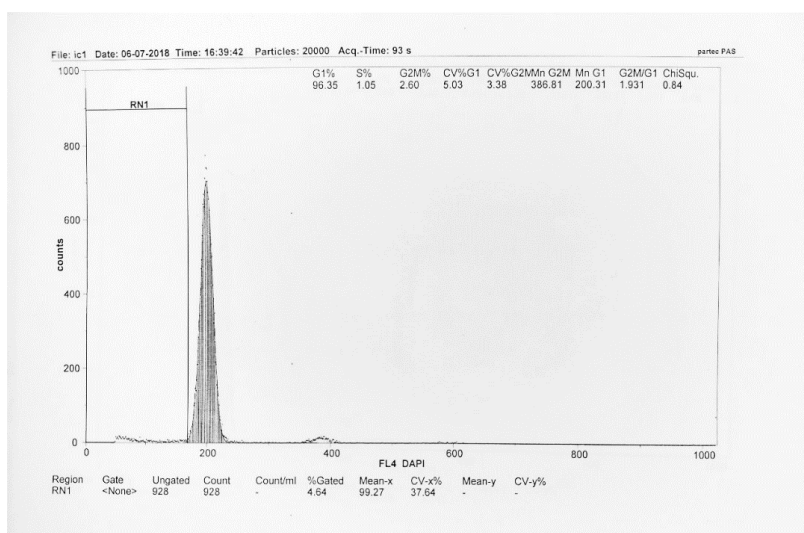
4.3 Вплив стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин і цитиколіну на фрагментацію ДНК ядер нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа за ішемії-реперфузії головного мозку в щурів.

Групою дослідників під керівництвом С. J. Cunningham et al. [69] було встановлено, що МСК сприяють поліпшенню мозкового кровопостачання та зменшенню вираженості деструктивних змін, що, у свою чергу, дозволяє знизити

інтенсивність вторинного ушкодження нервової тканини при ІР. Водночас підвищення церебральної перфузії, окрім позитивного впливу на динаміку формування зони пенумбри, може мати й потенційно негативний наслідок – стимулювати нейроапоптоз, оскільки саме відновлення кровотоку в ішемізованих ділянках (зокрема після тромболітичної терапії) є ключовим тригером цього процесу [50]. Встановлено, що після відновлення кровотоку в оклюзованій судині (внаслідок тромболізу) загибель клітин шляхом апоптозу превалює над некротичним процесом, оскільки реперфузія може індукувати всі чинники, які мають місце при вторинному ушкодженні нейронів. При цьому загибель клітин шляхом апоптозу не супроводжується розвитком запалення, оскільки цілісність їх мембран не порушується. Під час апоптозу в клітині відбувається фрагментація ДНК, деградація цитоскелетних та ядерних білків, перехресне зшивання білків, утворення апоптичних тілець, які надалі піддаються фагоцитозу фагоцитуючими клітинами [253].

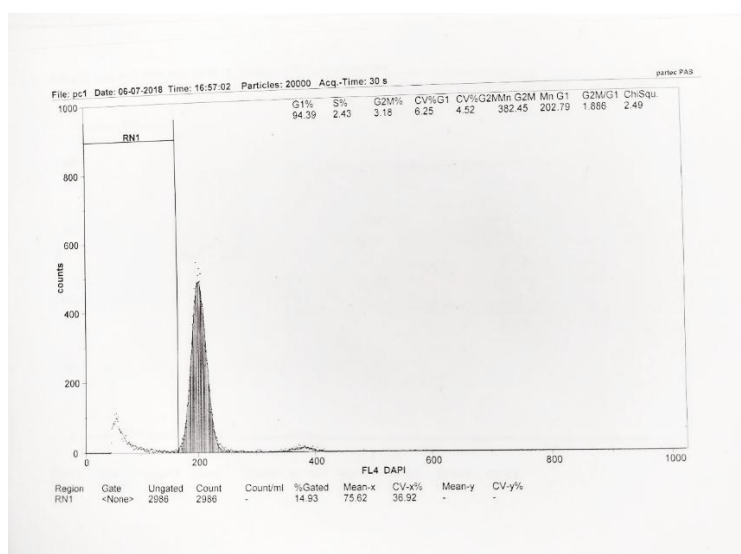
Одним із інформативних маркерів нейроапоптозу виступає рівень фрагментованої ядерної ДНК [152]. У зв'язку з цим у моделі ІР ушкодження головного мозку в щурів було доцільно оцінити вплив стовбурових клітин різного походження на апоптичні зміни в соматосенсорній корі та гіпокампі методом проточної цитометрії, яка є загальновизнаним та одним із найоптимальніших підходів для визначення ступеня фрагментації ДНК нейронів.

Отримані результати засвідчили достовірно вищий рівень фрагментованої ДНК у соматосенсорній корі в групі тварин контрольної патології (ІР без лікування) у 3,25 рази ($p < 0,05$) через 7 діб після змодельованої ІР (рис. 4.47 та 4.53), у порівнянні з псевдооперованими щурами (рис. 4.46 та 4.53). Така динаміка вказує на формування вогнища ішемічної напівтіні саме за рахунок нейронів, які перебувають у стані апоптозу.



$(SUB-G0G1) - 4,18 \%$

Рис. 4.46. Фрагментація ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку псевдооперованного щура. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

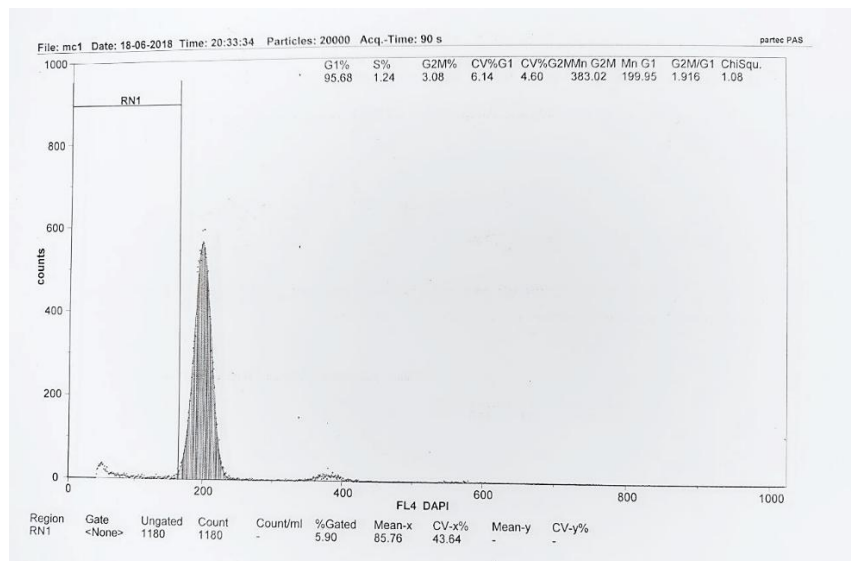


$(SUB-G0G1) - 13,58 \%$

Рис. 4.47. Фрагментація ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою ІР. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

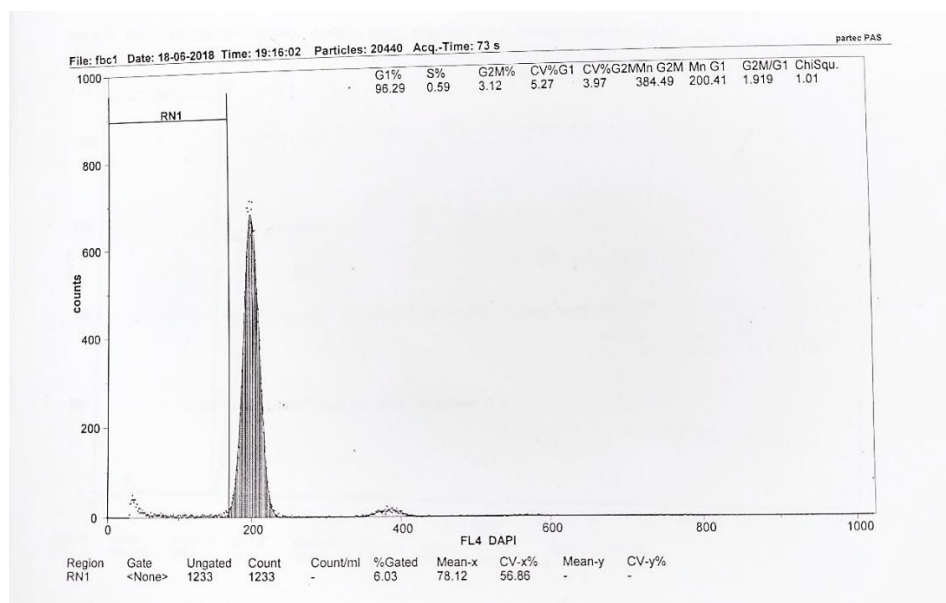
Проведене лікування показало, що в групах тварин із трансплантованими стовбуровими клітинами різного походження та l from WJ-MSCs інтенсивність фрагментації ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку в щурів порівнянно з групою тварин із контрольною патологією (ІР без

лікування) через 7 днів після моделювання церебральної 20-хвилинної ІР вірогідно зменшилась від 1,8 до 2,6 разів ($p < 0,05$) (рис. 4.48, 4.49, 4.50, 4.51, 4.52 та 4.53).



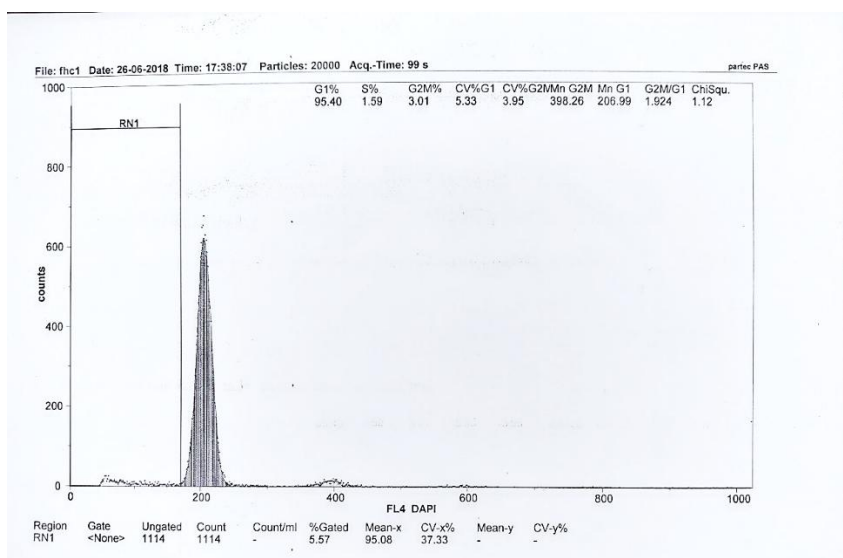
(SUB-G0G1) – 5,57 %

Рис. 4.48 Фрагментація ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували hWJ-MSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.



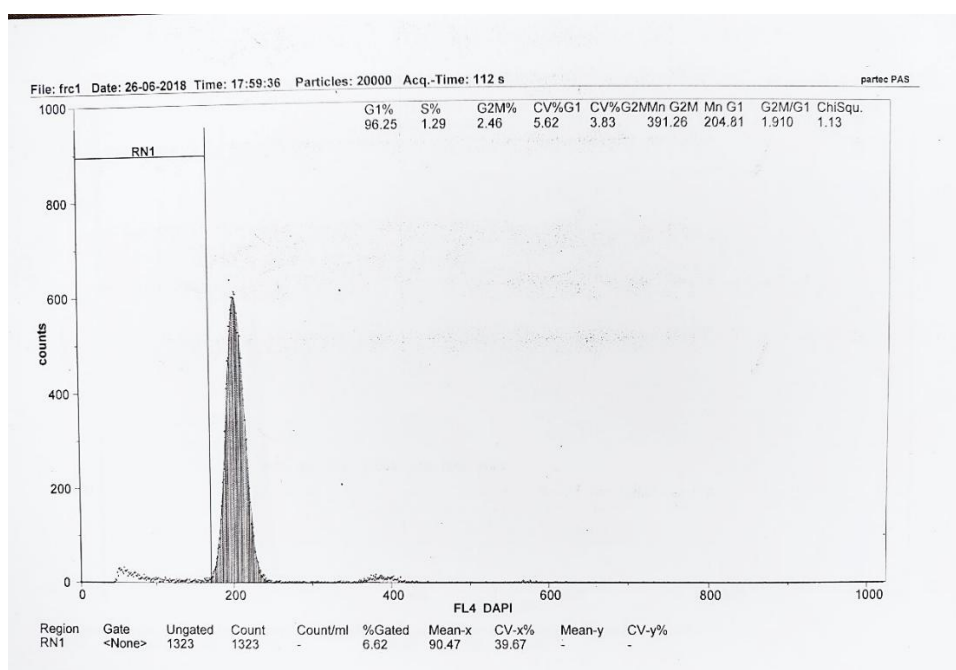
(SUB-G0G1) – 5,96 %

Рис. 4.49 Фрагментація ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували ЕФЦ. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.



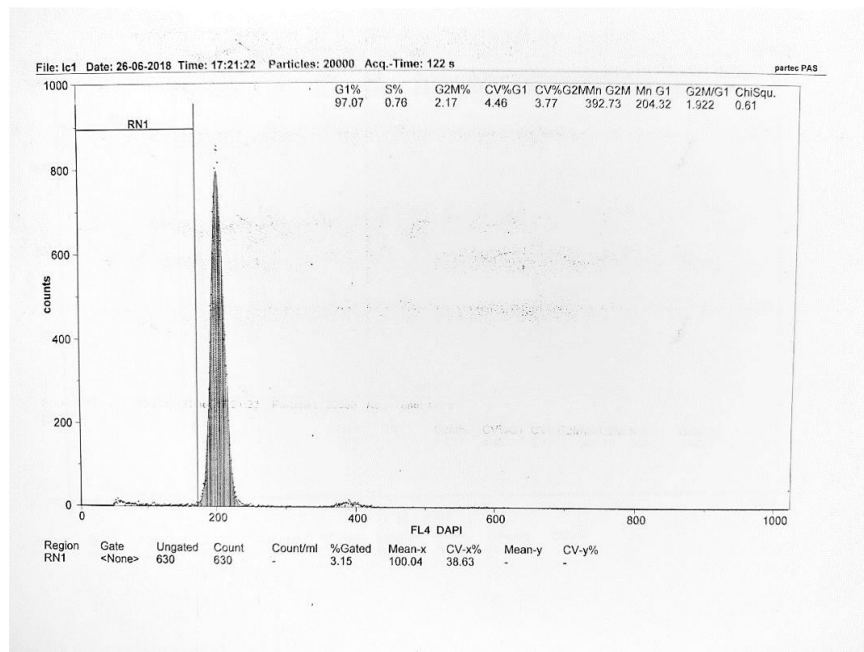
(SUB-G0G1) – 5,19 %

Рис. 4. 50. Фрагментация ДНК у нейрональных ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували hADMSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.



(SUB-G0G1) – 7,68 %

Рис. 4.51 Фрагментация ДНК у нейрональных ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували gADMSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.



(SUB-G0G1) – 7,18 %

Рис. 4.52. Фрагментація ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в ввели 1 from WJ-MSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.



Рис. 4.53 * – статистично вірогідна відмінність порівняно з псевдооперованими тваринами ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна відмінність порівняно з ішемізованими тваринами ($p < 0,05$).

Трансплантація стовбурових клітин у щурів із модельованою ІР виявила виражений церебропротекторний ефект, що проявлявся статистично значущим зниженням рівня фрагментації ДНК у нейрональних ядрах соматосенсорної кори головного мозку в досліджуваному періоді, порівняно з показниками тварин із контрольною патологією в середньому: hWJ-MSCs на 58,98 %, ЕФЩ на 56,11 %, hADMSCs на 61,78 %, rADMSCs на 43,45 % та l from WJ-MSCs на 47,13 % (див. рис. 4.48–4.52).

Отже, зниження інтенсивності нейроапоптозу в соматосенсорній корі головного мозку в щурів під впливом стовбурових клітин різного походження та l from WJ-MSCs свідчить про зменшення вогнища ішемічної напівтіні завдяки збереження нейронів в ділянці пенумбри і є одним із механізмів церебропротекторної дії при постреперфузійних пошкодженнях головного мозку.

З літературних джерел відомо, що найбільш чутливими до ішемічного пошкодження серед клітин головного мозку є нейрони, а саме пірамідні нейрони ділянки CA1 гіпокампа [186]. Їх втрата при ІР ураженні головного мозку призведе до важких розладів когнітивно-мнестичних функцій у щурів. З огляду на наведене, у рамках моделі ІР ушкодження головного мозку було обґрунтовано дослідити вплив стовбурових клітин різного походження та l from WJ-MSCs, на нейроапоптичні зміни в гіпокампі щурів із постреперфузійною церебральною ішемією. Для цього застосовано протокову цитометрію, яка є загальновизнаним та одним із найбільш інформативних методів оцінки фрагментації ДНК у нейронах. Використання моделі ІР є доцільним, оскільки вона клінічно відтворює умови постреперфузійного ушкодження мозку після проведення тромболізу, за яких домінуючим механізмом загибелі нейронів виступає апоптоз [286].

Нами встановлено статистично достовірне зростання рівня фрагментованої ДНК у гіпокампі в групі тварин з ІР у 4,9 рази ($p < 0,05$) через 7 днів після змодельованої ІР, у порівнянні з групою псевдооперованих щурів

(табл. 4.3; рис. 4.54 та 4.55). Така динаміка вказує на формування вогнища ураження в гіпокампі шляхом нейроапоптозу.

Таблиця 4.3

Вплив внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин різного генезу, l from WJ-MSCs на фрагментацію ДНК ядер нейронів гіпокампа щурів з гострою субтотальною 20 хв ішемією головного мозку ($M \pm m$, $n=5$)

Умови досліджу	SUB-G0G1 %
Псевдооперовані тварини + 0,9% р-н NaCl	$3,52 \pm 0,175$
IP+0,9% р-н NaCl (контрольна патологія)	$17,35 \pm 1,213^*$
IP+ hWJ-MSCs	$12,69 \pm 2,757^*$
IP+ЕФЦ	$3,63 \pm 0,701\#\text{\$}$
IP+hADMSCs	$6,91 \pm 1,402\#\text{\$}$
IP+rADMSCs	$19,09 \pm 2,366^*$
IP+ l from WJ-MSCs	$8,87 \pm 1,281\#\text{\$}$

Примітки:

1. SUB-G0G1 % – оцінку рівня фрагментації ДНК (апоптозу) на 7-му добу проводили шляхом виділення ділянки SUB-G0G1 % на ДНК-гістограмах – RN1 розташована перед піком G0G1, відображає популяцію ядер клітин із вмістом ДНК < 2с.;
2. *– $p < 0,05$ порівняно з псевдооперованими тваринами;
3. #– $p < 0,05$ порівняно з тваринами з контрольною патологією;
4. \$– $p < 0,05$ порівняно з тваринами з IP+rADMSCs

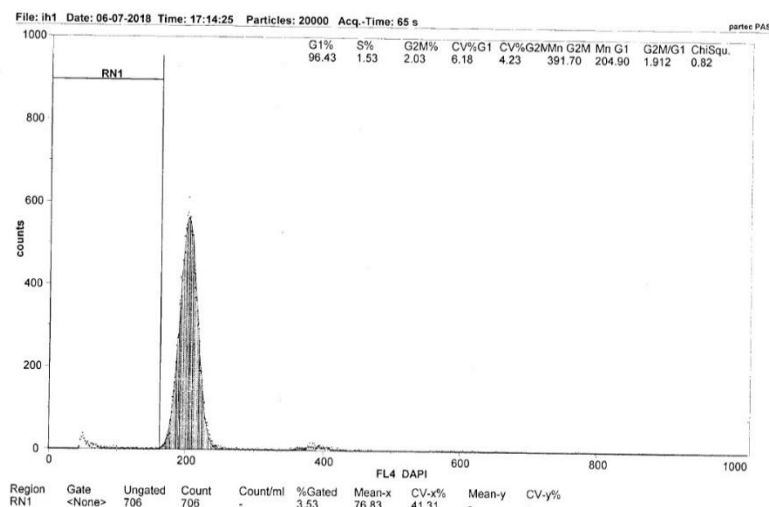


Рис. 4.54. Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку псевдооперованного щура. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

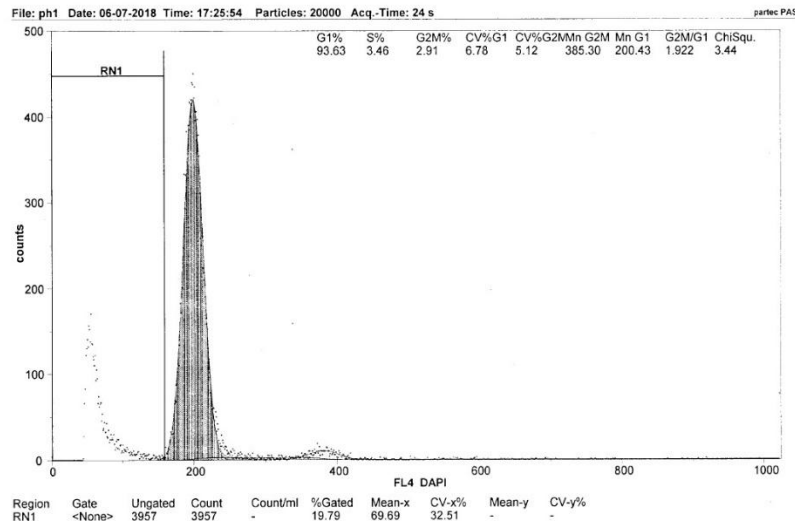


Рис. 4.55. Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку щура з модельованою ІР. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

Проведене лікування показало, що в групах із трансплантованими ЕФЦ, hADMSCs та l from WJ-MSCs інтенсивність фрагментації ДНК в ядрах нейронів гіпокампа щурів у порівнянні з групою контрольної патології (ІР без лікування) через 7 днів після моделювання церебральної 20-хвилинної ІР вірогідно зменшилась від 1,4 до 4,8 раза (див. табл. 4.3; рис. 4.56-4.58).

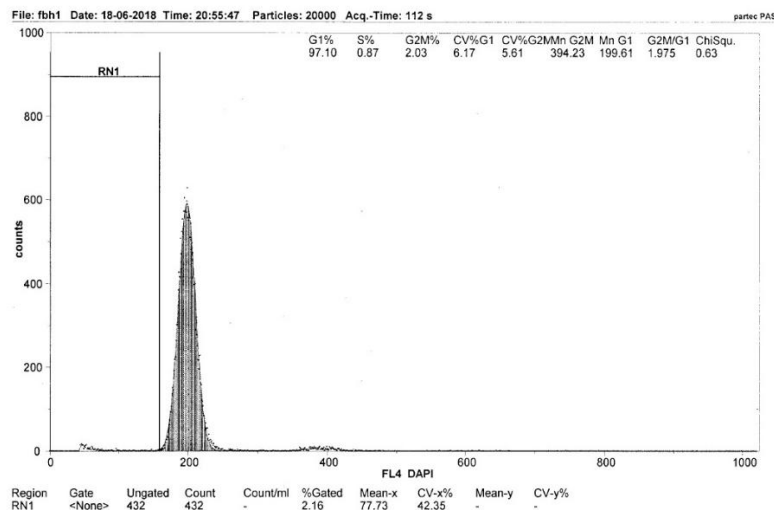


Рис. 4.56. Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували ЕФЦ. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

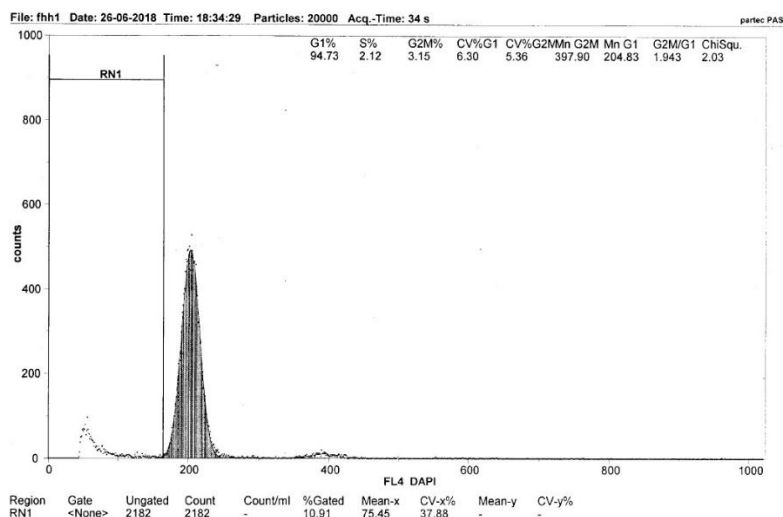


Рис. 4.57. Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в трансплантували hADMSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

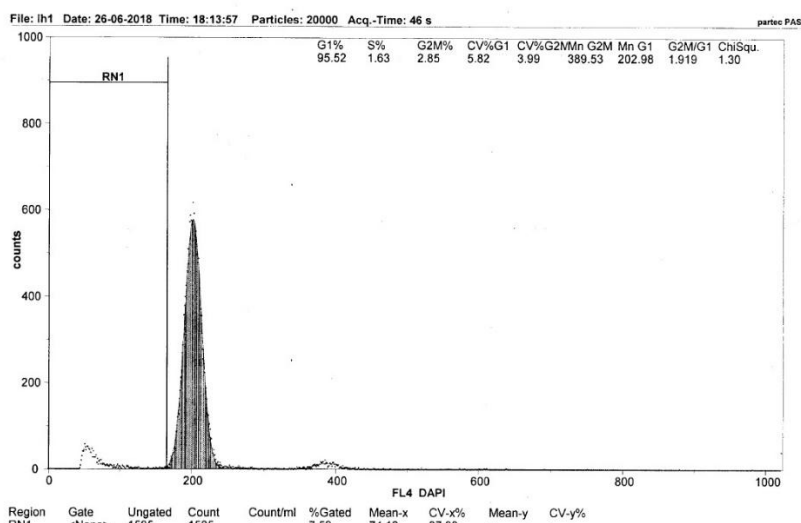


Рис. 4.58. Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку щура з модельованою церебральною ІР, якому в/в ввели 1 from WJ-MSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

Однак трансплантація піддослідним тваринам з ІР rADMSCs жодним чином не вплинула на інтенсивність фрагментації ДНК в ядрах нейронів гіпокампа щурів (див. табл. 4.3; рис. 4.59).

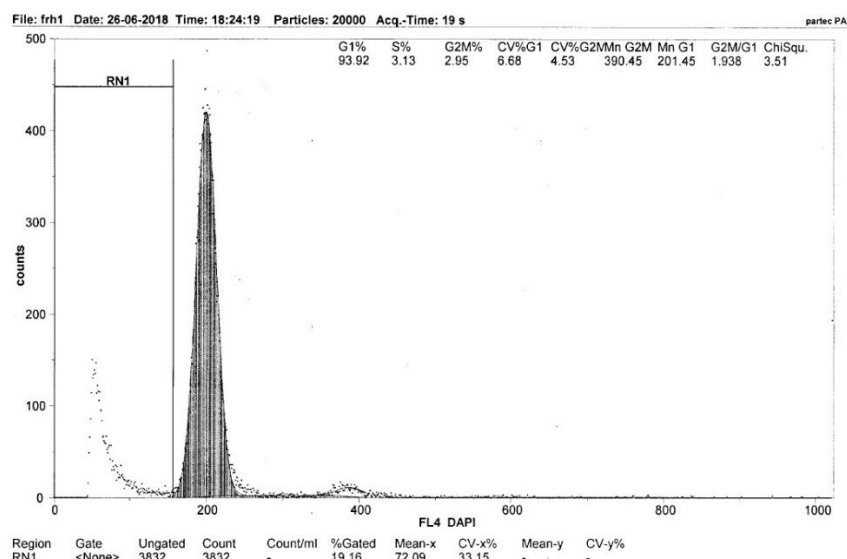


Рис. 4.59 Фрагментація ДНК в ядрах нейронів гіпокампа головного мозку щура з модельною церебральною ІР, якому в/в трансплантували rADMSCs. Проточна цитометрія. Кількість подій 20000.

Трансплантація стовбурових клітин щурам з ІР чинила позитивний за спрямованістю та силою церебропротекторний ефект, на що вказувало вірогідне зменшення (порівняно з тваринами з контрольною патологією) фрагментації ДНК в ядрах нейронів гіпокампа в досліджуваному періоді в середньому: ЕФЩ на 79,1 %, hADMSCs на 60,2 %, та l from WJ-MSCs - 48,9 % (див. табл. 4.3; рис. 4.56-4.58).

Отже, пригнічення інтенсивності нейроапоптозу в гіпокампі піддослідних тварин під дією ЕФЩ, hADMSCs та l from WJ-MSCs свідчить про зменшення вогнища ішемічної напівтіні через збереження числа морфологічно непошкоджених нейроцитів і є одним із механізмів церебропротекторної дії при постреперфузійних ушкодженнях головного мозку.

4.4 Особливості кореляційного зв'язку між кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі та гіпокампі з показниками проточної цитометрії в щурів із модельованою ішемією-реперфузією головного мозку й на тлі корекції.

Кореляційний зв'язок характеризує статистичну взаємозумовленість між двома чи більше випадковими величинами, за якої варіації однієї (або кількох) з

них супроводжуються впорядкованими змінами іншої (або інших) величин. Отримані під час кореляційного аналізу дані будуть використані для визначення найбільш ефективного класу МСК як нейропротектора, щоб у майбутньому створити на його основі ін'єкційний препарат для лікування хворих із ішемічним ураженням головного мозку.

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР встановлений поодинокий сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР; прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношення фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Кореляційний зв'язок між кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі та гіпокампі з показниками проточної цитометрії в щурів із модельованою ІР головного мозку й на тлі корекції

Показники	Кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі				Кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі			
	7-ма доба		14-та доба		7-ма доба		14-та доба	
	r_s	p	r_s	P	r_s	p	r_s	P
	ІР (контрольна патологія)							
G0G1	-0,21	0,7406	0,30	0,6238	-0,90	0,0374	-0,60	0,2848
S	0,21	0,7406	-0,30	0,6238	1,00		0,30	0,6238
G2+M	0,82	0,0886	0,50	0,3910	0,10	0,8729	0,90	0,0374
Sub-G0G1	0,82	0,0886	-0,10	0,8729	0,10	0,8729	-0,60	0,2848
	ІР+ hWJ-MSCs							
G0G1	0,50	0,3910	0,00	1,0000	0,60	0,2848	-0,50	0,3910
S	-0,40	0,5046	0,30	0,6238	0,10	0,8729	0,90	0,0374
G2+M	-0,30	0,6238	-0,40	0,5046	-0,90	0,0374	-0,50	0,3910
Sub-G0G1	-0,10	0,8729	0,20	0,7471	-0,10	0,8729	0,90	0,0374
	ІР+ЕФІЦ							
G0G1	0,10	0,8696	-0,90	0,0374	0,53	0,3615	-0,82	0,0886

Продовження таблиці 4.4

S	-0,36	0,5528	0,40	0,5046	-0,37	0,5411	0,67	0,2189
G2+M	-0,10	0,8696	0,90	0,0374	-0,53	0,3615	0,97	0,0048
Sub-G0G1	-0,82	0,0886	0,70	0,1881	-0,53	0,3615	0,15	0,8048
IP+hADMSCs								
GOG1	0,30	0,6238	-0,21	0,7406	-0,80	0,1041	0,20	0,7471
S	-0,20	0,7471	-0,21	0,7406	0,90	0,0374	-0,10	0,8729
G2+M	-0,70	0,1881	0,87	0,0539	0,30	0,6238	-0,20	0,7471
Sub-G0G1	0,40	0,5046	-0,21	0,7406	0,50	0,3910	-0,50	0,3910
IP+rADMSCs								
GOG1	0,10	0,8696	0,90	0,0374	0,10	0,8729	0,20	0,7471
S	-0,21	0,7406	-0,80	0,1041	0,00	1,0000	0,10	0,8729
G2+M	0,21	0,7406	-0,50	0,3910	-0,60	0,2848	-0,80	0,1041
Sub-G0G1	0,15	0,8048	-0,30	0,6238	-0,20	0,7471	0,50	0,3910
IP+ l from WJ-MSCs								
GOG1	-0,30	0,6238	0,90	0,0374	-0,95	0,0138	-0,60	0,2848
S	0,30	0,6238	-0,90	0,0374	0,32	0,6042	0,70	0,1881
G2+M	-0,10	0,8729	-0,30	0,6238	0,95	0,0138	0,60	0,2848
Sub-G0G1	0,30	0,6238	-0,90	0,0374	0,53	0,3615	0,90	0,0374

Примітки: Відмічені кореляції значущі на рівні $p < 0,05$

1. G0G1 % – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2с).
2. S % – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$).
3. G2 + M % – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4с).
4. Оцінку рівня фрагментації ДНК (апоптозу) на 7-му добу проводили шляхом виділення ділянки SUB-G0G1 % на ДНК-гістограмах – RN1 розташована перед піком G0G1, відображає популяцію ядер клітин із вмістом ДНК $< 2с$.

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР при терапевтичній в/в трансплантації hWJ-MSCs встановлено сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки між фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст

ДНК $> 2c$ та $< 4c$) та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 розташована перед піком G0G1, відображає популяцію ядер клітин із вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР (див. табл. 4.4).

Шляхом аналізу достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР при в/в трансплантації ЕФЦ встановлено: сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР; прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР (див. табл. 4.4).

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР при в/в трансплантації hADMSCs встановлено сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між S-фазою клітинного циклу в гіпокампі (частка клітин у фазі синтезу ДНК серед усіх популяцій клітин, що мають вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР (див. табл. 4.4).

Проведено аналіз достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній

корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР при в/в трансплантації rADMSCs. Встановлено сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР (див. табл. 4.4).

Проведено також аналіз достовірних кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із модельованою ІР при в/в введенні l from WJ-MSCs. Встановлено: сильні прямі ($r_s =$ від 0,90 до 0,95, $p < 0,05$) зв'язки між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР, між SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у гіпокампі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,90 до -0,95, $p < 0,05$) зв'язки між часткою клітин, що перебувають у S-фазі клітинного циклу в соматосенсорній корі (тобто відсотковим вмістом клітин із рівнем ДНК > 2с та < 4с), а також показниками SUB-G0G1 на ДНК-гістограмах – ділянкою RN1 перед піком G0G1, що відображає ядра з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-му доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР (див. табл. 4.4).

Таким чином, результати проведених досліджень демонструють наявність у стовбурових клітин різного цитологічного походження (10^6 клітин/тварину,

в/в) виразних церебропротекторних властивостей в умовах ІР, викликаній оборотною 20 хв білатеральною оклюзією ВСА, спрямованих на збереження цитоархітекτονіки структур головного мозку та пригнічення інтенсивності процесів некрозу та нейроапоптозу в ділянці ішемічної напівтіні при постреперфузійних пошкодженнях. Це знайшло підтвердження при дослідженні впливу терапії стовбуровими клітинами різного походження та *l from WJ-MSCs* на динаміку мікроморфометричних змін соматосенсорної кори та гіпокампа головного мозку в щурів із ГПМК. Ми вважаємо, що введення МСК в нашому експерименті безпосередньо після ІР сприяло нейропротекції як за рахунок активації проліферації нейрональних попередників, так і за рахунок запобігання їх пошкодження і загибелі. В усіх експериментальних групах після в/в введення різних типів досліджуваних стовбурових клітин, лізату або цитиколіну спостерігається значне зростання кількості нейронів, ядра яких не зазнавали патологічних змін. *hWJ-MSCs* забезпечували кращу ефективність нейропротекції серед досліджуваних стовбурових клітин і речовин, як у соматосенсорній корі, так і в СА1 ділянці гіпокампа, знижуючи апоптичну загибель первинних клітин кори та гіпокампа при гострій ішемії головного мозку.

За результатами проведеного кореляційного аналізу встановлено сильні прямі та зворотні лінійні залежності між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів на 7-му та 14-ту добу після змодельованої ІР, як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі. Підтверджено, що неповна глобальна ішемія головного мозку в щурів викликала раннє пошкодження нейронів гіпокампа шляхом активації нейроапоптозу. Використання в якості терапії ішемічно-реперфузійного пошкодження структур головного мозку стовбурових клітин різного походження та *l from WJ-MSCs* показало різноспрямовані кореляційні залежності, як прямі так і зворотні, між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів у досліджувані періоди експерименту. Так, в/в трансплантація *hWJ-MSCs* в гіпокампі щурів із ІР викликала позитивні кореляційні зв'язки, спрямовані на

ендогене нейровідновлення та переключення некротичної загибелі нейронів на апоптичну. Трансплантація ЕФЩ на 14-ту добу після змодельованої ІР в щурів виявила сильні прямі кореляційні залежності, направлені на нейрогенез як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі. В/в трансплантація hADMSCs викликала сильні прямі кореляційні залежності, спрямованої на активацію нейрогенезу в гіпокампі на 7-му добу після змодельованої ІР у щурів. У цілому в/в трансплантація rADMSCs після ІР викликала появу сильної прямої кореляційної залежності, направленої на захист нейронів соматосенсорної кори від ішемічно-реперфузійного пошкодження в щурів. Уведення в/в l from WJ-MSCs після ІР викликала сильні прямі кореляційні залежності, направлені на захист нейронів соматосенсорної кори від ішемічно-реперфузійного ушкодження та активацію ендogenous нейрогенезу в гіпокампі.

Беручи до уваги виражені церебропротекторні властивості стобурових клітин різного походження, а також l from WJ-MSCs, актуальним є дослідження потенційних біохімічних механізмів, що лежать в основі їхнього захисного впливу на ішемізований головний мозок.

Ключові положення розділу висвітлені в публікаціях здобувача із зазначенням особистого внеску та відповідних посилань на список цитованих джерел [157, 159, 160, 162, 165, 169, 173, 174, 175].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ Й НА ТЛІ КЛІТИННОЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ

У цьому розділі представлено результати вивчення змін біохімічних механізмів, які виникають при експериментальній ішемії-реперфузії. Досліджено енергетичний дисбаланс, процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, антиоксидантну та NO-синтезуючу системи та значення їх порушень у формуванні пошкоджень соматосенсорної кори та гіпокампа в щурів.

Також проаналізовано вплив досліджуваних стовбурових клітин, l from WJ-MSCs та референс-препарату цитиколіну на вказані метаболічні процеси при розвитку ІР ураження мозкової тканини в щурів у різні терміни експерименту (на 7-му та 14-ту добу).

5.1 Дослідження впливу стовбурових клітин різного генезу, лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну на показники вуглеводного та енергетичного метаболізму в соматосенсорній корі головного мозку щурів за умов ішемійно-реперфузійного ушкодження.

Нейропротекторний вплив досліджуваних засобів тісно пов'язаний із впливом їх на метаболізм головного мозку [113, 237, 292]. В умовах ІР головного мозку відбуваються значні зміни системного та церебрального метаболізму, які призводять до ушкодження тканин головного мозку. Тому важливо дослідити вплив стовбурових клітин різного генезу та l from WJ-MSCs на стан енергетичного метаболізму в нейронах соматосенсорної кори при ІР головного мозку в щурів.

Основним енергетичним субстратом для головного мозку є глюкоза. Гліколіз й окисне фосфорилування є головними шляхами енергетичного

метаболізму для нейронів й астроцитів [216]. Близько 85 % глюкози, що надходить у мозок, використовується для утворення енергії нейронами [98].

Порівняльний аналіз інтактних та псевдооперованих тварин не виявив суттєвих відмінностей у метаболічних показниках мозкової тканини, у зв'язку з чим групу псевдооперованих щурів було обрано як контрольну.

На моделі ІР в щурів нами було встановлено, що наслідком ішемічного ушкодження розвинулися зміни енергетичного гомеостазу тканин мозку, зокрема порушення гомеостазу глюкози в соматосенсорній корі (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники вуглеводного та енергетичного обмінів у соматосенсорній корі щурів за розвитку ішемії-реперфузії (ІР) мозку та на фоні застосування коригувальної терапії ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу Біохімічні показники		Групи тварин								
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
		Інтактні	Псевдооперовані	ІР (контрольна патологія)	ІР + hWJ-MSCs	ІР + ЕФЩ	ІР + hAD-MSCs	ІР + rADM-SCs	ІР + 1 from WJ-MSCs	ІР + цитиколін
Глюкоза мкмоль/ г сухої тканини	7-ма доба	2,13 ± 0,08	2,11 ± 0,10	3,19 ± 0,10* (+51,2%)	2,55 ± 0,07*# (+20,8%) [-20,1%]	2,71 ± 0,06*# @ (+28,4%) [-15,1%] {+9,3%}	2,96 ± 0,09* @ (+40,3%) {+19,4%}	2,97 ± 0,08* @ (+40,8%) {+19,8%}	3,00 ± 0,09* @ (+42,2%) {+21,0%}	2,48 ± 0,07*# (+17,5%) [-22,3%]
	14-та доба	2,10 ± 0,09	2,18 ± 0,08	2,92 ± 0,07* (+33,9%)	2,41 ± 0,05*# (+10,5%) [-17,5%]	2,62 ± 0,08*# @ (+20,2%) [-10,3%] {+9,2%}	2,76 ± 0,08* @ (+26,6%) {+15,0%}	2,78 ± 0,09* @ (+27,5%) {+15,8%}	2,83 ± 0,04* @ (+29,8%) {+17,9%}	2,40 ± 0,06*# (+10,1%) [-17,8%]

Продовження таблиці 5.1

Лактат, мкмоль/ г сухої тканини	7-ма доба	1,54 ± 0,05	1,61 ± 0,03	6,53 ± 0,14* (+305,6 %)	4,59 ± 0,08** (+185,1 %) [- 29,7%]	5,22 ± 0,13** @ (+224,2 %) [- 20,1%] {+17,6 %}	6,21 ± 0,11* @ (+285,7 %) {+39,9 %}	6,24 ± 0,15* @ (+287,6 %) {+40,5 %}	6,39 ± 0,16* @ (+296,9 %) {+43,9 %}	4,44 ± 0,09** (+175,8 %) [- 32,0%]
	14- та доба	1,44 ± 0,04	1,51 ± 0,05	5,87 ± 0,13* (+288,7 %)	3,60 ± 0,12** (+138,4 %) [- 38,7%]	4,17 ± 0,11** @ (+176,2 %) [- 29,0%] {+20,5 %}	5,63 ± 0,13* @ (+272,8 %) {+62,7 %}	5,69 ± 0,17* @ (+276,8 %) {+64,4 %}	5,73 ± 0,11* @ (+279,5 %) {+65,6 %}	3,46 ± 0,16** (+129,1 %) [- 41,1%]
Піруват, мкмоль/ г сухої тканини	7-ма доба	0,287 ± 0,005	0,292 ± 0,009	0,158 ± 0,008* (- 45,9%)	0,241 ± 0,008** (-17,5%) [+52,5%]	0,223 ± 0,010** (-23,6%) [+41,1%]	0,167 ± 0,007* @ (- 42,8%) {- 26,4%}	0,162 ± 0,013* @ (- 44,5%) {- 28,6%}	0,154 ± 0,006* @ (- 47,3%) {- 32,2%}	0,227 ± 0,007* # (- 22,3%) [+43,7 %]
	14- та доба	0,301 ± 0,011	0,308 ± 0,013	0,187 ± 0,006* (- 39,3%)	0,267 ± 0,011** (-13,3%) [+42,8%]	0,237 ± 0,007** (-23,1%) [+26,7%]	0,203 ± 0,010* @ (- 34,1%) {- 19,1%}	0,199 ± 0,008* @ (- 35,4%) {- 20,7%}	0,185 ± 0,006* @ (- 39,9%) {- 26,3%}	0,251 ± 0,012* # (- 18,5%) [+34,2 %]
Лактат/п іруват	7-ма доба	5,40 ± 0,21	5,56 ± 0,20	41,67 ± 1,84 * (+650%)	19,17 ± 0,68 ** (+245,3 %) [- 54,0%]	23,69 ± 1,18 **@ (+326,3 %) [- 43,2%] {+20,9 %}	37,55 ± 1,54 *@ (+576,3 %) {+91,8 %}	39,58 ± 2,43 *@ (+612,2 %) {+102,0 %}	41,92 ± 1,59 *@ (+653,6 %) {+113,8 %}	19,63 ± 0,62 ** (+252,5 %) [- 53,0%]

Продовження таблиці 5.1

	14-та доба	4,80 ± 0,10	4,91 ± 0,14	31,67 ± 1,57* (+545,6%)	13,63 ± 0,62*# (+177,0%)	17,73 ± 0,76*#@ (+260,5%)	28,31 ± 1,89* (+476,4%)	28,99 ± 1,64* (+490,6%)	31,09 ± 0,80* (+533,4%)	13,96 ± 0,96*# (+184,3%)
					[-57,1%]	[-44,2%] {+27,0%}	{+102,1%}	{+107,1%}	{+122,1%}	[-55,9%]
СДГ, МКМОЛЬ/ ХВ·МГ білка	7-ма доба	8,04 ± 0,27	8,15 ± 0,21	3,14 ± 0,17* (-61,5%)	6,09 ± 0,36*# (-25,3%)	5,47 ± 0,18*#@ (-32,9%)	3,51 ± 0,25* (-56,9%)	3,44 ± 0,29* (-57,8%)	3,30 ± 0,21* (-59,5%)	6,41 ± 0,38*# (-21,4%)
	14-та доба	8,27 ± 0,16	8,35 ± 0,17	3,99 ± 0,22* (-52,1%)	7,72 ± 0,14*# (-7,5%)	7,44 ± 0,33*#@ (-10,9%)	4,29 ± 0,24* (-48,6%)	4,14 ± 0,36* (-50,4%)	4,04 ± 0,25* (-51,6%)	7,88 ± 0,12*# (-5,6%)
					[+93,9%]	[+74,2%] {-14,7%}	{-45,2%}	{-46,3%}	{-48,5%}	[+104,1%]
					[+93,5%]	[+86,5%] {-5,6%}	{-45,6%}	{-47,5%}	{-48,7%}	[+97,5%]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно відповідної групи псевдооперованих тварин.
2. # – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією.
3. @ – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин, що лікувалися цитиколіном.
4. У круглих дужках – зміни відповідного показника відносно його рівня в псевдооперованих тварин.
5. У квадратних дужках – зміни відносно показника групи контрольної патології.
6. У фігурних дужках – динаміка відносно показника групи тварин, що лікувалися цитиколіном.

Так, на 7-му добу експерименту спостерігалось зростання вмісту глюкози в групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, що становило в середньому відповідно 51,2 %, 20,8 %, 28,4 %, 40,3 %, 40,8 %, 42,2 %, 17,5 % ($p < 0,05$), відносно псевдооперованих тварин. За цих умов у групах піддослідних тварин № 4, яким була проведена в/в трансплантація hWJ-MSCs, № 5 – ЕФЦ та № 9, які отримали лікування цитиколіном – це зростання глюкози достовірно було меншим у середньому на 20,1 %, 15,1 %, 22,3 % ($p < 0,05$) відносно щурів із контрольною патологією. Трансплантація hWJ-MSCs подібно до цитиколіну сприяла стабілізації рівня глюкози в головному мозку щурів із ІР – концентрація глюкози становила в середньому $2,55 \pm 0,07$ та $2,48 \pm 0,07$ мкмоль/г сухої тканини. Порівняно з групою тварин, які отримували референс-препарат (№ 9), у групах № 5, 6, 7, 8 спостерігалось більше зростання рівня глюкози у середньому на 9,3 %, 19,4 %, 19,8 %, 21,0 % ($p < 0,05$). На 14-ту добу експерименту реєструвалось покращення обміну глюкози в соматосенсорній корі головного мозку щурів у групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9: зростання вмісту глюкози в середньому становило 33,9 %, 10,5 %, 20,2 %, 26,6 %, 27,5 %, 29,8 %, 10,1 % ($p < 0,05$), порівняно з групою псевдооперованих тварин. У групах тварин № 4, 5 та 9 зростання рівня глюкози в соматосенсорній корі вірогідно було меншим в середньому відповідно на 17,5 %, 10,3 %, 17,8 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. Слід зауважити, що застосування hWJ-MSCs та цитиколіну найбільшою мірою та практично однаково зменшували пертурбації в метаболізмі глюкози й у середньому вміст становив $2,41 \pm 0,05$ та $2,40 \pm 0,06$ мкмоль/г сухої тканини. У групах тварин № 5, 6, 7, 8 це зростання було більшим відповідно на 9,2 %, 15,0 %, 15,8 %, 17,9 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин, які отримували референс-препарат.

На думку багатьох авторів, порушення під час ІР головного мозку регуляторних механізмів в ендокринній та автономній нервовій системах, а також вивільнення прозапальних медіаторів із головного мозку активують імунну відповідь та системне запалення. При цьому печінка, як головний метаболічний орган, сприяє не тільки імуносупресії після інсульту, але й

спричиненій стресом гіперглікемії [127]. Системна гіперглікемія, пов'язана з інфарктом, може сприяти надходженню глюкози в уражені ішемією тканини головного мозку. На стадії енергетичних зрушень це компенсаторно активує анаеробний шлях обміну глюкози й посилює утворення лактату та іонів водню, накопичення яких зумовлює формування метаболічного ацидозу [23].

Лактат є додатковим енергетичним субстратом для нейронів. Шляхом аналізу вмісту лактату, пірувату та їх співвідношення встановлено, що за умов ішемії пригнічувався процес аеробного окислення глюкози, посилювався анаеробний гліколіз, що супроводжувалось розвитком декомпенсованого лактат-ацидозу в тканинах головного мозку (див. табл. 5.1). Так, на 7-му добу спостереження виявлено збільшення вмісту лактату в експериментальних групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 у середньому на 305,6 %, 185,1 %, 224,2 %, 285,7 %, 287,6 %, 296,9 %, 175,8 % ($p < 0,05$), зменшення рівня пірувату в середньому на 45,9 %, 17,5 %, 23,6 %, 42,8 %, 44,5 %, 47,3 %, 22,3 % ($p < 0,05$) та підвищення співвідношення лактату до пірувату в середньому на 650,0 %, 245,3 %, 326,3 %, 576,3 %, 612,2 %, 653,6 %, 252,5 % ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами. HWJ-MSCs, ЕФЩ та цитиколін викликали на тлі ІР у соматосенсорній корі щурів вірогідне зниження зростання вмісту лактату в середньому на 29,7 %, 20,1 % та 32,0 % ($p < 0,05$), підвищення рівня пірувату в середньому на 52,5 %, 41,1 % та 43,7 % ($p < 0,05$) і зменшення зростання співвідношення лактату до пірувату в середньому на 54,0 %, 43,2 %, 53,0 % ($p < 0,05$), порівняно з групою тварин із контрольною патологією. При загальній позитивній спрямованості коригувальної дії досліджуваних стовбурових клітин та 1 from WJ-MSCs на маркери ацидозу в соматосенсорній корі щурів, за спроможністю зменшувати вміст лактату, підвищувати рівень пірувату та знижувати співвідношення лактату до пірувату, hWJ-MSCs не поступалися референс-препарату цитиколіну. Натомість, на 14-ту добу спостереження зміни зазначених показників мали менш виражений характер: підвищення вмісту лактату в тварин досліджуваних груп № 3, 4, 5, 6, 7, 8 і 9 становило в середньому 288,7 %, 138,4 %, 176,2 %, 272,8 %, 276,8 %, 279,5 %, 129,1 % ($p < 0,05$) та

зростання співвідношення лактату до пірувату в середньому на 545,6 %, 177,0 %, 260,5 %, 476,4 %, 490,6 %, 533,4 %, 184,3 % ($p < 0,05$) і зменшення вмісту пірувату в середньому на 39,3 %, 13,3 %, 23,1 %, 34,1 %, 35,4 %, 39,9 %, 18,5 % ($p < 0,05$) щодо псевдооперованих тварин. Використання hWJ-MSCs та ЕФЩ, як і цитиколіну, сприяло достовірному зниженню вмісту лактату в середньому на 38,7 %, 29,0 %, 41,1 % ($p < 0,05$), підвищенню концентрації пірувату в середньому на 42,8 %, 26,7 %, 34,2 % ($p < 0,05$) і зменшенню співвідношення лактату до пірувату в середньому відповідно на 57,1 %, 44,2 %, 55,9 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією.

Отже, за умов ІР ушкодження головного мозку hWJ-MSCs перевершували інші типи МСК, ЕФЩ та 1 from WJ-MSCs, а за ефективністю не поступалися цитиколіну і в окремих випадках демонстрували більш виражений вплив на процеси аеробного та анаеробного окислення вуглеводів, що, відповідно, забезпечувало ефективніше відновлення енергетичного потенціалу нейронів.

Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) є ключовим ферментом циклу Кребса для аеробного окислення сукцината в мітохондріях і комплексом електрон-транспортного ланцюга. Так, на 7-му добу після розвитку ІР в соматосенсорній корі мозку щурів відповідних груп № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 спостерігається вірогідне зниження рівня СДГ в середньому на 61,5 %, 25,3 %, 32,9 %, 56,9 %, 57,8 %, 59,5 %, 21,4 % ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами (див. табл. 5.1). Трансплантація в/в hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну підвищувало вміст СДГ у середньому на 93,9 %, 74,2 %, 104,1 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин з контрольною патологією. На 14-ту добу експерименту зниження рівня СДГ в середньому було менш масштабним у групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 у порівнянні з псевдооперованими тваринами й склало в середньому 52,1 %, 7,5 %, 10,9 %, 48,6 %, 50,4 %, 51,6 %, 5,6 % ($p < 0,05$). Терапія з трансплантацією hWJ-MSCs, ЕФЩ та використанням референс-препарату спричиняла достовірне зростання середнього вмісту СДГ на 93,5 %, 86,5 %, 97,5 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією.

Аналіз отриманих даних засвідчує, що лікувальна в/в трансплантація hWJ-MSCs щурів за умов ІР ушкодження головного мозку сприяла більш ефективному, ніж інші МСК, ЕФЦ та l from WJ-MSCs, відновленню порушених енергетичних процесів у соматосенсорній корі та усуненню метаболічного ацидозу на рівні цитиколіну або перевищуючи його ефективність, що є однією з ланок механізму церебропротекторної дії МСК. ЕФЦ за ефективністю дещо поступалися цитиколіну та hWJ-MSCs, що свідчить про вищу церебропротекторну активність ксенотрансплантації.

5.2 Оцінка оксидантно-антиоксидантного балансу в соматосенсорній корі щурів із церебральною ішемією-реперфузією за умов трансплантації стовбурових клітин різного походження, застосування лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну.

Однією з ключових ланок патобіохімічного каскаду, що спричиняє ушкодження мозкової тканини за умов гострої ІР, поряд з енергодефіцитом та метаболічним ацидозом, є надмірне продукування активних форм кисню (АФК), що призводить до формування оксидативного стресу на тлі пригнічення активності ендогенних антиоксидантних ферментів. Окрім того, оксидативний стрес у фазі реперфузії індукує процеси окисної модифікації білків (ОМБ) та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що може зумовлювати апоптоз, аутофагію та некроз клітин мозку [235]. У зв'язку з цим доцільним завданням дослідження було оцінити вплив стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs та цитиколіну на рівень ПОЛ, ОМБ та стан антиоксидантного захисту, що є необхідним для глибшого розуміння механізмів їх церебропротекторної дії.

У результаті проведених досліджень встановлено, що експериментально змодельована ІР супроводжувалася формуванням оксидативного стресу в соматосенсорній корі головного мозку щурів, про що свідчило статистично достовірне підвищення вмісту МА порівняно з псевдооперованими тваринами в щурів із ІР (група контрольної патології) та ІР на тлі корекції на 7-му добу

експерименту в середньому на 175,5 %, 52,6 %, 102,8 %, 160,5 %, 160,0 %, 166,0 %, 22,2 % ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники оксидативного стресу в соматосенсорній корі щурів за умов ішемії-реперфузії (ІР) головного мозку й на тлі корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу Біохімічні показники		Групи тварин								
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
		Інтактні	Псевдооперовані	ІР (конт рольна патологія)	ІР + hWJ- MSCs	ІР + ЕФЩ	ІР + hAD MSCs	ІР + rADM SCs	ІР + from WJ- MSCs	ІР + цити- колін
МА, мкмоль / г сухої тканини	7-ма доба	11,46 ± 0,39	11,29 ± 0,47	31,10 ± 0,87* (+175,5 %)	17,23 ± 1,02*##@ (+52,6 %) [-44,6%] {+24,8 %}	22,9 ± 0,94*##@ (+102,8 %) [-26,4%] {+65,9 %}	29,41 ± 1,25*@ (+160,5 %) {+113,1 %}	29,36 ± 1,26*@ (+160,0 %) {+112,7 %}	30,03 ± 1,63*@ (+166,0 %) {+117,6 %}	13,80 ± 0,81*## (+22,2 %) [-55,6%]
	14-та доба	11,07 ± 0,55	10,61 ± 0,31	24,94 ± 0,65* (+135,1 %)	10,47 ± 0,58# (-1,3%) [-58,0%]	15,29 ± 1,76*##@ (+44,1 %) [-38,7%] {+56,5 %}	23,17 ± 1,37*@ (+118,4 %) {+137,1 %}	23,83 ± 0,81*@ (+124,6 %) {+143,9 %}	24,14 ± 0,66*@ (+127,5 %) {+147,1 %}	9,77 ± 0,36*## (-7,9%) [-60,8%]
КГБ, нмоль / мг білка	7-ма доба	4,34 ± 0,10	4,24 ± 0,15	7,49 ± 0,27* (+76,6 %)	5,40 ± 0,10*##@ (+27,4 %) [-27,9%] {+9,3%}	6,10 ± 0,11*##@ (+43,9 %) [-18,6%] {+23,5 %}	6,83 ± 0,29*@ (+61,1 %) {+38,3 %}	7,03 ± 0,23*@ (+65,8 %) {+42,3 %}	7,22 ± 0,29*@ (+70,3 %) {+46,1 %}	4,94 ± 0,13*## (+16,5 %) [-34,1%]
	14-та доба	4,28 ± 0,07	4,18 ± 0,10	6,64 ± 0,29* (+58,8 %)	4,54 ± 0,12*##@ (+8,6%) [-31,6%] {+7,1%}	5,03 ± 0,28*##@ (+20,3 %) [-24,3%] {+18,6 %}	6,33 ± 0,26*@ (+51,4 %) {+49,3 %}	6,42 ± 0,32*@ (+53,6 %) {+51,4 %}	6,51 ± 0,28*@ (+55,7 %) {+53,5 %}	4,24 ± 0,08*## (+1,4%) [-36,1%]

Продовження таблиці 5.2

СОД, ум. од. / мг білка	7-ма доба	2,72 ± 0,18	2,70 ± 0,17	1,32 ± 0,26* (- 51,1%)	2,21 ± 0,16*# (- 18,2%) [+67,4 %]	1,90 ± 0,10*# @ (- 29,6%) [+43,9 %] {- 21,5%}	1,18 ± 0,20* @ (- 56,3%) {- 51,2%}	1,28 ± 0,19* @ (- 52,6%) {- 47,1%}	1,37 ± 0,34* @ (- 49,3%) {- 43,4%}	2,42 ± 0,18*# (- 10,4%) [+83,3 %]
	14- та доба	2,84 ± 0,07	2,77 ± 0,10	1,65 ± 0,15* (- 40,4%)	2,34 ± 0,16*# (- 15,5%) [+41,8 %]	2,17 ± 0,17*# @ (- 21,7%) [+31,5 %] {- 13,5%}	1,62 ± 0,08* @ (- 41,5%) {- 35,5%}	1,70 ± 0,18* @ (- 38,6%) {- 32,3%}	1,75 ± 0,27* @ (- 36,8%) {- 30,3%}	2,51 ± 0,11*# (-9,4%) [+52,1 %]
НАДФН - оксидаза нмоль / хв·мг білка	7-ма доба	1,18 ± 0,06	1,13 ± 0,03	1,91 ± 0,05* (+69,0 %)	1,26 ± 0,04*# (+11,5 %) [- 34,0%]	1,47 ± 0,07*# @ (+30,1 %) [- 23,0%] {+15,7 %}	1,84 ± 0,11* @ (+62,8 %) {+44,9 %}	1,85 ± 0,07* @ (+63,7 %) {+45,7 %}	1,89 ± 0,04* @ (+67,3 %) {+48,8 %}	1,27 ± 0,05*# (+12,4 %) [- 33,5%]
	14- та доба	1,13 ± 0,07	1,16 ± 0,05	1,74 ± 0,06* (+50,0 %)	1,34 ± 0,05*# (+15,5 %) [- 23,0%]	1,51 ± 0,07*# (+30,2 %) [- 13,2%]	1,63 ± 0,05* @ (+40,5 %) {+16,4 %}	1,67 ± 0,08* @ (+44,0 %) {+19,3 %}	1,69 ± 0,08* @ (+45,7 %) {+20,7 %}	1,40 ± 0,06*# (+20,7 %) [- 19,5%]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно відповідної групи псевдооперованих тварин.
2. # – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією.
3. @ – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин, що лікувалися цитиколіном.
4. У круглих дужках – зміни відповідного показника відносно його рівня в псевдооперованих тварин.
5. У квадратних дужках – зміни відносно показника групи контрольної патології.

6. У фігурних дужках – динаміка відносно показника групи тварин, що лікувалися цитиколіном.

Отже, в/в трансплантація hWJ-MSCs та ЕФЩ, як і використання цитиколіну, сприяло достовірному зниженню середнього вмісту МА на 44,6 %, 26,4 %, 55,6 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. При порівнянні з групою тварин, які отримували референс-препарат, у групах № 4, 5, 6, 7, 8 встановлено більше зростання рівня МА в середньому на 24,8 %, 65,9 %, 113,1 %, 112,7 %, 117,6 % ($p < 0,05$).

На 14-ту добу нашого експерименту зростання вмісту МА було менш масштабним у досліджуваних групах № 3, 5, 6, 7, 8 і склало в середньому 135,1 %, 44,1 %, 118,4 %, 124,6 %, 127,5 % ($p < 0,05$), а в групах № 4 та 9 рівень МА виявився навіть меншим на 1,3 % та 7,9 % у порівнянні з псевдооперованими тваринами. Трансплантація hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну вірогідно знижувало вміст МА в середньому на 58,0 %, 38,7 %, 60,8 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою тварин із контрольною патологією.

Інтенсифікація вільнорадикального окислення при ІР відбулась поряд з активацією ОМБ у структурах головного мозку. Зокрема, через 7 діб після змодельованої ІР вміст карбонільних груп протеїнів (КГБ) у головному мозку щурів груп № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 зростав порівняно з показниками псевдооперованих тварин у середньому на 76,6 %, 27,4 %, 43,9 %, 61,1 %, 65,8 %, 70,3 %, 16,5 % ($p < 0,05$) (див. табл. 5.2). Вміст КГБ у гомогенаті мозку тварин груп, що на тлі ІР отримали hWJ-MSCs, ЕФЩ та цитиколін, вірогідно був меншим у середньому на 27,9 %, 18,6 %, 34,1 % ($p < 0,05$), порівняно з групою тварин із контрольною патологією. У той же час, на 14-ту добу експерименту в клітинах мозку відмічалось зниження активності процесів вільнорадикального окислення (порівняно з такою на 7-му добу) – рівень окисної деструкції білків у групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 зростав лише у середньому на 58,8 %, 8,6 %, 20,3 %, 51,4 %, 53,6 %, 55,7 %, 1,4 % ($p < 0,05$) відносно псевдооперованих тварин. В експериментальних групах № 4, 5, 9 зростання вмісту КГБ у середньому було

меншим на 31,6 %, 24,3 %, 36,1 % ($p < 0,05$), порівняно з відповідним показником групи контрольної патології.

Відбувалася активація процесів оксидативного стресу на тлі суттєвого зниження активності антиоксидантних ензимів. З'ясувалось, що за умов ішемії з подальшою реперфузією в головному мозку щурів знижувалась здатність до дисмутації супероксидного-аніону за участі СОД. Так, рівень активності СОД у соматосенсорній корі головного мозку в щурів із експериментальною моделлю ІР та на тлі корекції групи № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 на 7-му добу спостереження вірогідно знизився, порівняно з показником псевдооперованих тварин у середньому на 51,1 %, 18,2 %, 29,6 %, 56,3 %, 52,6 %, 49,3 %, 10,4 % ($p < 0,05$) (див. табл. 5.2). Трансплантація hWJ-MSCs та ЕФЩ, як і застосування цитиколіну, сприяло достовірному підвищенню рівня активності СОД у соматосенсорній корі головного мозку в щурів у середньому на 67,4%, 43,9% та 83,3% ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. На 14-ту добу експерименту зниження активності вказаного ферменту в групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8 та 9 становило в середньому 40,4 %, 15,5 %, 21,7 %, 41,5 %, 38,6 %, 36,8 % та 9,4 % ($p < 0,05$), порівняно з групою псевдооперованих тварин. Відзначено також позитивний вплив трансплантації hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну на стан антиоксидантного ферменту СОД, що вірогідно зменшувало падіння його активності в середньому на 41,8 %, 31,5 %, 52,1 % ($p < 0,05$), у порівнянні з групою тварин із контрольною патологією. Зменшення активності антиоксидантних ензимів може бути ще однією з причин активації процесів окисної деградації ліпідів та білків у мозку щурів. При цьому за величиною антирадикальної активності (спроможністю зменшувати активацію ПОЛ та ОМБ у корі головного мозку) та здатністю зберігати пул ферментів антиоксидантного захисту hWJ-MSCs людини не поступалися референс-препарату.

Однією з причин накопичення активних кисневих інтермедіатів та активації процесів ПОЛ та ОМБ за умов ІР ушкодження мозку є неповне відновлення електронами молекулярного кисню та порушення роботи дихального ланцюга. Ішемічне ураження з подальшим реперфузійним

ушкодженням головного мозку супроводжується вірогідним зростанням активності НАДФН-оксидази – потужної прооксидантної ферментативної системи (див. табл. 5.2). Так, на 7-му добу спостереження рівень активності НАДФН-оксидази вірогідно підвищився в групах № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 відносно аналогічного показника псевдооперованих щурів у середньому на 69,0 %, 11,5 %, 30,1 %, 62,8 %, 63,7 %, 67,3 %, 12,4 % ($p < 0,05$). Призначена терапія мала депримуєчий вплив на активність НАДФН-оксидази в соматосенсорній корі головного мозку щурів із модельованою ІР, однак трансплантація hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну вірогідно зменшувало зростання активності ензиму в середньому на 34,0 %, 23,0 %, 33,5 % ($p < 0,05$), порівняно з показниками групи з контрольною патологією. Водночас на 14-ту добу експерименту в клітинах соматосенсорної кори головного мозку в щурів груп № 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 відмічалось менш виразне зростання рівня активності НАДФН-оксидази в середньому на 50,0 %, 15,5 %, 30,2 %, 40,5 %, 44,0 %, 45,7 %, 20,7 % ($p < 0,05$), порівняно з показниками псевдооперованих тварин. Відзначено також позитивний вплив трансплантації hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну на рівень активності НАДФН-оксидази, що вірогідно зменшувало зростання в середньому на 23,0 %, 13,2 % та 19,5 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології. При порівнянні з показниками групи щурів, які отримували цитиколін на тлі ІР, було встановлено, що результати терапії з використанням hWJ-MSCs не поступалися референс-препарату.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що hWJ-MSCs за умов змодельованої ІР головного мозку в щурів, на відміну від інших досліджуваних МСК, ЕФЩ та l from WJ-MSCs, володіють позитивним модулювальним впливом на оксидантно-антиоксидантний баланс, що ймовірно є одним із механізмів їх нейропротекторної дії.

5.3 Оцінка впливу трансплантації стовбурових клітин різного генезу, застосування лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини та цитиколіну на обмін монооксиду азоту в соматосенсорній корі щурів за умов церебральної ішемії-реперфузії.

За останні роки з'явилась значна кількість робіт, у яких була доведена ключова роль активних форм азоту в багатьох патологічних процесах під час реперфузії при ішемії [286, 341]. NO та пероксинітрит (ONOO^-) є основними видами активних форм азоту, що беруть участь у процесі IP пошкодження та являють собою головні фактори реалізації нітрозуючого стресу. Загалом, монооксид азоту утворюється в результаті ферментативної реакції L-аргініну та кисню, яка здійснюється за участю трьох ізоформ синтази оксиду азоту (NOS), зокрема ендотеліальної NOS (eNOS), нейрональної NOS (nNOS) та індукованої NOS (iNOS). Суттєва роль у гіперпродукції NO належить активованим nNOS та iNOS. Під час реперфузії кисень реагує з NO з утворенням сильного окислювача ONOO^- , який володіє набагато сильнішою окислювальною здатністю, а ніж NO і кисень – окремо [236]. Останні дані вказують на те, що цитотоксична дія NO скоріше пов'язана з пероксинітритом, який утворюється в результаті реакції, обмеженої дифузією між NO та іншим вільним радикалом, супероксид-аніоном [255]. Пероксинітрит взаємодіє з ліпідами, ДНК і білками через прямі окислювальні реакції або через непрямі, опосередковані радикалами, що зумовлює виражене окисне ушкодження, яке призводить до некрозу чи апоптозу клітин [245].

Одним із ключових механізмів нейропротекторної дії сучасних церебропротекторів є їх коригувальний вплив на метаболізм оксиду азоту, зокрема на формування нітрозуючого стресу в тканинах головного мозку [294]. У зв'язку з цим доцільним було вивчити модулювальний вплив стовбурових клітин різного походження, 1 from WJ-MSCs та цитиколіну на динаміку активності NOS в соматосенсорній корі головного мозку в щурів при експериментальній IP, як одного з можливих механізмів їх цитопротекторних властивостей.

Нами встановлено, що ІР головного мозку в щурів 3-9 експериментальних груп на 7-му добу експерименту призводить до підвищення в соматосенсорній корі сумарної активності NOS в середньому на 82,4 %, 22,0 %, 38,5 %, 66,5 %, 71,0 %, 80,7 %, 11,1 % ($p < 0,05$), тоді як станом на 14-ту добу – 72,0 %, 19,5 %, 33,0 %, 55,9 %, 59,4 %, 62,5 %, 10,0 % ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами (табл. 5.3). Можливо, активація NOS відбувається за рахунок індукцйбельної ізоформи, адже експресія останньої зростає під час запалення.

Таблиця 5.3

Показники нітрозативного стресу в соматосенсорній корі щурів за умов ішемії-реперфузії (ІР) головного мозку й на тлі корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу Біохімічні показники		Групи тварин								
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
		Інтактні	Псевдооперовані	ІР (контрольна патологія)	ІР + hWJ-MSCs	ІР + ЕФЩ	ІР + hADM SCs	ІР + rADM SCs	ІР + 1 from MSCs	ІР + цитиколін
NOS, пмоль / хв·мг білка	7-ма доба	119,29 ± 3,93	122,57 ± 4,66	223,57 ± 9,18* (+82,4 %)	149,57 ± 5,11*#@ (+22,0 %) [- 33,1%]	169,71 ± 3,91*#@ (+38,5 %) [- 24,1%]	204,14 ± 4,91* (+66,5 %)	209,57 ± 7,91* (+71,0 %)	221,43 ± 7,17* (+80,7 %)	136,14 ± 3,10*# (+11,1 %) [- 39,1%]
	14-та доба	116,57 ± 2,36	121,29 ± 3,90	208,57 ± 8,70* (+72,0 %)	145,00 ± 3,21*#@ (+19,5 %) [- 30,5%]	161,29 ± 5,79*#@ (+33,0 %) [- 22,7%]	189,14 ± 6,18* (+55,9 %)	193,29 ± 10,54* (+59,4 %)	197,14 ± 8,06* (+62,5 %)	133,43 ± 4,35*# (+10,0 %) [- 36,0%]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно відповідної групи псевдооперованих тварин.
2. # – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією.
3. @ – $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин, що лікувалися цитиколіном.

4. У круглих дужках наведено зміни відповідного показника порівняно з його значенням у псевдооперованих тварин.
5. У квадратних дужках наведено зміни відповідного показника порівняно з його значенням у групі тварин із контрольною патологією.

Досліджувані нами терапевтичні підходи до корекції ІР ушкодження головного мозку щурів у підгострому та відновлювальному періодах ГПМК мали позитивний модулюючий вплив на цикл NO й сприяли статистично вірогідному зниженню сумарної активності NOS. Найвагомніше зниження сумарної активності NOS відбулося при використанні цитиколіну, меншою мірою при трансплантації hWJ-MSCs та найменше – ЕФЦ. Так, у зазначеному періоді експерименту ступінь активності в соматосенсорній корі головного мозку в щурів груп № 9, 4, 5 NOS на 7-му добу спостереження знизився відносно групи з контрольною патологією в середньому на 39,1 %, 33,1 %, 24,1 % ($p < 0,05$), тоді як станом на 14-ту добу – 36,0 %, 30,5 % та 22,7 % ($p < 0,05$).

Отже, підгострий період інсульту супроводжується порушенням функціональної рівноваги системи монооксиду азоту в соматосенсорній корі головного мозку щурів, що асоціюється зі статистично достовірним підвищенням активності NOS у 1,8 раза ($p < 0,05$). Подібні зміни відзначалися також у відновлювальному періоді гострої церебральної ішемії. hWJ-MSCs, порівняно з іншими досліджуваними МСК, ЕФЦ та 1 from WJ-MSCs, і за ефективністю не поступаючись референс-препарату цитиколіну, сприяли відновленню нормального функціонування NO-циклу в ішемізованому головному мозку щурів як у підгострому, так і у відновлювальному періодах інсульту. Такий ефект hWJ-MSCs може розглядатися як один із ключових механізмів їх церебропротекторної дії за умов ішемічного та реперфузійного ушкодження головного мозку в щурів.

5.4 Вплив стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин та цитиколіну на показники вуглеводного обміну, оксидативного та нітрозативного стресу в гіпокампі щурів за умов ІР головного мозку

Під час ІР відбуваються значні пошкодження гіпокампа, основної структури головного мозку, пов'язаної з навчанням і пам'яттю, що призводить до когнітивних порушень [269]. Отже, ІР ушкодження супроводжується підвищеною генерацією активних форм кисню та азоту, що призводить до апоптозу та некрозу нейронів [117]. Слід зазначити, що гіпокамп є одним із перших мозкових структур, які зазнають пошкодження при нейродегенеративних процесах [110, 243]. У зв'язку з цим особливо актуально оцінити коригувальний вплив стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs та референс-препарату цитиколіну на енергетичний метаболізм нейронів, а також на оксидативний і нітрозативний стрес у гіпокампі щурів за умов ІР головного мозку.

На моделі ІР у щурів було встановлено, що гіпокамп зазнає значних порушень гомеостазу, зокрема дисбалансу глюкозного обміну. Так, на 7-му добу експерименту відзначалося статистично достовірне підвищення вмісту глюкози на 63 % від початкового рівня ($p < 0,05$). Трансплантація стовбурових клітин різного походження, а також застосування l from WJ-MSCs та цитиколіну сприяли стабілізації вуглеводного метаболізму в клітинах гіпокампа після церебральної ішемії, що підтверджувалося менш вираженим підвищенням рівня глюкози. Найбільш чіткі зміни спостерігалися при в/в трансплантації hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосуванні цитиколіну, які достовірно зменшували вміст глюкози в гіпокампі, порівняно з групою тварин із контрольною патологією в середньому на 25,6 %, 16,8 % та 28,4 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Параметри вуглеводного метаболізму, оксидативного та нітрозативного стресу в гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку та на тлі проведеної корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу Біохімічні показники		Групи тварин								
		№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
		Інтактні	Псевдо-оперовані	ІР (контр ольна патологія)	ІР + hWJ- MSCs	ІР + ЕФЩ	ІР + hADM SCs	ІР + rADM SCs	ІР + l from WJ- MSCs	ІР + цитик олін
Глюкоза, мкмоль / г сухої тканини	7-ма доба	2,25 ± 0,09	2,16 ± 0,05	3,52 ± 0,15* (+63,0 %)	2,62 ± 0,08*# (+21,3 %)	2,93 ± 0,06*# @ (+35,6 %)	3,30 ± 0,07* @ (+52,8 %)	3,36 ± 0,15* @ (+55,6 %)	3,38 ± 0,13* @ (+56,5 %)	2,52 ± 0,11*# (+16,7 %)
	14-та доба	2,17 ± 0,07	2,26 ± 0,09	3,23 ± 0,05* (+42,9 %)	2,53 ± 0,07*# (+11,9 %)	2,85 ± 0,11*# @ (+26,1 %)	3,10 ± 0,10* @ (+37,2 %)	3,07 ± 0,08* @ (+35,8 %)	3,25 ± 0,04* @ (+43,8 %)	2,49 ± 0,06*# (+10,2 %)
Лактат, мкмоль / г сухої тканини	7-ма доба	1,64 ± 0,06	1,66 ± 0,05	7,51 ± 0,16* (+352,4 %)	4,72 ± 0,07*# (+184,3 %)	5,65 ± 0,18*# @ (+240,4 %)	6,98 ± 0,25* @ (+320,5 %)	7,10 ± 0,27* @ (+327,7 %)	7,54 ± 0,25* @ (+354,2 %)	4,60 ± 0,15*# (+177,1 %)

Продовження таблиці 5.4

	14-та доба	1,53 ± 0,05	1,55 ± 0,04	6,80 ± 0,16* (+338, 7%)	3,75 ± 0,14*# (+141, 9%) [-44,8%]	4,56 ± 0,22*# @ (+194, 2%) [-32,9%]	6,25 ± 0,28*@ (+303, 2%)	6,34 ± 0,20*@ (+309, 0%)	6,77 ± 0,14*@ (+336, 8%)	3,56 ± 0,14*# (+129, 7%) [-47,6%]
НАДФН-оксидаза, нмоль / хв·мг білка	7-ма доба	1,53 ± 0,07	1,59 ± 0,04	2,87 ± 0,08* (+80,5 %)	1,90 ± 0,06*#@ (+19,5 %) [-33,8 %]	2,06 ± 0,10*#@ (+29,6 %) [-28,2 %]	2,56 ± 0,15*@ (+61,0 %)	2,67 ± 0,15*@ (+67,9 %)	2,71 ± 0,06*@ (+70,4 %)	1,71 ± 0,04*# (+7,5 %) [-40,4 %]
	14-та доба	1,47 ± 0,09	1,55 ± 0,03	2,62 ± 0,09* (+69,0 %)	1,85 ± 0,06*#@ (+19,4 %) [-29,4 %]	2,07 ± 0,09*#@ (+33,6 %) [-21,0 %]	2,43 ± 0,08*@ (+56,8 %)	2,50 ± 0,12*@ (+61,3 %)	2,48 ± 0,12*@ (+60,0 %)	1,68 ± 0,05*# (+8,4 %) [-35,9 %]
NOS, пмоль / хв·мг білка	7-ма доба	95,46 ± 3,11	98,11 ± 3,79	210,00 ± 5,31* (+114, 1%)	122,71 ± 4,13*# @ (+25,1 %) [-41,6 %]	152,86 ± 3,54*# @ (+55,8 %) [-27,2 %]	196,00 ± 4,69*@ (+99,8 %)	201,14 ± 7,49*@ (+105, 0%)	206,00 ± 6,72*@ (+110, 0%)	111,57 ± 2,42*# (+13,7 %) [-46,9 %]

Продовження таблиці 5.4

					122,43 ±	148,29 ±				109,57 ±
	14- та доба	93,33 ±	97,03 ±	200,29 ±	2,29*# @	5,37*# @	183,71 ±	187,57 ±	193,43 ±	3,48*#
		1,89	3,09	6,64* (+106, 4%)	(+26,2 %)	(+52,8 %)	6,05*@ (+89,3 %)	10,29* @ (+93,3 %)	7,98*@ (+99,3 %)	(+12,9 %)
					[- 38,9%]	[- 26,0%]				[- 45,3%]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно показників, характерних для групи псевдооперованих тварин.
2. # – $p < 0,05$ відносно показників, характерних для групи тварин із контрольною патологією.
3. @ – $p < 0,05$ відносно показників, характерних для групи тварин, що отримували цитиколін.
4. У круглих дужках наведено зміни відповідного показника порівняно з його значенням у псевдооперованих тварин.
5. У квадратних дужках наведено зміни відповідного показника порівняно з його значенням у групі тварин із контрольною патологією.

Отже, на 14-ту добу експерименту зростання вмісту глюкози в гіпокампі було менш масштабним – до 42,9 % від вихідного значення ($p < 0,05$). Також встановлено позитивний вплив трансплантації hWJ-MSCs, ЕФЦ та застосування цитиколіну на рівень глюкози в клітинах гіпокампа, що статистично достовірно зменшувало в середньому зростання на 21,7 %, 11,8 % та 22,9 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. Порівняно з групою щурів, які отримували цитиколін за умов ІР, встановлено, що терапія з трансплантацією hWJ-MSCs не поступалася ефективністю цьому референс-препарату.

При дослідженні вмісту лактату встановлено, що за умов гострого ішемічного ураження головного мозку спостерігалось пригнічення аеробного окиснення глюкози, активація анаеробного гліколізу та розвиток лактатацидозу

в клітинах гіпокампа (див. табл. 5.4). Активація анаеробного катаболізму глюкози може бути наслідком накопичення АДФ – алостеричного активатора регуляторних ензимів гліколізу. Так, на 7-му добу експерименту спостерігалось підвищення рівня лактату в гіпокампі щурів досліджуваних груп № 3, 4, 5, 6, 7, 8 та 9-й, що в середньому становило 352,4 %, 184, %, 240,4 %, 320,5 %, 327,7 %, 354,2 % та 177,1 % відповідно ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами. Внутрішньовенна корекція ІР ушкодження головного мозку із трансплантацією hWJ-MSCs, ЕФЩ та використанням цитиколіну вірогідно зменшувала рівень лактату в тканинах гіпокампа відносно такого в групі щурів контрольної патології в середньому на 37,2 %, 24,8 % та 38,7 % ($p < 0,05$). На 14-ту добу експерименту підвищення концентрації лактату в гіпокампі було менш масштабним у 3, 4, 5, 6, 7, 8 та 9-й досліджуваних групах, порівнюючи з групою псевдооперованих щурів і в середньому складало 338,7 %, 141,9 %, 194,2 %, 303,2 %, 309,0 %, 336,8 % та 129,7 % ($p < 0,05$). Доведено позитивний вплив в/в трансплантації hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосування цитиколіну на концентрацію лактату в гіпокампі, що спричинило статистично достовірне середнє зниження на 44,8 %, 32,9 % та 47,6 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. Отже, hWJ-MSCs, порівняно з іншими досліджуваними МСК, ЕФЩ та 1 from WJ-MSCs, і за ефективністю не поступаючись референс-препарату цитиколіну, сприяли відновленню рівня лактату в тканинах гіпокампа за умов експериментальної ІР головного мозку у щурів.

Встановлено також позитивний вплив терапії досліджуваними стовбуровими клітинами, 1 from WJ-MSCs та цитиколіном на активність прооксидантних ферментів у тканинах гіпокампа – в 4, 5, 6, 7, 8 та 9-й групах активність НАДФН-оксидази вірогідно перевищувала відповідні показники в псевдооперованих тварин у середньому на 7-му добу проведеного експерименту на 19,5 %, 29,6 %, 61,0 %, 67,9 %, 70,4 % та 7,5 % ($p < 0,05$), а в групі тварин із контрольною патологією це зростання в середньому було на 80,5 % ($p < 0,05$) (див. табл. 5.4). Терапія ІР ушкодження гіпокампа з в/в трансплантацією hWJ-MSCs, ЕФЩ та застосуванням цитиколіну мала депримуєчий вплив на

активність НАДФН-оксидази, рівень активності вірогідно знижувався в порівнянні з відповідними показниками в групі тварин із контрольною патологією в середньому на 33,8 %, 28,2 % та 40,4 % ($p < 0,05$). На 14-ту добу експерименту спостерігалось менш значуще зростання активності НАДФН-оксидази в 4, 5, 6, 7, 8 та 9-й досліджуваних групах, порівняно з групою псевдооперованих тварин і становило в середньому на 19,4 %, 33,6 %, 56,8 %, 61,3 %, 60,0 % та 8,4 % ($p < 0,05$), а в групі щурів із контрольною патологією це зростання в середньому було на 69,0 % ($p < 0,05$). В/в трансплантація hWJ-MSCs, ЕФЩ та введення цитиколіну при змодельованій ІР спричиняло статистично значуще зменшення рівня активності НАДФН-оксидази в гіпокампі в середньому на 29,4 %, 21,0 % та 35,9 % ($p < 0,05$), порівняно з групою тварин із контрольною патологією. Водночас терапія із застосуванням цитиколіну характеризувалася більш вираженим пригнічувальним впливом на активність НАДФН-оксидази в гіпокампі щурів за умов змодельованої ІР, а в/в трансплантація hWJ-MSCs не поступалася референс-препарату й була кращою за решту досліджуваних МСК, ЕФЩ та l from WJ-MSCs.

При аналізі коригувального впливу досліджуваних стовбурових клітин, l from WJ-MSCs та цитиколіну на обмін монооксиду азоту, зокрема на формування нітрозуючого стресу в гіпокампі за умов змодельованої ІР головного мозку в щурів (див. табл. 5.4), встановлено, що підгострий період інсульту супроводжується порушенням функціональної рівноваги системи NO в гіпокампі, що асоціюється з більш ніж дворазовою активацією NOS. Подібні зміни відзначалися також у відновному періоді гострої церебральної ІР. Коригувальний вплив досліджуваних стовбурових клітин та цитиколіну на обмін монооксиду азоту зумовлений зменшенням активності сумарної NOS у гіпокампі. Так, на 7-му добу експерименту встановлено вірогідне зниження активності сумарної NOS у групах щурів, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs, ЕФЩ та ввели цитиколін у середньому за умов ІР на 41,6 %, 27,2 % та 46,9 % ($p < 0,05$), порівняно з групою тварин із контрольною патологією. На 14-ту добу спостереження в цих досліджуваних групах середнє зменшення активності

сумарної NOS відзначалося на 38,9 %, 26,0 % та 45,3 % ($p < 0,05$). Ефект hWJ-MSCs, співставний із дією референс-препарату цитиколіну, може розглядатися як один із провідних механізмів їх нейропротекторного впливу на нейрони гіпокампа за умов змодельованої ІР головного мозку в щурів.

5.5 Порівняння показників вуглеводного обміну, оксидативного та нітрозативного стресу в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку і на тлі її корекції.

У цій частині нашого дослідження встановлено вплив субтотальної ішемії головного мозку в щурів з її подальшою реперфузією на патобіохімічні процеси в соматосенсорній корі та гіпокампі з метою порівняння показників вуглеводного обміну, оксидативного та нітрозативного стресу. Виявлено особливості впливу стовбурових клітин різного походження, l from WJ-MSCs та цитиколіну на більш вразливі для ІР ушкодження частини головного мозку щурів. Це необхідно для кращого розуміння механізму їх захисного впливу на головний мозок.

При дослідженні інтактних і псевдооперованих тварин не встановлено відмінностей між показниками вуглеводного обміну в соматосенсорній корі та гіпокампі головного мозку.

У проведеному дослідженні встановлено, що змодельована ІР супроводжувалася накопиченням у тканинах головного мозку щурів глюкози (табл. 5.5). Системна гіперглікемія, пов'язана з інфарктом, сприяла більшому надходженню глюкози в гіпокамп, ніж в соматосенсорну кору, як на 7-му, так і на 14-ту добу експерименту, що відповідало в середньому переважанню на 10,3 % та 10,6 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.5

Порівняння показників рівня глюкози в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії (ІР) головного мозку й на тлі корекції (М ± m, n=7)

Біохімічні показники Умови експерименту	Соматосенсорна кора		Гіпокамп	
	Глюкоза, мкмоль/г сухої тканини			
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Інтактні тварини	2,13 ± 0,08	2,10 ± 0,09	2,25 ± 0,09	2,17 ± 0,07
Псевдооперовані тварини	2,11 ± 0,10	2,18 ± 0,08	2,16 ± 0,05	2,26 ± 0,09
ІР (контрольна патологія)	3,19 ± 0,10	2,92 ± 0,07	3,52 ± 0,15 [^] (+10,3 %)	3,23 ± 0,05 [^] (+10,6 %)
ІР + hWJ-MSCs	2,55 ± 0,07	2,41 ± 0,05	2,62 ± 0,08 [^] (+2,7 %)	2,53 ± 0,07 [^] (+5,0 %)
ІР + ЕФЩ	2,71 ± 0,06	2,62 ± 0,08	2,93 ± 0,06 [^] (+8,1 %)	2,86 ± 0,11 [^] (+9,2 %)
ІР + hADMSCs	2,96 ± 0,09	2,76 ± 0,08	3,30 ± 0,07 [^] (+11,5 %)	3,10 ± 0,10 [^] (+12,3 %)
ІР + rADMSCs	2,97 ± 0,08	2,78 ± 0,09	3,36 ± 0,15 [^] (+13,1 %)	3,08 ± 0,08 [^] (+10,8 %)
ІР + І from WJ-MSCs	3,00 ± 0,09	2,83 ± 0,04	3,38 ± 0,13 [^] (+12,7 %)	3,25 ± 0,04 [^] (+14,8 %)
ІР + цитиколін	2,48 ± 0,07	2,40 ± 0,06	2,52 ± 0,11 (+1,6 %)	2,49 ± 0,06 [^] (+3,6 %)

Примітки:

1. [^] – $p < 0,05$ відносно відповідної групи з соматосенсорною корою.
2. У круглих дужках – зміни відповідного показника у відповідний період експерименту відносно його рівня в соматосенсорній корі.

Найкращий корегувальний вплив на рівень глюкози в тканинах головного мозку мали референс-препарат цитиколін та hWJ-MSCs. Так, на 7-му добу дослідження в групі щурів із модельованою ІР головного мозку, які отримували церебропротектор цитиколін (250 мг/кг), рівень глюкози в гіпокампі суттєво не відрізнявся від такого в соматосенсорній корі та в середньому були $2,52 \pm 0,11$ та $2,48 \pm 0,07$ мкмоль/г сухої тканини (при нормальних показниках $2,16 \pm 0,05$ і $2,11 \pm 0,10$ мкмоль/г сухої тканини). На 14-ту добу експерименту спостерігався незначний, але вірогідно більший рівень глюкози в тканині гіпокампа

($2,49 \pm 0,06$ мкмоль/г сухої тканини), ніж у соматосенсорній корі ($2,40 \pm 0,06$ мкмоль/г сухої тканини) в середньому на 3,6 % ($p < 0,05$). За ефективністю стабілізувати рівень глюкози в тканинах головного мозку щурів при змодельованій ІР hWJ-MSCs були кращими за решту МСК, ЕФЩ і І from WJ-MSCs та незначно поступалися відомому церебропротектору цитиколіну. Так в/в трансплантація hWJ-MSCs щурам із змодельованою ІР викликала зменшення різниці рівня зростання глюкози в тканині гіпокампа та в соматосенсорній корі на 7-му добу експерименту в середньому ($2,62 \pm 0,08$ та $2,55 \pm 0,07$ мкмоль/г сухої тканини) відповідно на 2,7 % ($p < 0,05$) та 14-ту добу – ($2,53 \pm 0,07$ та $2,41 \pm 0,05$ мкмоль/г сухої тканини) відповідно на 5,0 % ($p < 0,05$). Отже, це свідчить про високу церебропротекторну активність hWJ-MSCs в соматосенсорній корі.

На стадії енергодефіциту в умовах гострої церебральної ішемії відбувається активація анаеробного шляху окислення глюкози, а це посилює утворення лактату та іонів водню, що призводить до розвитку лактатацидозу в тканинах головного мозку (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Порівняння показників рівня лактату в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії (ІР) головного мозку й на тлі корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Біохімічні показники Умови експерименту	Соматосенсорна кора		Гіпокамп	
	Лактат, мкмоль / г сухої тканини			
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Інтактні тварини	1,55 ± 0,05	1,44 ± 0,04	1,64 ± 0,06	1,53 ± 0,05^
Псевдооперовані тварини	1,61 ± 0,03	1,51 ± 0,05	1,66 ± 0,05	1,55 ± 0,04
ІР (контрольна патологія)	6,53 ± 0,14	5,87 ± 0,13	7,51 ± 0,16^ (+15,0 %)	6,80 ± 0,16^ (+15,8 %)
ІР + hWJ-MSCs	4,59 ± 0,08	3,60 ± 0,12	4,72 ± 0,07^ (+2,8 %)	3,75 ± 0,14^ (+4,2 %)
ІР + ЕФЩ	5,22 ± 0,13	4,17 ± 0,11	5,65 ± 0,18^ (+8,2 %)	4,56 ± 0,22^ (+9,3 %)

Продовження таблиці 5.6

IP + hADMSCs	6,21 ± 0,11	5,63 ± 0,13	6,98 ± 0,25 [^] (+12,4 %)	6,25 ± 0,28 [^] (+11,0 %)
IP + rADMSCs	6,24 ± 0,15	5,69 ± 0,17	7,10 ± 0,27 [^] (+13,8 %)	6,34 ± 0,20 [^] (+11,4 %)
IP + l from WJ-MSCs	6,39 ± 0,16	5,73 ± 0,11	7,54 ± 0,25 [^] (+18,0 %)	6,77 ± 0,14 [^] (+18,2 %)
IP + цитиколін	4,44 ± 0,09	3,46 ± 0,16	4,60 ± 0,15 (+3,6 %)	3,56 ± 0,14 (+2,9 %)

Примітки:

1. [^] – $p < 0,05$ відносно відповідної групи з соматосенсорною корою.
2. У круглих дужках – зміни відповідного показника у відповідний період експерименту відносно його рівня в соматосенсорній корі.

Нами встановлено, що IP у щурів на 7-му та 14-ту добу експерименту призводить до підвищення рівня лактату в гіпокампі та соматосенсорній корі головного мозку в щурів. Так, у зазначені періоди експерименту вміст лактату в гіпокампі перевищував досліджуваний показник у соматосенсорній корі в середньому на 15,0 % та 15,8 % ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігались у відповідні періоди IP в інших досліджуваних групах тварин на тлі корекції. Однак в/в трансплантація hWJ-MSCs при змодельованій IP головного мозку в щурів призводила до вірогідно меншої різниці у вмісті лактату в тканині гіпокампа та соматосенсорній корі в середньому на 2,8 % та 4,2 % ($p < 0,05$). Рівень лактату на тлі введення цитиколіну був практично однаковим у досліджуваних структурах головного мозку. Водночас l from WJ-MSCs мав найменшу здатність серед досліджуваних речовин нормалізувати вуглеводний обмін у тканинах головного мозку щурів за умов IP ураження.

При порівняльному аналізі показників рівня активності НАДФН-оксидази в досліджуваних структурах головного мозку в щурів було виявлено вірогідно більшу її активність у гіпокампі інтактних і псевдооперованих тварин в середньому на 29,7 % і 40,7 % ($p < 0,05$) на 7-му добу експерименту та на 30,1 % і 33,6 % ($p < 0,05$) на 14-ту добу (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Порівняння показників рівня активності НАДФН-оксидази в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ІР головного мозку й на тлі корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Біохімічні показники Умови експерименту	Соматосенсорна кора		Гіпокамп	
	НАДФН-оксидаза, нмоль / хв·мг білка			
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Інтактні тварини	1,18 ± 0,06	1,13 ± 0,07	1,53 ± 0,07^ (+29,7 %)	1,47 ± 0,09^ (+30,1 %)
Псевдооперовані тварини	1,13 ± 0,03	1,16 ± 0,05	1,59 ± 0,04^ (+40,7 %)	1,55 ± 0,03^ (+33,6 %)
ІР (контрольна патологія)	1,91 ± 0,05	1,74 ± 0,06	2,87 ± 0,08^ (+50,3 %)	2,62 ± 0,09^ (+50,6 %)
ІР + hWJ-MSCs	1,26 ± 0,04	1,34 ± 0,05	1,90 ± 0,06^ (+50,8 %)	1,85 ± 0,06^ (+38,1 %)
ІР + ЕФЩ	1,47 ± 0,07	1,51 ± 0,07	2,06 ± 0,10^ (+40,1 %)	2,07 ± 0,09^ (+37,1 %)
ІР + hADMSCs	1,84 ± 0,11	1,63 ± 0,05	2,56 ± 0,15^ (+39,1 %)	2,43 ± 0,08^ (+49,1 %)
ІР + rADMSCs	1,85 ± 0,07	1,67 ± 0,08	2,67 ± 0,15^ (+44,3 %)	2,50 ± 0,12^ (+49,7 %)
ІР + l from WJ-MSCs	1,89 ± 0,04	1,69 ± 0,08	2,71 ± 0,06^ (+43,4 %)	2,48 ± 0,12^ (+46,7 %)
ІР + цитиколін	1,27 ± 0,05	1,40 ± 0,06	1,71 ± 0,04^ (+34,6 %)	1,68 ± 0,05^ (+20,0 %)

Примітки:

1. [^] – $p < 0,05$ відносно відповідної групи з соматосенсорною корою
2. У круглих дужках – зміни відповідного показника у відповідний період експерименту відносно його рівня в соматосенсорній корі.

За умов експериментальної ІР головного мозку в щурів було виявлено зростання досліджуваного показника в усіх групах піддослідних тварин, яким проводилась корекція, як на 7-му, так і на 14-ту добу експерименту в обох структурах мозку, але в гіпокампі це збільшення рівня активності ензиму було вірогідно більшим, ніж у соматосенсорній корі. Уведення референс-препарату цитиколіну та трансплантація hWJ-MSCs, краще за решту досліджуваних МСК, ЕФЩ та l from WJ-MSCs, зменшувало масштабність змін активності прооксидантних ензимів, індукованих ішемічним ураженням клітин головного

мозку. Так, у зазначених періодах експерименту ступінь активності в гіпокампі щурів НАДФН-оксидази на тлі введення цитиколіну становив у середньому $1,71 \pm 0,04$ та $1,68 \pm 0,05$ нмоль / хв·мг білка й був вищим за такий у соматосенсорній корі в середньому на 34,6 % та 20,0 % ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігались і в групі тварин, яким на тлі ІР в/в трансплантували hWJ-MSCs. Так, рівень активності НАДФН-оксидази в досліджуваних періодах у гіпокампі становив у середньому $1,90 \pm 0,06$ та $1,85 \pm 0,06$ нмоль / хв·мг білка й був більшим за такий у соматосенсорній корі в середньому на 50,8 % та 38,1 % ($p < 0,05$).

При порівняльному аналізі обміну монооксиду азоту в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів із церебральною ІР встановлено, що експериментальне моделювання ІР супроводжувалось розвитком у тканинах головного мозку щурів нітрозуючого стресу (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Порівняння показників рівня активності NOS в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів за умов ІР головного мозку й на тлі корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Біохімічні показники Умови експерименту	Соматосенсорна кора		Гіпокамп	
	NOS, пмоль / хв·мг білка			
	7-ма доба	14-та доба	7-ма доба	14-та доба
Інтактні тварини	119,29 ± 3,93	116,57 ± 2,36	95,46 ± 3,11^ (-20,0 %)	93,33 ± 1,89^ (-19,9 %)
Псевдооперовані тварини	122,57 ± 4,66	121,29 ± 3,90	98,11 ± 3,79^ (-20,0 %)	97,03 ± 3,09^ (-20,0 %)
ІР (контрольна патологія)	223,57 ± 9,18	208,57 ± 8,70	210,00 ± 5,31	200,29 ± 6.64
ІР + hWJ-MSCs	149,57 ± 5,11	145,00 ± 3,21	122,71 ± 4,13^ (-18,0 %)	122,43 ± 2,29^ (-15,6 %)
ІР + ЕФЩ	169,71 ± 3,91	161,29 ± 5,79	152,86 ± 3,54^	148,29 ± 5,37^
ІР + hADMSCs	204,14 ± 4,91	189,14 ± 6,18	196,00 ± 4,69^	183,71 ± 6,05^
ІР + rADMSCs	209,57 ± 7,91	193,29 ± 10,54	201,14 ± 7,49^	187,57 ± 10,29^
ІР + І from WJ-MSCs	221,43 ± 7,17	197,14 ± 8,06	206,00 ± 6,72^	193,43 ± 7,98^
ІР + цитиколін	136,14 ± 3,10	133,43 ± 4,35	111,57 ± 2,42^ (-18,1 %)	109,57 ± 3,48^ (-17,9 %)

Примітки:

1. $\wedge$ – $p < 0,05$ відносно відповідної групи з соматосенсорною корою.

2. У круглих дужках – зміни відповідного показника у відповідний період експерименту відносно його рівня в соматосенсорній корі.

Це проявлялося більш ніж двократною активацією сумарної NOS у досліджуваних структурах головного мозку в щурів із експериментальною моделлю ІР, як на 7-му добу, так і наприкінці терміну спостереження в усіх досліджуваних групах. Зростання активності сумарної NOS в головному мозку щурів може свідчити про гіперпродукцію NO. Терапія щурів із введенням цитиколіну (250 мг/кг, в/в) та меншою мірою з трансплантацією hWJ-MSCs (10^6 клітин/тварину, в/в) у підгострому та відновному періодах ГПМК чинило позитивний модулюючий вплив на цикл NO і сприяло нормалізації активності сумарної NOS як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі. Подібний коригувальний вплив досліджуваних засобів на активність NOS вірогідно був вищим у гіпокампі, ніж у соматосенсорній корі в середньому на 18,1 % та 17,9 % ($p < 0,05$) (група цитиколіну) і на 18,0 % та 15,6 % ($p < 0,05$) (група hWJ-MSCs).

Отже, гостре ішемічне ураження клітин головного мозку за умов перев'язки внутрішніх сонних артерій із подальшою реперфузією супроводжувалось розвитком цілої низки метаболічних порушень. За умов гострої церебральної ішемії-реперфузії в щурів відзначається пригнічення процесів окисного фосфорилування та його спряження з тканинним диханням, що зумовлює формування гіпоенергетичного стану та призводить до активації регуляторних ферментів гліколізу з подальшим розвитком лактатацидозу в клітинах головного мозку. Водночас у мозковій тканині знижується активність антиоксидантних ферментів, порушується повноцінне відновлення молекулярного кисню, внаслідок чого активуються процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, інтенсивність яких додатково зростає в період реперфузії через надлишкову генерацію АФК. За цих умов також реєструється підвищення активності сумарної NOS у клітинах мозку, ймовірно за рахунок індукційної ізоформи ферменту. Слід зазначити, що високі концентрації оксиду азоту проявляють нейротоксичні властивості, оскільки в умовах оксидативного стресу здатні взаємодіяти з супероксидним аніоном з утворенням

високотоксичного пероксинітриту. Такі реакції призводять до десенситизації рецепторних систем, пригнічення активності мітохондріальних ферментів та фрагментації нуклеїнових кислот [110].

Отже, результати проведених досліджень демонструють наявність у стовбурових клітин церебропротекторних властивостей в умовах змодельованої ІР. Провідними механізмами, що забезпечують захисну дію стовбурових клітин при ІР ураженні головного мозку, є спроможність попереджати розвиток змішаного ацидозу, енергодефіциту, оксидативного та нітрозуючого стресів, що гальмує ініціацію процесів нейродеструкції. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що за умов ІР ушкодження головного мозку hWJ-MSCs, порівняно з іншими типами стовбурових клітин і цитиколіном, проявляли більш виражений вплив на процеси аеробного та анаеробного окислення вуглеводів, антирадикальну активність, а також на збереження пулу ферментів антиоксидантного захисту мозкової тканини. У проведених дослідженнях встановлено, що лікувальна в/в трансплантація hWJ-MSCs щурам за умов ІР головного мозку сприяла більш ефективному відновленню порушених енергетичних процесів у соматосенсорній корі, що є однією з ключових ланок механізму церебропротекторної дії МСК. Водночас ЕФЦ за рівнем ефективності дещо поступалися цитиколіну та hWJ-MSCs, що свідчить про вищу церебропротекторну активність ксенотрансплантації. Виявлені механізми захисної дії hWJ-MSCs на ішемізовані нейрони головного мозку при ІР можуть свідчити про перспективність для розробки на основі hWJ-MSCs нового вітчизняного церебропротектора, який можливо ефективно використовувати для терапії постреперфузійних уражень головного мозку.

Основні положення розділу висвітлені в публікаціях здобувача із зазначенням особистого внеску та відповідних посилань на список цитованих джерел [163, 164, 168, 170, 171, 172, 174].

РОЗДІЛ 6

ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН У СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРИ ТА ГІПОКАМПИ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ І НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ

При проведенні імуногістохімічного аналізу з використанням маркерів нейронів (антитіл проти NeuN) та астроцитів (антитіл проти GFAP) не виявлено відмінностей між інтактними й псевдооперованими тваринами, тому групу псевдооперованих тварин використовували як контроль.

На фронтальних зрізах головного мозку псевдооперованих тварин у соматосенсорній корі NeuN-позитивні нейрони характеризувалися інтенсивною флуоресценцією та розташовувались шарами, які мали різну щільність (рис. 6.1А).

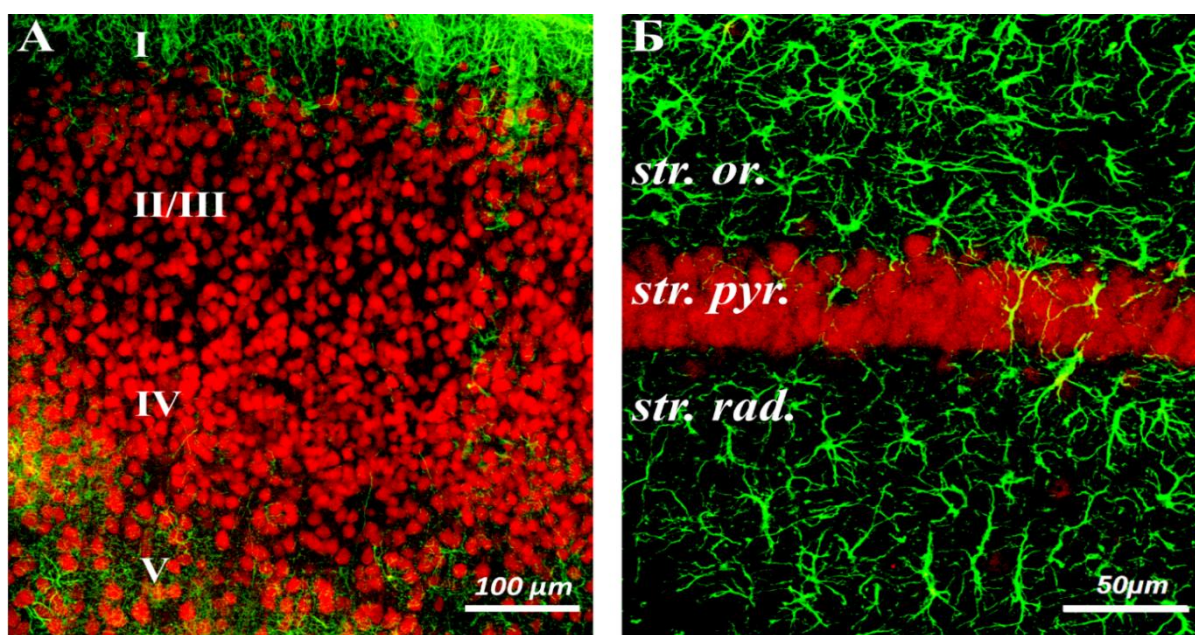


Рис. 6.1. Конфокальні мікрофотографії фронтальних зрізів головного мозку псевдооперованого щура. А – Соматосенсорна кора головного мозку. Цифрами позначені клітинні шари. Б – СА1 ділянка гіпокампа. Позначено шари: *st. or.* – stratum oriens, *st. pyr.* – stratum pyramidale, *st. rad.* – stratum radiatum. Подвійне імуногістохімічне фарбування. NeuN-позитивні нейрони зафарбовані в червоний колір, GFAP-позитивні астроцити – у зелений колір. Шкали: А = 100 мкм, Б = 50 мкм.

Найбільш інтенсивна флуоресценція GFAP-позитивних астроцитів спостерігалася в I і V клітинних шарах та навколо судин (див. рис. 6.1А).

У шарі I виявлено кілька розрізнених NeuN-позитивних нейронів і добре розгалужені GFAP-позитивні астроцити. У шарах II/III виявлено малі й середні пірамідні NeuN-позитивні нейрони. Щільний клітинний шар IV містив різні типи пірамідних і зірчастих NeuN-позитивних нейронів. У шарі V візуалізувалися великі пірамідні NeuN-позитивні нейрони та мережа добре розгалужених GFAP-позитивних відростків (див. рис. 6.1А).

NeuN-позитивні пірамідні нейрони гіпокампа характеризувалися інтенсивною флуоресценцією та розташовувались у вигляді щільного шару *stratum pyramidale*, який був утворений 3-5 шарами нейронів (рис. 6.1Б).

GFAP-позитивні астроцити мали тонкі добре розгалужені відростки та розташовувались у всіх шарах гіпокампа. У шарі *stratum oriens* відростки GFAP-позитивних астроцитів були здебільшого горизонтально орієнтовані, паралельно до *stratum pyramidale*, а в шарі *stratum radiatum* вертикально орієнтовані, паралельно до апікальних дендритів пірамідних нейронів (див. рис. 6.1Б). GFAP-позитивні астроцити покривали кровоносні судини спеціальними виростами своїх відростків – кінцевими "ніжками" (endfeet) (рис. 6.2).

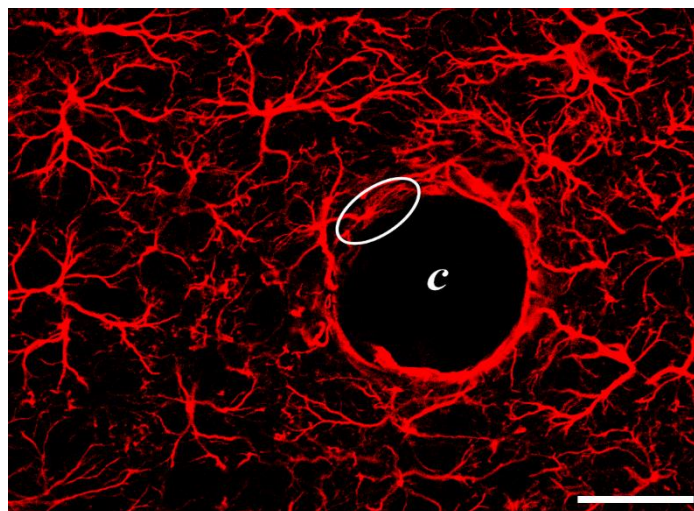


Рис. 6.2. Конфокальна мікрофотографія фронтального зрізу CA1 ділянки гіпокампа псевдооперованого щура. GFAP-позитивні астроцити повністю покривають кровоносні судини (с) спеціальними виростами своїх відростків – кінцевими "ніжками" (endfeet) (позначено овалом). Шкала = 25 мкм.

Імуногістохімічне фарбування фронтальних зрізів головного мозку псевдооперованих тварин із використанням маркера мікрогліальних клітин (антитіл проти Iba1) продемонструвало, що Iba1-позитивні клітини розташовувалися рівномірно по всій площині зрізу, як в корі, так і в гіпокампі (рис. 6.3).

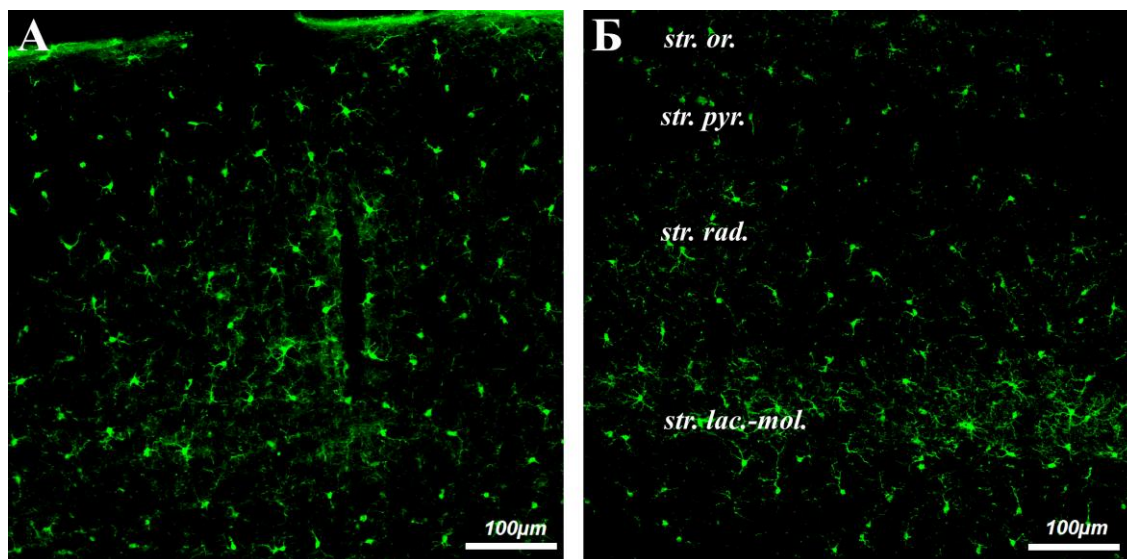


Рис. 6.3. Конфокальні мікрофотографії Iba1-позитивних мікрогліальних клітин головного мозку псевдооперованого щура. А – соматосенсорна кора головного мозку; Б – СА1 ділянка гіпокампа. Позначено шари: st. or. – stratum oriens, st. pyr. – stratum pyramidale, st. rad. – stratum radiatum, st. lac.-mol. – stratum lacunosum-moleculare. Шкала = 100 мкм.

Iba1-позитивні мікрогліальні клітини мали фенотип "спокою" (resting phenotype), який характеризується добре розгалуженими тонкими відростками та невеликою сомою. Найбільш розгалужений фенотип мали мікрогліальні клітини, які розташовувалися навколо судин і в шарі *stratum lacunosum-moleculare* СА1 зони гіпокампа (рис. 6.3Б).

Третій тип гліальних клітин, які були проаналізовані в нашій роботі, були олігодендроцити. Їх імуногістохімічне дослідження проведено з використанням антитіл проти Rip – Receptor Interacting Protein. Шляхом імуногістохімічного аналізу виявлено, що сома олігодендроцитів, їх цитоплазматичні відростки та мієлінові оболонки, зокрема паранодальні петлі у вузлах Ранв'є, були позитивно забарвлені Rip антитілами (рис. 6.4).

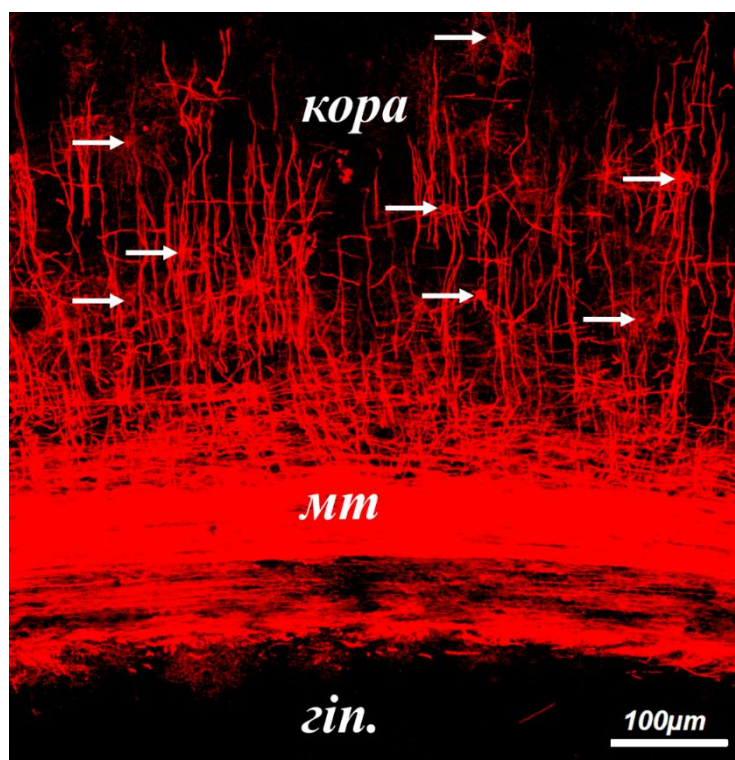


Рис. 6.4. Конфокальні мікрофотографії Rір-позитивних олігодендроцитів головного мозку псевдооперованого щура. Стрілками вказані соми Rір-позитивних олігодендроцитів. Позначено: мт – мозолисте тіло, гін. – гіпокамп. Шкала = 100 мкм.

Rір-позитивні відростки розташовувалися паралельно до аксонів кортикальних нейронів. Найбільш інтенсивний Rір-позитивний сигнал спостерігався в мозолистому тілі (див. рис. 6.4).

Після імуногістохімічного дослідження фронтальних зрізів псевдооперованих тварин, наступним етапом дослідження був аналіз цитоархітекτονіки головного мозку щурів після ІР. Імуногістохімічно встановлено, що найбільш чутливою до ішемічного ураження виявилася СА1 ділянка гіпокампа. Зміни в соматосенсорній корі та інших ділянках головного мозку не були статистично достовірними. Тому в подальших імуногістохімічних дослідженнях ми зосередили свою увагу на СА1 ділянці гіпокампа.

На 7-му та 14-ту добу після ІР інтенсивність флуоресценції NeuN-позитивних нейронів у СА1 ділянці гіпокампа значно знижувалася (рис. 6.5Б), а GFAP-позитивних астроцитів (рис. 6.6Б) та Iba1-позитивних мікрогліальних клітин (рис. 6.7Б) – збільшувалася.

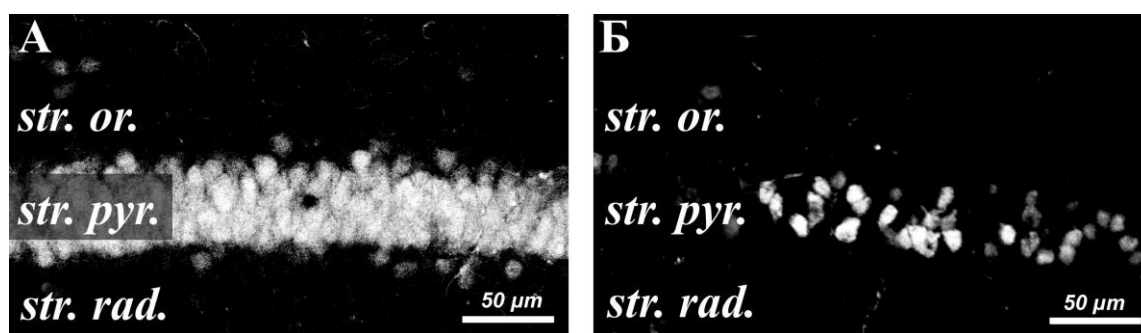


Рис. 6.5. Конфокальні мікрофотографії NeuN-позитивних пірамідних нейронів у СА1 ділянці гіпокампа. А – псевдооперована тварина; Б – тварина після ІР. Шкала = 50 мкм.

Інтенсивність флуоресценції переважної більшості NeuN-позитивних нейронів у пірамідному шарі СА1 ділянки гіпокампа була значно меншою (див. рис. 6.5Б), ніж у контрольній групі псевдооперованих тварин (див. рис. 6.5А). Кількість інтактних NeuN-позитивних пірамідних клітин, які демонстрували максимальне флуоресцентне забарвлення, була незначною.

Завдяки імуногістохімічному дослідженню фронтальних зрізів головного мозку з використанням антитіл проти GFAP виявлено, що після ІР у щурів спостерігалось збільшення інтенсивності забарвлення GFAP-позитивних астроцитів у порівнянні з контрольною групою псевдооперованих тварин (див. рис. 6.6Б).

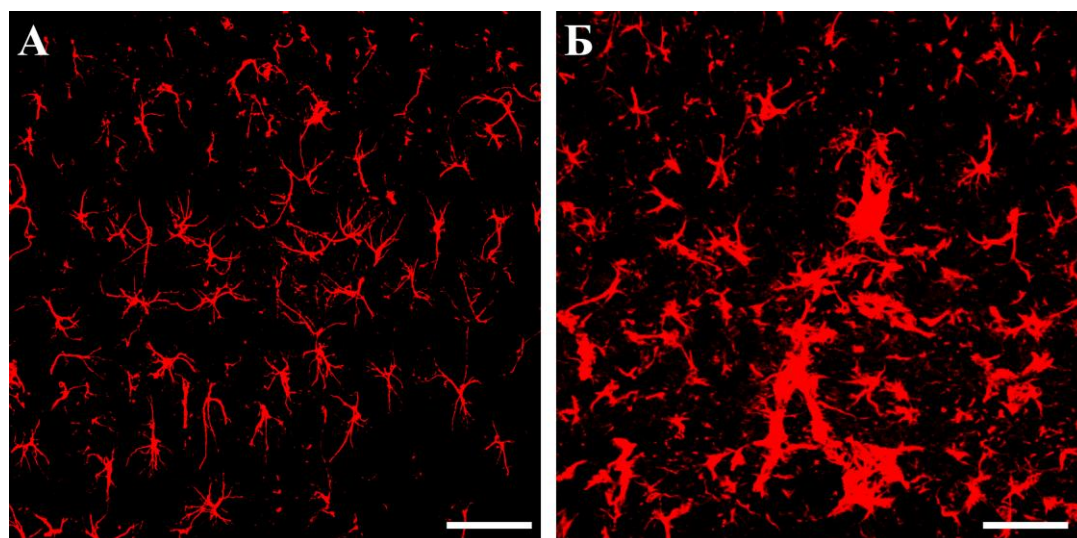


Рис. 6.6. Конфокальні мікрофотографії GFAP-позитивних астроцитів у СА1 ділянці гіпокампа. А – псевдооперована тварина; Б – тварина після ІР. Шкала = 50 мкм.

GFAP-позитивні астроцити набували гіпертрофованої форми, відростки ставали коротшими та товстішими, спостерігалось скупчення астроцитів у пірамідному шарі СА1 ділянки гіпокампа, у місці загибелі нейронів. Тобто спостерігався виражений реактивний астрогліоз в СА1 ділянці гіпокампа (див. рис. 6.6Б).

Аналогічна реакція на ІР спостерігалася з боку мікрогліальних клітин. Імуногістохімічний аналіз із використанням маркера мікрогліальних клітин Iba1 дозволив виявити, що інтенсивність Iba1-позитивного сигналу значно збільшувалася в СА1 ділянці гіпокампа, зокрема в пірамідному шарі (рис. 6.7Б).

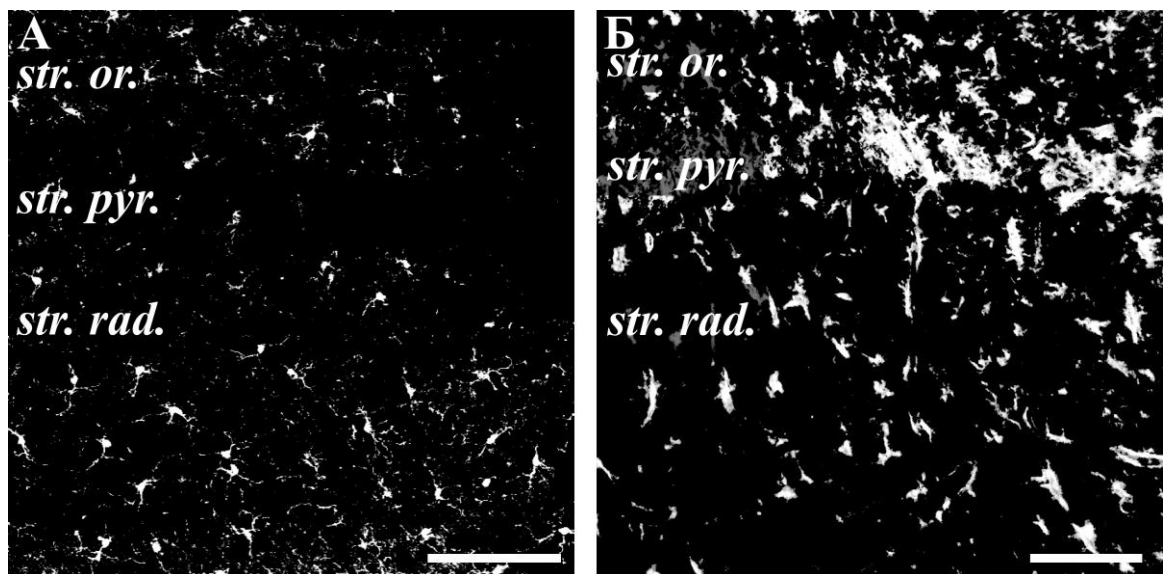


Рис. 6.7. Конфокальні мікрофотографії Iba1-позитивних мікрогліальних клітин у СА1 ділянці гіпокампа. А – псевдооперована тварина; Б – тварина після ІР. Позначено шари: st. or. – stratum oriens, st. pyr. – stratum pyramidale, st. rad. – stratum radiatum. Шкала = 100 мкм.

Iba1-позитивні мікрогліальні клітини після ІР змінювали свій фенотип "спокою" (resting phenotype) (див. рис. 6.7А) на амебоїдний або паличкоподібний (див. рис. 6.7Б), що свідчило про реактивний гліоз у СА1 ділянці гіпокампа. Iba1-позитивна мікроглія з амебоїдним фенотипом спостерігалася в основному в пірамідному шарі гіпокампа, а паличкоподібна розташовувалася паралельно до апікальних дендритів пірамідних нейронів.

ІР суттєво не впливала на Rip-імунореактивність зрізів головного мозку, різниця інтенсивності флуоресценції Rip-позитивних олігодендроцитів,

порівняно з контрольною групою псевдооперованих тварин, не була статистично достовірною. Тому цей маркер (Rip) не брався до розгляду при подальшому імуногістохімічному аналізі.

Наступним етапом імуногістохімічного аналізу було дослідження впливу трансплантації стовбурових клітин різного генезу, l from WJ-MSCs та цитиколіну (референс-препарат) після ІР головного мозку на стан нервової тканини.

На 7-му та 14-ту добу після ІР усі варіанти лікування (групи 4-9) сприяли збільшенню інтенсивності забарвлення NeuN-позитивних нейронів у порівнянні з 3-ю групою тварин (ІР), але не сягали контрольного значення флуоресценції у псевдооперованих щурів (група 2) (рис. 6.8).

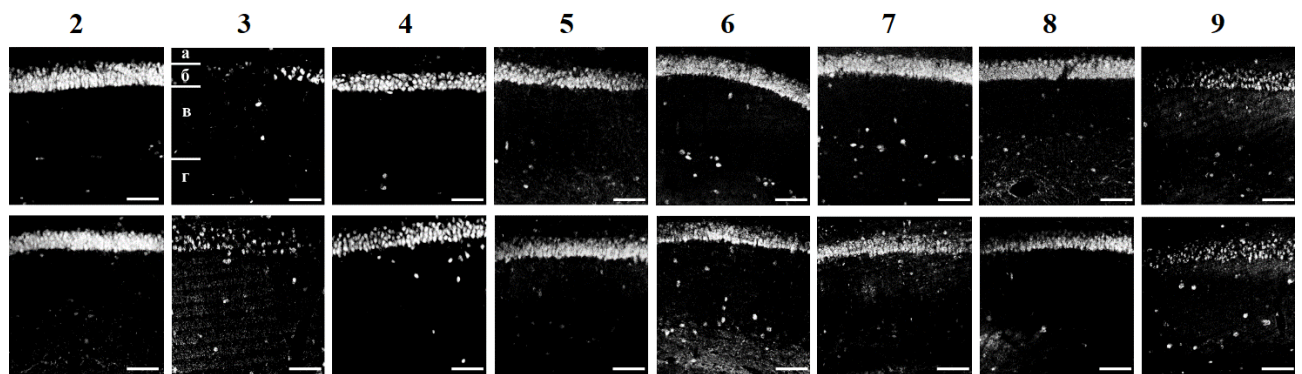


Рис. 6.8. Конфокальні мікрофотографії фронтальних зрізів СА1 ділянки гіпокампа, пофарбованих на маркер нейронів – NeuN. Літерами позначені шари в СА1 ділянці гіпокампа: а – stratum oriens, б – stratum pyramidale, в – stratum radiatum, г – stratum lacunosum-moleculare. Верхня панель мікрофотографій – 7-ма доба після ІР, нижня панель – 14-та доба. Цифрами позначені експериментальні групи (2-9). Шкала = 100 мкм.

Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували показник – інтегральна щільність флуоресценції. Інтегральна щільність флуоресценції представлена в умовних одиницях (у.о.) і дорівнює інтенсивності флуоресценції, помноженій на площу флуоресценції (без урахування інтегральної щільності фонові флуоресценції). Інтенсивність та площу флуоресцентного маркера вимірювали шляхом автоматичного розрахунку середнього значення сірого в межах порогу вимірювання.

Інтегральна щільність флуоресценції NeuN-позитивних нейронів на фронтальних зрізах головного мозку щура різних експериментальних груп представлена на рис. 6.9.

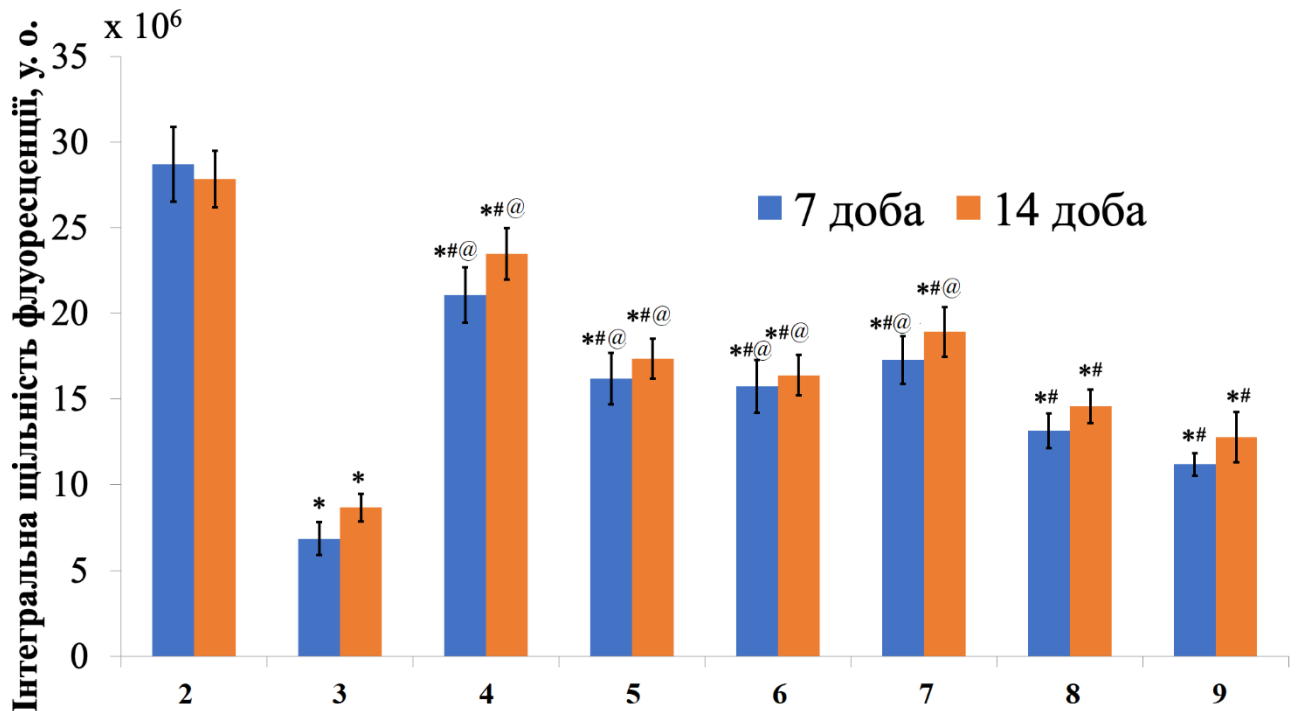


Рис. 6.9. Інтегральна щільність флуоресценції NeuN-позитивних нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа. На осі абсцис відкладено експериментальні групи (2-9). * – статистично достовірна відмінність порівняно з псевдооперованими тваринами ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність порівняно з тваринами групи ІР ($p < 0,05$); @ – статистично достовірна відмінність порівняно з групою цитиколіну ($p < 0,05$); у.о. – умовні одиниці.

Статистичний аналіз інтегральної щільності флуоресценції NeuN-позитивних нейронів продемонстрував, що ішемія-реперфузія зменшувала інтенсивність флуоресценції в 4,2 (7-ма доба) і 3,2 рази (14-та доба) порівняно з групою 2 (псевдооперовані тварини) і становила $6,86 \times 10^6 \pm 0,96$ у.о. та $8,67 \times 10^6 \pm 0,82$ у.о.

Усі варіанти лікування (групи 4-9) демонстрували статистично достовірне збільшення інтенсивності флуоресценції порівняно із 3-ю групою тварин (група ІР без лікування). Трансплантація hWJ-MSCs (4-та група) продемонструвала

найкращий результат, інтегральна щільність флуоресценції NeuN-позитивних нейронів у цій групі становила $21,07 \times 10^6 \pm 1,62$ у.о. (7-ма доба) та $23,48 \times 10^6 \pm 1,52$ у.о. (14-та доба), але не сягала значень контрольної групи псевдооперованих щурів: $28,79 \times 10^6 \pm 2,17$ у.о. (7-ма доба) та $27,84 \times 10^6 \pm 1,64$ у.о. (14-та доба). Також інтегральна щільність флуоресценції NeuN-позитивних нейронів у групі 4 була статистично достовірно вищою порівняно із цитиколіном (референс-препаратом) як на 7-му, так і на 14-ту доби дослідження (рис. 6.9).

Імуногістохімічним аналізом фронтальних зрізів головного мозку на наявність маркера астроцитів GFAP продемонстровано, що на 7-му та 14-ту добу після ІР усі варіанти лікування (групи 4-9) сприяли зменшенню реактивного астрогліозу порівняно з 3-ю групою тварин (ІР), але не сягали контрольного значення флуоресценції в псевдооперованих щурів (група 2) (рис. 6.10).

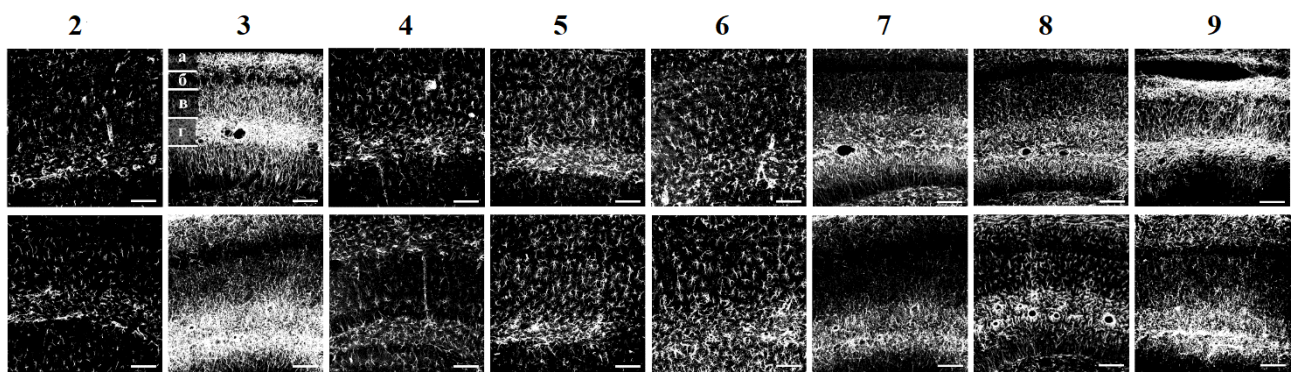


Рис. 6.10. Конфокальні мікрофотографії фронтальних зрізів СА1 ділянки гіпокампа, пофарбованих на маркер астроцитів – GFAP. Літерами позначені шари в СА1 ділянці гіпокампа: а – stratum oriens, б – stratum pyramidale, в – stratum radiatum, г – stratum lacunosum-moleculare. Верхня панель мікрофотографій – 7-ма доба після ІР, нижня панель – 14-та доба. Цифрами позначені експериментальні групи (2-9). Шкала = 100 мкм.

При оцінці інтегральної щільності флуоресценції GFAP-позитивного сигналу встановлено, що ІР призводила до збільшення GFAP-імунофлуоресценції і становила на 7-му добу $82,45 \times 10^6 \pm 6,52$ у.о., на 14-ту добу – $76,21 \times 10^6 \pm 5,72$ у.о., порівняно з контрольною групою псевдооперованих тварин ($32,58 \times 10^6 \pm 3,49$ у.о. і $30,48 \times 10^6 \pm 3,06$ у.о. відповідно) (рис. 6.11).

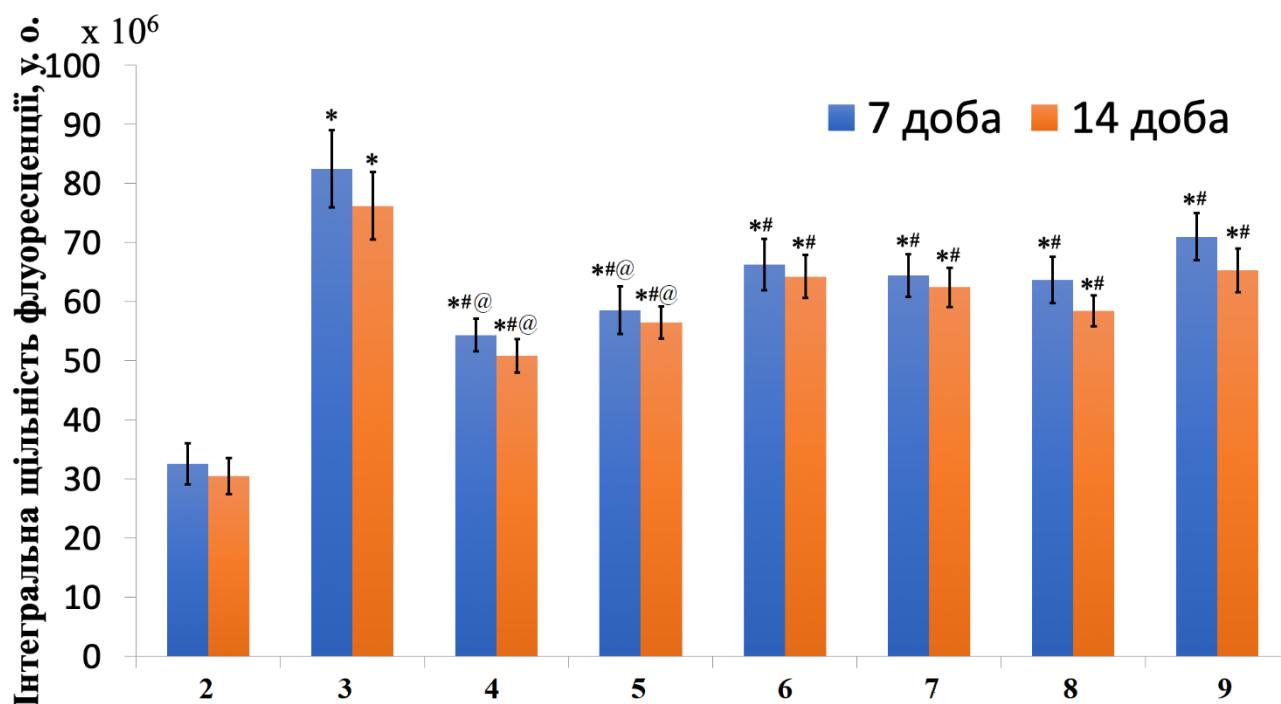


Рис. 6.11. Інтегральна щільність флуоресценції GFAP-позитивних астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа. На осі абсцис відкладено експериментальні групи (2-9). * – статистично достовірна відмінність порівняно з псевдооперованими тваринами ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність порівняно з тваринами групи ІР ($p < 0,05$); @ – статистично достовірна відмінність порівняно з групою цитиколіну ($p < 0,05$); у.о. - умовні одиниці.

Інтенсивність GFAP-флуоресценції достовірно зменшувалася в усіх варіантах лікування (групи 4-9) порівняно з 3-ю групою тварин (група ІР без лікування). Найкращий результат продемонструвала 4-та група (трансплантація hWJ-MSCs), інтегральна щільність флуоресценції GFAP-позитивних астроцитів у цій групі становила $54,32 \times 10^6 \pm 2,78$ у.о. (7-ма доба) та $50,82 \times 10^6 \pm 2,83$ у.о. (14-та доба), але не сягала значень контрольної групи псевдооперованих щурів. Також інтегральна щільність флуоресценції GFAP-позитивних астроцитів у цій групі була статистично достовірно нижчою порівняно з референс-препаратом цитиколіном як на 7-му, так і на 14-ту доби дослідження (див. рис. 6.11).

При імуногістохімічному аналізі фронтальних зрізів головного мозку на наявність маркера мікрогліальних клітин Iba1 встановлено, що на 7-му та 14-ту

добу після ІР в групах 4-9 експериментальних тварин спостерігалось зменшення реактивного гліозу порівняно з 3-ю групою тварин (ІР без лікування), але не сягало контрольного значення Іba1-імунофлуоресценції у псевдооперованих щурів (група 2) (рис. 6.12).

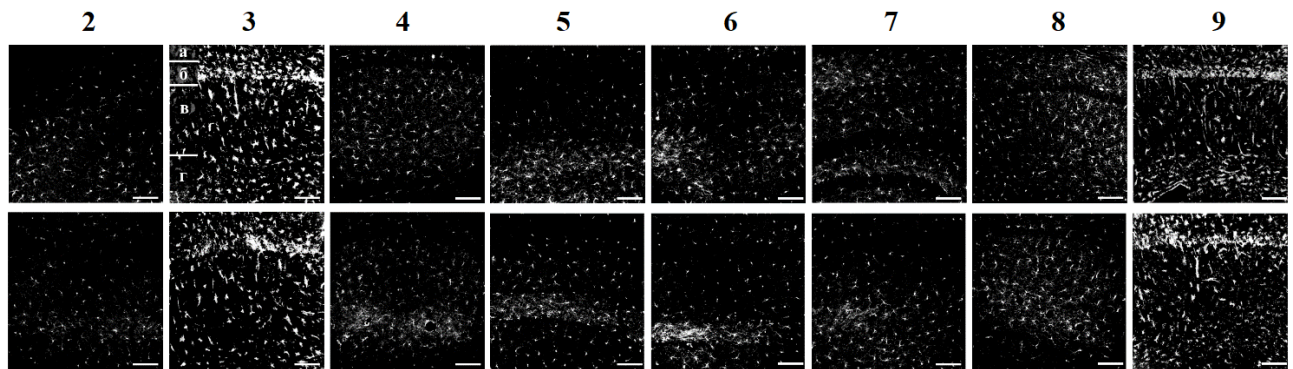


Рис. 6.12. Конфокальні мікрофотографії фронтальних зрізів СА1 ділянки гіпокампа, пофарбованих на маркер мікрогліальних клітин – Іba1. Літерами позначені шари в СА1 ділянці гіпокампа: а – stratum oriens, б – stratum pyramidale, в – stratum radiatum, г – stratum lacunosum-moleculare. Верхня панель мікрофотографій – 7-ма доба після ІР, нижня панель – 14-та доба. Цифрами позначені експериментальні групи (2-9). Шкала = 100 мкм.

Кількісним аналізом інтенсивності флуоресценції виявлено, що в групі 3 (група ІР) збільшувалася інтегральна щільність флуоресценції Іba1-позитивних мікрогліальних клітин і становила на 7-му добу $35,36 \times 10^6 \pm 2,07$ у.о., на 14-ту добу – $32,64 \times 10^6 \pm 1,87$ у.о., порівняно з контрольною групою псевдооперованих тварин ($9,54 \times 10^6 \pm 1,32$ у.о. і $8,36 \times 10^6 \pm 1,35$ у.о. відповідно) (Рис. 6.13).

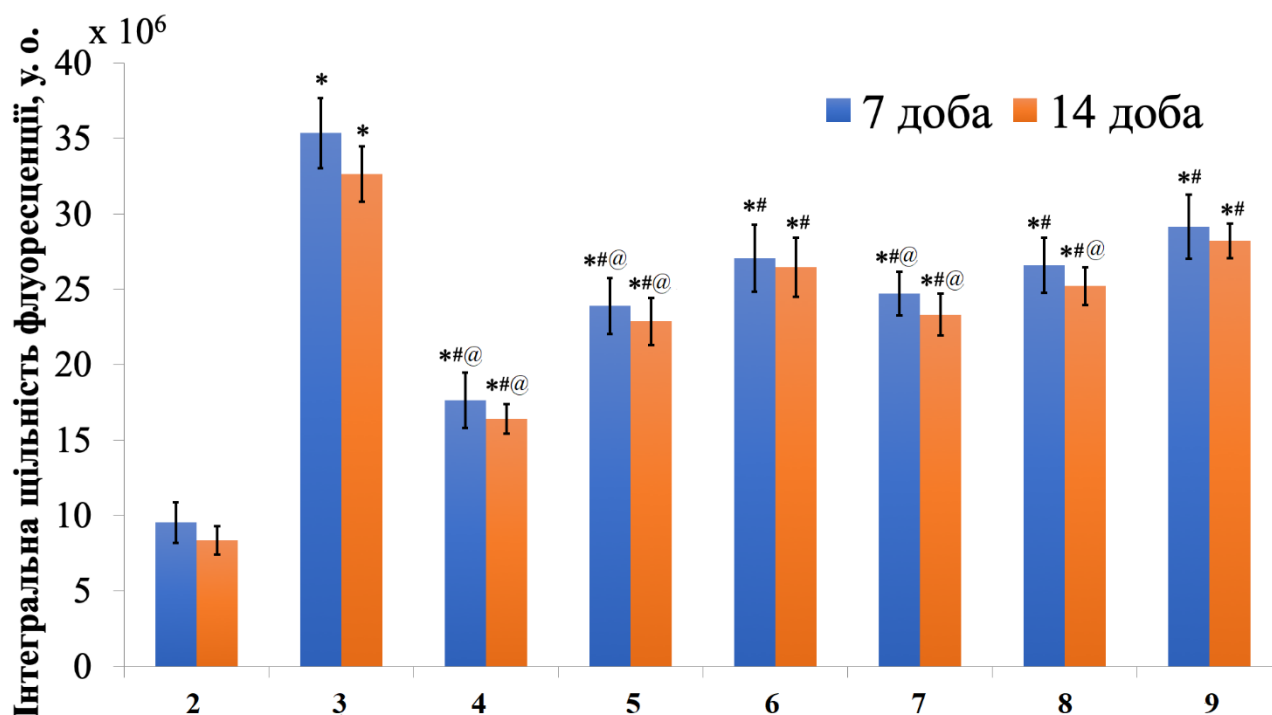


Рис. 6.13. Інтегральна щільність флуоресценції Iba1-позитивних мікрогліальних клітин на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа. На осі абсцис відкладено експериментальні групи (2-9). * – статистично достовірна відмінність порівняно з псевдооперованими тваринами ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність порівняно з тваринами групи ІР ($p < 0,05$); @ – статистично достовірна відмінність порівняно з групою цитиколіну ($p < 0,05$); у.о. – умовні одиниці.

Інтенсивність Iba1-імунофлуоресценції достовірно зменшувалася в усіх варіантах лікування (групи 4-9) порівняно з 3-ю групою експериментальних тварин (група ІР). Найкращий результат продемонструвала 4-та група (hWJ-MSCs), інтегральна щільність флуоресценції Iba1-позитивних мікрогліальних клітин у цій групі становила $17,65 \times 10^6 \pm 1,97$ у.о. (7-ма доба) та $16,42 \times 10^6 \pm 0,90$ у.о. (14-та доба), але не сягала значень контрольної групи псевдооперованих щурів. Також інтегральна щільність флуоресценції Iba1-позитивних мікрогліальних клітин у цій групі була статистично достовірно нижчою порівняно з референс-препаратом цитиколіном як на 7-му, так і на 14-ту добу дослідження (див. рис. 6.13).

Для дослідження можливих ангіопротекторних властивостей

трансплантованих стовбурових клітин був проведений імуногістохімічний аналіз ендотеліальних клітин CA1 ділянки гіпокампа з використанням маркера RECA-1 (rat endothelial cell antigen) (рис. 6.14).

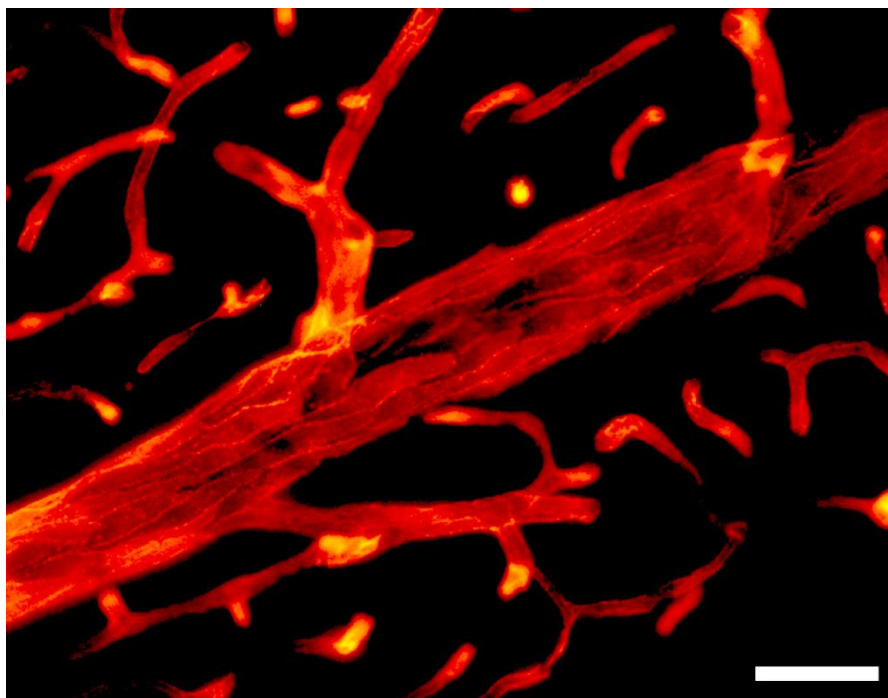


Рис. 6.14. Мікрофотографія RECA-1-позитивних судин у CA1 ділянці гіпокампа. Шкала = 50 мкм.

Встановлено, що антитіла проти RECA-1 добре профарбовували кровоносні судини гіпокампа, чітко візуалізувалися межі окремих ендотеліальних клітин RECA-1-позитивних кровоносних судинах (див. рис. 6.14). Не було виявлено реактивності RECA-1 з іншими клітинами, наприклад фібробластами, лейкоцитами й неендотеліальними стромальними клітинами. Оскільки попередніми імуногістохімічними дослідженнями виявлено найкращий результат лікування в групі 4 (hWJ-MSCs), то ми вирішили порівняти лише цю групу експериментальних тварин із псевдооперованими тваринами, 3-ю групою (IP) і референсним препаратом цитиколіном.

Імуногістохімічним аналізом RECA-1-позитивних кровоносних судин на 14-ту добу після IP та трансплантації hWJ-MSCs виявлено інтенсивну RECA-1-імунофлуоресценцію в усіх шарах CA1 зони гіпокампа, але найбільш розвиненою була кровоносна мережа в шарі *stratum lacunosum-moleculare* (рис. 6.15).

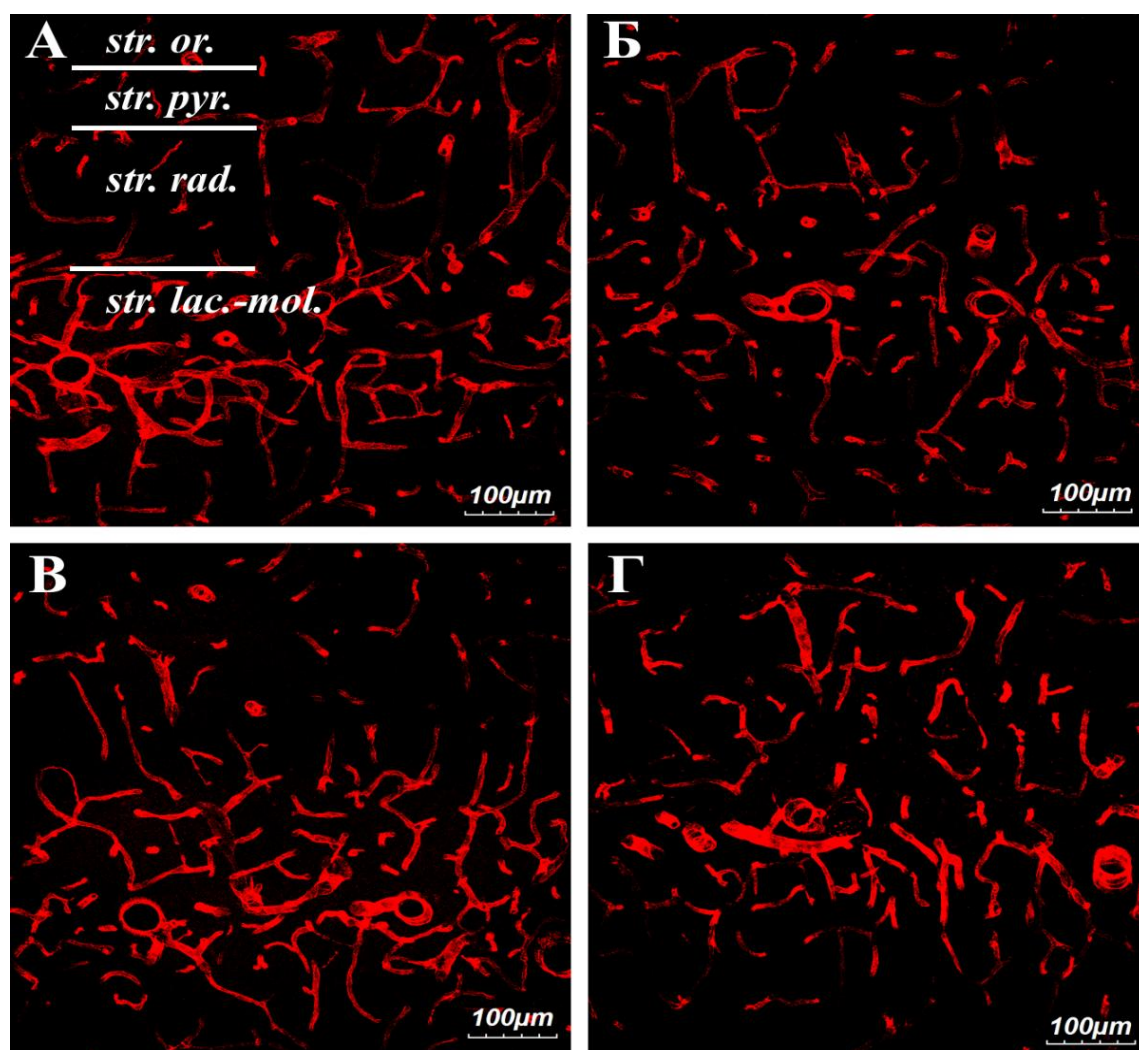


Рис. 6.15. Конфокальні зображення RECA-1-позитивних судин у CA1 ділянці гіпокампа на 14-ту добу після ІР. А – псевдооперована тварина, Б – тварина з ІР, В – тварина з ІР, якій трансплантували hWJ-MSCs, Г – тварина з ІР, якій в/в введено цитиколін. Позначення шарів у CA1 ділянці гіпокампа: *str. or.* – stratum oriens, *str. pyr.* – stratum pyramidale, *st. rad.* – stratum radiatum, *st. lac.-mol.* – stratum lacunosum-moleculare. Шкала = 100 мкм.

При кількісному аналізі RECA-1-імунофлуоресценції не виявлено статистично достовірної різниці інтенсивності флуоресценції RECA-1-позитивних кровоносних судин між досліджуваними групами (рис. 6.16).

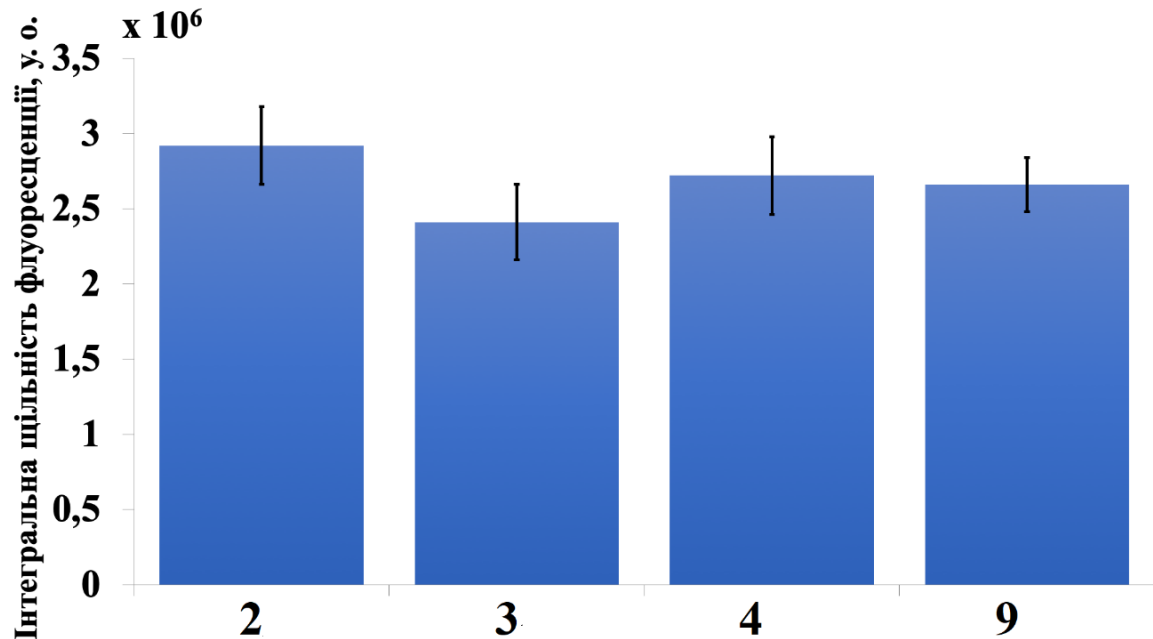


Рис. 6.16. Інтегральна щільність флуоресценції RECA-1-позитивних кровоносних судин в СА1 ділянці гіпокампа. На осі абсцис відкладено експериментальні групи (2 – псевдооперовані тварини, 3 – тварини з ІР, 4 – тварини з ІР, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs, 9 – тварини з ІР, яким в/в введено цитиколін).

Шляхом імуногістохімічного аналізу з використанням широкої панелі антитіл проти нейронів, трьох типів гліальних клітин та ендотеліальних клітин встановлено, що ІР призводила до загибелі NeuN-позитивних нейронів у СА1 ділянці гіпокампа, а також спричиняла реактивний гліоз – збільшення інтенсивності флуоресценції та гіпертрофію GFAP – та Iba1-позитивних гліальних клітин в усіх шарах гіпокампа.

Під час проведених досліджень виявлено, що застосування усіх варіантів лікування (в/в трансплантація МСК різного генезу, ЕФЩ, l from WJ-MSCs та референс-препарату цитиколіну) мало нейропротекторний ефект і зменшувало реактивний астро- та мікрогліози. Також встановлено, що найкращий результат лікування забезпечувало застосуванням hWJ-MSCs, яке теж мало статистично достовірно кращий результат порівняно з референс-препаратом цитиколіном як на 7-му, так і на 14-ту доби дослідження.

Виявлені нейропротекторні властивості в/в трансплантації hWJ-MSCs

можуть свідчити про перспективу їх використання в клітинній терапії гострої ішемії головного мозку.

Основні положення розділу висвітлені в публікаціях здобувача із зазначенням особистого внеску та відповідних посилань на список цитованих джерел [156, 158, 165].

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ В СОМАТОСЕНСОРНІЙ КОРІ ТА ГІПОКАМПІ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ТА МОРФОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ, НЕВРОЛОГІЧНИМ ДЕФІЦИТОМ У ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ Й НА ТЛІ КОРЕКЦІЇ

Гостра церебральна ішемія супроводжується каскадом біохімічних змін показників гомеостазу в головному мозку, що завершується загибеллю окремих нейронів та цілих ділянок мозку. Розвиток ішемічного пошкодження при ГПМК супроводжується деструктивно-дегенеративними змінами в цитоархітектоніці нервової тканини, що призводить до порушення функціонування ЦНС. Тому дослідження біохімічних та морфо-функціональних показників у структурах головного мозку при гострій ІР є актуальним для розроблення нових методів патогенетичної терапії ішемічного інсульту. Водночас важливим є встановлення кореляційних зв'язків між біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі (в різні терміни розвитку ішемічного процесу) та морфо-функціональними параметрами ЦНС у щурів із змодельованою ІР і на тлі її терапевтичної корекції.

7.1 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в псевдооперованих тварин

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку в щурів встановлено наступні особливості кореляційних зв'язків у псевдооперованих тварин (табл. 7.1):

Таблиця № 7.1

Показники кореляції у псевдооперованих щурів біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyc7	Pyc14	Lakc7/ Pyc7	Lakc14/ Pyc14	MAc7	MAc14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGPc7	KGPc14	NADFHc7	NADFHc14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r	r	r	r	R
Nnnc7	-0,50	0,40	-0,10	-0,40	-0,10	-0,10	-0,10	0,70	-0,10	-0,60	-0,30	-0,56	-0,40	0,80	-0,90	-0,70	0,80	-0,67	0,00	-0,10	-0,36	-0,30
Nnnc14	-0,50	0,40	-0,10	-0,40	-0,10	-0,10	-0,10	0,70	-0,10	-0,60	-0,30	-0,56	-0,40	0,80	-0,90	-0,70	0,80	-0,67	0,00	-0,10	-0,36	-0,30
NnnCA7	0,50	0,61	-0,68	0,36	-0,14	0,00	0,58	0,29	-0,46	-0,61	-0,50	0,22	-0,39	-0,23	-0,36	-0,54	-0,54	-0,31	0,21	-0,07	-0,05	0,41
NnnCA14	0,50	0,61	-0,68	0,36	-0,14	0,00	0,58	0,29	-0,46	-0,61	-0,50	0,22	-0,39	-0,23	-0,36	-0,54	-0,54	-0,31	0,21	-0,07	-0,05	0,41
Nnnh7	-0,15	-0,05	0,99	-0,02	0,56	0,58	0,11	0,05	0,13	0,68	0,90	0,41	0,68	-0,11	0,39	0,14	0,27	0,27	-0,13	-0,32	0,08	0,14
Nnnh14	-0,15	-0,05	0,99	-0,02	0,56	0,58	0,11	0,05	0,13	0,68	0,90	0,41	0,68	-0,11	0,39	0,14	0,27	0,27	-0,13	-0,32	0,08	0,14
NeuN7	0,10	0,30	-0,80	1,00	-0,80	0,00	0,00	-0,10	-0,30	0,00	-0,60	0,21	0,20	-0,10	0,20	0,10	-0,60	-0,10	-0,60	0,50	-0,15	0,40
GFAP7	-0,40	0,30	-1,00	0,80	-0,70	-0,30	-0,30	0,10	0,00	-0,30	-0,90	-0,36	-0,20	0,10	-0,20	-0,10	0,00	-0,21	-0,60	0,70	-0,62	-0,10
Iba7	-0,30	0,00	-0,90	0,90	-0,60	-0,40	-0,40	-0,30	0,10	0,10	-0,80	-0,21	0,10	-0,20	0,10	0,30	-0,30	0,05	-0,70	0,60	-0,36	0,00
NeuN14	-0,30	-0,10	0,60	-0,90	0,50	-0,10	-0,10	0,30	0,10	-0,10	0,30	-0,36	-0,10	0,50	-0,60	-0,30	0,70	-0,31	0,30	-0,60	0,15	-0,30
GFAP14	0,30	0,50	-0,60	0,60	-0,40	0,40	0,40	0,30	-0,10	-0,60	-0,20	0,21	-0,60	-0,30	0,40	-0,30	-0,20	0,21	0,20	0,90	-0,67	0,00
Iba14	0,70	0,10	0,00	0,60	-0,40	0,40	0,40	-0,30	-0,50	0,40	0,20	0,82	0,60	-0,30	0,60	0,30	-1,00	0,10	-0,20	-0,10	0,56	0,80
REGA_1	0,20	0,90	-0,10	-0,10	-0,40	0,60	0,60	1,00	-0,60	-0,90	0,00	0,10	-0,50	0,70	-0,50	-1,00	0,30	-0,67	0,30	0,10	-0,31	0,20
G0G1c	0,30	-0,10	0,50	-0,10	-0,10	0,10	0,10	-0,20	-0,50	0,60	0,30	0,46	0,90	0,30	-0,10	0,20	-0,50	-0,36	-0,30	-0,90	0,97	0,70
Sc	0,60	-0,30	0,20	0,20	0,30	0,30	0,30	-0,50	0,20	0,30	0,50	0,56	0,00	-0,90	1,00	0,50	-0,60	0,82	0,40	0,30	0,10	0,10
G2+Mc	-0,30	0,10	-0,50	0,10	0,10	-0,10	-0,10	0,20	0,50	-0,60	-0,30	-0,46	-0,90	-0,30	0,10	-0,20	0,50	0,36	0,30	0,90	-0,97	-0,70
Sub-G0G1c	0,10	0,70	-0,80	0,70	-0,70	0,30	0,30	0,50	-0,30	-0,70	-0,50	0,05	-0,50	0,10	0,00	-0,50	-0,10	-0,21	-0,10	0,80	-0,67	0,10
G0G1h	-0,41	0,36	-0,82	0,41	-0,36	-0,15	-0,15	0,36	0,21	-0,67	-0,67	-0,50	-0,72	0,05	-0,21	-0,36	0,41	-0,05	-0,10	0,87	-0,95	-0,46
Sh	-0,20	-0,10	0,10	-0,50	0,60	0,00	0,00	0,20	0,60	-0,50	0,20	-0,41	-0,90	-0,30	0,10	-0,20	0,70	0,46	0,70	0,50	-0,72	-0,80
G2+Mh	0,10	-0,30	0,20	0,20	-0,20	-0,20	-0,20	-0,50	-0,30	0,80	0,00	0,31	1,00	0,10	0,00	0,50	-0,60	-0,21	-0,60	-0,70	0,87	0,60
Sub-G0G1h	-0,10	-0,30	0,80	-1,00	0,80	0,00	0,00	0,10	0,30	0,00	0,60	-0,21	-0,20	0,10	-0,20	-0,10	0,60	0,10	0,60	-0,50	0,15	-0,40
AmbPLp7	-0,17	0,58	0,00	0,63	-0,64	0,56	0,19	0,52	-0,74	-0,15	-0,19	0,51	0,48	0,69	-0,09	-0,44	0,07	-0,69	-0,63	-0,04	0,09	0,49
AmbPn7	0,17	-0,25	0,70	-0,58	0,33	0,16	0,07	0,04	0,14	0,34	0,72	0,03	0,05	0,05	0,25	0,09	0,14	0,12	0,36	-0,25	0,40	-0,13

Продовження таблиці 7.1

AmbPT7	0,36	0,65	0,21	0,75	-0,22	0,75	0,67	0,36	-0,75	0,14	0,25	0,93	0,57	0,02	0,14	-0,36	-0,46	-0,34	-0,32	-0,32	0,34	0,88
AmbCLp7	0,30	-0,12	-0,04	-0,39	0,73	-0,26	0,18	-0,16	0,51	-0,08	0,18	-0,24	-0,49	-0,75	0,02	0,06	-0,12	0,55	0,71	-0,02	-0,27	-0,29
AmbCn7	0,30	-0,13	0,32	-0,62	-0,03	-0,06	0,12	0,09	-0,22	0,04	0,32	-0,09	-0,11	0,35	-0,15	-0,13	-0,04	-0,33	0,24	-0,39	0,66	0,05
AmbCT7	-0,02	-0,16	0,39	-0,64	0,09	-0,11	-0,05	0,07	-0,21	0,11	0,25	-0,22	0,11	0,50	-0,38	-0,14	0,21	-0,43	-0,07	-0,54	0,54	0,02
KLp7	-0,05	0,38	0,11	0,04	-0,11	0,46	0,13	0,68	0,18	-0,43	0,14	0,11	-0,39	0,20	0,45	-0,36	0,46	0,07	0,54	0,64	-0,58	-0,49
Kn7	-0,09	-0,24	0,59	-0,04	-0,21	0,37	-0,17	0,04	0,15	0,41	0,56	0,23	0,26	0,24	0,65	0,30	0,22	0,19	0,04	0,26	0,19	-0,17
KT7	0,02	-0,13	0,46	0,14	-0,18	0,46	-0,05	0,11	0,29	0,29	0,54	0,33	0,07	-0,02	0,88	0,29	0,14	0,41	0,29	0,54	-0,07	-0,25
RerLp7	-0,01	-0,15	0,59	-0,43	-0,03	0,20	-0,04	0,16	-0,10	0,24	0,49	0,03	0,18	0,46	0,11	-0,02	0,26	-0,21	0,04	-0,22	0,44	-0,06
Rern7	-0,11	-0,29	0,43	-0,47	-0,17	0,04	-0,24	0,08	0,06	0,16	0,33	-0,15	0,02	0,50	0,17	0,10	0,33	-0,13	0,08	0,02	0,32	-0,28
RerT7	-0,11	-0,29	0,43	-0,47	-0,17	0,04	-0,24	0,08	0,06	0,16	0,33	-0,15	0,02	0,50	0,17	0,10	0,33	-0,13	0,08	0,02	0,32	-0,28
GrLp7	-0,31	0,02	-0,04	0,57	-0,81	0,32	-0,29	0,11	-0,14	0,07	-0,14	0,27	0,29	0,49	0,49	0,18	0,14	-0,11	-0,43	0,57	-0,07	-0,02
Grn7	0,39	-0,27	-0,22	-0,22	0,59	-0,45	0,13	-0,51	0,39	0,09	0,02	-0,20	-0,34	-0,88	-0,07	0,28	-0,47	0,55	0,45	-0,17	0,00	-0,01
GrT7	-0,02	-0,23	-0,39	-0,43	0,54	-0,64	-0,14	-0,32	0,43	-0,21	-0,32	-0,60	-0,46	-0,47	-0,45	0,07	0,00	0,27	0,29	-0,11	-0,31	-0,32
AmbPLp14	-0,07	0,15	-0,75	-0,10	-0,77	-0,33	-0,21	0,32	-0,20	-0,79	-0,79	-0,42	-0,65	0,63	-0,31	-0,33	0,16	-0,52	0,10	0,47	-0,15	-0,35
AmbPn14	-0,12	0,08	-0,63	0,61	-0,29	-0,20	-0,11	-0,25	-0,07	-0,13	-0,61	0,03	0,05	-0,22	-0,12	0,13	-0,29	0,05	-0,40	0,22	-0,27	0,20
AmbPT14	0,27	0,63	-0,29	0,50	0,18	0,32	0,54	0,36	-0,18	-0,36	-0,14	0,38	-0,14	-0,41	-0,02	-0,43	-0,25	0,04	0,21	0,07	-0,41	0,27
AmbCLp14	0,11	-0,02	0,18	0,58	0,22	0,36	0,13	-0,22	0,36	0,40	0,36	0,48	0,22	-0,74	0,74	0,40	-0,27	0,74	0,13	0,36	-0,31	0,09
AmbCn14	0,41	-0,04	-0,64	0,39	-0,20	-0,29	0,14	-0,39	0,00	-0,11	-0,40	0,08	-0,28	-0,57	0,07	0,22	-0,70	0,26	0,13	0,18	0,05	0,24
AmbCT14	0,36	-0,15	-0,56	0,41	-0,25	-0,27	0,05	-0,47	0,07	0,02	-0,32	0,11	-0,20	-0,58	0,22	0,36	-0,68	0,35	0,09	0,25	0,07	0,21
KLp14	-0,11	-0,40	-0,07	-0,86	-0,05	-0,54	-0,38	-0,04	0,21	-0,25	-0,14	-0,71	-0,50	0,43	-0,32	0,00	0,36	-0,20	0,29	0,00	0,16	-0,56
Kn14	-0,08	0,43	-0,56	0,73	-0,29	0,09	0,13	0,11	-0,28	-0,30	-0,56	0,23	0,07	-0,08	-0,15	-0,21	-0,21	-0,15	-0,36	0,19	-0,37	0,30
KT14	-0,22	0,22	-0,64	0,54	-0,22	-0,18	-0,09	-0,07	-0,11	-0,29	-0,68	-0,05	0,00	-0,09	-0,29	-0,07	-0,11	-0,09	-0,39	0,18	-0,41	0,13
GrLp14	-0,23	0,41	0,32	0,36	-0,50	0,61	0,09	0,54	-0,57	0,00	0,11	0,44	0,50	0,77	0,05	-0,36	0,29	-0,59	-0,50	-0,04	0,14	0,29
Grn14	0,45	-0,08	0,27	0,38	0,40	0,22	0,38	-0,44	0,05	0,60	0,49	0,56	0,38	-0,85	0,41	0,38	-0,67	0,55	0,05	-0,27	0,28	0,54
GrT14	0,36	-0,07	0,61	-0,39	0,18	0,32	0,25	0,18	0,07	0,21	0,71	0,22	-0,07	-0,02	0,43	0,00	0,00	0,14	0,54	-0,07	0,36	-0,07

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні

$p < 0,05$;

Nnnc7 – кількість неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7 добу після ІР

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$

Nnnc14 – кількість неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14 добу після ІР

NnnCA7 – кількість ядер нейронів в 1 мм² CA1 зони гіпокампу на 7 добу після ІР

NnnCA14 - кількість ядер нейронів в 1 мм² CA1 зони гіпокампу на 14 добу після ІР

Nnnh7 – кількість неушкоджених ядер у гіпокампі на 7 добу після ІР

Nnnh14 – кількість неушкоджених ядер у гіпокампі на 14 добу після ІР

NeuN7 – інтегральна щільність флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 7 доба після ІР

GFAP7 – інтегральна щільність флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 7 доба після ІР

Iba7 - інтегральна щільність флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 7 доба після ІР

NeuN14 – інтегральна щільність флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 14 доба після ІР

GFAP14 – інтегральна щільність флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 14 доба після ІР

Iba14 - інтегральна щільність флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 зони гіпокампа 14 доба після ІР

RECA-1 - інтегральна щільність флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в CA1 зони гіпокампа 7 доба.

G0G1c% - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу у соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7 доба;

Sc% - відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу у соматосенсорній корі (вміст ДНК > 2с та < 4с.) 7 доба;

G2 + Mc% – відсоткове співвідношення фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу у соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7 доба.

G0G1h% - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу у гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7 доба;

Sh% - відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу у гіпокампі (вміст ДНК > 2с та < 4с.) 7 доба;

G2 + Mh% – відсоткове співвідношення фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу у гіпокампі (ДНК = 4с) 7 доба.

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) на 7 добу виконано шляхом виділення **SUB-G0G1с** ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі.

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) на 7 добу виконано шляхом виділення **SUB-G0G1h** ділянки на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у гіпокампі.

AmbPLp7 - Амбуляція периферія латентний період (сек) 7 доба;

AmbPn7 - Амбуляція периферія кількість епізодів 7 доба;

AmbPT7 - Амбуляція периферія тривалість епізодів (сек) 7 доба;

AmbCLp7 - Амбуляція центр латентний період (сек) 7 доба;

AmbCn7 - Амбуляція центр кількість епізодів 7 доба;

AmbCT7 - Амбуляція центр тривалість епізодів (сек) 7 доба;

KLp7 – Кламбінг латентний період (сек) 7 доба;

Kn7 – Кламбінг кількість епізодів 7 доба;

KT7 – Кламбінг тривалість епізодів (сек) 7 доба;

RerLp7 – Рерінг латентний період (сек) 7 доба;

Rern7 – Рерінг кількість епізодів 7 доба;

RerT7 – Рерінг тривалість епізодів (сек) 7 доба;

GrLp7 – Грумінг латентний період (сек) 7 доба;

Grn7 – Грумінг кількість епізодів 7 доба;

GrT7 – Грумінг тривалість епізодів (сек) 7 доба;

AmbPLp14 - Амбуляція периферія латентний період (сек) 14 доба;

AmbPn14 - Амбуляція периферія кількість епізодів 14 доба;

AmbPT14 - Амбуляція периферія тривалість епізодів (сек) 14 доба;

AmbCLp14 - Амбуляція центр латентний період (сек) 14 доба;

AmbCn14 - Амбуляція центр кількість епізодів 14 доба;

AmbCT14 - Амбуляція центр тривалість епізодів (сек) 14 доба;

KLp14 – Кламбінг латентний період (сек) 14 доба;

Kn14 – Кламбінг кількість епізодів 14 доба;

KT14 – Кламбінг тривалість епізодів (сек) 14 доба;

GrLp14 – Грумінг латентний період (сек) 14 доба;

Grn14 – Грумінг кількість епізодів 14 доба;

GrT14 – Грумінг тривалість епізодів (сек) 14 доба.

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-му добу дослідження (Prc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба спостереження);

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,99$ в обох випадках, $p < 0,001$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба спостереження);

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба спостереження); сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,86$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з латентним періодом кламбінгу на 14-ту добу експерименту, інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (14-та доба спостереження);

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lakc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,77$, $p < 0,05$ до $-0,81$, $p < 0,05$) зв'язки з латентними періодами амбуляції периферійних квадратів на 14-ту добу та грумінгу на 7-му добу експерименту;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lakc14/Pyrc14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,79$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з латентним періодом амбуляції периферійних квадратів на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба спостереження);

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (MAc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки

з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,79$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з латентним періодом амбуляції периферійних квадратів на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба спостереження);

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (МАс14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,93$, $p < 0,01$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції периферійних квадратів (7-ма доба спостереження);

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGс7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) та відсотковим співвідношенням фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба експерименту;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGс14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,88$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу 7-ма доба експерименту; з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу ((вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба);

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODс7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів кламбінгу 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му та 14-ту добу експерименту;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту та відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,95$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження та відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,88$, $p < 0,01$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції периферійних квадратів 7-ма доба спостереження.

7.2 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку в щурів встановлено такі особливості кореляційних зв'язків у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.2):

Таблиця № 7.2

Показники кореляції в шурів із модельною ІР біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyrc7	Pyrc14	Lakc7/ Pyrc7	Lakc14/ Pyrc14	MAC7	MAC14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGpc7	KGpc14	NADFH c7	NADFH c14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	r	r	r	R	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Nnnc7	0,60	-0,36	-0,30	-0,60	0,90	-0,97	-0,10	0,15	0,10	-0,70	0,30	-0,60	0,60	0,70	-0,10	0,60	-0,80	0,00	-0,56	0,15	-0,70	-0,50
Nunc7	0,67	-0,39	-0,21	-0,56	-0,46	0,26	0,05	0,13	-0,05	0,15	-0,10	-0,56	0,67	0,41	0,36	0,56	-0,36	0,46	0,16	0,13	-0,41	0,21
Nnnc14	-0,50	0,31	-0,30	0,10	0,40	-0,36	0,60	0,31	-0,60	-0,80	-0,30	0,10	0,10	0,30	0,00	-0,10	-0,30	-0,70	-0,87	0,31	-0,30	0,30
Nunc14	0,20	-0,15	0,50	0,20	-0,30	0,36	-0,70	-0,41	0,70	0,90	0,40	0,20	-0,50	-0,60	-0,20	-0,20	0,60	0,60	0,97	-0,41	0,60	-0,40
NnnCA7	-0,49	-0,24	0,26	0,49	0,14	0,17	-0,03	0,14	0,09	0,20	-0,14	-0,09	-0,60	-0,03	0,20	-0,14	0,43	0,26	-0,06	0,38	0,03	-0,31
NnnCA14	0,37	0,00	-0,60	-0,49	-0,09	-0,12	0,43	0,17	-0,37	-0,43	-0,37	-0,31	0,83	0,49	0,31	0,37	-0,71	-0,26	-0,41	0,12	-0,49	0,31
Nnnh7	-0,12	-0,62	0,36	-0,12	0,00	0,12	0,48	0,67	-0,48	-0,12	0,00	-0,48	-0,12	0,36	0,00	0,36	0,24	0,60	-0,24	0,79	-0,36	0,12
Nunh7	0,54	-0,65	0,14	-0,43	-0,03	0,09	-0,26	0,23	0,20	0,26	0,31	-0,54	0,14	0,26	0,09	0,43	-0,03	0,83	0,20	0,35	-0,26	-0,26
Nnnh14	-0,38	0,44	0,68	0,18	-0,79	0,70	0,29	-0,09	-0,56	0,41	0,15	0,65	-0,53	-0,65	-0,62	-0,50	0,79	-0,03	0,51	-0,24	0,65	0,88
Nunh14	0,03	0,00	0,89	-0,26	-0,60	0,41	0,26	0,20	-0,54	0,26	0,60	0,31	-0,31	-0,43	-0,89	-0,09	0,71	0,43	0,52	-0,03	0,43	0,77
NeuN7	0,90	-0,87	0,20	-0,90	0,50	-0,62	-0,10	0,41	0,10	-0,30	0,70	-0,90	0,60	0,70	-0,40	0,90	-0,50	0,70	-0,10	0,41	-0,70	-0,30
GFAP7	0,30	0,05	-0,60	-0,30	-0,50	0,31	0,30	0,05	-0,30	-0,10	-0,60	-0,30	0,70	0,40	0,70	0,30	-0,50	-0,10	-0,21	0,05	-0,40	0,40
Iba7	0,50	-0,36	-0,40	-0,70	0,70	-0,82	0,30	0,41	-0,30	-0,90	0,10	-0,70	0,80	0,90	0,00	0,70	-0,90	-0,10	-0,82	0,41	-0,90	-0,10
NeuN14	-0,80	0,87	-0,10	1,00	-0,30	0,46	-0,30	-0,67	0,30	0,50	-0,50	1,00	-0,80	-0,90	0,30	-1,00	0,60	-0,60	0,36	-0,67	0,90	-0,10
GFAP14	0,60	-0,62	-0,20	-0,90	0,40	-0,56	0,50	0,67	-0,50	-0,80	0,20	-0,90	0,90	1,00	-0,10	0,90	-0,80	0,20	-0,72	0,67	-1,00	0,20
Iba14	-0,20	-0,05	-0,10	-0,20	0,70	-0,67	0,50	0,46	-0,50	-0,90	0,10	-0,20	0,20	0,50	-0,30	0,20	-0,40	-0,40	-0,87	0,46	-0,50	0,10
REGA_1	0,20	0,56	-0,90	0,20	0,30	-0,36	-0,50	-0,72	0,50	-0,10	-0,60	0,20	0,30	0,00	0,80	-0,20	-0,60	-0,60	-0,15	-0,72	0,00	-0,60
GOG1c	-0,70	0,15	0,60	0,50	-0,70	0,82	0,30	0,15	-0,30	0,50	0,00	0,50	-0,70	-0,60	-0,30	-0,50	0,90	0,10	0,41	0,15	0,60	0,60
Sc	0,70	-0,15	-0,60	-0,50	0,70	-0,82	-0,30	-0,15	0,30	-0,50	0,00	-0,50	0,70	0,60	0,30	0,50	-0,90	-0,10	-0,41	-0,15	-0,60	-0,60
G2+Mc	0,90	-0,56	0,00	-0,60	-0,10	-0,05	-0,40	-0,05	0,40	0,30	0,30	-0,60	0,50	0,30	0,10	0,60	-0,30	0,70	0,41	-0,05	-0,30	-0,30
Sub-GOG1c	0,90	-0,67	-0,20	-0,90	0,10	-0,31	0,10	0,36	-0,10	-0,30	0,20	-0,90	0,90	0,80	0,10	0,90	-0,70	0,50	-0,21	0,36	-0,80	0,00
GOG1h	-0,60	0,87	-0,70	0,60	0,10	-0,05	0,10	-0,41	-0,10	-0,30	-0,80	0,60	-0,10	-0,20	0,60	-0,60	-0,20	-1,00	-0,46	-0,41	0,20	0,00
Sh	0,70	-0,67	0,40	-0,50	-0,30	0,21	-0,30	0,10	0,30	0,50	0,50	-0,50	0,20	0,10	-0,20	0,50	0,10	0,90	0,62	0,10	-0,10	-0,10
G2+Mh	-0,50	-0,21	0,70	0,10	-0,60	0,67	0,60	0,56	-0,60	0,20	0,20	0,10	-0,40	-0,20	-0,50	-0,10	0,70	0,30	0,15	0,56	0,20	0,80
Sub-GOG1h	0,40	0,10	-0,20	0,10	0,60	-0,56	-0,90	-0,67	0,90	0,20	0,20	0,10	-0,10	-0,20	0,10	-0,10	-0,20	0,00	0,31	-0,67	0,20	-1,00
AmbPLp7	-0,65	-0,13	0,65	0,39	0,13	0,00	0,39	0,40	-0,39	-0,13	0,13	0,13	-0,65	-0,13	-0,39	-0,13	0,65	0,13	-0,13	0,40	0,13	0,13

Продовження таблиці 7.2

AmbPn7	-0,14	0,71	-0,77	0,37	-0,26	0,32	-0,26	-0,70	0,31	0,26	-0,71	0,37	0,14	-0,20	0,66	-0,49	-0,37	-0,77	0,03	-0,58	0,20	-0,03
AmbPT7	-0,26	0,71	-0,60	0,54	0,14	-0,06	-0,49	-0,75	0,60	0,14	-0,43	0,49	-0,09	-0,31	0,43	-0,54	-0,26	-0,83	0,03	-0,70	0,31	-0,37
AmbCLp7	0,23	-0,22	-0,75	-0,20	0,06	0,01	0,20	0,15	-0,06	-0,20	-0,64	-0,55	0,61	0,61	0,81	0,35	-0,70	-0,06	-0,47	0,35	-0,61	-0,14
AmbCn7	-0,33	-0,06	-0,52	0,46	0,82	-0,59	-0,15	-0,03	0,46	-0,39	-0,39	-0,21	-0,03	0,33	0,58	0,03	-0,39	-0,39	-0,59	0,15	-0,33	-0,82
AmbCT7	-0,03	-0,15	-0,60	0,26	0,83	-0,64	-0,37	-0,12	0,66	-0,31	-0,26	-0,31	0,14	0,37	0,60	0,14	-0,54	-0,26	-0,46	0,06	-0,37	-0,94
KLp7	-0,49	0,32	0,83	0,43	-0,54	0,61	-0,09	-0,20	-0,14	0,60	0,31	0,66	-0,89	-0,77	-0,60	-0,60	1,00	0,14	0,64	-0,26	0,77	0,43
Kn7	-0,12	0,76	-0,67	0,35	-0,41	0,44	-0,29	-0,75	0,29	0,38	-0,64	0,46	0,09	-0,32	0,55	-0,55	-0,26	-0,72	0,18	-0,66	0,32	0,09
KT7	0,09	0,41	-0,14	-0,26	-0,54	0,29	0,43	-0,06	-0,54	-0,09	-0,20	0,26	0,37	-0,09	-0,14	-0,09	-0,14	-0,37	0,03	-0,23	0,09	0,77
RerLp7	0,13	0,54	0,39	-0,13	-0,65	0,40	-0,13	-0,40	-0,13	0,39	0,39	0,65	-0,13	-0,65	-0,65	-0,39	0,39	-0,13	0,66	-0,66	0,65	0,65
Rern7	0,13	0,54	0,39	-0,13	-0,65	0,40	-0,13	-0,40	-0,13	0,39	0,39	0,65	-0,13	-0,65	-0,65	-0,39	0,39	-0,13	0,66	-0,66	0,65	0,65
RerT7	0,13	0,54	0,39	-0,13	-0,65	0,40	-0,13	-0,40	-0,13	0,39	0,39	0,65	-0,13	-0,65	-0,65	-0,39	0,39	-0,13	0,66	-0,66	0,65	0,65
GrLp7	0,89	-0,21	0,09	-0,66	-0,26	0,06	-0,54	-0,20	0,37	0,37	0,60	-0,14	0,37	-0,09	-0,26	0,26	-0,14	0,54	0,58	-0,32	0,09	-0,03
Grn7	-0,62	0,00	-0,41	0,41	0,21	0,00	0,62	0,32	-0,41	-0,41	-0,83	-0,21	0,00	0,41	0,62	0,00	-0,21	-0,41	-0,74	0,53	-0,41	0,00
GrT7	-0,26	-0,47	0,37	0,26	0,31	-0,06	-0,09	0,29	0,14	0,09	0,14	-0,26	-0,49	0,09	0,03	0,09	0,37	0,49	-0,06	0,46	-0,09	-0,43
AmbPLp14	-0,65	-0,13	0,65	0,39	0,13	0,00	0,39	0,40	-0,39	-0,13	0,13	0,13	-0,65	-0,13	-0,39	-0,13	0,65	0,13	-0,13	0,40	0,13	0,13
AmbPn14	-0,14	-0,56	0,09	-0,09	0,03	0,12	0,54	0,64	-0,49	-0,20	-0,26	-0,54	0,03	0,49	0,26	0,37	0,03	0,43	-0,41	0,81	-0,49	0,09
AmbPT14	-0,14	0,21	-0,09	-0,03	-0,71	0,70	0,49	0,06	-0,60	0,20	-0,49	0,09	0,09	-0,03	0,20	-0,14	0,09	-0,09	0,03	0,12	0,03	0,71
AmbCLp14	-0,03	0,00	-0,88	-0,03	0,33	-0,31	0,39	0,15	-0,15	-0,58	-0,76	-0,39	0,64	0,64	0,76	0,27	-0,82	-0,52	-0,77	0,28	-0,64	-0,15
AmbCn14	-0,62	0,14	-0,26	0,53	-0,18	0,45	0,35	0,04	-0,26	0,09	-0,79	0,00	-0,26	0,09	0,62	-0,26	0,09	-0,26	-0,31	0,31	-0,09	0,09
AmbCT14	-0,38	0,15	-0,64	0,35	-0,09	0,29	0,32	-0,01	-0,17	-0,06	-0,93	-0,14	0,12	0,29	0,84	-0,12	-0,32	-0,41	-0,46	0,25	-0,29	0,00
KLp14	-0,66	0,50	-0,03	0,60	0,31	-0,26	0,09	-0,20	0,03	-0,26	-0,20	0,49	-0,37	-0,26	-0,09	-0,43	0,14	-0,71	-0,23	-0,26	0,26	-0,09
Kn14	-0,09	-0,47	0,31	-0,14	-0,26	0,35	0,49	0,55	-0,54	0,03	-0,09	-0,37	-0,09	0,26	0,03	0,26	0,26	0,54	-0,12	0,67	-0,26	0,31
KT14	-0,31	-0,15	0,71	-0,03	-0,49	0,46	0,60	0,46	-0,77	0,09	0,14	0,09	-0,37	-0,14	-0,49	-0,03	0,66	0,37	0,12	0,41	0,14	0,71
RerLp14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,00	0,65	0,66	-0,65	-0,39	-0,13	-0,65	0,65	0,65	0,13	0,65	-0,39	0,39	-0,40	0,66	-0,65	0,39
Rern14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,00	0,65	0,66	-0,65	-0,39	-0,13	-0,65	0,65	0,65	0,13	0,65	-0,39	0,39	-0,40	0,66	-0,65	0,39
RerT14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,00	0,65	0,66	-0,65	-0,39	-0,13	-0,65	0,65	0,65	0,13	0,65	-0,39	0,39	-0,40	0,66	-0,65	0,39
GrLp14	0,14	0,18	0,09	-0,37	-0,09	-0,23	0,43	0,17	-0,49	-0,43	0,20	0,14	0,37	0,03	-0,49	0,14	-0,14	-0,26	-0,12	-0,12	-0,03	0,54
Grn14	-0,06	-0,25	-0,49	0,06	0,00	0,20	0,22	0,19	-0,09	-0,03	-0,65	-0,46	0,22	0,46	0,77	0,19	-0,34	0,06	-0,39	0,47	-0,46	-0,15
GrT14	-0,71	0,47	0,60	0,49	-0,60	0,64	0,37	-0,06	-0,54	0,31	-0,09	0,66	-0,71	-0,60	-0,43	-0,60	0,83	-0,20	0,29	-0,12	0,60	0,71
ND7	0,83	0,02	-0,38	-0,67	-0,25	-0,24	-0,61	-0,43	0,49	0,13	0,25	-0,02	0,67	0,15	-0,40	-0,02	-0,50	0,00	0,07	-0,59	0,09	-0,11
ND14	0,36	0,43	-0,72	-0,24	-0,48	0,21	-0,18	-0,43	0,06	0,00	-0,60	0,18	0,66	0,18	0,12	-0,18	-0,60	-0,60	-0,18	-0,48	-0,06	0,30

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2.Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p<0,01$;

Nunc7 – кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7 добу після ІР

Nunc14 - кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14 добу після ІР

Nunh7 – кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7 добу після ІР

Nunh14 - кількість ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14 добу після ІР

RerLp14 – Перінг латентний період (сек) 14 доба;

Rern14 – Перінг кількість епізодів 14 доба;

RerT14 – Перінг тривалість епізодів (сек) 14 доба;

ND7 – неврологічний дефіцит за шкалою Stroke-index McGrow на 7 добу після ІР (бали)

ND14 - неврологічний дефіцит за шкалою Stroke-index McGrow на 14 добу після ІР (бали)

Див. табл. 7.1

3.Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p<0,001$

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,89, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу експерименту та кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні (r_s = від -0,88, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції центральних квадратів на 14-ту добу спостереження та з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба спостереження;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = -0,90 в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР та з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,82, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю та кількістю епізодів амбуляції через центральні

квадрати 7-ма доба спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyr7) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7/Pyr7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14/Pyr14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральними щільностями флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа як на 7-му добу, так і на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (MAc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,93$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження та з тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (MAc14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР та з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки

гіпокампа 14-та доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² CA1 зони гіпокампа на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі; сильний зворотній (r_s = -0,89, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу 7-ма доба спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-ма добу дослідження (SODc7) має - достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,84, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту та з тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження; сильний зворотній (r_s = -0,89, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,90 в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки

гіпокампа 14-та доба експерименту, з SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPC7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу спостереження, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,82, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба), з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPC14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$.) 7-ма доба); сильний зворотній ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати 7-ма доба експерименту;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,81$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,82$, $p < 0,05$ до $-0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту.

7.3 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з внутрішньовенною трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку в щурів встановлено вплив в/в трансплантації hWJ-MSCs в тварин із змодельованою ІР (табл. 7.3):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,76$, $p < 0,05$ до $0,88$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю, тривалістю епізодів і тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,76$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу після ІР, неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

Таблиця № 7.3

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК Вартонових драглів пуповини людини біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyrc7	Pyrc14	Lakc7/Pyrc7	Lakc14/Pyrc14	MAC7	MAC14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGPC7	KGPC14	NAD_FHC7	NAD_FHC14	NOSC7	NOSC14
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Nnnc7	0,67	-0,30	-0,10	-0,10	-0,50	-0,90	-0,10	0,10	-0,10	-0,60	-0,40	-0,87	-0,70	-0,50	0,80	-0,10	0,70	-0,60	-0,05	0,50	-0,20	0,56
Nunc7	-0,82	0,60	-0,20	-0,30	0,20	0,80	-0,30	0,00	0,30	0,30	0,20	0,87	0,90	0,30	-0,60	0,30	-0,60	0,30	0,21	-0,60	0,50	-0,67
Nnnc14	-0,10	0,20	-0,60	-0,10	0,00	0,60	-0,10	0,60	-0,10	-0,10	0,60	0,67	0,30	0,50	-0,20	-0,10	-0,80	-0,10	-0,31	0,00	0,30	0,05
Nunc14	-0,67	0,30	-0,10	-0,40	0,10	0,40	-0,90	0,50	0,90	-0,60	0,10	0,56	0,70	-0,60	-0,30	-0,10	0,20	-0,60	-0,15	-0,80	1,00	-0,72
NnnCA7	0,62	-1,00	0,60	0,90	0,60	0,00	0,50	0,40	-0,10	-0,10	0,60	-0,15	-0,70	-0,10	-0,20	-0,90	0,20	-0,10	-0,82	0,20	-0,30	0,36
NnnCA14	0,15	-0,60	0,20	0,70	0,70	0,70	0,30	0,70	0,00	0,00	1,00	0,62	-0,10	0,30	-0,60	-0,80	-0,50	0,00	-0,87	-0,10	0,10	0,05
Nnnh7	0,15	-0,80	0,60	0,90	0,90	0,60	0,40	0,50	0,10	0,10	0,90	0,46	-0,20	0,10	-0,70	-0,90	-0,20	0,10	-0,87	-0,20	0,00	-0,05
Nunh7	-0,05	-0,40	0,80	0,70	0,70	0,30	0,70	-0,50	-0,20	0,80	0,20	0,10	-0,10	0,30	-0,60	-0,20	-0,10	0,80	-0,05	-0,10	-0,50	-0,15
Nnnh14	0,15	-0,80	0,60	0,90	0,90	0,60	0,40	0,50	0,10	0,10	0,90	0,46	-0,20	0,10	-0,70	-0,90	-0,20	0,10	-0,87	-0,20	0,00	-0,05
Nunh14	-0,15	-0,60	0,80	0,50	0,70	0,20	-0,20	0,30	0,70	-0,30	0,30	0,15	0,00	-0,70	-0,50	-0,70	0,60	-0,30	-0,56	-0,60	0,40	-0,46
NeuN7	0,56	-0,70	0,50	0,40	0,10	-0,60	0,10	0,10	0,10	-0,40	-0,10	-0,67	-0,70	-0,60	0,30	-0,50	0,80	-0,40	-0,36	0,20	-0,20	0,31
GFAP7	-0,46	0,30	0,50	-0,10	0,10	-0,10	0,10	-0,90	0,10	0,60	-0,60	-0,15	0,30	-0,10	-0,20	0,50	0,30	0,60	0,67	-0,30	-0,20	-0,46
Iba7	-0,21	-0,30	0,90	0,50	0,60	0,10	0,40	-0,60	0,10	0,60	-0,10	-0,05	0,00	-0,10	-0,50	-0,10	0,30	0,60	0,10	-0,30	-0,30	-0,36
NeuN14	0,21	-0,30	0,50	0,60	0,40	0,10	0,90	-0,60	-0,60	0,90	0,10	-0,10	-0,30	0,60	-0,30	0,00	-0,30	0,90	0,10	0,30	-0,80	0,21
GFAP14	0,72	0,10	-0,70	-0,30	-0,80	-0,70	0,20	0,00	-0,70	-0,20	-0,30	-0,67	-0,60	0,30	0,90	0,30	-0,10	-0,20	0,21	0,90	-0,50	0,87
Iba14	-0,31	-0,30	0,50	0,10	0,40	0,10	-0,60	0,40	0,90	-0,60	0,10	0,15	0,20	-0,90	-0,30	-0,50	0,70	-0,60	-0,41	-0,70	0,70	-0,56
REGA_1	-0,46	0,90	-0,70	-0,70	-0,50	0,20	-0,20	-0,30	-0,20	0,30	-0,30	0,31	0,60	0,50	0,10	0,80	-0,60	0,30	0,67	0,00	0,10	-0,15
GOG1c	-0,10	0,70	-0,90	-0,60	-0,60	0,10	-0,10	0,00	-0,40	0,10	-0,10	0,21	0,30	0,60	0,30	0,60	-0,70	0,10	0,41	0,30	0,00	0,21
Sc	0,21	-0,80	0,60	0,60	0,60	0,10	-0,10	0,60	0,50	-0,50	0,50	0,05	-0,30	-0,60	-0,30	-0,90	0,50	-0,50	-0,82	-0,30	0,30	-0,10
G2+Mc	-0,10	-0,10	0,70	0,20	0,20	-0,30	0,30	-0,80	0,00	0,50	-0,50	-0,41	-0,10	-0,20	-0,10	0,20	0,50	0,50	0,41	-0,10	-0,40	-0,21
Sub-GOG1c	-0,41	0,50	0,10	-0,60	-0,40	-0,50	-0,50	-0,60	0,40	-0,10	-0,90	-0,41	0,30	-0,60	0,30	0,60	0,70	-0,10	0,72	-0,30	0,20	-0,41
GOG1h	-0,05	0,30	0,10	0,00	-0,10	-0,10	0,60	-0,90	-0,60	0,90	-0,40	-0,21	0,00	0,60	0,00	0,60	-0,30	0,90	0,67	0,30	-0,70	0,10
Sh	0,21	-0,80	0,60	0,60	0,60	0,10	-0,10	0,60	0,50	-0,50	0,50	0,05	-0,30	-0,60	-0,30	-0,90	0,50	-0,50	-0,82	-0,30	0,30	-0,10
G2+Mh	0,21	0,30	-0,90	-0,50	-0,60	-0,10	-0,40	0,60	-0,10	-0,60	0,10	0,05	0,00	0,10	0,50	0,10	-0,30	-0,60	-0,10	0,30	0,30	0,36
Sub-GOG1h	-0,31	-0,30	0,50	0,10	0,40	0,10	-0,60	0,40	0,90	-0,60	0,10	0,15	0,20	-0,90	-0,30	-0,50	0,70	-0,60	-0,41	-0,70	0,70	-0,56

Продовження таблиці 7.3

AmbPLp7	0,54	-0,13	0,22	0,45	0,13	-0,09	-0,13	0,67	0,13	-0,40	0,58	-0,04	-0,76	-0,27	0,13	-0,13	0,09	-0,13	-0,45	-0,22	-0,18	0,27
AmbPn7	0,47	-0,76	-0,04	-0,02	-0,05	-0,62	0,22	-0,11	-0,11	-0,38	-0,40	-0,61	-0,02	-0,22	0,05	-0,55	0,84	-0,49	-0,26	0,42	-0,25	0,25
AmbPT7	0,67	-0,14	-0,21	0,21	-0,50	0,04	0,93	-0,50	-1,00	0,46	-0,36	-0,59	0,11	0,46	0,61	0,21	-0,18	0,07	-0,36	0,82	-0,39	0,86
AmbCLp7	-0,21	-0,26	0,19	-0,15	0,11	-0,22	0,22	-0,78	-0,07	0,44	-0,56	-0,24	0,26	0,00	-0,19	-0,11	0,30	0,30	0,43	0,22	-0,33	-0,22
AmbCn7	0,88	-0,48	0,07	0,52	-0,19	-0,07	0,70	0,04	-0,67	-0,04	0,04	-0,62	-0,30	0,04	0,48	-0,11	0,19	-0,19	-0,75	0,52	-0,37	0,84
AmbCT7	0,74	-0,57	0,18	0,68	0,04	0,14	0,71	0,14	-0,61	0,00	0,21	-0,43	-0,25	0,07	0,29	-0,21	0,07	-0,14	-0,87	0,39	-0,32	0,72
KLp7	0,31	-0,07	0,39	0,86	0,29	0,71	0,64	0,07	-0,54	0,57	0,57	0,13	-0,32	0,32	0,07	0,14	-0,68	0,50	-0,58	0,04	-0,36	0,41
Kn7	0,49	-0,59	-0,11	-0,19	-0,19	-0,78	0,04	-0,07	0,00	-0,48	-0,44	-0,64	-0,11	-0,30	0,15	-0,44	0,89	-0,52	-0,09	0,37	-0,22	0,22
KT7	0,41	-0,43	-0,25	-0,39	-0,32	-0,86	-0,14	0,00	0,11	-0,64	-0,50	-0,61	-0,04	-0,36	0,21	-0,36	0,93	-0,64	0,00	0,32	-0,04	0,18
RerLp7	0,76	-0,22	-0,49	-0,22	-0,53	-0,80	0,18	-0,13	-0,36	-0,04	-0,40	-0,49	-0,45	0,36	0,36	-0,22	0,27	-0,22	0,20	0,67	-0,67	0,47
Rern7	0,76	-0,22	-0,49	-0,22	-0,53	-0,80	0,18	-0,13	-0,36	-0,04	-0,40	-0,49	-0,45	0,36	0,36	-0,22	0,27	-0,22	0,20	0,67	-0,67	0,47
RerT7	0,76	-0,22	-0,49	-0,22	-0,53	-0,80	0,18	-0,13	-0,36	-0,04	-0,40	-0,49	-0,45	0,36	0,36	-0,22	0,27	-0,22	0,20	0,67	-0,67	0,47
GrLp7	0,70	-0,32	0,32	0,75	0,21	0,07	0,36	0,32	-0,29	0,14	0,54	-0,11	-0,82	0,11	0,11	-0,18	-0,18	0,21	-0,49	0,07	-0,64	0,45
Grn7	0,05	-0,27	0,33	0,00	-0,05	-0,11	0,51	-0,82	-0,35	0,31	-0,60	-0,62	0,38	-0,29	0,22	0,13	0,47	0,16	-0,01	0,33	-0,11	0,19
GrT7	-0,32	-0,14	0,79	0,43	0,64	0,29	0,11	-0,43	0,18	0,57	0,14	0,13	-0,18	-0,25	-0,39	0,00	-0,04	0,71	0,20	-0,36	-0,36	-0,40
AmbPLp14	0,19	-0,89	0,19	0,63	0,48	0,30	0,56	0,15	-0,30	0,04	0,22	-0,02	0,11	0,22	-0,37	-0,67	0,07	-0,19	-0,74	0,22	-0,22	0,15
AmbPn14	-0,20	0,64	-0,39	-0,86	-0,57	-0,57	-0,50	-0,36	0,25	-0,07	-0,57	-0,13	0,11	-0,11	0,29	0,43	0,18	0,00	0,87	0,04	0,14	-0,20
AmbPT14	-0,54	0,79	0,00	-0,54	-0,18	0,04	-0,71	0,14	0,57	-0,36	0,00	0,22	0,21	-0,54	0,14	0,57	0,04	-0,04	0,40	-0,57	0,75	-0,38
AmbCLp14	-0,15	0,91	-0,08	-0,26	-0,26	0,06	-0,49	0,16	0,26	0,10	0,24	0,33	-0,35	-0,02	0,24	0,63	-0,49	0,35	0,51	-0,37	0,12	-0,13
AmbCn14	0,36	-0,06	-0,24	0,00	-0,42	-0,06	0,78	-0,78	-0,84	0,72	-0,54	-0,42	0,18	0,60	0,36	0,18	-0,24	0,30	0,12	0,78	-0,54	0,51
AmbCT14	0,23	-0,14	-0,43	0,11	-0,25	0,18	0,68	-0,36	-0,75	0,61	-0,21	-0,02	0,21	0,89	0,07	-0,07	-0,54	0,14	-0,05	0,68	-0,43	0,38
KLp14	0,11	-0,07	-0,54	0,00	-0,21	0,14	0,46	-0,21	-0,57	0,54	-0,14	0,18	0,18	0,96	-0,07	-0,14	-0,61	0,11	0,09	0,57	-0,39	0,20
Kn14	-0,76	0,61	-0,02	-0,64	0,00	-0,11	-0,73	-0,17	0,66	-0,06	-0,20	0,35	0,26	-0,29	-0,22	0,31	0,04	0,17	0,81	-0,50	0,42	-0,71
KT14	-0,63	0,71	0,43	-0,18	0,25	0,18	-0,64	-0,07	0,64	0,18	0,21	0,43	-0,18	-0,43	-0,18	0,50	-0,21	0,57	0,65	-0,75	0,21	-0,63
GrLp14	-0,34	0,57	0,32	-0,43	-0,07	-0,29	-0,57	-0,29	0,54	-0,07	-0,21	-0,09	-0,11	-0,68	0,14	0,50	0,32	0,29	0,65	-0,46	0,21	-0,38
Grn14	-0,33	0,82	-0,21	-0,19	-0,22	0,43	-0,22	0,11	0,02	0,22	0,22	0,45	0,09	0,24	0,15	0,60	-0,73	0,28	0,27	-0,24	0,34	-0,08
GrT14	0,20	-0,29	0,07	0,71	0,43	0,54	0,21	0,64	-0,14	0,11	0,79	0,49	-0,39	0,46	-0,32	-0,36	-0,61	0,07	-0,58	-0,11	-0,25	0,11
ND7	-0,90	0,32	0,48	0,16	0,68	0,70	-0,46	0,20	0,62	0,16	0,52	0,78	0,18	-0,22	-0,62	0,12	-0,42	0,42	0,17	-0,84	0,44	-0,78
ND14	-0,66	-0,27	0,08	0,12	0,46	0,58	0,15	-0,12	0,04	0,23	0,04	0,43	0,69	0,23	-0,58	-0,27	-0,23	0,04	-0,14	-0,12	0,31	-0,43

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,79, $p < 0,05$ до 0,91, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР, з кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба; сильні зворотні (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,79, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильні зворотні (r_s = -0,90 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба дослідження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,86, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 7-му добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР; сильний зворотній (r_s = - 0,86, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу дослідження;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,90 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lacs14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,78, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду, кількістю та тривалістю епізодів рерінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyrc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,78, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyrc14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,78, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу після ІР, із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lacs7/Pyrc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,90 у всіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, із інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у гіпокампі; сильний зворотній (r_s = -0,84, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14/Pyrc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (MAc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,79, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу, кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (MAc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,76, $p < 0,05$ до -0,82, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати та грумінгу на 7-му добу експерименту;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,89, $p < 0,01$ до 0,96, $p < 0,001$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати та тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту, з SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у гіпокампі;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODc14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 7-мц добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР, із фазами S клітинного циклу в соматосенсорній корі та гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,84$, $p < 0,05$ до $0,93$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу спостереження;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК $= 2c$) 7-ма доба експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,87$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу та амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,87$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,78$, $p < 0,05$ до

0,90, $p < 0,05$) зв'язки кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,84$, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,84, $p < 0,05$ до 0,86, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати та кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,78$, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР.

7.4 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією з внутрішньовенною трансплантацією ембріональних фібробластів щура

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку в щурів встановлено, що ЕФЩ при їх в/в трансплантації мали загалом лікувальний вплив у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.4):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

Таблиця № 7.4

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі корекції з використанням в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура, біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyrc7	Pyrc14	Lakc7/ Pyrc7	Lakc14/ Pyrc14	MAC7	MAC14	SDGc7	SDGc1 4	SODc7	SODc1 4	KGpc7	KGpc1 4	NADF Hc7	NADF Hc14	NOSC7	NOSC1 4
	r	r	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Nnnc7	-0,10	0,67	0,20	-0,30	-0,10	-0,50	-0,80	0,60	0,90	-0,70	-0,50	0,10	0,21	0,10	0,60	-0,50	0,30	-0,90	0,40	0,00	0,97	-0,90
Nunc7	0,15	-0,63	-0,31	-0,05	-0,21	0,82	0,46	-0,36	-0,72	0,62	0,46	0,21	-0,50	-0,10	-0,56	0,41	0,10	0,72	-0,67	-0,21	-0,95	0,87
Nnnc14	0,50	0,15	0,80	-0,70	-0,90	-0,10	0,00	0,60	0,10	-0,70	-0,90	0,90	0,10	-0,90	-0,60	0,70	-0,30	-0,10	-0,60	-0,60	0,05	-0,50
Nunc14	0,20	0,15	0,50	0,50	0,30	-0,70	0,60	-0,30	-0,20	-0,10	-0,30	-0,30	0,56	-0,30	-0,30	0,40	-0,90	0,20	0,30	0,30	0,05	-0,20
NnnCA7	-0,20	-0,15	-0,50	-0,50	-0,30	0,70	-0,60	0,30	0,20	0,10	0,30	0,30	-0,56	0,30	0,30	-0,40	0,90	-0,20	-0,30	-0,30	-0,05	0,20
NnnCA14	-0,26	-0,29	0,37	-0,66	-0,83	-0,09	-0,20	0,84	0,03	-0,60	-0,55	0,54	0,09	-0,60	0,09	0,31	0,14	-0,09	-0,41	-0,94	0,17	-0,43
Nnnh7	-0,60	-0,82	0,30	-0,70	-0,50	0,10	0,20	0,60	-0,50	-0,30	-0,10	0,50	0,36	-0,40	0,00	0,30	0,00	0,50	-0,10	-0,90	-0,31	0,10
Nunh7	-0,58	-0,65	0,53	-0,79	-0,58	-0,16	0,11	0,79	-0,32	-0,58	-0,37	0,58	0,54	-0,53	0,05	0,32	-0,11	0,32	0,00	-0,95	-0,05	-0,21
Nnnh14	-0,66	-0,06	-0,60	-0,37	0,37	0,43	0,54	-0,03	-0,71	0,49	0,32	0,26	0,44	0,14	-0,31	-0,20	-0,26	0,54	0,29	-0,09	-0,75	0,66
Nunh14	0,44	0,85	-0,03	-0,26	0,09	-0,09	-0,62	0,37	0,74	-0,38	-0,49	0,26	-0,09	0,03	0,03	-0,35	0,29	-0,85	0,15	0,26	0,40	-0,47
NeuN7	0,60	0,05	-0,30	-0,30	-0,50	0,90	-0,20	-0,10	0,00	0,30	0,10	0,50	-0,87	-0,10	-0,50	0,20	0,50	0,00	-0,90	-0,10	-0,46	0,40
GFAP7	-0,60	-0,97	0,00	0,00	0,10	0,10	0,70	-0,10	-0,90	0,30	0,40	-0,10	0,36	-0,10	-0,10	0,30	-0,30	0,90	0,10	-0,40	-0,67	0,60
Iba7	0,30	0,67	0,60	0,10	0,00	-0,80	-0,10	0,20	0,50	-0,60	-0,70	0,00	0,46	-0,30	0,00	0,10	-0,50	-0,50	0,30	0,20	0,67	-0,80
NeuN14	-0,10	-0,87	0,20	-0,30	-0,40	0,40	0,70	0,00	-0,90	0,20	0,10	0,40	0,05	-0,50	-0,60	0,70	-0,30	0,90	-0,50	-0,60	-0,87	0,60
GFAP14	0,20	0,46	-0,40	-0,40	-0,30	0,50	-0,90	0,30	0,70	-0,10	0,00	0,30	-0,67	0,30	0,30	-0,50	0,90	-0,70	-0,30	0,00	0,36	-0,20
Iba14	-0,70	-0,41	0,50	0,00	0,20	-0,80	0,40	0,30	-0,30	-0,40	-0,20	-0,20	0,97	-0,20	0,30	0,10	-0,60	0,30	0,70	-0,30	0,21	-0,30
GOG1c	-0,10	0,21	-0,70	-0,20	0,00	0,60	-0,80	0,10	0,50	0,20	0,40	0,00	-0,67	0,60	0,50	-0,70	1,00	-0,50	-0,10	0,10	0,21	0,10
Sc	-0,60	-0,10	-0,30	0,70	0,90	-0,50	0,20	-0,40	-0,10	0,30	0,50	-0,90	0,46	0,60	0,60	-0,50	-0,20	0,10	0,90	0,50	0,21	0,10
G2+Mc	0,10	-0,21	0,70	0,20	0,00	-0,60	0,80	-0,10	-0,50	-0,20	-0,40	0,00	0,67	-0,60	-0,50	0,70	-1,00	0,50	0,10	-0,10	-0,21	-0,10
Sub-G0G1c	-0,30	0,21	0,60	0,10	0,20	-1,00	0,10	0,30	0,20	-0,60	-0,50	-0,20	0,87	-0,20	0,30	0,00	-0,60	-0,20	0,70	0,00	0,62	-0,70
G0G1h	-0,80	-0,82	0,10	0,10	0,30	-0,30	0,60	0,00	-0,70	0,10	0,30	-0,30	0,67	0,00	0,20	0,10	-0,40	0,70	0,50	-0,30	-0,31	0,30
Sh	0,90	0,72	0,30	-0,20	-0,50	0,10	-0,30	0,10	0,50	-0,30	-0,60	0,50	-0,41	-0,40	-0,50	0,30	0,00	-0,50	-0,60	0,10	0,21	-0,40
G2+Mh	0,60	0,97	0,00	0,00	-0,10	-0,10	-0,70	0,10	0,90	-0,30	-0,40	0,10	-0,36	0,10	0,10	-0,30	0,30	-0,90	-0,10	0,40	0,67	-0,60
Sub-G0G1h	0,40	0,15	-0,80	0,20	0,10	0,90	-0,30	-0,50	0,10	0,70	0,60	-0,10	-0,97	0,50	-0,10	-0,30	0,70	-0,10	-0,50	0,40	-0,36	0,60
AmbPLp7	0,76	0,28	0,21	0,70	0,21	-0,21	-0,33	-0,52	0,58	0,03	0,09	-0,52	-0,47	0,27	0,15	-0,03	0,15	-0,39	-0,03	0,70	0,46	-0,21
AmbPn7	0,34	0,19	0,34	0,14	0,30	-0,03	0,78	-0,31	-0,54	0,07	-0,17	0,10	0,42	-0,34	-0,68	0,51	-0,85	0,54	0,02	0,37	-0,46	0,30
AmbPT7	0,26	-0,32	0,60	0,26	-0,09	-0,14	0,77	-0,29	-0,60	-0,03	-0,12	-0,03	0,26	-0,49	-0,49	0,77	-0,77	0,71	-0,26	0,03	-0,32	0,20
AmbCLp7	-0,76	0,03	-0,52	-0,58	0,27	0,27	0,39	0,28	-0,58	0,21	0,09	0,39	0,56	0,03	-0,21	-0,27	-0,21	0,33	0,37	-0,27	-0,59	0,39

Продовження таблиці 7.4

AmbCn7	0,52	-0,23	0,19	0,93	0,12	-0,19	-0,19	-0,75	0,34	0,25	0,44	-0,77	-0,57	0,37	0,31	0,06	0,19	-0,06	-0,13	0,56	0,39	-0,03
AmbCT7	0,26	-0,38	0,26	0,94	0,26	-0,37	0,09	-0,75	0,09	0,20	0,46	-0,83	-0,26	0,31	0,31	0,09	-0,09	0,14	0,09	0,49	0,32	-0,03
KLp7	-0,77	0,12	-0,37	-0,71	0,14	0,09	0,20	0,55	-0,37	-0,09	-0,14	0,49	0,62	-0,09	-0,09	-0,31	-0,14	0,09	0,41	-0,43	-0,35	0,09
Kn7	-0,12	0,12	0,64	-0,49	-0,12	-0,38	0,67	0,53	-0,52	-0,61	-0,74	0,55	0,85	-0,81	-0,52	0,55	-0,90	0,35	0,09	-0,38	-0,24	-0,23
KT7	-0,37	-0,03	0,60	-0,14	0,14	-0,77	0,49	0,38	-0,31	-0,66	-0,49	0,09	0,88	-0,49	-0,03	0,20	-0,77	0,14	0,49	-0,26	0,14	-0,49
RerLp7	0,65	-0,13	-0,13	0,39	-0,13	0,65	0,13	-0,66	-0,13	0,65	0,40	-0,13	-0,67	0,13	-0,39	0,39	0,13	0,39	-0,66	0,39	-0,40	0,65
Rern7	0,65	-0,13	-0,13	0,39	-0,13	0,65	0,13	-0,66	-0,13	0,65	0,40	-0,13	-0,67	0,13	-0,39	0,39	0,13	0,39	-0,66	0,39	-0,40	0,65
RerT7	0,65	-0,13	-0,13	0,39	-0,13	0,65	0,13	-0,66	-0,13	0,65	0,40	-0,13	-0,67	0,13	-0,39	0,39	0,13	0,39	-0,66	0,39	-0,40	0,65
GrLp7	0,77	0,55	-0,26	0,43	0,43	0,37	-0,09	-0,64	0,26	0,49	0,23	-0,20	-0,44	0,37	-0,31	-0,09	0,09	-0,14	-0,09	0,89	-0,14	0,37
Grn7	-0,65	0,18	-0,44	-0,79	0,03	0,26	0,09	0,58	-0,29	-0,03	-0,16	0,59	0,45	-0,09	-0,15	-0,29	0,00	0,03	0,24	-0,44	-0,39	0,15
GrT7	-0,49	-0,17	-0,09	0,03	-0,09	-0,49	-0,71	0,35	0,60	-0,37	0,06	-0,31	-0,09	0,31	0,89	-0,60	0,60	-0,66	0,38	-0,31	0,75	-0,66
AmbPLp14	0,37	0,41	0,37	0,34	0,17	-0,68	-0,54	0,07	0,78	-0,54	-0,31	-0,34	-0,05	0,10	0,44	-0,27	0,14	-0,78	0,34	0,34	0,82	-0,78
AmbPn14	-0,09	-0,29	-0,66	0,20	0,20	0,77	0,31	-0,64	-0,49	0,94	0,75	-0,14	-0,35	0,43	-0,26	-0,03	0,14	0,60	-0,23	0,26	-0,70	0,94
AmbPT14	0,60	0,49	-0,49	-0,20	-0,03	0,89	-0,14	-0,20	0,09	0,54	0,09	0,37	-0,53	0,14	-0,54	0,03	0,31	-0,03	-0,49	0,37	-0,49	0,60
AmbCLp14	0,58	0,46	-0,33	0,21	0,46	0,58	0,33	-0,62	-0,21	0,64	0,25	0,03	-0,19	0,21	-0,64	0,09	-0,21	0,27	-0,12	0,76	-0,59	0,70
AmbCn14	0,88	0,58	-0,09	-0,09	-0,09	0,62	-0,09	-0,18	0,18	0,26	-0,18	0,35	-0,45	-0,09	-0,62	0,26	0,09	-0,09	-0,54	0,44	-0,31	0,35
AmbCT14	0,81	0,62	-0,17	-0,12	0,03	0,67	0,03	-0,22	0,06	0,35	-0,13	0,38	-0,36	-0,06	-0,70	0,23	0,00	0,00	-0,46	0,49	-0,44	0,46
KLp14	0,43	0,64	0,54	-0,26	-0,09	-0,49	-0,26	0,52	0,49	-0,77	-0,81	0,31	0,26	-0,43	-0,09	0,09	-0,20	-0,60	0,12	0,03	0,46	-0,71
Kn14	-0,09	-0,29	-0,66	0,20	0,20	0,77	0,31	-0,64	-0,49	0,94	0,75	-0,14	-0,35	0,43	-0,26	-0,03	0,14	0,60	-0,23	0,26	-0,70	0,94
KT14	-0,14	-0,58	-0,43	0,31	0,03	0,60	0,37	-0,64	-0,54	0,83	0,75	-0,26	-0,35	0,31	-0,14	0,14	0,09	0,71	-0,32	0,09	-0,58	0,83
RerLp14	0,17	-0,38	-0,54	0,44	-0,03	0,68	-0,14	-0,69	-0,03	0,85	0,79	-0,37	-0,78	0,54	0,07	-0,07	0,54	0,27	-0,43	0,27	-0,27	0,68
Rern14	0,17	-0,38	-0,54	0,44	-0,03	0,68	-0,14	-0,69	-0,03	0,85	0,79	-0,37	-0,78	0,54	0,07	-0,07	0,54	0,27	-0,43	0,27	-0,27	0,68
RerT14	0,17	-0,38	-0,54	0,44	-0,03	0,68	-0,14	-0,69	-0,03	0,85	0,79	-0,37	-0,78	0,54	0,07	-0,07	0,54	0,27	-0,43	0,27	-0,27	0,68
GrLp14	-0,03	0,41	0,09	-0,09	0,03	-0,54	-0,77	0,46	0,83	-0,60	-0,35	-0,09	0,00	0,14	0,60	-0,54	0,43	-0,94	0,41	-0,03	0,81	-0,83
Grn14	0,09	-0,55	-0,15	0,76	0,21	0,21	0,33	-0,89	-0,33	0,70	0,77	-0,64	-0,38	0,39	0,03	0,15	-0,03	0,58	-0,15	0,39	-0,25	0,58
GrT14	-0,31	-0,35	-0,03	0,26	-0,20	-0,43	-0,77	0,14	0,66	-0,26	0,20	-0,49	-0,35	0,37	0,94	-0,49	0,71	-0,60	0,17	-0,26	0,81	-0,60
ND7	-0,45	-0,39	0,21	-0,15	-0,51	-0,26	-0,59	0,49	0,34	-0,36	-0,14	-0,02	-0,13	-0,21	0,49	-0,15	0,59	-0,21	-0,20	-0,76	0,43	-0,42
ND14	-0,64	-0,54	0,36	-0,18	-0,42	-0,20	-0,36	0,65	0,20	-0,42	-0,33	0,02	0,07	-0,48	0,14	0,00	0,36	0,16	-0,31	-0,90	0,22	-0,26

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,85, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження; сильний зворотній (r_s = - 0,97, $p < 0,01$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,93, $p < 0,01$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с) 7-ма доба); сильні зворотні (r_s = від -0,83, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР, із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу експерименту;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у гіпокампі;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyr7) має – достовірний сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$)

зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyrc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$) зв'язок з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,89$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lakc7/Pyrc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lakc14/Pyrc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю та кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю, тривалістю латентного періоду та епізодів рерінгу на 14-ту добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати 14-та доба після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (MAc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (MAc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із

кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні (r_s = від -0,83, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження, з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,85, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,97, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,81, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,89, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му та 14-ту добу експерименту;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,90 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 7-му добу після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту; сильні зворотні (r_s = від -0,85, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів

кламбінгу на 7-му добу дослідження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,85$, $p < 0,05$ до $-0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу дослідження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу спостереження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР, із тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба); сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,89$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,76$, $p < 0,05$ до $-0,95$, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му та 14-ту добу після ІР, із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу дослідження, з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу спостереження;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю латентного періоду та епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,95$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР.

7.5 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин із жирової тканини людини

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку в щурів встановлено наступний вплив в/в трансплантації hADMSCs у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.5):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,83, $p < 0,05$ до -0,94, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, із кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту;

Таблиця № 7.5

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК із жирової тканини людини біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyrc7	Pyrc14	Lakc7/ Pyrc7	Lakc14/ Pyrc14	MAC7	MAC14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGpc7	KGpc14	NADFHc 7	NADFHc 14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R
Nnnc7	0,46	-0,67	0,21	0,90	-0,60	-0,87	-0,30	0,70	-0,10	-0,70	0,10	0,90	-0,90	-0,20	-0,90	-0,30	0,10	0,46	0,30	-0,87	0,10	-0,41
Nunc7	0,10	-0,10	-0,15	-0,20	0,30	-0,36	-0,10	-0,40	0,30	0,40	-0,80	-0,20	0,20	-0,50	0,20	0,40	-0,30	0,10	-0,60	-0,21	0,67	0,15
Nnnc14	0,67	0,36	0,82	0,60	0,40	0,15	0,70	-0,30	-0,90	0,30	-0,10	0,60	-0,60	0,70	-0,60	-0,30	0,60	0,67	0,80	0,05	-0,67	-0,67
Nunc14	-0,29	-0,29	-0,11	-0,21	-0,62	0,29	-0,05	0,46	0,05	-0,46	0,97	-0,21	0,21	-0,15	0,21	-0,56	-0,41	-0,29	0,31	0,08	-0,03	-0,03
NnnCA7	-0,36	-0,56	-0,41	-0,50	-0,60	-0,05	-0,30	0,30	0,50	-0,30	0,50	-0,50	0,50	-0,80	0,50	-0,30	-0,90	-0,36	-0,30	-0,15	0,72	0,21
NnnCA14	0,36	0,31	0,36	-0,30	0,70	0,21	0,60	-0,90	-0,30	0,90	-0,70	-0,30	0,30	-0,10	0,30	0,10	-0,20	0,36	-0,10	0,21	0,31	-0,21
Nnnh7	0,41	-0,46	0,10	0,10	0,00	-0,62	0,00	-0,20	0,10	0,20	-0,60	0,10	-0,10	-0,70	-0,10	0,00	-0,50	0,41	-0,30	-0,56	0,82	-0,21
Nunh7	0,41	-0,46	0,10	0,10	0,00	-0,62	0,00	-0,20	0,10	0,20	-0,60	0,10	-0,10	-0,70	-0,10	0,00	-0,50	0,41	-0,30	-0,56	0,82	-0,21
Nnnh14	-0,68	0,13	-0,55	-0,10	-0,36	0,24	-0,56	0,62	0,41	-0,62	0,62	-0,10	0,10	0,36	0,10	0,21	0,36	-0,68	-0,10	0,29	-0,53	0,53
Nunh14	-0,36	-0,21	-0,15	-0,40	-0,50	0,41	0,00	0,30	0,10	-0,30	0,90	-0,40	0,40	-0,20	0,40	-0,50	-0,50	-0,36	0,20	0,21	0,05	0,05
NeuN7	-0,21	-0,56	-0,15	-0,30	-0,70	0,05	-0,10	0,40	0,20	-0,40	0,80	-0,30	0,30	-0,60	0,30	-0,60	-0,80	-0,21	0,10	-0,15	0,46	-0,05
GFAP7	0,72	-0,10	0,87	0,60	-0,10	0,05	0,70	0,00	-0,90	0,00	0,40	0,60	-0,60	0,30	-0,60	-0,80	0,10	0,72	1,00	-0,21	-0,36	-0,87
Iba7	0,36	-0,82	0,31	0,30	-0,80	-0,36	0,10	0,50	-0,20	-0,50	0,70	0,30	-0,30	-0,60	-0,30	-0,90	-0,70	0,36	0,50	-0,62	0,46	-0,56
NeuN14	0,10	-0,05	-0,21	0,30	0,20	-0,62	-0,40	0,00	0,30	0,00	-0,80	0,30	-0,30	-0,10	-0,30	0,60	0,30	0,10	-0,50	-0,36	0,21	0,21
GFAP14	0,36	0,72	0,56	0,30	0,70	0,41	0,60	-0,50	-0,70	0,50	-0,30	0,30	-0,30	0,90	-0,30	0,10	0,80	0,36	0,50	0,41	-0,82	-0,31
Iba14	0,67	0,31	0,87	0,10	0,50	0,41	1,00	-0,70	-0,90	0,70	-0,10	0,10	-0,10	0,30	-0,10	-0,50	0,00	0,67	0,70	0,21	-0,21	-0,72
G0G1c	-0,87	0,46	-0,87	-0,70	0,30	0,31	-0,60	-0,10	0,80	0,10	-0,30	-0,70	0,70	0,10	0,70	0,90	0,20	-0,87	-0,90	0,56	-0,05	0,97
Sc	0,72	-0,41	0,56	1,00	-0,30	-0,67	0,10	0,40	-0,50	-0,40	0,00	1,00	-1,00	0,10	-1,00	-0,40	0,30	0,72	0,60	-0,72	-0,15	-0,67
G2+Mc	-0,10	0,05	0,21	-0,30	-0,20	0,62	0,40	0,00	-0,30	0,00	0,80	-0,30	0,30	0,10	0,30	-0,60	-0,30	-0,10	0,50	0,36	-0,21	-0,21
Sub-G0G1c	0,46	-0,87	0,10	0,60	-0,60	-0,97	-0,30	0,50	0,10	-0,50	-0,10	0,60	-0,60	-0,70	-0,60	-0,30	-0,40	0,46	0,00	-0,97	0,67	-0,36
G0G1h	0,15	0,21	0,36	0,50	-0,10	0,21	0,20	0,30	-0,50	-0,30	0,50	0,50	-0,50	0,70	-0,50	-0,30	0,60	0,15	0,70	0,10	-0,82	-0,31
Sh	0,15	-0,56	-0,10	-0,20	-0,20	-0,46	-0,10	-0,10	0,30	0,10	-0,30	-0,20	0,20	-0,90	0,20	-0,10	-0,80	0,15	-0,40	-0,46	0,97	-0,05
G2+Mh	-0,72	0,10	-0,87	-0,60	0,10	-0,05	-0,70	0,00	0,90	0,00	-0,40	-0,60	0,60	-0,30	0,60	0,80	-0,10	-0,72	-1,00	0,21	0,36	0,87
Sub-G0G1h	0,97	-0,36	0,82	0,80	0,00	-0,56	0,50	-0,10	-0,70	0,10	-0,30	0,80	-0,80	-0,10	-0,80	-0,50	0,00	0,97	0,60	-0,67	0,15	-0,87

Продовження таблиці 7.5

AmbPLp7	0,38	-0,39	0,79	0,85	-0,17	-0,27	0,30	0,17	-0,37	-0,17	0,17	0,44	-0,68	0,14	-0,68	-0,68	0,37	0,79	0,44	-0,39	-0,41	-0,84
AmbPn7	0,35	-0,31	0,03	0,61	-0,06	-0,79	-0,09	0,03	0,03	-0,17	-0,61	0,46	-0,46	-0,23	-0,46	0,12	0,06	0,35	-0,12	-0,69	0,28	-0,18
AmbPT7	-0,64	-0,61	-0,17	0,49	-0,26	-0,14	-0,71	0,89	0,60	-0,77	0,37	-0,26	-0,03	-0,09	-0,03	-0,49	0,26	0,23	-0,37	-0,14	-0,32	0,00
AmbCLp7	-0,77	0,02	-0,82	-0,03	0,27	0,05	-0,78	0,37	0,78	-0,37	-0,37	-0,44	0,44	0,17	0,44	0,44	0,34	-0,36	-0,78	0,26	-0,17	0,78
AmbCn7	0,00	-0,67	0,31	0,97	-0,18	-0,58	-0,26	0,53	0,18	-0,53	-0,09	0,26	-0,53	-0,09	-0,53	-0,53	0,35	0,72	-0,09	-0,58	-0,22	-0,50
AmbCT7	-0,07	-0,74	0,18	0,93	-0,26	-0,66	-0,41	0,64	0,29	-0,64	-0,06	0,23	-0,49	-0,20	-0,49	-0,49	0,26	0,63	-0,17	-0,65	-0,12	-0,40
KLp7	0,41	0,23	0,46	-0,49	-0,26	0,38	0,60	-0,31	-0,60	0,37	0,66	0,09	-0,03	-0,09	-0,03	-0,26	-0,43	-0,12	0,66	0,17	0,12	-0,35
Kn7	-0,03	-0,57	-0,03	0,81	-0,06	-0,74	-0,41	0,41	0,35	-0,46	-0,46	0,23	-0,38	-0,20	-0,38	-0,14	0,23	0,50	-0,35	-0,63	0,06	-0,18
KT7	0,00	-0,49	0,00	0,77	0,09	-0,67	-0,31	0,26	0,31	-0,31	-0,60	0,20	-0,31	-0,14	-0,31	-0,09	0,26	0,52	-0,37	-0,55	0,06	-0,18
RerLp7	0,13	-0,53	0,40	0,65	-0,65	-0,40	-0,13	0,65	-0,13	-0,65	0,65	0,39	-0,65	-0,13	-0,65	-0,65	0,13	0,40	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
Rern7	0,13	-0,53	0,40	0,65	-0,65	-0,40	-0,13	0,65	-0,13	-0,65	0,65	0,39	-0,65	-0,13	-0,65	-0,65	0,13	0,40	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
RerT7	0,13	-0,53	0,40	0,65	-0,65	-0,40	-0,13	0,65	-0,13	-0,65	0,65	0,39	-0,65	-0,13	-0,65	-0,65	0,13	0,40	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
GrLp7	-0,55	-0,81	-0,17	0,54	-0,37	-0,41	-0,77	0,94	0,66	-0,83	0,31	-0,20	-0,09	-0,37	-0,09	-0,54	0,03	0,32	-0,43	-0,41	-0,03	-0,09
Grn7	-0,94	-0,13	-0,51	-0,23	0,58	0,46	-0,58	0,20	0,84	0,00	-0,29	-0,90	0,84	0,06	0,84	0,03	0,12	-0,06	-0,90	0,57	-0,09	0,49
GrT7	-0,46	-0,12	0,23	-0,26	0,77	0,67	0,14	-0,31	0,31	0,60	-0,26	-0,83	0,77	0,03	0,77	-0,37	-0,09	0,41	-0,49	0,64	0,00	-0,18
AmbPLp14	-0,49	0,31	-0,92	-0,21	0,09	-0,03	-0,64	0,21	0,52	-0,33	-0,33	-0,15	0,27	0,21	0,27	0,76	0,27	-0,68	-0,52	0,18	-0,09	0,94
AmbPn14	-0,26	0,26	-0,17	-0,85	0,51	0,60	0,17	-0,51	0,17	0,68	-0,17	-0,68	0,85	-0,17	0,85	0,17	-0,51	-0,26	-0,34	0,60	0,43	0,26
AmbPT14	-0,20	-0,52	0,43	-0,03	0,43	0,20	0,14	-0,14	0,26	0,43	-0,14	-0,60	0,49	-0,43	0,49	-0,66	-0,43	0,67	-0,37	0,12	0,38	-0,53
AmbCn14	-0,20	0,40	-0,89	-0,29	-0,10	-0,20	-0,49	0,10	0,29	-0,29	-0,29	0,10	0,10	0,10	0,10	0,88	0,10	-0,79	-0,29	0,00	0,10	0,90
AmbCT14	-0,49	0,31	-0,92	-0,21	0,09	-0,03	-0,64	0,21	0,52	-0,33	-0,33	-0,15	0,27	0,21	0,27	0,76	0,27	-0,68	-0,52	0,18	-0,09	0,94
KLp14	0,43	0,51	-0,03	-0,78	-0,27	0,22	0,44	-0,44	-0,51	0,37	0,37	0,17	0,07	-0,14	0,07	0,34	-0,54	-0,60	0,51	0,14	0,38	0,16
Kn14	0,19	0,31	0,03	-0,85	-0,14	0,39	0,37	-0,37	-0,30	0,44	0,44	-0,17	0,34	-0,27	0,34	0,07	-0,68	-0,43	0,30	0,27	0,45	0,05
KT14	0,19	0,31	0,03	-0,85	-0,14	0,39	0,37	-0,37	-0,30	0,44	0,44	-0,17	0,34	-0,27	0,34	0,07	-0,68	-0,43	0,30	0,27	0,45	0,05
GrLp14	0,59	0,18	0,22	-0,21	-0,76	-0,15	0,33	0,03	-0,64	-0,15	0,76	0,58	-0,52	-0,15	-0,52	-0,03	-0,33	-0,34	0,82	-0,31	0,12	-0,19
Grn14	0,20	-0,23	0,38	-0,19	-0,62	0,05	0,19	0,25	-0,31	-0,15	0,93	0,09	-0,19	-0,37	-0,19	-0,56	-0,49	0,02	0,52	-0,17	0,17	-0,43
GrT14	0,46	-0,09	0,34	0,03	-0,82	-0,22	0,21	0,27	-0,52	-0,33	0,88	0,52	-0,58	-0,21	-0,58	-0,33	-0,27	-0,09	0,76	-0,40	0,03	-0,38
ND7	-0,83	0,13	0,20	0,02	0,24	-0,35	-0,77	0,90	0,75	-0,83	0,50	0,04	0,26	0,39	-0,18	-0,61	0,02	-0,39	0,17	-0,02	-0,04	-0,28
ND14	-0,66	0,36	0,36	0,14	0,30	-0,36	-0,56	0,78	0,54	-0,78	0,46	0,32	0,08	0,66	-0,44	-0,54	0,26	-0,42	0,42	-0,04	-0,22	-0,37

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,82$, $p < 0,05$ до $-0,92$, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу дослідження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильні зворотні ($r_s = -0,85$ в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyr7) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,77$, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyr14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,78$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на

7-му та 14-ту добу після ІР, із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з латентним періодом грумінгу на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокама на 14-ту добу після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження ($Lac7/Pyrc7$) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,84$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження ($Lac14/Pyrc14$) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,78$, $p < 0,05$ до $-0,83$, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му та 14-ту добу після ІР, з латентним періодом грумінгу на 7-му добу експерименту;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження ($MAc7$) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,88$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження ($MAc14$) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу 7-ма доба спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,84, $p < 0,05$ до 0,85, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неущоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,84, $p < 0,05$ до 0,85, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неущоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,88, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати 14-та доба експерименту, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2c) 7-ма доба спостереження; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPc7) має – достовірний сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 7-му добу після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,82$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба після ІР, з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин із вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,90$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,84$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу дослідження.

7.6 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини щура

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку щурів встановлено такий вплив в/в трансплантації rADMSCs в тварин із змодельованою ІР (табл. 7.6):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,85, $p < 0,05$ до -0,91, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу 14-та доба спостереження;

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,85 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірний сильний зворотній (r_s = -0,84, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм² CA1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,81 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту; сильні зворотні (r_s = від -0,83, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу дослідження, з кількістю неушкоджених ядер у сомато-сенсорній корі на 7-му добу після ІР;

Таблиця № 7.6

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК отриманні із жирової тканини щура біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyrc7	Pyrc14	Lakc7// Pyrc7	Lakc14/ Pyrc14	MAc7	MAc14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGpc7	KGpc14	NADFHc7	NADFHc14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	R	r	r	R	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Nnnc7	-0,05	-0,15	-0,36	-0,90	-0,50	-0,80	-0,60	0,30	0,30	-0,50	-0,60	1,00	-0,30	0,60	-0,80	0,62	-0,10	0,10	0,10	-0,60	-0,05	-0,30
Nunc7	0,05	-0,24	-0,68	-0,56	-0,15	-0,67	0,15	0,15	-0,41	-0,41	-0,10	0,56	0,36	0,56	-0,67	0,29	-0,87	0,31	0,21	-0,82	-0,34	-0,31
Nnnc14	-0,46	0,10	-0,36	0,60	-0,60	0,70	0,50	-0,80	-0,70	0,90	-0,40	-0,30	0,20	0,10	0,70	-0,67	0,00	0,10	-0,90	0,60	-0,21	-0,70
Nunc14	0,05	-0,41	0,15	-0,70	0,30	-0,60	-0,80	0,50	0,90	-0,70	0,30	0,40	-0,60	-0,30	-0,60	0,87	0,20	0,20	0,80	-0,50	0,56	0,40
NnnCA7	-0,18	-0,09	-0,70	0,14	-0,26	0,09	0,54	-0,37	-0,71	0,14	0,09	-0,09	0,43	0,26	0,09	-0,09	-0,66	0,26	-0,26	-0,29	-0,23	-0,37
NnnCA14	-0,41	-0,68	-0,84	0,03	-0,77	-0,20	-0,43	-0,66	0,14	0,26	-0,54	0,54	-0,60	0,14	-0,20	-0,12	-0,14	0,77	-0,09	0,12	0,23	-1,00
Nnnh7	0,03	-0,24	-0,12	0,66	-0,43	0,03	-0,37	-0,49	0,31	0,37	-0,49	0,26	-0,37	0,09	0,03	-0,75	0,20	0,20	-0,09	0,84	-0,06	-0,54
Nunh7	0,06	-0,29	-0,41	0,71	-0,43	-0,03	-0,14	-0,54	0,03	0,31	-0,37	0,26	-0,14	0,26	-0,03	-0,81	-0,20	0,31	-0,09	0,64	-0,20	-0,66
Nnnh14	-0,50	0,12	-0,29	0,09	-0,94	0,37	0,03	-0,71	-0,26	0,66	-0,83	0,09	-0,20	0,09	0,37	-0,14	0,43	0,03	-0,77	0,52	-0,09	-0,60
Nunh14	-0,62	0,03	-0,20	0,14	-0,89	0,49	-0,09	-0,77	-0,09	0,77	-0,71	-0,03	-0,37	-0,20	0,49	-0,09	0,66	0,09	-0,71	0,64	0,17	-0,54
NeuN7	-0,46	-0,67	-0,36	0,30	0,30	0,40	0,20	-0,50	-0,10	0,30	0,80	-0,60	-0,10	-0,80	0,40	0,10	-0,30	0,70	0,30	0,00	0,56	-0,10
GFAP7	0,72	0,31	0,72	-0,30	0,70	-0,50	-0,30	0,90	0,60	-0,80	0,30	0,10	0,00	0,00	-0,50	0,31	0,20	-0,50	0,70	-0,30	-0,05	0,90
Iba7	0,21	-0,36	-0,41	-0,80	0,20	-0,90	-0,20	0,50	0,10	-0,80	0,20	0,60	0,10	0,30	-0,90	0,67	-0,70	0,30	0,70	-1,00	-0,05	0,10
NeuN14	0,10	0,31	-0,31	0,50	-0,10	0,30	0,90	-0,30	-1,00	0,40	-0,10	-0,30	0,80	0,40	0,30	-0,72	-0,60	-0,10	-0,50	0,10	-0,67	-0,30
GFAP14	0,10	0,67	0,10	0,60	-0,40	0,50	0,60	-0,30	-0,70	0,60	-0,60	-0,20	0,50	0,50	0,50	-0,87	0,10	-0,50	-0,90	0,60	-0,67	-0,30
Iba14	0,05	-0,10	-0,67	-0,50	-0,30	-0,60	0,20	0,10	-0,50	-0,30	-0,30	0,60	0,40	0,70	-0,60	0,15	-0,80	0,20	0,00	-0,70	-0,46	-0,40
G0G1c	-0,10	-0,67	-0,10	-0,60	0,40	-0,50	-0,60	0,30	0,70	-0,60	0,60	0,20	-0,50	-0,50	-0,50	0,87	-0,10	0,50	0,90	-0,60	0,67	0,30
Sc	-0,31	0,36	-0,10	0,50	-0,70	0,60	0,30	-0,60	-0,50	0,80	-0,70	-0,10	0,10	0,30	0,60	-0,67	0,30	-0,20	-1,00	0,70	-0,31	-0,60
G2+Mc	0,82	0,87	0,41	0,30	0,30	-0,10	0,70	0,50	-0,60	-0,20	-0,20	-0,10	0,90	0,70	-0,10	-0,67	-0,30	-0,80	-0,20	0,00	-0,97	0,40
Sub-G0G1c	-0,67	-0,21	-0,56	-0,20	-1,00	0,10	-0,30	-0,60	-0,10	0,50	-0,80	0,50	-0,40	0,30	0,10	0,05	0,20	0,30	-0,70	0,20	0,10	-0,90
G0G1h	-0,21	-0,15	-0,62	-0,70	-0,70	-0,60	-0,30	0,00	-0,10	-0,20	-0,70	0,90	-0,10	0,70	-0,60	0,36	-0,30	0,20	-0,20	-0,50	-0,21	-0,60
Sh	-0,21	-0,15	0,41	0,60	0,40	0,70	0,00	-0,30	0,30	0,40	0,60	-0,80	-0,30	-0,90	0,70	-0,15	0,50	0,10	0,10	0,60	0,56	0,30
G2+Mh	0,67	0,21	0,56	0,20	1,00	-0,10	0,30	0,60	0,10	-0,50	0,80	-0,50	0,40	-0,30	-0,10	-0,05	-0,20	-0,30	0,70	-0,20	-0,10	0,90

Продовження таблиці 7.6

Sub-G0G1h	-0,67	-0,62	-0,15	-0,40	-0,40	0,00	-0,90	-0,30	0,80	0,10	-0,10	0,30	-1,00	-0,50	0,00	0,67	0,60	0,50	0,10	0,10	0,87	-0,30
AmbPLp7	0,11	0,85	0,63	0,21	0,41	0,62	0,83	0,21	-0,62	0,21	0,41	-0,83	0,83	-0,21	0,62	0,00	0,21	-0,83	-0,41	0,11	-0,32	0,83
AmbPn7	-0,26	-0,56	-0,38	0,71	0,03	0,26	-0,09	-0,54	0,14	0,43	0,43	-0,26	-0,26	-0,54	0,26	-0,38	-0,03	0,54	0,20	0,41	0,52	-0,31
AmbPT7	-0,29	-0,74	-0,72	0,49	-0,09	0,03	-0,09	-0,54	0,03	0,26	0,37	-0,03	-0,26	-0,31	0,03	-0,23	-0,37	0,77	0,26	0,06	0,46	-0,54
AmbCLp7	-0,16	-0,33	-0,35	0,81	-0,41	0,23	-0,12	-0,70	0,06	0,55	-0,20	0,00	-0,23	-0,12	0,23	-0,72	0,06	0,35	-0,14	0,76	0,09	-0,58
AmbCn7	0,37	-0,31	-0,18	0,72	0,48	-0,12	0,12	0,00	0,00	-0,12	0,60	-0,12	0,24	0,00	-0,12	-0,61	-0,60	0,24	0,48	0,12	-0,06	0,00
AmbCT7	0,37	-0,21	0,00	0,81	0,52	0,00	0,12	0,00	0,06	-0,03	0,61	-0,23	0,23	-0,12	0,00	-0,66	-0,41	0,12	0,43	0,29	-0,03	0,12
KLp7	0,19	-0,51	-0,62	0,46	0,12	-0,29	0,06	-0,17	-0,12	-0,14	0,32	0,17	0,12	0,23	-0,29	-0,46	-0,81	0,52	0,38	-0,12	-0,09	-0,41
Kn7	-0,16	-0,63	-0,35	0,70	0,06	0,12	-0,23	-0,46	0,29	0,32	0,38	-0,12	-0,35	-0,46	0,12	-0,43	-0,06	0,58	0,32	0,41	0,50	-0,35
KT7	-0,16	-0,63	-0,35	0,70	0,06	0,12	-0,23	-0,46	0,29	0,32	0,38	-0,12	-0,35	-0,46	0,12	-0,43	-0,06	0,58	0,32	0,41	0,50	-0,35
RerLp7	0,61	0,05	0,26	0,51	0,85	-0,14	0,27	0,44	-0,03	-0,37	0,78	-0,27	0,51	0,03	-0,14	-0,43	-0,54	-0,17	0,54	-0,07	-0,22	0,51
Rern7	0,53	-0,11	0,11	0,41	0,83	-0,21	0,21	0,41	0,00	-0,41	0,83	-0,21	0,41	0,00	-0,21	-0,32	-0,62	0,00	0,62	-0,21	-0,11	0,41
RerT7	0,44	-0,26	-0,05	0,30	0,78	-0,27	0,14	0,37	0,03	-0,44	0,85	-0,14	0,30	-0,03	-0,27	-0,19	-0,68	0,17	0,68	-0,34	0,02	0,30
GrLp7	-0,85	0,03	-0,55	-0,26	-0,77	0,54	0,37	-0,71	-0,60	0,66	-0,31	-0,26	-0,03	-0,26	0,54	0,46	0,26	0,20	-0,77	-0,09	0,26	-0,43
Grn7	-0,04	-0,24	0,26	0,58	0,41	0,29	-0,17	-0,12	0,41	0,26	0,55	-0,41	-0,23	-0,70	0,29	-0,25	0,35	0,12	0,32	0,47	0,53	0,23
GrT7	0,29	-0,18	0,55	-0,09	0,37	-0,31	-0,71	0,43	0,89	-0,31	0,03	0,26	-0,54	-0,20	-0,31	0,00	0,43	-0,03	0,54	0,20	0,29	0,26
AmbPLp14	0,11	0,85	0,63	0,21	0,41	0,62	0,83	0,21	-0,62	0,21	0,41	-0,83	0,83	-0,21	0,62	0,00	0,21	-0,83	-0,41	0,11	-0,32	0,83
AmbPn14	-0,23	0,49	0,38	-0,78	-0,03	0,17	0,17	0,30	-0,17	-0,07	-0,14	-0,17	0,10	-0,10	0,17	0,77	0,44	-0,44	-0,34	-0,41	0,03	0,44
AmbPT14	-0,26	0,15	0,03	-0,83	-0,49	-0,14	-0,26	0,09	0,09	-0,09	-0,66	0,37	-0,31	0,20	-0,14	0,61	0,37	-0,09	-0,31	-0,29	0,00	-0,14
KLp14	-0,91	0,06	-0,41	0,09	-0,60	0,83	0,49	-0,83	-0,60	0,89	-0,03	-0,60	0,03	-0,60	0,83	0,32	0,43	0,14	-0,77	0,17	0,43	-0,26
Kn14	-0,15	-0,24	-0,09	-0,97	0,00	-0,44	-0,41	0,38	0,32	-0,47	-0,09	0,41	-0,41	0,03	-0,44	0,85	0,03	0,24	0,26	-0,76	0,31	0,00
KT14	-0,26	-0,15	0,03	-0,94	-0,03	-0,26	-0,37	0,31	0,31	-0,31	-0,09	0,26	-0,43	-0,14	-0,26	0,90	0,26	0,14	0,14	-0,64	0,41	0,09
GrLp14	-0,79	-0,15	-0,49	-0,09	-0,20	0,60	0,49	-0,54	-0,54	0,54	0,43	-0,60	0,09	-0,66	0,60	0,55	0,09	0,31	-0,37	-0,29	0,58	-0,09
Grn14	0,17	-0,29	-0,49	0,47	0,26	-0,09	0,35	-0,12	-0,35	-0,09	0,53	-0,12	0,38	0,12	-0,09	-0,36	-0,79	0,32	0,26	-0,19	-0,12	-0,15
GrT14	0,09	-0,44	-0,64	0,49	0,09	-0,14	0,20	-0,26	-0,26	-0,03	0,37	0,03	0,20	0,14	-0,14	-0,41	-0,77	0,49	0,26	-0,12	-0,06	-0,37
ND7	0,00	0,52	0,17	0,30	-0,41	-0,15	-0,15	-0,37	0,19	0,37	-0,56	-0,37	0,74	0,56	-0,15	-0,60	-0,37	-0,04	0,15	0,00	-0,75	-0,26
ND14	-0,48	0,00	-0,62	0,24	-0,66	0,02	0,00	-0,80	-0,10	0,70	-0,30	-0,50	0,58	0,30	0,02	-0,38	-0,56	0,46	0,02	-0,18	-0,31	-0,66

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Laks7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,85, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,94$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Laks14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyrс7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyrс14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,80, $p < 0,05$ до -0,83, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 14-ту добу після ІР, з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Laks7/ Pyrс7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му

добу спостереження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14/ Pyr14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (MAc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,85, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів рерінгу на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (MAc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s = -0,83$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК > 2с та < 4с) 7-ма доба);

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$)

зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР, з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу дослідження;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPc7) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу спостереження;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s = -0,83$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірний сильний зворотні ($r_s =$ від $-0,75$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index

McGraw на 7-му добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР, інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі.

7.7 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку щурів встановлено наступний вплив в/в введення 1 from WJ-SCs в тварин із змодельованою ІР (табл. 7.7):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,87, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів і латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження;

Таблиця № 7.7

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату МСК Вартонових драглів пуповини людини біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyc7	Pyc14	Lakc7/ Pyc7	Lakc14/ Pyc14	MAC7	MAC14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGPc7	KGPc14	NADFHc 7	NADFHc 14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Nnnc7	-0,80	0,50	-0,10	-0,20	0,50	0,90	-0,30	0,40	0,40	0,40	0,80	0,00	-0,30	-0,10	0,60	0,10	0,50	-0,50	0,90	-0,80	0,56	-0,30
Nunc7	0,70	-0,90	-0,60	0,30	-0,20	0,00	-0,80	0,60	0,60	-0,90	-0,70	0,10	0,30	0,90	-0,10	0,60	-0,10	0,90	-0,10	0,70	0,41	-0,50
Nnnc14	0,70	-0,60	-0,10	-0,50	-0,30	-0,40	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	-0,70	-0,60	0,80	0,40	-0,10	0,10	-0,90	0,60	-0,60	0,70	-0,21	0,30
Nunc14	-0,90	0,70	0,20	0,10	0,60	0,70	-0,10	0,30	0,30	0,30	0,90	0,20	-0,50	-0,30	0,50	-0,20	0,80	-0,70	0,70	-0,90	0,46	-0,40
NnnCA7	0,26	-0,37	0,26	0,09	0,14	-0,09	-0,20	0,31	0,35	-0,77	-0,66	0,26	0,31	0,09	-0,31	-0,26	0,26	0,60	-0,81	0,37	0,09	-0,09
NnnCA14	-0,77	0,54	0,60	-0,31	0,94	0,60	-0,17	0,60	0,58	0,03	0,54	-0,37	0,31	0,09	0,71	-0,60	0,54	-0,37	0,20	-0,83	0,75	-0,43
Nnnh7	-0,26	0,37	0,03	-0,26	-0,20	-0,09	0,64	-0,66	-0,72	0,94	0,43	-0,09	-0,26	-0,49	-0,09	-0,03	-0,43	-0,54	0,41	-0,20	-0,55	0,54
Nunh7	0,68	-0,50	-0,88	0,35	-0,65	-0,32	-0,48	-0,09	0,01	-0,12	-0,09	-0,35	-0,03	0,71	0,26	0,88	-0,53	0,21	0,40	0,47	0,15	-0,38
Nnnh14	0,20	-0,43	-0,60	-0,14	-0,49	0,31	-0,23	0,09	0,00	-0,03	-0,31	0,49	-0,43	-0,09	-0,49	0,60	0,03	0,37	0,38	0,26	-0,35	0,54
Nunh14	-0,31	-0,03	-0,09	-0,71	0,14	0,49	-0,03	0,03	-0,03	0,60	0,20	-0,49	0,26	0,09	0,37	0,09	-0,37	-0,09	0,52	-0,26	0,06	0,37
NeuN7	0,90	-0,70	-0,20	-0,10	-0,60	-0,70	0,10	-0,30	-0,30	-0,30	-0,90	-0,20	0,50	0,30	-0,50	0,20	-0,80	0,70	-0,70	0,90	-0,46	0,40
GFAP7	0,40	-0,30	0,30	-0,60	0,10	-0,30	0,10	0,00	0,00	0,00	-0,40	-0,80	0,90	0,30	0,20	-0,30	-0,70	0,30	-0,70	0,40	-0,05	0,10
Iba7	-0,60	0,50	0,30	0,60	0,50	0,30	-0,10	0,30	0,30	-0,20	0,60	0,50	-0,60	-0,20	0,20	-0,30	1,00	-0,50	0,30	-0,60	0,36	-0,60
NeuN14	0,50	-0,70	-1,00	0,10	-0,60	0,20	-0,60	0,20	0,20	-0,30	-0,50	0,30	-0,10	0,50	-0,30	1,00	-0,30	0,70	0,50	0,50	0,10	0,10
GFAP14	0,00	0,20	0,00	-0,60	-0,40	-0,20	0,60	-0,70	-0,70	0,80	0,00	-0,30	0,10	-0,50	-0,20	0,00	-0,70	-0,20	0,00	0,00	-0,62	0,90
Iba14	-0,30	0,50	0,40	-0,70	0,00	-0,10	0,70	-0,60	-0,60	0,90	0,30	-0,50	0,20	-0,60	0,10	-0,40	-0,50	-0,50	-0,10	-0,30	-0,46	0,70
G0G1c	-0,70	0,60	0,10	0,50	0,30	0,40	0,00	0,10	0,10	0,10	0,70	0,60	-0,80	-0,40	0,10	-0,10	0,90	-0,60	0,60	-0,70	0,21	-0,30
Sc	0,70	-0,60	-0,10	-0,50	-0,30	-0,40	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	-0,70	-0,60	0,80	0,40	-0,10	0,10	-0,90	0,60	-0,60	0,70	-0,21	0,30
G2+Mc	0,10	-0,20	-0,30	-0,90	-0,10	0,30	-0,10	0,00	0,00	0,50	-0,10	-0,70	0,60	0,20	0,30	0,30	-0,80	0,20	0,20	0,10	0,05	0,40
Sub-G0G1c	0,70	-0,60	-0,10	-0,50	-0,30	-0,40	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	-0,70	-0,60	0,80	0,40	-0,10	0,10	-0,90	0,60	-0,60	0,70	-0,21	0,30
G0G1h	-0,60	0,80	0,80	0,40	0,40	-0,20	0,60	-0,30	-0,30	0,20	0,60	0,30	-0,50	-0,70	0,00	-0,80	0,70	-0,80	-0,20	-0,60	-0,21	-0,10
Sh	0,20	-0,10	-0,10	-0,80	-0,30	-0,10	0,30	-0,40	-0,40	0,60	-0,20	-0,60	0,50	-0,10	0,00	0,10	-0,90	0,10	-0,10	0,20	-0,36	0,70
G2+Mh	0,60	-0,80	-0,80	-0,40	-0,40	0,20	-0,60	0,30	0,30	-0,20	-0,60	-0,30	0,50	0,70	0,00	0,80	-0,70	0,80	0,20	0,60	0,21	0,10
Sub-G0G1h	0,10	-0,20	-0,30	-0,90	-0,10	0,30	-0,10	0,00	0,00	0,50	-0,10	-0,70	0,60	0,20	0,30	0,30	-0,80	0,20	0,20	0,10	0,05	0,40

Продовження таблиці 7.7

AmbPLp7	-0,39	-0,13	0,39	-0,65	0,39	0,65	0,00	0,39	0,27	-0,13	-0,39	0,39	0,13	-0,39	-0,39	-0,39	0,39	0,39	-0,27	-0,13	-0,13	0,65
AmbPn7	0,43	-0,09	-0,71	0,83	-0,60	-0,26	-0,32	0,03	0,06	-0,37	0,09	0,54	-0,77	0,14	-0,26	0,71	0,31	-0,03	0,41	0,20	-0,03	-0,37
AmbPT7	0,49	-0,03	-0,60	0,89	-0,71	-0,49	-0,03	-0,26	-0,23	-0,26	0,03	0,66	-0,83	-0,09	-0,49	0,60	0,20	-0,09	0,20	0,31	-0,32	-0,20
AmbCLp7	0,39	-0,03	-0,70	0,52	-0,82	-0,39	0,15	-0,52	-0,52	0,27	0,15	0,39	-0,76	-0,15	-0,39	0,70	-0,21	-0,21	0,49	0,27	-0,52	0,15
AmbCn7	0,06	0,17	-0,52	0,61	-0,41	0,03	-0,15	0,06	0,01	-0,12	0,29	0,70	-0,93	-0,17	-0,32	0,52	0,52	-0,23	0,59	-0,12	-0,12	-0,12
AmbCT7	0,00	0,12	-0,06	0,20	-0,41	-0,09	0,44	-0,35	-0,46	0,12	-0,12	0,93	-0,75	-0,75	-0,90	0,06	0,29	-0,06	-0,03	0,12	-0,76	0,64
KLp7	0,60	-0,49	-0,09	0,43	-0,31	-0,43	-0,14	0,03	0,09	-0,77	-0,71	0,43	0,03	0,09	-0,54	0,09	0,09	0,60	-0,75	0,66	-0,17	-0,09
Kn7	0,37	0,09	-0,66	0,89	-0,54	-0,37	-0,23	-0,09	-0,03	-0,20	0,31	0,31	-0,71	0,20	-0,03	0,66	0,20	-0,26	0,49	0,09	0,06	-0,54
KT7	0,43	0,03	-0,54	0,94	-0,43	-0,43	-0,32	0,03	0,12	-0,43	0,20	0,26	-0,54	0,31	0,03	0,54	0,26	-0,14	0,26	0,14	0,20	-0,71
RerLp7	-0,03	0,37	-0,27	0,78	-0,14	-0,07	-0,17	0,17	0,17	-0,27	0,44	0,54	-0,78	-0,07	-0,07	0,27	0,68	-0,37	0,43	-0,27	0,17	-0,51
Rern7	-0,03	0,37	-0,27	0,78	-0,14	-0,07	-0,17	0,17	0,17	-0,27	0,44	0,54	-0,78	-0,07	-0,07	0,27	0,68	-0,37	0,43	-0,27	0,17	-0,51
RerT7	-0,03	0,37	-0,27	0,78	-0,14	-0,07	-0,17	0,17	0,17	-0,27	0,44	0,54	-0,78	-0,07	-0,07	0,27	0,68	-0,37	0,43	-0,27	0,17	-0,51
GrLp7	0,93	-0,52	-0,52	0,70	-0,75	-0,84	-0,10	-0,38	-0,25	-0,46	-0,49	0,09	-0,06	0,35	-0,32	0,52	-0,43	0,38	-0,43	0,84	-0,25	-0,29
Grn7	0,53	-0,29	-0,91	0,65	-0,62	-0,18	-0,55	0,12	0,18	-0,32	0,06	0,15	-0,50	0,50	0,06	0,91	0,03	0,09	0,57	0,26	0,18	-0,47
GrT7	0,87	-0,70	-0,93	0,41	-0,81	-0,43	-0,46	-0,14	-0,04	-0,29	-0,38	-0,14	-0,06	0,64	-0,03	0,93	-0,55	0,43	0,16	0,72	-0,04	-0,23
AmbPLp14	0,54	-0,07	0,03	0,68	-0,44	-0,85	0,34	-0,51	-0,43	-0,30	-0,30	0,34	-0,17	-0,17	-0,51	-0,03	-0,14	0,07	-0,67	0,54	-0,43	-0,14
AmbPn14	-0,23	0,41	-0,20	-0,06	-0,20	-0,03	0,35	-0,46	-0,50	0,84	0,64	-0,20	-0,35	-0,20	0,20	0,20	-0,32	-0,64	0,72	-0,32	-0,24	0,17
AmbPT14	-0,03	-0,09	-0,60	-0,03	-0,37	0,37	-0,20	0,09	0,00	0,20	0,14	0,37	-0,60	-0,09	-0,20	0,60	0,14	-0,03	0,75	-0,09	-0,17	0,31
AmbCLp14	0,39	-0,39	-0,65	-0,13	-0,65	-0,13	0,00	-0,39	-0,40	0,39	-0,13	-0,13	-0,13	0,13	-0,13	0,65	-0,65	0,13	0,40	0,39	-0,40	0,39
AmbCn14	0,88	-0,49	-0,49	0,49	-0,88	-0,88	0,20	-0,68	-0,59	-0,10	-0,49	0,10	-0,10	0,10	-0,49	0,49	-0,68	0,29	-0,40	0,88	-0,59	0,10
AmbCT14	0,70	-0,21	-0,39	0,58	-0,88	-0,88	0,43	-0,82	-0,77	0,09	-0,27	0,33	-0,39	-0,21	-0,64	0,39	-0,52	0,03	-0,28	0,70	-0,77	0,21
KLp14	-0,64	0,15	0,52	-0,94	0,52	0,64	0,28	0,09	-0,03	0,52	0,03	-0,15	0,33	-0,39	0,03	-0,52	-0,03	-0,03	0,03	-0,39	-0,12	0,70
Kn14	-0,27	0,03	0,03	-0,70	0,03	0,27	0,28	-0,27	-0,34	0,76	0,15	-0,39	0,21	-0,15	0,15	-0,03	-0,52	-0,15	0,34	-0,15	-0,25	0,58
KT14	-0,27	0,03	0,03	-0,70	0,03	0,27	0,28	-0,27	-0,34	0,76	0,15	-0,39	0,21	-0,15	0,15	-0,03	-0,52	-0,15	0,34	-0,15	-0,25	0,58
GrLp14	-0,72	0,43	0,12	-0,32	0,64	0,81	-0,35	0,64	0,57	0,17	0,64	-0,20	-0,06	0,12	0,64	-0,12	0,55	-0,38	0,75	-0,84	0,66	-0,26
Grn14	-0,35	0,12	-0,15	-0,56	0,09	0,44	0,01	-0,03	-0,09	0,68	0,38	-0,41	0,06	0,03	0,38	0,15	-0,29	-0,26	0,69	-0,35	0,04	0,29
GrT14	-0,78	0,38	0,46	-0,84	0,64	0,70	0,18	0,17	0,07	0,64	0,41	-0,38	0,29	-0,23	0,41	-0,46	0,03	-0,32	0,37	-0,67	0,16	0,38
ND7	0,05	-0,20	0,39	0,41	-0,39	-0,67	0,74	-0,80	-0,77	0,34	0,06	0,09	-0,11	0,09	-0,62	-0,39	0,04	0,30	-0,68	0,71	-0,42	-0,01
ND14	0,24	-0,48	0,02	0,69	-0,58	-0,58	0,26	-0,52	-0,40	-0,04	-0,04	0,47	-0,39	0,28	-0,71	0,07	0,32	0,58	-0,49	0,80	-0,27	-0,20

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Gluc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,88$, $p < 0,05$ до $-0,93$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР, із кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,84$, $p < 0,05$ до $-0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у гіпокампі, з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу дослідження;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,94$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,88$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу дослідження, з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lac14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$)

зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильні зворотні (r_s = від -0,84, $p < 0,05$ до -0,88, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу дослідження, з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyrс14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,80, $p < 0,05$ до -0,82, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, з тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lакс7/ Pyрс7) має – достовірний сильний зворотній (r_s = -0,77, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lакс14/ Pyрс14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,84, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу спостереження; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (МАс7) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР; сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба експерименту;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (МАс14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,93$, $p < 0,01$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGс7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,93$, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGс14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODс7) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODс14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,88$, $p < 0,0$ до $0,93$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР, з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPс7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в усіх випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, з фазою S клітинного циклу

в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба), з SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин із вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) зв'язок з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 CA1 зони гіпокампа на 7-му добу після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = \text{від } 0,80$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 14-ту добу після ІР, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s = \text{від } -0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 CA1 зони гіпокампа на 14-ту добу дослідження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу дослідження.

7.8 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в соматосенсорній корі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату цитиколіну

Серед досліджуваних біохімічних показників у соматосенсорній корі головного мозку щурів встановлено такий вплив в/в введення цитиколіну в щурів із змодельованою ІР (табл. 7.8):

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Prc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від -0,88, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Prc14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту;

показник вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Gluc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,89, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба дослідження;

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lac7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

Таблиця № 7.8

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату
цитиколіну біохімічних результатів у соматосенсорній корі з морфологічним даними, показниками функціонування
ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prc7	Prc14	Gluc7	Gluc14	Lakc7	Lakc14	Pyc7	Pyc14	Lakc7/ Pyc7	Lakc14/ Pyc14	MAc7	MAc14	SDGc7	SDGc14	SODc7	SODc14	KGpc7	KGpc14	NADFHc7	NADFHc14	NOSc7	NOSc14
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	R	r	r	r	r	r
Nnnc7	-0,36	-0,10	-0,70	0,50	-0,70	-0,50	0,50	-0,30	-0,90	-0,10	-0,60	-0,60	-0,70	0,70	1,00	-0,20	0,20	0,20	0,00	0,10	0,05	0,50
Nunc7	0,10	-0,70	0,60	0,30	0,90	0,90	0,10	0,50	0,50	0,30	0,80	0,80	0,00	-0,40	-0,60	-0,40	0,60	0,60	-0,10	0,30	0,21	0,20
Nnnc14	0,15	0,60	0,70	-0,60	0,30	0,20	-0,70	-0,20	0,90	0,10	0,40	0,40	0,70	-0,50	-0,80	0,20	-0,50	-0,50	0,20	-0,40	-0,36	-0,90
Nunc14	-0,21	-0,60	-0,20	0,90	-0,30	0,20	0,30	0,00	-0,50	-0,10	-0,10	-0,10	-1,00	0,30	0,70	-0,70	0,80	0,80	-0,30	-0,10	0,36	0,60
NnnCA7	-0,41	-0,60	0,71	0,77	0,31	0,83	0,60	0,14	-0,26	0,71	0,55	-0,09	-0,66	0,00	-0,31	-1,00	0,49	0,03	0,31	-0,03	-0,29	0,26
NnnCA14	0,26	0,54	-0,14	-0,89	0,26	-0,37	-0,49	-0,09	0,55	-0,26	0,06	0,31	0,94	-0,17	-0,26	0,77	-0,66	-0,26	0,03	0,12	-0,06	-0,49
Nnnh7	-0,09	-0,31	-0,09	0,26	-0,43	0,09	0,77	0,20	-0,99	0,31	-0,38	-0,83	-0,37	0,23	0,09	-0,37	0,09	-0,37	-0,03	0,03	0,09	0,77
Nunh7	-0,50	-0,14	0,14	0,14	-0,09	0,20	0,94	-0,09	-0,81	0,71	0,00	-0,54	-0,09	0,49	-0,09	-0,43	-0,09	-0,49	0,49	0,41	-0,41	0,54
Nnnh14	0,62	-0,20	-0,43	0,26	-0,43	-0,26	-0,60	0,31	0,12	-0,83	-0,49	-0,03	-0,49	-0,41	0,43	0,20	0,43	0,54	-0,83	-0,55	0,78	0,09
Nunh14	-0,10	-0,78	0,58	0,84	0,49	0,81	0,20	0,38	0,10	0,32	0,60	0,29	-0,72	-0,28	-0,23	-0,81	0,78	0,49	-0,06	-0,07	0,09	0,20
NeuN7	0,21	0,60	0,20	-0,90	0,30	-0,20	-0,30	0,00	0,50	0,10	0,10	0,10	1,00	-0,30	-0,70	0,70	-0,80	-0,80	0,30	0,10	-0,36	-0,60
GFAP7	-0,87	0,40	0,30	0,00	0,30	0,00	0,50	-0,80	0,10	0,90	0,40	0,40	0,30	0,70	0,00	-0,20	-0,30	-0,30	1,00	0,60	-0,97	-0,50
Iba7	0,56	-0,10	0,30	0,10	-0,20	0,30	-0,80	0,30	0,40	-0,60	0,00	0,00	-0,30	-0,70	-0,20	-0,20	0,30	0,30	-0,70	-0,90	0,56	-0,10
NeuN14	0,56	-0,70	0,10	0,00	0,60	0,50	0,00	0,90	0,20	-0,20	0,30	0,30	0,10	-0,60	-0,50	0,10	0,40	0,40	-0,50	0,20	0,62	0,50
GFAP14	-0,15	0,80	0,10	-0,80	0,10	-0,40	-0,10	-0,40	0,30	0,30	0,00	0,00	0,90	0,10	-0,40	0,60	-0,90	-0,90	0,60	0,20	-0,67	-0,70
Iba14	0,15	-0,30	-0,10	-0,30	0,60	0,10	0,40	0,50	0,00	0,20	0,20	0,20	0,50	-0,10	-0,40	0,40	-0,10	-0,10	0,10	0,70	0,05	0,30
REGA_1	0,62	-0,20	0,60	-0,30	0,60	0,60	-0,60	0,60	0,80	-0,20	0,50	0,50	0,40	-0,90	-0,90	0,10	0,10	0,10	-0,40	-0,30	0,36	-0,20
AmbPLp7	0,63	-0,09	-0,14	-0,29	-0,52	-0,12	0,12	0,49	-0,60	-0,23	-0,57	-0,93	0,03	-0,41	-0,17	0,12	-0,32	-0,58	-0,55	-0,57	0,51	0,46
AmbPn7	-0,19	-0,41	0,70	0,64	0,06	0,70	0,32	0,12	-0,18	0,49	0,35	-0,26	-0,64	-0,19	-0,32	-0,90	0,29	-0,12	0,14	-0,44	-0,19	0,06
AmbPT7	-0,15	0,83	-0,37	-0,71	-0,03	-0,66	-0,49	-0,60	0,52	-0,26	-0,12	0,43	0,77	0,32	0,20	0,77	-0,60	-0,09	0,31	0,29	-0,35	-0,66
AmbCLp7	0,00	0,39	-0,65	-0,13	-0,13	-0,65	-0,65	-0,39	0,53	-0,65	-0,27	0,65	0,13	0,27	0,65	0,65	0,13	0,65	-0,13	0,27	0,13	-0,39
AmbCn7	0,05	0,71	0,26	-0,62	-0,26	-0,18	-0,26	-0,35	0,18	0,09	-0,09	-0,35	0,53	-0,13	-0,35	0,18	-0,88	-0,79	0,26	-0,54	-0,40	-0,62

Продовження таблиці 7.8

AmbCT7	0,15	0,54	0,37	-0,49	-0,26	-0,03	-0,26	-0,20	0,14	0,09	-0,06	-0,43	0,37	-0,29	-0,43	0,03	-0,77	-0,77	0,14	-0,70	-0,29	-0,54
KLp7	0,79	-0,09	0,20	-0,37	0,31	0,14	-0,71	0,54	0,64	-0,49	0,17	0,20	0,31	-0,90	-0,49	0,31	-0,14	0,03	-0,60	-0,58	0,52	-0,31
Kn7	-0,31	-0,64	0,46	0,93	0,35	0,67	0,20	0,12	0,09	0,32	0,51	0,35	-0,81	-0,03	0,00	-0,81	0,81	0,58	0,09	0,01	-0,06	0,12
KT7	-0,03	-0,83	0,66	0,77	0,54	0,89	0,26	0,49	0,06	0,37	0,64	0,20	-0,66	-0,38	-0,37	-0,83	0,71	0,37	-0,09	-0,12	0,12	0,26
GrLp7	-0,18	-0,03	-0,43	-0,09	0,37	-0,26	-0,03	-0,09	0,23	-0,14	0,12	0,66	0,26	0,35	0,31	0,43	0,26	0,54	0,09	0,81	0,03	0,09
Grn7	-0,14	-0,53	0,26	0,79	-0,26	0,44	0,44	0,18	-0,54	0,26	-0,04	-0,44	-0,88	0,00	0,09	-0,79	0,53	0,09	-0,09	-0,31	0,09	0,44
GrT7	-0,47	-0,49	-0,26	0,83	-0,09	0,09	0,49	-0,09	-0,43	0,14	-0,06	0,14	-0,77	0,55	0,60	-0,43	0,83	0,66	0,09	0,52	0,03	0,54
AmbPn14	-0,55	-0,38	-0,23	0,52	-0,06	0,06	0,81	-0,09	-0,71	0,41	-0,07	-0,12	-0,43	0,68	0,41	-0,35	0,49	0,23	0,29	0,72	-0,15	0,70
AmbPT14	-0,32	-0,54	-0,37	0,66	-0,03	0,03	0,54	0,09	-0,52	0,09	-0,12	0,09	-0,60	0,49	0,54	-0,26	0,77	0,60	-0,03	0,64	0,17	0,71
AmbCLp14	-0,88	0,33	-0,15	0,03	0,03	-0,21	0,52	-0,70	-0,22	0,52	0,09	0,21	0,15	0,92	0,33	-0,03	-0,09	-0,03	0,82	0,83	-0,74	-0,03
AmbCn14	-0,89	0,19	-0,09	0,15	0,15	-0,09	0,56	-0,62	-0,19	0,56	0,20	0,31	0,06	0,89	0,31	-0,12	0,06	0,09	0,80	0,89	-0,70	0,03
AmbCT14	-0,63	0,52	-0,52	-0,09	-0,09	-0,58	-0,03	-0,76	0,15	-0,03	-0,12	0,52	0,21	0,83	0,64	0,39	-0,03	0,33	0,52	0,74	-0,46	-0,27
KLp14	0,44	0,49	0,26	-0,60	0,09	-0,09	-0,77	-0,03	0,72	-0,31	0,12	0,14	0,54	-0,58	-0,43	0,37	-0,60	-0,31	-0,14	-0,64	0,00	-0,77
Kn14	-0,18	-0,46	-0,49	0,58	-0,35	-0,12	0,55	0,12	-0,75	-0,03	-0,41	-0,26	-0,64	0,46	0,61	-0,20	0,64	0,41	-0,17	0,41	0,29	0,81
KT14	0,29	-0,77	-0,31	0,43	-0,03	0,14	0,43	0,66	-0,61	-0,14	-0,23	-0,26	-0,49	-0,09	0,20	-0,14	0,66	0,37	-0,54	0,23	0,67	0,94
GrLp14	0,44	-0,43	0,60	0,26	0,03	0,60	-0,03	0,54	-0,06	0,09	0,17	-0,43	-0,37	-0,72	-0,54	-0,54	0,09	-0,26	-0,37	-0,81	0,29	0,09
Grn14	-0,88	0,33	-0,15	0,03	0,03	-0,21	0,52	-0,70	-0,22	0,52	0,09	0,21	0,15	0,92	0,33	-0,03	-0,09	-0,03	0,82	0,83	-0,74	-0,03
GrT14	-0,88	0,14	0,31	0,37	-0,09	0,20	0,66	-0,60	-0,38	0,77	0,20	-0,14	-0,26	0,70	0,09	-0,60	-0,03	-0,26	0,83	0,32	-0,81	-0,03
ND7	-0,43	0,06	-0,24	-0,54	0,42	-0,18	0,06	0,00	0,24	0,00	0,18	0,42	0,72	0,48	0,00	0,06	-0,33	-0,06	0,30	0,78	-0,36	0,06
ND14	-0,22	-0,43	0,08	0,27	0,50	0,27	-0,39	0,15	0,62	-0,19	0,53	0,73	-0,15	0,00	0,04	-0,35	0,47	0,69	-0,23	0,18	0,00	-0,18

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні

$p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту лактату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lakc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР, із кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 7-му добу експерименту, з тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу дослідження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Pyrc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту пірувату в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Pyrc14) має – достовірний сильний зворотній (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (Lakc7/ Pyrc7) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні (r_s = від -0,90, $p < 0,05$ до -0,99, $p < 0,001$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР;

показник співвідношення вмісту лактат/піруват у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (Lakc14/ Pyrc14) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильний зворотній (r_s = - 0,83, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу експерименту;

показник вмісту МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (MAc14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,83, $p < 0,05$ до -0,93, $p < 0,01$)

зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу після ІР, із тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SDGc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,90, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, із кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні (r_s = від -0,81, $p < 0,05$ до -0,88, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу та грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник активності СДГ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SDGc14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,92, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю, кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу спостереження; сильні зворотні (r_s = -0,90 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу дослідження, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (SODc7) має – достовірний сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба;

показник активності СОД у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (SODc14) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,81 до -0,90) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (KGPc7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,83, $p < 0,05$)

зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,88, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу дослідження, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник рівня КГБ у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (KGPc14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NADFHc7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,82, $p < 0,05$ до 0,83, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження; сильний зворотній ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу після ІР;

показник активності NADFH у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NADFHc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,78, $p < 0,05$ до 0,89, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу спостереження, з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу дослідження; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження (NOSc7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу

експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження (NOSc14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = - 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР.

7.9 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в псевдооперованих тварин

Гіпокамп (від грец. *іплóкаμπος* – морський коник) є структурою лімбічної системи (нюхального мозку). Як відомо, він бере участь у формуванні емоцій, консолідації пам'яті, причетний до формування просторової пам'яті, орієнтації на місцевості, активно залучається до пошуку найкоротших шляхів між вже добре відомими місцями. Гіпокамп відіграє важливу роль у забезпеченні когнітивних функцій людини та тварин і характеризується високою чутливістю до гіпоксичних впливів. У зв'язку з цим фокальна або глобальна ішемія, як в експериментальних моделях (тромбоз, механічне ушкодження, оклюзія судин), так і в клінічній практиці (сенільне хронічне порушення мозкового кровообігу, інсульт, черепно-мозкова травма), незмінно супроводжується структурно-функціональним ураженням гіпокампа.

При аналізі кореляційних зв'язків між біохімічними, морфологічними та функціональними показниками, визначеними нами в гіпокампі псевдооперованих щурів на 7-му та 14-ту добу після імітації оперативного втручання, встановлено, що (табл. 7.9):

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин у CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба;

Таблиця № 7.9

Показники кореляції у псевдооперованих тварин біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	r	r	r	R	r	r	r	R	r	R
Nnnc7	-0,50	0,40	-0,50	-0,10	-0,10	-0,20	0,00	0,32	-0,36	-0,30
Nnnc14	-0,50	0,40	-0,50	-0,10	-0,10	-0,20	0,00	0,32	-0,36	-0,30
NnnCA7	0,50	0,61	-0,57	-0,18	0,00	-0,68	0,21	-0,22	-0,05	0,41
NnnCA14	0,50	0,61	-0,57	-0,18	0,00	-0,68	0,21	-0,22	-0,05	0,41
Nnnh7	-0,15	-0,05	0,47	-0,22	-0,45	0,22	-0,13	0,03	0,08	0,14
Nnnh14	-0,15	-0,05	0,47	-0,22	-0,45	0,22	-0,13	0,03	0,08	0,14
NeuN7	0,10	0,30	-0,20	0,70	-0,30	-0,10	-0,60	0,16	-0,15	0,40
GFAP7	-0,40	0,30	-0,70	0,50	0,00	-0,50	-0,60	0,32	-0,62	-0,10
Iba7	-0,30	0,00	-0,40	0,60	0,10	-0,30	-0,70	0,00	-0,36	0,00
NeuN14	-0,30	-0,10	0,10	-0,40	0,10	0,20	0,30	-0,16	0,15	-0,30
GFAP14	0,30	0,50	-0,60	-0,10	-0,10	-0,70	0,20	0,79	-0,67	0,00
Iba14	0,70	0,10	0,60	0,50	-0,50	0,50	-0,20	-0,16	0,56	0,80
REGA_1	0,20	0,90	-0,40	-0,10	-0,60	-0,20	0,30	0,79	-0,31	0,20
GOG1c	0,30	-0,10	0,90	0,50	-0,50	1,00	-0,30	-0,63	0,97	0,70
Sc	0,60	-0,30	0,30	-0,30	0,20	-0,10	0,40	0,00	0,10	0,10
G2+Mc	-0,30	0,10	-0,90	-0,50	0,50	-1,00	0,30	0,63	-0,97	-0,70
Sub-GOG1c	0,10	0,70	-0,70	0,20	-0,30	-0,60	-0,10	0,79	-0,67	0,10
GOG1h	-0,41	0,36	-0,97	-0,05	0,21	-0,87	-0,10	0,65	-0,95	-0,46
Sh	-0,20	-0,10	-0,60	-0,90	0,60	-0,80	0,70	0,47	-0,72	-0,80
G2+Mh	0,10	-0,30	0,80	0,70	-0,30	0,90	-0,60	-0,79	0,87	0,60
Sub-GOG1h	-0,10	-0,30	0,20	-0,70	0,30	0,10	0,60	-0,16	0,15	-0,40
AmbPLp7	-0,17	0,58	0,19	0,67	-0,85	0,44	-0,63	0,34	0,09	0,49
AmbPn7	0,17	-0,25	0,59	-0,25	0,02	0,49	0,36	0,14	0,40	-0,13
AmbPT7	0,36	0,65	0,32	0,32	-0,86	0,11	-0,32	0,00	0,34	0,88
AmbCLp7	0,30	-0,12	-0,49	-0,89	0,61	-0,81	0,71	-0,30	-0,27	-0,29

Продовження таблиці 7.9

AmbCn7	0,30	-0,13	0,62	0,02	0,06	0,64	0,24	0,03	0,66	0,05
AmbCT7	-0,02	-0,16	0,54	0,04	0,00	0,61	-0,07	-0,11	0,54	0,02
KLp7	-0,05	0,38	-0,39	-0,31	-0,18	-0,11	0,54	0,87	-0,58	-0,49
Kn7	-0,09	-0,24	0,67	0,32	-0,30	0,78	0,04	0,57	0,19	-0,17
KT7	0,02	-0,13	0,39	0,14	-0,25	0,46	0,29	0,71	-0,07	-0,25
RerLp7	-0,01	-0,15	0,67	0,13	-0,20	0,77	0,04	0,27	0,44	-0,06
Rern7	-0,11	-0,29	0,59	0,21	-0,04	0,81	0,08	0,39	0,32	-0,28
RerT7	-0,11	-0,29	0,59	0,21	-0,04	0,81	0,08	0,39	0,32	-0,28
GrLp7	-0,31	0,02	0,32	0,85	-0,50	0,68	-0,43	0,65	-0,07	-0,02
Grn7	0,39	-0,27	-0,30	-0,59	0,65	-0,73	0,45	-0,63	0,00	-0,01
GrT7	-0,02	-0,23	-0,64	-0,63	0,75	-0,79	0,29	-0,55	-0,31	-0,32
AmbPLp14	-0,07	0,15	-0,33	0,35	0,20	0,20	0,10	0,45	-0,15	-0,35
AmbPn14	-0,12	0,08	-0,41	0,32	0,02	-0,41	-0,40	-0,25	-0,27	0,20
AmbPT14	0,27	0,63	-0,68	-0,41	-0,18	-0,86	0,21	-0,05	-0,41	0,27
AmbCLp14	0,11	-0,02	-0,09	-0,13	-0,13	-0,40	0,13	0,07	-0,31	0,09
AmbCn14	0,41	-0,04	-0,22	0,11	0,29	-0,42	0,13	-0,31	0,05	0,24
AmbCT14	0,36	-0,15	-0,09	0,21	0,27	-0,29	0,09	-0,25	0,07	0,21
KLp14	-0,11	-0,40	0,11	-0,09	0,54	0,39	0,29	0,11	0,16	-0,56
Kn14	-0,08	0,43	-0,54	0,22	-0,24	-0,51	-0,36	-0,09	-0,37	0,30
KT14	-0,22	0,22	-0,61	0,18	0,00	-0,54	-0,39	-0,22	-0,41	0,13
GrLp14	-0,23	0,41	0,39	0,58	-0,82	0,68	-0,50	0,49	0,14	0,29
Grn14	0,45	-0,08	0,29	-0,14	-0,09	-0,29	0,05	-0,47	0,28	0,54
GrT14	0,36	-0,07	0,54	-0,23	-0,07	0,43	0,54	0,33	0,36	-0,07

Примітки:

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні

$p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) (7-ма доба спостереження); сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,90$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,85$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,89$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба);

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,82$, $p < 0,05$ до $-0,86$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду та епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,77$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду, кількістю та тривалістю епізодів рерінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу спостереження, з тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу дослідження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,86$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му

добу експерименту, з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,87$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу експерименту;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,95$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба дослідження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба;

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOSh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту.

7.10 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку в щурів після моделювання ІР встановлено (табл. 7.10):

Таблиця № 7.10

Показники кореляції в тварин із модельною ІР біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними,
показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFhh7	NADFhh14	NOSh7	NOSh14
	r	r	r	r	R	R	r	R	R	R
Nnnc7	0,60	-0,36	-0,80	-0,10	-0,90	-0,30	-0,70	0,10	0,20	-0,60
Nunc7	0,67	-0,39	-0,36	-0,97	-0,10	0,36	0,15	0,21	-0,87	0,46
Nnnc14	-0,50	0,31	0,30	0,60	0,10	-0,20	-0,80	0,10	0,70	0,10
Nunc14	0,20	-0,15	-0,10	-0,20	0,00	0,10	0,90	-0,20	-0,40	-0,30
NnnCA7	-0,49	-0,24	0,26	0,09	0,43	-0,14	-0,03	0,43	0,31	0,12
NnnCA14	0,37	0,00	-0,31	-0,49	-0,26	0,20	-0,37	0,03	-0,37	0,41
Nnnh7	-0,12	-0,62	0,24	-0,24	0,24	0,48	-0,24	0,84	-0,24	0,49
Nunh7	0,54	-0,65	-0,37	-0,71	-0,20	0,31	0,14	0,49	-0,54	0,12
Nnnh14	-0,38	0,44	0,91	0,56	0,68	0,62	0,56	-0,24	-0,32	0,48
Nunh14	0,03	0,00	0,66	0,37	0,26	0,83	0,49	0,03	-0,54	0,23
NeuN7	0,90	-0,87	-0,80	-0,60	-0,90	0,30	-0,30	0,50	-0,50	-0,40
GFAP7	0,30	0,05	-0,10	-0,70	0,20	0,10	-0,10	0,00	-0,50	0,70
Iba7	0,50	-0,36	-0,60	-0,20	-0,70	-0,10	-0,90	0,30	0,10	-0,20
NeuN14	-0,80	0,87	0,60	0,70	0,70	-0,50	0,50	-0,70	0,60	0,00
GFAP14	0,60	-0,62	-0,50	-0,50	-0,60	0,30	-0,80	0,60	-0,30	0,10
Iba14	-0,20	-0,05	0,00	0,50	-0,30	-0,10	-0,90	0,30	0,60	-0,20
REGA_1	0,20	0,56	-0,50	0,00	-0,20	-0,90	-0,10	-0,80	0,40	-0,30
GOG1c	-0,70	0,15	0,90	0,30	0,80	0,50	0,50	0,20	-0,10	0,50
Sc	0,70	-0,15	-0,90	-0,30	-0,80	-0,50	-0,50	-0,20	0,10	-0,50
G2+Mc	0,90	-0,56	-0,70	-0,90	-0,50	0,20	0,30	0,10	-0,80	-0,10
Sub-G0G1c	0,90	-0,67	-0,70	-0,90	-0,60	0,30	-0,30	0,40	-0,70	0,10
G0G1h	-0,60	0,87	0,30	0,60	0,40	-0,70	-0,30	-0,60	0,80	0,10
Sh	0,70	-0,67	-0,40	-0,80	-0,30	0,50	0,50	0,30	-0,90	0,00
G2+Mh	-0,50	-0,21	0,80	0,10	0,60	0,80	0,20	0,60	-0,30	0,60
Sub-G0G1h	0,40	0,10	-0,70	0,10	-0,60	-0,70	0,20	-0,60	0,30	-0,90
AmbPLp7	-0,65	-0,13	0,65	0,65	0,39	0,13	-0,13	0,39	0,39	0,00
AmbPn7	-0,14	0,71	-0,14	-0,14	0,26	-0,49	0,14	-0,66	0,14	0,23
AmbPT7	-0,26	0,71	-0,20	0,26	0,03	-0,83	0,09	-0,77	0,60	-0,38
AmbCLp7	0,23	-0,22	-0,46	-0,81	-0,06	-0,06	-0,41	0,32	-0,23	0,53
AmbCn7	-0,33	-0,06	-0,39	0,09	-0,21	-0,88	-0,58	0,09	0,88	-0,49
AmbCT7	-0,03	-0,15	-0,66	-0,14	-0,43	-0,89	-0,49	0,03	0,71	-0,61
KLp7	-0,49	0,32	0,83	0,66	0,66	0,31	0,66	-0,20	-0,03	0,12

Продовження таблиці 7.10

Kn7	-0,12	0,76	-0,06	-0,12	0,32	-0,38	0,29	-0,72	0,03	0,28
KT7	0,09	0,41	0,26	0,03	0,14	0,43	0,09	-0,31	-0,43	0,49
RerLp7	0,13	0,54	0,39	0,39	0,13	0,39	0,65	-0,65	-0,39	0,00
Rern7	0,13	0,54	0,39	0,39	0,13	0,39	0,65	-0,65	-0,39	0,00
RerT7	0,13	0,54	0,39	0,39	0,13	0,39	0,65	-0,65	-0,39	0,00
GrLp7	0,89	-0,21	-0,49	-0,54	-0,49	0,31	0,49	-0,20	-0,71	-0,20
Grn7	-0,62	0,00	0,21	0,00	0,41	-0,21	-0,62	0,41	0,41	0,53
GrT7	-0,26	-0,47	0,09	0,03	0,14	-0,09	-0,09	0,54	0,26	-0,12
AmbPLp14	-0,65	-0,13	0,65	0,65	0,39	0,13	-0,13	0,39	0,39	0,00
AmbPn14	-0,14	-0,56	0,14	-0,37	0,26	0,37	-0,37	0,83	-0,20	0,61
AmbPT14	-0,14	0,21	0,43	-0,26	0,60	0,54	0,14	0,09	-0,54	<u>0,99</u>
AmbCLp14	-0,03	0,00	-0,39	-0,39	-0,15	-0,33	-0,70	0,15	0,21	0,28
AmbCn14	-0,62	0,14	0,35	-0,09	0,71	-0,09	-0,18	0,26	0,18	0,72
AmbCT14	-0,38	0,15	0,03	-0,35	0,46	-0,20	-0,32	0,17	0,12	0,69
KLp14	-0,66	0,50	0,31	0,83	0,14	-0,54	-0,20	-0,37	0,83	-0,41
Kn14	-0,09	-0,47	0,31	-0,31	0,37	0,60	-0,09	0,71	-0,43	0,70
KT14	-0,31	-0,15	0,77	0,26	0,54	0,77	0,14	0,43	-0,37	0,61
RerLp14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,65	-0,39	0,65	-0,65	0,66
Rern14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,65	-0,39	0,65	-0,65	0,66
RerT14	0,39	-0,54	-0,13	-0,65	-0,13	0,65	-0,39	0,65	-0,65	0,66
GrLp14	0,14	0,18	0,14	0,31	-0,26	0,31	-0,14	-0,20	-0,14	-0,06
Grn14	-0,06	-0,25	-0,19	-0,65	0,25	-0,03	-0,31	0,46	-0,12	0,63
GrT14	-0,71	0,47	1,00	0,71	0,83	0,37	0,37	-0,14	0,03	0,46
ND7	0,83	0,02	-0,68	-0,36	-0,74	-0,05	-0,07	-0,56	-0,25	-0,35
ND14	0,36	0,43	-0,36	-0,42	-0,18	-0,06	-0,18	-0,54	-0,24	0,39

Примітки: 1.Виділенні курсивом кореляційні зв'язки

значимі на рівні $p < 0,05$;

2.Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3.Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,91, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу експерименту, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба дослідження, з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = - 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба);

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до - 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю

епізодів грумінгу на 14-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-му та 14-ту добу після ІР;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,84$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSH7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,88$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOS_{h14}) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,99$, $p < 0,001$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин із вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі.

7.11 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку в щурів встановлено вплив в/в трансплантації hWJ-MSCs в тварин із змодельованою ІР (табл. 7.11):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,76$, $p < 0,05$ до $0,88$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю, тривалістю епізодів і тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,76$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу дослідження, з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР;

Таблиця № 7.11

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК Вартонових драглів пуповини людини біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	r	r	r	r	R	R	r	R	R	R
Nnnc7	0,67	-0,30	-0,10	0,00	-0,30	-0,30	-0,05	0,00	-0,20	0,56
Nunc7	-0,82	0,60	-0,20	-0,40	0,00	0,00	0,21	-0,10	0,50	-0,67
Nnnc14	-0,10	0,20	-0,60	0,00	0,20	0,20	-0,31	0,50	0,30	0,05
Nunc14	-0,67	0,30	-0,10	-0,70	0,00	0,00	-0,15	0,20	1,00	-0,72
NnnCA7	0,62	-1,00	0,60	0,80	0,80	0,80	-0,82	0,70	-0,30	0,36
NnnCA14	0,15	-0,60	0,20	0,60	0,90	0,90	-0,87	0,90	0,10	0,05
Nnnh7	0,15	-0,80	0,60	0,70	1,00	1,00	-0,87	0,80	0,00	-0,05
Nunh7	-0,05	-0,40	0,80	0,60	0,50	0,50	-0,05	-0,10	-0,50	-0,15
Nnnh14	0,15	-0,80	0,60	0,70	1,00	1,00	-0,87	0,80	0,00	-0,05
Nunh14	-0,15	-0,60	0,80	0,10	0,60	0,60	-0,56	0,40	0,40	-0,46
NeuN7	0,56	-0,70	0,50	0,30	0,20	0,20	-0,36	0,20	-0,20	0,31
GFAP7	-0,46	0,30	0,50	-0,20	-0,30	-0,30	0,67	-0,80	-0,20	-0,46
Iba7	-0,21	-0,30	0,90	0,30	0,30	0,30	0,10	-0,30	-0,30	-0,36
NeuN14	0,21	-0,30	0,50	0,70	0,30	0,30	0,10	-0,20	-0,80	0,21
GFAP14	0,72	0,10	-0,70	0,10	-0,50	-0,50	0,21	-0,10	-0,50	0,87
Iba14	-0,31	-0,30	0,50	-0,30	0,30	0,30	-0,41	0,30	0,70	-0,56
REGA_1	-0,46	0,90	-0,70	-0,50	-0,60	-0,60	0,67	-0,50	0,10	-0,15
GOG1c	-0,10	0,70	-0,90	-0,30	-0,50	-0,50	0,41	-0,20	0,00	0,21
Sc	0,21	-0,80	0,60	0,30	0,70	0,70	-0,82	0,70	0,30	-0,10
G2+Mc	-0,10	-0,10	0,70	0,10	-0,10	-0,10	0,41	-0,60	-0,40	-0,21
Sub-GOG1c	-0,41	0,50	0,10	-0,70	-0,70	-0,70	0,72	-0,80	0,20	-0,41
GOG1h	-0,05	0,30	0,10	0,20	-0,30	-0,30	0,67	-0,70	-0,70	0,10
Sh	0,21	-0,80	0,60	0,30	0,70	0,70	-0,82	0,70	0,30	-0,10
G2+Mh	0,21	0,30	-0,90	-0,30	-0,30	-0,30	-0,10	0,30	0,30	0,36
Sub-GOG1h	-0,31	-0,30	0,50	-0,30	0,30	0,30	-0,41	0,30	0,70	-0,56
AmbPLp7	0,54	-0,13	0,40	0,58	0,49	0,43	-0,54	0,13	-0,18	0,27

Продовження таблиці 7.11

AmbPn7	0,47	-0,76	0,05	-0,13	0,02	-0,20	-0,25	0,44	-0,25	0,25
AmbPT7	0,67	-0,14	-0,32	0,32	-0,29	0,09	-0,23	0,25	-0,39	0,86
AmbCLp7	-0,21	-0,26	0,11	-0,30	-0,26	-0,32	0,43	-0,19	-0,33	-0,22
AmbCn7	0,88	-0,48	0,11	0,59	0,19	0,40	-0,69	0,48	-0,37	0,84
AmbCT7	0,74	-0,57	0,21	0,68	0,39	0,58	-0,85	0,61	-0,32	0,72
KLp7	0,31	-0,07	0,36	0,89	0,50	0,84	-0,63	0,21	-0,36	0,41
Kn7	0,49	-0,59	0,00	-0,22	-0,11	-0,36	-0,07	0,26	-0,22	0,22
KT7	0,41	-0,43	-0,14	-0,39	-0,25	-0,51	0,05	0,18	-0,04	0,18
RerLp7	0,76	-0,22	-0,36	-0,04	-0,27	-0,48	0,13	0,04	-0,67	0,47
Rern7	0,76	-0,22	-0,36	-0,04	-0,27	-0,48	0,13	0,04	-0,67	0,47
RerT7	0,76	-0,22	-0,36	-0,04	-0,27	-0,48	0,13	0,04	-0,67	0,47
GrLp7	0,70	-0,32	0,46	0,86	0,57	0,60	-0,63	0,21	-0,64	0,45
Grn7	0,05	-0,27	0,18	-0,11	-0,35	-0,10	0,16	-0,07	-0,11	0,19
GrT7	-0,32	-0,14	0,75	0,29	0,29	0,33	0,11	-0,32	-0,36	-0,40
AmbPLp14	0,19	-0,89	0,22	0,37	0,63	0,53	-0,82	0,85	-0,22	0,15
AmbPn14	-0,20	0,64	-0,43	-0,68	-0,79	-0,84	<u>0,95</u>	-0,71	0,14	-0,20
AmbPT14	-0,54	0,79	-0,07	-0,43	-0,39	-0,27	0,54	-0,61	0,75	-0,38
AmbCLp14	-0,15	0,91	-0,08	0,02	-0,26	-0,13	0,51	-0,73	0,12	-0,13
AmbCn14	0,36	-0,06	-0,36	0,06	-0,42	-0,18	0,18	0,00	-0,54	0,51
AmbCT14	0,23	-0,14	-0,50	0,11	-0,11	-0,02	-0,09	0,32	-0,43	0,38
KLp14	0,11	-0,07	-0,57	0,00	-0,07	-0,11	0,00	0,29	-0,39	0,20
Kn14	-0,76	0,61	-0,07	-0,64	-0,40	-0,51	0,83	-0,68	0,42	-0,71
KT14	-0,63	0,71	0,39	-0,11	-0,11	-0,05	0,63	-0,86	0,21	-0,63
GrLp14	-0,34	0,57	0,29	-0,32	-0,43	-0,36	0,74	-0,86	0,21	-0,38
Grn14	-0,33	0,82	-0,30	-0,02	-0,22	0,01	0,31	-0,41	0,34	-0,08
GrT14	0,20	-0,29	0,18	0,68	0,79	0,71	-0,77	0,54	-0,25	0,11
ND7	-0,90	0,32	0,42	0,00	0,36	0,36	0,10	-0,26	0,44	-0,78
ND14	-0,66	-0,27	-0,04	-0,19	0,23	0,20	-0,16	0,39	0,31	-0,43

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,79, $p < 0,05$ до 0,91, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР, з кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,76, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,86, $p < 0,05$ до 0,89, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу спостереження;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,79, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,79$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,71, до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю

епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,84$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s = \text{від } 0,83, p < 0,05 \text{ до } 0,95, p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження; *сильні зворотні* ($r_s = \text{від } -0,77, p < 0,05 \text{ до } -0,85, p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу дослідження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР, із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = \text{від } 0,85, p < 0,05 \text{ до } 0,90, p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР; *сильні зворотні* ($r_s = -0,86$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу дослідження;

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOSh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s = \text{від } 0,84, p < 0,05 \text{ до } 0,86, p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту, з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження; *сильний зворотній* ($r_s = -0,78$, $p < 0,05$) зв'язок із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР.

7.12 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі корекції з використанням в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку в щурів встановлено, що ембріональні фібробласти щура при їх в/в трансплантації мали загалом лікувальний вплив у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.12):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,85, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4c) 7-ма доба спостереження; сильний зворотній (r_s = -0,97, $p < 0,01$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,84, $p < 0,05$ до 0,95, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 14-ту добу після ІР, із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу експерименту; сильні зворотні (r_s = від -0,89, $p < 0,05$ до -0,94, $p < 0,01$) зв'язки з латентним періодом грумінгу на 7-му добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу дослідження;

Таблиця № 7.12

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі корекції з використанням в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	R	r	r	R	r	R	R	R	r	R
Nnnc7	-0,10	0,67	0,30	-0,70	0,20	-0,50	0,40	0,00	0,97	-0,90
Nunc7	0,15	-0,63	-0,21	0,62	-0,36	0,82	-0,67	-0,21	-0,95	0,87
Nnnc14	0,50	0,15	0,50	-0,70	-0,80	-0,10	-0,60	-0,60	0,05	-0,50
Nunc14	0,20	0,15	-0,10	-0,10	0,10	-0,70	0,30	0,30	0,05	-0,20
NnnCA7	-0,20	-0,15	0,10	0,10	-0,10	0,70	-0,30	-0,30	-0,05	0,20
NnnCA14	-0,26	-0,29	0,77	-0,71	-0,71	-0,09	-0,41	-0,94	0,17	-0,43
Nnnh7	-0,60	-0,82	0,80	-0,30	-0,70	0,10	-0,10	-0,90	-0,31	0,10
Nunh7	-0,58	-0,65	0,95	-0,58	-0,74	-0,16	0,00	-0,95	-0,05	-0,21
Nnnh14	-0,66	-0,06	-0,20	0,26	0,14	0,43	0,29	-0,09	-0,75	0,66
Nunh14	0,44	0,85	-0,15	-0,38	0,26	-0,09	0,15	0,26	0,40	-0,47
NeuN7	0,60	0,05	-0,30	0,30	-0,30	0,90	-0,90	-0,10	-0,46	0,40
GFAP7	-0,60	-0,97	0,30	0,30	-0,30	0,10	0,10	-0,40	-0,67	0,60
Iba7	0,30	0,67	0,10	-0,60	0,10	-0,80	0,30	0,20	0,67	-0,80
NeuN14	-0,10	-0,87	0,30	0,20	-0,70	0,40	-0,50	-0,60	-0,87	0,60
GFAP14	0,20	0,46	-0,10	-0,10	0,10	0,50	-0,30	0,00	0,36	-0,20
Iba14	-0,70	-0,41	0,60	-0,40	-0,10	-0,80	0,70	-0,30	0,21	-0,30
GOG1c	-0,10	0,21	-0,20	0,20	0,30	0,60	-0,10	0,10	0,21	0,10
Sc	-0,60	-0,10	-0,20	0,30	0,70	-0,50	0,90	0,50	0,21	0,10
G2+Mc	0,10	-0,21	0,20	-0,20	-0,30	-0,60	0,10	-0,10	-0,21	-0,10
Sub-G0G1c	-0,30	0,21	0,40	-0,60	0,10	-1,00	0,70	0,00	0,62	-0,70
G0G1h	-0,80	-0,82	0,40	0,10	-0,10	-0,30	0,50	-0,30	-0,31	0,30
Sh	0,90	0,72	-0,20	-0,30	-0,20	0,10	-0,60	0,10	0,21	-0,40
G2+Mh	0,60	0,97	-0,30	-0,30	0,30	-0,10	-0,10	0,40	0,67	-0,60
Sub-G0G1h	0,40	0,15	-0,70	0,70	0,30	0,90	-0,50	0,40	-0,36	0,60
AmbPLp7	0,76	0,28	-0,39	0,27	0,33	-0,21	-0,03	0,70	0,46	-0,21
AmbPn7	0,34	0,19	-0,37	0,07	-0,10	-0,03	0,02	0,37	-0,46	0,30
AmbPT7	0,26	-0,32	-0,03	0,03	-0,43	-0,14	-0,26	0,03	-0,32	0,20
AmbCLp7	-0,76	0,03	0,03	-0,03	0,09	0,27	0,37	-0,27	-0,59	0,39
AmbCn7	0,52	-0,23	-0,28	0,52	0,25	-0,19	-0,13	0,56	0,39	-0,03

Продовження таблиці 7.12

AmbCT7	0,26	-0,38	-0,14	0,49	0,26	-0,37	0,09	0,49	0,32	-0,03
KLp7	-0,77	0,12	0,26	-0,31	0,03	0,09	0,41	-0,43	-0,35	0,09
Kn7	-0,12	0,12	0,38	-0,70	-0,49	-0,38	0,09	-0,38	-0,24	-0,23
KT7	-0,37	-0,03	0,54	-0,60	-0,14	-0,77	0,49	-0,26	0,14	-0,49
RerLp7	0,65	-0,13	-0,65	0,65	-0,13	0,65	-0,66	0,39	-0,40	0,65
Rern7	0,65	-0,13	-0,65	0,65	-0,13	0,65	-0,66	0,39	-0,40	0,65
RerT7	0,65	-0,13	-0,65	0,65	-0,13	0,65	-0,66	0,39	-0,40	0,65
GrLp7	0,77	0,55	-0,89	0,54	0,43	0,37	-0,09	0,89	-0,14	0,37
Grn7	-0,65	0,18	0,18	-0,29	-0,03	0,26	0,24	-0,44	-0,39	0,15
GrT7	-0,49	-0,17	0,60	-0,26	0,26	-0,49	0,38	-0,31	0,75	-0,66
AmbPLp14	0,37	0,41	0,14	-0,30	0,34	-0,68	0,34	0,34	0,82	-0,78
AmbPn14	-0,09	-0,29	-0,60	0,83	0,14	0,77	-0,23	0,26	-0,70	0,94
AmbPT14	0,60	0,49	-0,77	0,37	0,03	0,89	-0,49	0,37	-0,49	0,60
AmbCLp14	0,58	0,46	-0,94	0,58	0,27	0,58	-0,12	0,76	-0,59	0,70
AmbCn14	0,88	0,58	-0,71	0,18	-0,09	0,62	-0,54	0,44	-0,31	0,35
AmbCT14	0,81	0,62	-0,78	0,23	-0,03	0,67	-0,46	0,49	-0,44	0,46
KLp14	0,43	0,64	0,20	-0,71	-0,09	-0,49	0,12	0,03	0,46	-0,71
Kn14	-0,09	-0,29	-0,60	0,83	0,14	0,77	-0,23	0,26	-0,70	0,94
KT14	-0,14	-0,58	-0,37	0,77	-0,03	0,60	-0,32	0,09	-0,58	0,83
RerLp14	0,17	-0,38	-0,51	0,85	0,14	0,68	-0,43	0,27	-0,27	0,68
Rern14	0,17	-0,38	-0,51	0,85	0,14	0,68	-0,43	0,27	-0,27	0,68
RerT14	0,17	-0,38	-0,51	0,85	0,14	0,68	-0,43	0,27	-0,27	0,68
GrLp14	-0,03	0,41	0,37	-0,49	0,31	-0,54	0,41	-0,03	0,81	-0,83
Grn14	0,09	-0,55	-0,39	0,82	0,15	0,21	-0,15	0,39	-0,25	0,58
GrT14	-0,31	-0,35	0,54	-0,09	0,20	-0,43	0,17	-0,26	0,81	-0,60
ND7	-0,45	-0,39	0,64	-0,25	-0,17	-0,26	-0,20	-0,79	0,43	-0,42
ND14	-0,64	-0,54	0,84	-0,22	-0,16	-0,20	-0,31	-0,90	0,22	-0,26

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,82, $p < 0,05$ до 0,85, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів грумінгу та кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю, тривалістю латентного періоду та епізодів рерінгу на 14-ту добу спостереження.

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,90, $p < 0,05$) зв'язок із фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба); сильний зворотній (r_s = -0,90, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірний сильний прямий (r_s = 0,89, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту; сильні зворотні (r_s = від -0,79, $p < 0,05$ до -0,95, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му та 14-ту добу після ІР, із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу дослідження, з кількістю ядер нейронів в 1 мм² CA1 зони гіпокампа на 14-ту добу спостереження;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSH7) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з

тривалістю латентного періоду та епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-у добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,95$, $p < 0,01$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOS_{h14}) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР.

7.13 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з адипозної тканини людини

З-поміж досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку в щурів встановлено такий вплив в/в трансплантації hADMSCs у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.13):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин із вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,83, $p < 0,05$ до -0,94, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, із кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу спостереження;

Таблиця № 7.13

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК із жирової тканини людини біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	r	r	r	R	R	R	r	R	r	R
Nnnc7	0,46	-0,67	0,40	0,30	0,90	-0,80	0,30	-0,87	0,10	-0,41
Nunc7	0,10	-0,10	-0,30	-0,90	-0,20	-0,40	-0,60	-0,21	0,67	0,15
Nnnc14	0,67	0,36	-0,10	0,70	0,60	0,20	0,80	0,05	-0,67	-0,67
Nunc14	-0,29	-0,29	0,67	0,36	-0,21	0,21	0,31	0,08	-0,03	-0,03
NnnCA7	-0,36	-0,56	0,60	-0,50	-0,50	-0,20	-0,30	-0,15	0,72	0,21
NnnCA14	0,36	0,31	-0,30	-0,60	-0,30	0,10	-0,10	0,21	0,31	-0,21
Nnnh7	0,41	-0,46	0,10	-0,80	0,10	-0,70	-0,30	-0,56	0,82	-0,21
Nunh7	0,41	-0,46	0,10	-0,80	0,10	-0,70	-0,30	-0,56	0,82	-0,21
Nnnh14	-0,68	0,13	-0,05	0,56	-0,10	0,36	-0,10	0,29	-0,53	0,53
Nunh14	-0,36	-0,21	0,60	0,20	-0,40	0,30	0,20	0,21	0,05	0,05
NeuN7	-0,21	-0,56	0,80	-0,10	-0,30	-0,10	0,10	-0,15	0,46	-0,05
GFAP7	0,72	-0,10	0,50	0,70	0,60	0,00	1,00	-0,21	-0,36	-0,87
Iba7	0,36	-0,82	1,00	0,10	0,30	-0,50	0,50	-0,62	0,46	-0,56
NeuN14	0,10	-0,05	-0,50	-0,40	0,30	-0,50	-0,50	-0,36	0,21	0,21
GFAP14	0,36	0,72	-0,50	0,60	0,30	0,50	0,50	0,41	-0,82	-0,31
Iba14	0,67	0,31	0,10	0,20	0,10	0,30	0,70	0,21	-0,21	-0,72
GOG1c	-0,87	0,46	-0,70	-0,40	-0,70	0,40	-0,90	0,56	-0,05	0,97
Sc	0,72	-0,41	0,30	0,50	1,00	-0,60	0,60	-0,72	-0,15	-0,67
G2+Mc	-0,10	0,05	0,50	0,40	-0,30	0,50	0,50	0,36	-0,21	-0,21
Sub-GOG1c	0,46	-0,87	0,50	-0,30	0,60	-1,00	0,00	-0,97	0,67	-0,36
GOG1h	0,15	0,21	0,10	1,00	0,50	0,30	0,70	0,10	-0,82	-0,31
Sh	0,15	-0,56	0,30	-0,90	-0,20	-0,60	-0,40	-0,46	0,97	-0,05
G2+Mh	-0,72	0,10	-0,50	-0,70	-0,60	0,00	-1,00	0,21	0,36	0,87
Sub-GOG1h	0,97	-0,36	0,30	0,10	0,80	-0,60	0,60	-0,67	0,15	-0,87
AmbPLp7	0,38	-0,39	0,34	0,68	0,85	-0,44	0,44	-0,39	-0,41	-0,84
AmbPn7	0,35	-0,31	-0,06	-0,23	0,55	-0,84	-0,12	-0,69	0,28	-0,18

Продовження таблиці 7.13

AmbPT7	-0,64	-0,61	0,31	0,49	0,09	-0,14	-0,37	-0,14	-0,32	0,00
AmbCLp7	-0,77	0,02	-0,51	-0,07	-0,44	0,17	-0,78	0,26	-0,17	0,78
AmbCn7	0,00	-0,67	0,26	0,44	0,71	-0,71	-0,09	-0,58	-0,22	-0,50
AmbCT7	-0,07	-0,74	0,32	0,35	0,64	-0,75	-0,17	-0,65	-0,12	-0,40
KLp7	0,41	0,23	0,43	0,03	-0,09	0,37	0,66	0,17	0,12	-0,35
Kn7	-0,03	-0,57	0,03	0,03	0,52	-0,81	-0,35	-0,63	0,06	-0,18
KT7	0,00	-0,49	-0,09	-0,03	0,49	-0,77	-0,37	-0,55	0,06	-0,18
RerLp7	0,13	-0,53	0,65	0,65	0,65	-0,39	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
Rern7	0,13	-0,53	0,65	0,65	0,65	-0,39	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
RerT7	0,13	-0,53	0,65	0,65	0,65	-0,39	0,39	-0,53	-0,27	-0,54
GrLp7	-0,55	-0,81	0,49	0,26	0,14	-0,43	-0,43	-0,41	-0,03	-0,09
Grn7	-0,94	-0,13	-0,35	-0,17	-0,72	0,38	-0,90	0,57	-0,09	0,49
GrT7	-0,46	-0,12	-0,14	-0,20	-0,54	0,37	-0,49	0,64	0,00	-0,18
AmbPLp14	-0,49	0,31	-0,58	-0,15	-0,39	0,21	-0,52	0,18	-0,09	0,94
AmbPn14	-0,26	0,26	-0,17	-0,68	-0,85	0,51	-0,34	0,60	0,43	0,26
AmbPT14	-0,20	-0,52	0,31	-0,37	-0,26	-0,14	-0,37	0,12	0,38	-0,53
AmbCn14	-0,20	0,40	-0,49	-0,29	-0,29	0,10	-0,29	0,00	0,10	0,90
AmbCT14	-0,49	0,31	-0,58	-0,15	-0,39	0,21	-0,52	0,18	-0,09	0,94
KLp14	0,43	0,51	0,14	-0,37	-0,30	0,37	0,51	0,14	0,38	0,16
Kn14	0,19	0,31	0,27	-0,44	-0,51	0,44	0,30	0,27	0,45	0,05
KT14	0,19	0,31	0,27	-0,44	-0,51	0,44	0,30	0,27	0,45	0,05
GrLp14	0,59	0,18	0,52	0,15	0,27	0,03	0,82	-0,31	0,12	-0,19
Grn14	0,20	-0,23	0,80	0,15	0,06	0,06	0,52	-0,17	0,17	-0,43
GrT14	0,46	-0,09	0,70	0,33	0,39	-0,09	0,76	-0,40	0,03	-0,38
ND7	-0,83	0,13	0,33	0,11	0,31	0,02	0,17	-0,02	-0,04	-0,28
ND14	-0,66	0,36	0,20	0,28	0,54	0,02	0,42	-0,04	-0,22	-0,37

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,85$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,85$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,84$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу та амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,82$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба після ІР, з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSH7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із фазою S

клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба);

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOS_{h14}) має – достовірні сильні прямі (r_s = від 0,90, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба експерименту; сильний зворотній (r_s = -0,84, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу дослідження.

7.14 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції шляхом трансплантації отриманих із жирової тканини щура мезенхімальних стромальних клітин

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку щурів встановлено такий вплив в/в трансплантації rADMSCs у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.14):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні зворотні (r_s = від -0,85, $p < 0,05$ до -0,91, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу 14-та доба спостереження;

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірні сильні прямі (r_s = 0,85 в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту;

Таблиця № 7.14

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з трансплантацією МСК отриманні із жирової тканини щура біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSH7	NOSH14
	r	r	r	r	R	R	r	R	r	R
Nnnc7	-0,05	-0,15	-0,10	-0,70	-0,30	-0,30	0,15	-0,60	-0,05	-0,30
Nunc7	0,05	-0,24	-0,31	-0,21	0,21	-0,05	0,16	-0,82	-0,34	-0,31
Nnnc14	-0,46	0,10	-0,10	0,70	-0,50	1,00	-0,87	0,60	-0,21	-0,70
Nunc14	0,05	-0,41	-0,20	-0,90	0,10	-0,90	0,87	-0,50	0,56	0,40
NnnCA7	-0,18	-0,09	-0,43	0,20	0,09	0,49	-0,29	-0,29	-0,23	-0,37
NnnCA14	-0,41	-0,68	-0,71	0,14	-0,49	0,14	0,03	0,12	0,23	-1,00
Nnnh7	0,03	-0,24	-0,09	0,71	-0,26	0,03	-0,03	0,84	-0,06	-0,54
Nunh7	0,06	-0,29	-0,26	0,83	-0,09	0,14	-0,06	0,64	-0,20	-0,66
Nnnh14	-0,50	0,12	-0,09	0,09	-0,77	0,66	-0,70	0,52	-0,09	-0,60
Nunh14	-0,62	0,03	-0,14	0,03	-0,89	0,60	-0,61	0,64	0,17	-0,54
NeuN7	-0,46	-0,67	-0,70	0,10	0,10	0,10	0,36	0,00	0,56	-0,10
GFAP7	0,72	0,31	0,50	-0,40	0,60	-0,90	0,62	-0,30	-0,05	0,90
Iba7	0,21	-0,36	-0,30	-0,60	0,40	-0,60	0,67	-1,00	-0,05	0,10
NeuN14	0,10	0,31	0,10	0,80	0,20	0,70	-0,62	0,10	-0,67	-0,30
GFAP14	0,10	0,67	0,50	0,80	-0,20	0,80	-0,97	0,60	-0,67	-0,30
Iba14	0,05	-0,10	-0,20	-0,10	0,10	0,10	-0,05	-0,70	-0,46	-0,40
GOG1c	-0,10	-0,67	-0,50	-0,80	0,20	-0,80	0,97	-0,60	0,67	0,30
Sc	-0,31	0,36	0,20	0,60	-0,60	0,90	-0,97	0,70	-0,31	-0,60
G2+Mc	0,82	0,87	0,80	0,60	0,60	0,10	-0,41	0,00	-0,97	0,40
Sub-G0G1c	-0,67	-0,21	-0,30	-0,10	-0,90	0,60	-0,56	0,20	0,10	-0,90
G0G1h	-0,21	-0,15	-0,20	-0,40	-0,40	0,10	-0,15	-0,50	-0,21	-0,60
Sh	-0,21	-0,15	-0,10	0,20	0,00	0,00	0,15	0,60	0,56	0,30
G2+Mh	0,67	0,21	0,30	0,10	0,90	-0,60	0,56	-0,20	-0,10	0,90
Sub-G0G1h	-0,67	-0,62	-0,50	-0,70	-0,70	-0,20	0,31	0,10	0,87	-0,30
AmbPLp7	0,11	0,85	0,62	0,00	0,21	0,41	-0,53	0,11	-0,32	0,83
AmbPn7	-0,26	-0,56	-0,60	0,49	-0,09	0,03	0,26	0,41	0,52	-0,31

Продовження таблиці 7.14

AmbPT7	-0,29	-0,74	-0,83	0,37	-0,03	0,03	0,32	0,06	0,46	-0,54
AmbCLp7	-0,16	-0,33	-0,35	0,75	-0,26	0,23	-0,09	0,76	0,09	-0,58
AmbCn7	0,37	-0,31	-0,24	0,72	0,60	-0,24	0,42	0,12	-0,06	0,00
AmbCT7	0,37	-0,21	-0,12	0,75	0,55	-0,23	0,38	0,29	-0,03	0,12
KLp7	0,19	-0,51	-0,52	0,58	0,43	-0,12	0,35	-0,12	-0,09	-0,41
Kn7	-0,16	-0,63	-0,58	0,52	-0,03	-0,12	0,38	0,41	0,50	-0,35
KT7	-0,16	-0,63	-0,58	0,52	-0,03	-0,12	0,38	0,41	0,50	-0,35
RerLp7	0,61	0,05	0,17	0,51	0,85	-0,37	0,43	-0,07	-0,22	0,51
Rern7	0,53	-0,11	0,00	0,41	0,83	-0,41	0,53	-0,21	-0,11	0,41
RerT7	0,44	-0,26	-0,17	0,30	0,78	-0,44	0,60	-0,34	0,02	0,30
GrLp7	-0,85	0,03	-0,43	-0,43	-0,77	0,83	-0,70	-0,09	0,26	-0,43
Grn7	-0,04	-0,24	-0,12	0,29	0,03	-0,23	0,35	0,47	0,53	0,23
GrT7	0,29	-0,18	0,26	-0,09	0,09	-0,71	0,58	0,20	0,29	0,26
AmbPLp14	0,11	0,85	0,62	0,00	0,21	0,41	-0,53	0,11	-0,32	0,83
AmbPn14	-0,23	0,49	0,37	-0,85	-0,27	0,17	-0,34	-0,41	0,03	0,44
AmbPT14	-0,26	0,15	0,14	-0,71	-0,49	0,09	-0,26	-0,29	0,00	-0,14
KLp14	-0,91	0,06	-0,43	-0,26	-0,77	0,89	-0,70	0,17	0,43	-0,26
Kn14	-0,15	-0,24	-0,15	-0,88	-0,12	-0,35	0,31	-0,76	0,31	0,00
KT14	-0,26	-0,15	-0,09	-0,94	-0,26	-0,26	0,20	-0,64	0,41	0,09
GrLp14	-0,79	-0,15	-0,60	-0,43	-0,43	0,60	-0,32	-0,29	0,58	-0,09
Grn14	0,17	-0,29	-0,41	0,50	0,50	0,03	0,21	-0,19	-0,12	-0,15
GrT14	0,09	-0,44	-0,54	0,54	0,37	0,03	0,23	-0,12	-0,06	-0,37
ND7	0,00	0,52	0,26	0,04	-0,26	-0,11	0,09	0,00	-0,75	-0,26
ND14	-0,48	0,00	-0,46	-0,02	-0,46	0,22	0,02	-0,18	-0,31	-0,66

Примітки:

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні

 $p < 0,05$;2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,85$, $p < 0,05$ до $-0,94$, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу спостереження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту, із відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,89$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі;

показник вмісту лактату в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу на 14-ту добу спостереження, з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба); сильні зворотні ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$) зв'язок із відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту; сильні зворотні ($r_s = -0,97$ в обох випадках, $p < 0,01$) зв'язки з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба), з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу після ІР;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSh7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,75$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOSh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР, інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі.

7.15 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку щурів встановлено такий вплив в/в введення 1 from WJ-MSCs у щурів із змодельованою ІР (табл. 7.15):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,87, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів і латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження;

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Gluh14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,94$, $p < 0,01$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту.

Таблиця № 7.15

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з введенням лізату МСК Вартонових драглів пуповини людини біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	r	r	r	R	R	R	R	R	R	R
Nnnc7	-0,80	0,50	-0,80	-0,70	-0,70	0,40	0,90	-0,80	0,56	-0,30
Nunc7	0,70	-0,90	-0,20	0,20	0,30	0,60	-0,10	0,70	0,41	-0,50
Nnnc14	0,70	-0,60	0,30	0,30	1,00	-0,10	-0,60	0,70	-0,21	0,30
Nunc14	-0,90	0,70	-0,50	-0,40	-0,90	0,30	0,70	-0,90	0,46	-0,40
NnnCA7	0,26	-0,37	0,66	0,71	0,43	0,43	-0,81	0,37	0,09	-0,09
NnnCA14	-0,77	0,54	-0,14	0,09	-0,20	0,54	0,20	-0,83	0,75	-0,43
Nnnh7	-0,26	0,37	-0,14	-0,49	-0,09	-0,60	0,41	-0,20	-0,55	0,54
Nunh7	0,68	-0,50	-0,77	-0,35	-0,24	-0,29	0,40	0,47	0,15	-0,38
Nnnh14	0,20	-0,43	-0,09	-0,77	0,20	0,14	0,38	0,26	-0,35	0,54
Nunh14	-0,31	-0,03	-0,37	-0,71	0,26	0,09	0,52	-0,26	0,06	0,37
NeuN7	0,90	-0,70	0,50	0,40	0,90	-0,30	-0,70	0,90	-0,46	0,40
GFAP7	0,40	-0,30	0,40	0,50	0,90	0,00	-0,70	0,40	-0,05	0,10
Iba7	-0,60	0,50	-0,10	0,10	-0,90	0,30	0,30	-0,60	0,36	-0,60
NeuN14	0,50	-0,70	-0,60	-0,60	0,10	0,20	0,50	0,50	0,10	0,10
GFAP14	0,00	0,20	0,10	-0,40	0,40	-0,70	0,00	0,00	-0,62	0,90
Iba14	-0,30	0,50	0,20	-0,20	0,30	-0,60	-0,10	-0,30	-0,46	0,70
GOG1c	-0,70	0,60	-0,30	-0,30	-1,00	0,10	0,60	-0,70	0,21	-0,30
Sc	0,70	-0,60	0,30	0,30	1,00	-0,10	-0,60	0,70	-0,21	0,30
G2+Mc	0,10	-0,20	-0,40	-0,50	0,60	0,00	0,20	0,10	0,05	0,40
Sub-GOG1c	0,70	-0,60	0,30	0,30	1,00	-0,10	-0,60	0,70	-0,21	0,30
GOG1h	-0,60	0,80	0,50	0,40	-0,60	-0,30	-0,20	-0,60	-0,21	-0,10
Sh	0,20	-0,10	0,00	-0,30	0,70	-0,40	-0,10	0,20	-0,36	0,70
G2+Mh	0,60	-0,80	-0,50	-0,40	0,60	0,30	0,20	0,60	0,21	0,10
Sub-GOG1h	0,10	-0,20	-0,40	-0,50	0,60	0,00	0,20	0,10	0,05	0,40
AmbPLp7	-0,39	-0,13	0,65	-0,13	0,65	0,65	-0,27	-0,13	-0,13	0,65
AmbPn7	0,43	-0,09	-0,43	-0,26	-0,66	-0,20	0,41	0,20	-0,03	-0,37

Продовження таблиці 7.15

AmbPT7	0,49	-0,03	-0,20	-0,09	-0,60	-0,43	0,20	0,31	-0,32	-0,20
AmbCLp7	0,39	-0,03	-0,39	-0,52	-0,46	-0,64	0,49	0,27	-0,52	0,15
AmbCn7	0,06	0,17	-0,35	-0,49	-0,67	-0,12	0,59	-0,12	-0,12	-0,12
AmbCT7	0,00	0,12	0,46	-0,20	-0,03	-0,23	-0,03	0,12	-0,76	0,64
KLp7	0,60	-0,49	0,54	0,66	0,26	0,09	-0,75	0,66	-0,17	-0,09
Kn7	0,37	0,09	-0,60	-0,20	-0,83	-0,37	0,49	0,09	0,06	-0,54
KT7	0,43	0,03	-0,49	0,09	-0,77	-0,26	0,26	0,14	0,20	-0,71
RerLp7	-0,03	0,37	-0,34	-0,10	-0,85	-0,07	0,43	-0,27	0,17	-0,51
Rern7	-0,03	0,37	-0,34	-0,10	-0,85	-0,07	0,43	-0,27	0,17	-0,51
RerT7	-0,03	0,37	-0,34	-0,10	-0,85	-0,07	0,43	-0,27	0,17	-0,51
GrLp7	0,93	-0,52	0,00	0,46	-0,06	-0,46	-0,43	0,84	-0,25	-0,29
Grn7	0,53	-0,29	-0,74	-0,44	-0,56	-0,15	0,57	0,26	0,18	-0,47
GrT7	0,87	-0,70	-0,52	-0,23	-0,06	-0,29	0,16	0,72	-0,04	-0,23
AmbPLp14	0,54	-0,07	0,44	0,78	-0,10	-0,51	-0,67	0,54	-0,43	-0,14
AmbPn14	-0,23	0,41	-0,55	-0,64	-0,41	-0,55	0,72	-0,32	-0,24	0,17
AmbPT14	-0,03	-0,09	-0,43	-0,94	-0,20	0,03	0,75	-0,09	-0,17	0,31
AmbCLp14	0,39	-0,39	-0,39	-0,65	0,13	-0,39	0,40	0,39	-0,40	0,39
AmbCn14	0,88	-0,49	0,10	0,29	0,10	-0,68	-0,40	0,88	-0,59	0,10
AmbCT14	0,70	-0,21	0,15	0,21	-0,09	-0,82	-0,28	0,70	-0,77	0,21
KLp14	-0,64	0,15	0,33	-0,33	0,58	0,33	0,03	-0,39	-0,12	0,70
Kn14	-0,27	0,03	-0,15	-0,58	0,33	-0,15	0,34	-0,15	-0,25	0,58
KT14	-0,27	0,03	-0,15	-0,58	0,33	-0,15	0,34	-0,15	-0,25	0,58
GrLp14	-0,72	0,43	-0,52	-0,58	-0,35	0,52	0,75	-0,84	0,66	-0,26
Grn14	-0,35	0,12	-0,50	-0,79	0,03	-0,03	0,69	-0,35	0,04	0,29
GrT14	-0,78	0,38	-0,06	-0,46	0,23	0,29	0,37	-0,67	0,16	0,38
ND7	0,05	-0,20	0,21	0,17	-0,06	-0,71	-0,68	0,71	-0,42	-0,01
ND14	0,24	-0,48	0,02	-0,02	-0,24	-0,52	-0,49	0,80	-0,27	-0,20

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;

2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;

3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;

4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту лактату в гіпокамні на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) зв'язки з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів та GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду, кількістю та тривалістю епізодів рерінгу на 7-му добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження;

показник вмісту лактату в гіпокамні на 14-ту добу дослідження (Lakh14) має – достовірний сильний зворотній ($r_s = -0,82$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту;

показник активності NADFH у гіпокамні на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 7-му добу після ІР;

показник активності NADFH у гіпокамні на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від $0,80$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 14-ту добу після ІР, із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильні зворотні ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу дослідження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР;

показник активності NOS у гіпокамні на 14-ту добу дослідження (NOSh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з

інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу дослідження.

7.16 Кореляційні зв'язки між біохімічними показниками в гіпокампі з функціональними та морфологічними параметрами в щурів із змодельованою ішемією-реперфузією на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату цитиколіну

Серед досліджуваних біохімічних показників у гіпокампі головного мозку щурів встановлено такий вплив в/в введення цитиколіну у тварин із змодельованою ІР (табл. 7.16):

показник вмісту білка в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Prh7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від -0,88, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження;

показник вмісту білка в гіпокампі на 14-ту добу дослідження (Prh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,87$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,87, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту;

показник вмісту глюкози в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Gluh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР, із інтегральною щільністю флуоресценції Іba+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба спостереження; сильний зворотній ($r_s = -0,88$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту;

Таблиця № 7.16

Показники кореляції в щурів із модельною ІР на тлі терапевтичної корекції з введенням референс-препарату цитиколіну біохімічних результатів у гіпокампі з морфологічними даними, показниками функціонування ЦНС та неврологічного дефіциту.

	Prh7	Prh14	Gluh7	Gluh14	Lakh7	Lakh14	NADFHh7	NADFHh14	NOSh7	NOSh14
	R	r	r	R	r	R	R	R	R	R
Nnnc7	-0,36	-0,15	-0,70	-0,20	-1,00	-0,60	-0,50	-0,40	0,05	0,50
Nunc7	0,10	-0,67	0,60	0,50	0,60	1,00	-0,10	-0,30	0,21	0,20
Nnnc14	0,15	0,56	0,30	0,20	0,80	0,10	0,70	0,60	-0,36	-0,90
Nunc14	-0,21	-0,72	-0,70	0,50	-0,70	0,00	-0,30	-0,90	0,36	0,60
NnnCA7	-0,41	-0,70	-0,54	0,41	-0,49	0,66	-0,03	0,09	-0,29	0,26
NnnCA14	0,26	0,64	0,83	-0,29	0,83	-0,20	0,14	0,31	-0,06	-0,49
Nnnh7	-0,09	-0,29	-0,54	-0,58	-0,83	0,14	-0,09	0,26	0,09	0,77
Nunh7	-0,50	-0,12	-0,26	-0,61	-0,66	0,26	-0,31	0,54	-0,41	0,54
Nnnh14	0,62	-0,23	-0,31	0,41	-0,03	-0,31	0,26	-0,77	0,78	0,09
Nunh14	-0,10	-0,87	-0,29	0,75	-0,12	0,67	-0,06	-0,38	0,09	0,20
NeuN7	0,21	0,72	0,70	-0,50	0,70	0,00	0,30	0,90	-0,36	-0,60
GFAP7	-0,87	0,36	0,30	-0,20	0,00	-0,10	-0,50	0,60	-0,97	-0,50
Iba7	0,56	-0,21	-0,50	0,70	0,20	0,10	0,80	-0,50	0,56	-0,10
NeuN14	0,56	-0,56	0,60	0,10	0,50	0,80	0,00	-0,30	0,62	0,50
GFAP14	-0,15	0,87	0,50	-0,60	0,40	-0,30	0,10	1,00	-0,67	-0,70
Iba14	0,15	-0,10	0,90	-0,50	0,40	0,50	-0,40	0,30	0,05	0,30
REGA_1	0,62	-0,15	0,50	0,40	0,90	0,70	0,60	0,00	0,36	-0,20
AmbPLp7	0,63	-0,03	-0,35	-0,59	-0,32	0,00	0,58	0,32	0,51	0,46
AmbPn7	-0,19	-0,53	-0,75	0,46	-0,49	0,46	0,35	0,12	-0,19	0,06
AmbPT7	-0,15	0,87	0,60	-0,20	0,54	-0,60	-0,14	0,14	-0,35	-0,66
AmbCLp7	0,00	0,40	0,39	0,27	0,39	-0,65	-0,39	-0,65	0,13	-0,39
AmbCn7	0,05	0,67	-0,18	-0,22	0,09	-0,26	0,71	0,71	-0,40	-0,62
AmbCT7	0,15	0,49	-0,31	-0,12	0,03	-0,14	0,83	0,66	-0,29	-0,54
KLp7	0,79	-0,06	0,37	0,32	0,77	0,20	0,66	-0,09	0,52	-0,31
Kn7	-0,31	-0,75	-0,41	0,79	-0,26	0,46	-0,20	-0,46	-0,06	0,12
KT7	-0,03	-0,90	-0,26	0,67	-0,09	0,77	0,03	-0,26	0,12	0,26

Продовження таблиці 7.16

GrLp7	-0,18	0,06	0,77	-0,06	0,43	-0,09	-0,77	-0,37	0,03	0,09
Grn7	-0,14	-0,63	-0,88	0,27	-0,79	0,26	0,09	-0,18	0,09	0,44
GrT7	-0,47	-0,52	-0,31	0,20	-0,60	0,03	-0,77	-0,60	0,03	0,54
AmbPn14	-0,55	-0,35	-0,14	-0,29	-0,64	0,12	-0,81	-0,14	-0,15	0,70
AmbPT14	-0,32	-0,52	-0,09	-0,03	-0,49	0,09	-0,83	-0,54	0,17	0,71
AmbCLp14	-0,88	0,34	0,15	-0,31	-0,27	-0,21	-0,76	0,21	-0,74	-0,03
AmbCn14	-0,89	0,19	0,19	-0,20	-0,25	-0,09	-0,83	0,12	-0,70	0,03
AmbCT14	-0,63	0,52	0,33	-0,09	0,03	-0,58	-0,76	-0,21	-0,46	-0,27
KLp14	0,44	0,46	0,20	0,23	0,66	-0,14	0,77	0,26	0,00	-0,77
Kn14	-0,18	-0,44	-0,32	-0,22	-0,70	-0,06	-0,64	-0,46	0,29	0,81
KT14	0,29	-0,70	-0,03	-0,20	-0,31	0,31	-0,37	-0,43	0,67	0,94
GrLp14	0,44	-0,49	-0,54	0,32	-0,14	0,49	0,77	0,14	0,29	0,09
Grn14	-0,88	0,34	0,15	-0,31	-0,27	-0,21	-0,76	0,21	-0,74	-0,03
GrT14	-0,88	0,06	-0,49	-0,06	-0,66	0,03	-0,31	0,37	-0,81	-0,03
ND7	-0,43	0,12	0,42	-0,42	0,30	-0,18	-0,18	0,36	-0,36	0,06
ND14	-0,22	-0,49	-0,04	0,58	0,15	0,04	0,00	-0,46	0,00	-0,18

Примітки:

1. Виділенні курсивом кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,05$;
2. Виділенні кореляційні зв'язки значимі на рівні $p < 0,01$;
3. Курсивом підкресленні зв'язки значимі на рівні $p < 0,001$;
4. Див. табл. 7.1 та 7.2

показник вмісту лактату в гіпокампі на 7-му добу дослідження (Lakh7) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу після ІР, із інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба; сильний зворотній ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу спостереження;

показник активності NADFH у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NADFHh7) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,83$, $p < 0,05$) зв'язок із тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту; сильні зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до -0,83, $p < 0,05$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР;

показник активності NADFH у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NADFHh14) має – достовірний сильний прямий ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) зв'язок з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу експерименту;

показник активності NOS у гіпокампі на 7-му добу дослідження (NOSh7) має – достовірні сильні зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) зв'язки з тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР;

показник активності NOS у гіпокампі на 14-ту добу дослідження (NOSh14) має – достовірні сильні прямі ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) зв'язки з кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту; сильний зворотній ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) зв'язок із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР.

Під час аналізу кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із моделлю гострого ішемічно-реперфузійного ураження й на тлі корекції нами чітко дотримано принципу незалежності даних, який передбачає, що значення змінних в одній вибірці не пов'язані зі значеннями змінних в іншій, з якою проводиться порівняння.

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між функціональними показниками ЦНС та біохімічними параметрами в соматосенсорній корі (див. табл. 7.1) й гіпокампі (див. табл. 7.9) головного мозку в псевдооперованих щурів встановлені переважно поодинокі сильні зворотні (r_s = від -0,77, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$) та прямі (r_s = від 0,77, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,01$) зв'язки. У більшості випадків зворотні зв'язки функціональних показників ЦНС у псевдооперованих щурів встановлені з вмістом глюкози на 14-ту добу в соматосенсорній корі й гіпокампі, лактату на 7-му добу в соматосенсорній корі й гіпокампі, лактату на 14-ту добу в гіпокампі, МА на 7-му добу в соматосенсорній корі та активності СДГ на 14-ту добу в соматосенсорній корі. Прямі зв'язки з вмістом глюкози та лактату на 14-ту добу в гіпокампі, МА на 14-ту добу в соматосенсорній корі, активності СОД на 7-му добу в соматосенсорній корі, NADFH та NOS на 14-ту добу в гіпокампі. Привертає увагу множинний характер зв'язків лише між показником вмісту лактату на 14-ту добу в гіпокампі з показниками рерінгу на 7-му добу (r_s = від 0,77, $p < 0,05$ до 0,81, $p < 0,05$), із кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу (r_s = 0,78, $p < 0,05$), із тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу (r_s = 0,79, $p < 0,05$), із тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу (r_s = -0,81, $p < 0,05$), із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу (r_s = -0,86, $p < 0,05$). Також привертають увагу достовірні кореляції між морфологічними параметрами в соматосенсорній корі й гіпокампі та біохімічними показниками в цих же структурах головного мозку в псевдооперованих щурів. Встановлено поодинокі сильні прямі (r_s = від 0,90, $p < 0,05$ до 0,99, $p < 0,001$) та зворотні (r_s = від -0,90, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$)

зв'язки. Констатовано множинний характер зв'язків між вмістом глюкози на 7-му добу в соматосенсорній корі з показниками кількості неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу ($r_s = 0,99$ в обох випадках, $p < 0,001$) і з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між концентрацією глюкози на 14-ту добу в соматосенсорній корі з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) і з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між вмістом МА на 7-му добу в соматосенсорній корі з показниками кількості неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) і з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 7-ма доба ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між активністю СДГ на 7-му добу в соматосенсорній корі з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) та відсотковим співвідношенням фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК > 2с та < 4с) 7-ма доба ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) і відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$); між активністю NADPH на 14-ту добу в соматосенсорній корі з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа 14-та доба експерименту та відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) і з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Також встановлено однакові достовірні множинні зв'язки показника активності NOS у соматосенсорній корі на 7-му добу, показника активності NOS у гіпокампі на 7-му добу та вмістом глюкози в гіпокампі на 7-му добу з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного

циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту (r_s = від 0,90, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$), з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба дослідження та з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба (r_s = від -0,90, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$).

Аналізуючи достовірні кореляційні зв'язки між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.2) й гіпокампі (див. табл. 7.10) у щурів із моделлю гострого субтотального ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку були встановлені сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,99, $p < 0,001$) та зворотні (r_s = від -0,81, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) зв'язки. Привертають увагу однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$); між показниками вмісту глюкози та МА в соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба та з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі (r_s = -0,90 в усіх випадках, $p < 0,05$).

Під час аналізу достовірних кореляцій між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.3) й гіпокампі (див. табл. 7.11) в щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при терапевтичній в/в трансплантації hWJ-MSCs були встановлені сильні прямі (r_s = від 0,76, $p < 0,05$ до 0,96, $p < 0,01$) та зворотні (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) зв'язки. Отже, встановлено однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю, тривалістю епізодів і тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу спостереження (r_s = від 0,76, $p < 0,05$ до 0,88, $p < 0,05$); із кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу дослідження, з неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$). Однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу після ІР, із кількістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції RECA-1 позитивних кровоносних судин в СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба (r_s = від 0,79, $p < 0,05$ до 0,91, $p < 0,05$); із кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження, тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$). Також встановлено однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту глюкози в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР з інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР (r_s = 0,90, $p < 0,05$); з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба спостереження, з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження (r_s = -0,90 в

обох випадках, $p < 0,05$). Однакові достовірні множинні зв'язки між показниками активності NADPH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,95, $p < 0,01$); між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу експерименту, з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу спостереження (r_s = від 0,84, $p < 0,05$ до 0,86, $p < 0,05$), із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР (r_s = - 0,78, $p < 0,05$).

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.4) й гіпокампі (див. табл. 7.12) у щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура були встановлені сильні прямі (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) та зворотні (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) зв'язки. Привертають увагу однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу ((вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба) (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, із відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження (r_s = від 0,85, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$), із інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР (r_s = -0,97, $p < 0,01$). Встановлено однакові достовірні сильні прямі зв'язки між

показником вмісту лактату в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР, із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі ($r_s =$ від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$). Однакові достовірні множинні зв'язки між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба) ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), із інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,89$, $p < 0,05$), із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му та 14-ту добу після ІР, із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 7-му добу дослідження, з кількістю ядер нейронів в 1 мм^2 СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу спостереження ($r_s =$ від -0,79, $p < 0,05$ до -0,95, $p < 0,01$); між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю латентного періоду та епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$), із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР ($r_s = -0,95$, $p < 0,01$); між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження ($r_s =$ від 0,83, $p < 0,05$ до 0,94,

$p < 0,01$), із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$).

При проведенні аналізу достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.5) й гіпокампі (див. табл. 7.13) в щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при в/в трансплантації hADMSCs встановлено сильні прямі ($r_s =$ від $0,78$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від $-0,77$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки. Привертають увагу однакові вірогідні множинні зв'язки між показниками активності СДГ і СОД у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР із кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту ($r_s =$ від $0,84$, $p < 0,05$ до $0,85$, $p < 0,05$), із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$), із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу дослідження, з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,94$, $p < 0,01$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$); між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту ($r_s = 0,82$, $p < 0,05$), з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК $= 2c$) 7-ма доба дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у соматосенсорній корі ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$);

між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба) ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = $2c$) 7-ма доба експерименту ($r_s =$ від $0,90$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$), з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу дослідження ($r_s = -0,84$, $p < 0,05$).

Під час аналізу достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.6) й гіпокампі (див. табл. 7.14) у щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при в/в трансплантації rADMSCs були встановлені сильні прямі ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від $-0,75$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки. Встановлено однакові вірогідні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з тривалістю латентного періоду кламбінгу 14-ма доба спостереження ($r_s =$ від $-0,85$, $p < 0,05$ до $-0,91$, $p < 0,05$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю латентних періодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту ($r_s = 0,85$ в обох випадках, $p < 0,05$); між показниками вмісту лактату в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду рерінгу на 7-му добу експерименту ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,85$, $p < 0,05$), з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу дослідження ($r_s = -0,89$, $p < 0,05$); між показниками активності NADPH у соматосенсорній корі та

гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР ($r_s =$ від $-0,75$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба після ІР, інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження ($r_s =$ від $0,83$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$), із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин із вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$).

При аналізі достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.7) й гіпокампі (див. табл. 7.15) у щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при в/в введенні 1 from WJ-MSCs були встановлені сильні прямі ($r_s =$ від $0,80$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від $-0,77$, $p < 0,05$ до $-0,93$, $p < 0,01$) зв'язки. Привертають увагу однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю епізодів і латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба дослідження ($r_s =$ від $0,87$, $p < 0,05$ до $0,93$, $p < 0,01$), з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю

ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 7-му добу експерименту ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$); між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 7-му добу дослідження ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$); між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу дослідження, з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба ($r_s =$ від $0,80$, $p < 0,05$ до $0,90$, $p < 0,05$), з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 зони гіпокампа на 14-ту добу дослідження, з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР ($r_s =$ від $-0,83$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$); між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу дослідження ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$).

Під час аналізу достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі (див. табл. 7.8) й гіпокампі (див. табл. 7.16) у щурів із моделлю гострої ІР головного мозку при в/в введенні цитиколіну були встановлені сильні прямі ($r_s =$ від $0,78$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) зв'язки. Отже, визначено однакові достовірні множинні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження ($r_s =$ від $-0,88$, $p < 0,05$ до $-0,89$, $p < 0,05$); між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю

епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,87$, $p < 0,05$), з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу спостереження, з тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту ($r_s =$ від $-0,87$, $p < 0,05$ до $-0,90$, $p < 0,05$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба дослідження ($r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,01$), з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$).

Шляхом кількісного аналізу достовірних кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі головного мозку в щурів із моделлю гострого ішемічно-реперфузійного ураження й на тлі корекції встановлено такий розподіл залежності:

- у групі псевдооперованих тварин 59 сильних зв'язків із 1536 можливих (3,8 %), з яких 1,8 % прямі й 2,0 % зворотні;
- у групі тварин із контрольною патологією (ІР) 90 сильних зв'язків із 1824 можливих (4,9 %), з яких 2,6 % прямі й 2,3 % зворотні;
- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs, 114 сильних зв'язків із 1728 можливих (6,6 %), з яких 3,6 % прямі й 2,9 % зворотні;
- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в трансплантували ембріональні фібробласти щура, 109 сильних зв'язків із 1792 можливих (6,1 %), з яких 3,7 % прямі й 2,4 % зворотні;
- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в трансплантували hADMSCs, 87 сильних зв'язків із 1664 можливих (5,2 %), з яких 2,5 % прямі й 2,7 % зворотні;

- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в трансплантували rADMSCs, 90 сильних зв'язків із 1600 можливих (5,6 %), з яких 2,8 % прямі й 2,8 % зворотні;
- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в вводили 1 from WJ-MSCs, 90 сильних зв'язків із 1696 можливих (5,3 %), з яких 2,4 % прямі й 2,9 % зворотні;
- у групі тварин із змодельованою ІР, яким в/в вводили референс-препарат цитиколін, 88 сильних зв'язків із 1280 можливих (6,9 %), з яких 3,2 % прямі й 3,7 % зворотні.

Ключові положення розділу відображені в публікаціях здобувача із зазначенням особистого внеску та відповідними посиланнями на використані джерела [167, 176].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою експериментальної частини дослідження було здійснити детальний скринінг досліджуваних стовбурових клітин різного цитологічного походження, *l from WJ-MSCs* і цитиколіну та визначити найбільш оптимальну за церебропротекторними властивостями культуру стовбурових клітин і патогенетично обґрунтувати та експериментально підтвердити їх вплив на перебіг ГПМК за ішемічним типом.

Відповідно до плану дослідження, на першому етапі була оцінена церебропротекторна активність стовбурових клітин різного походження та *l from WJ-MSCs* в умовах двадцятихвилинної білатеральної оклюзії ВСА в щурів із подальшою реперфузією. Захисна дія на головний мозок стовбурових клітин різного походження, *l from WJ-MSCs* оцінювалась за їх спроможністю при в/в трансплантації зменшувати летальність і відстрочувати загибель щурів у порівнянні з референсним цитопротектором.

Досліджуванні речовини ми вводили в стегнову вену однократно та відразу після ІР, тому що більш рання трансплантація стовбурових клітин, зокрема МСК, призводила б до більшого неврологічного відновлення та зменшення обсягу інфаркту, а також вимагала б меншої кількості (1×10^6 клітин) донорських клітин для сприятливого ефекту, оскільки захисний вплив досліджуваних стовбурових клітин та речовин на головний мозок є дозозалежним [59, 311]. Так, у дослідженні, проведеному групою дослідників під керівництвом L.-Q. Wang et al. [311], було виявлено, що трансплантація МСК кісткового мозку щура через 3 та 24 години, але не через 7 діб після вогнищевої ішемії головного мозку в щурів, суттєво зменшувала об'єм ураження та відновлювала рухову функцію. Також було встановлено, що трансплантовані МСК у дозі від 1×10^6 до 10^7 клітин/тварину, але не при 1×10^4 до 10^5 клітин/тварину, значно покращили функціональний результат після інсульту. Крім того, у дослідженні Y. Guo et al. було визначено, що рання трансплантація МСК від 0 до 6 годин після виникнення

ішемії головного мозку показала більш значне покращення сенсомоторних функцій у піддослідних тварин [112].

В іншому дослідженні Y. Chen et al. [59] визначили умовну ефективну дозу МСК кісткового мозку людини, при в/в введенні якої спостерігалось сенсорне та моторне відновлення в щурів. У дорослих щурів Sprague-Dawley викликали транзиторну вогнищеву церебральну ішемію шляхом (МСаО), після чого через хвостову вену трансплантували різні дози МСК (1×10^6 , 2×10^6 і 5×10^6 клітин/тварину). Нейроповедінкове відновлення та зменшення вогнища інфаркту було виявлено в групі гризунів з ін'єкційною дозою 1×10^6 клітин на тварину, що збігається з дозою МСК у наших дослідженнях.

У ході проведеного дослідження встановлено, що за ступенем вираженості церебропротекторного ефекту в критичний період ІР ушкодження (12 годин) досліджувані засоби доцільно розташувати в такій послідовності: hWJ-MSCs (10^6 клітин/тварину) > ЕФЩ (10^6 клітин/тварину) > цитиколін (250 мг/кг, в/в) > rADMSCs (10^6 клітин/тварину) = 1 from WJ-MSCs (0,2 мл/тварину, в/в) > hADMSCs (10^6 клітин/тварину). Найбільшу за величиною захисну дію на головний мозок у щурів з ІР ушкодженням відмічено при в/в трансплантації hWJ-MSCs в дозі 10^6 клітин/тварину, при якій на 12 годину спостереження летальність склала лише 10% проти 45% у тварин із контрольною патологією ($p < 0,05$). Через 1 добу з моменту моделювання патології в групі щурів з ІР, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs в дозі 10^6 клітин/тварину, загинуло 10 % тварин, що на 55 % менше ($p < 0,05$), ніж у групі гризунів з контрольною патологією. При цьому за спроможністю знижувати показник смертності щурів з ІР у критичному періоді експерименту hWJ-MSCs переважали решту МСК, ЕФЩ і 1 from WJ-MSCs (0,2 мл/тварину, в/в), а також референс-препарат цитиколін.

За даними літератури [197, 297], до інтегральних показників, що дають змогу оцінити ефективність захисної дії потенційного нейропротекторного засобу на головний мозок за умов ІР ураження, належать не лише зниження рівня летальності, а й швидка редукція неврологічного дефіциту та відновлення когнітивно-мнестичних функцій.

У науковій літературі наведено перспективні експериментальні дані, що свідчать про сприяння функціональному відновленню після інсульту клітинної терапії [320, 334]. Різноманітні стовбурові клітини були протестовані на тваринних моделях ішемічного інсульту [47, 300, 320]. В останніх роботах за цією проблемою вивчали дію МСК з одного конкретного джерела, тоді як нами проведено порівняння дії як ксеногенних, так і аlogenних клітин з декількох джерел.

К.Ж. Wu et al. показали, що внутрішньомозкова трансплантація hWJ-MSCs значно зменшувала прояви неврологічного дефіциту в щурів на 3 та 5 доби після МСАО [321].

В іншому дослідженні, проведеному Н. Сао et al., було встановлено, що внутрішньомозкова трансплантація через 24 години після МСАО щурам МСК пуповини людини в дозі 1×10^6 клітин/тварину значно знизил показники неврологічного дефіциту [47].

Отримані дані узгоджуються з результатами наших досліджень на щурах із гострим церебральним ІР ушкодженням, у яких, поряд із високим рівнем летальності впродовж перших двох діб, спостерігався розвиток вираженого неврологічного дефіциту. Динаміку змін у неврологічному статусі тварин ми оцінювали в підгострий та відновлювальний періоди ГПМК. Експериментальна клітинна терапія у щурів із модельованим ІР ураженням виявила вищу ефективність порівняно з референс-препаратом цитиколіном, сприяючи не лише зниженню рівня летальності, але й зменшенню вираженості неврологічних порушень, що зумовлювало покращення когнітивних функцій у тварин з ІР на 14-ту добу спостереження. У відновному періоді ІР ураження досліджувані нами засоби продемонстрували більш виражену здатність до неврологічного відновлення порівняно з цитиколіном. Середній бал за шкалою Stroke-index McGraw становив при використанні hWJ-MSCs 4,86 ($p < 0,05$), ембріональних фібробластів щура – 5,14 ($p < 0,05$), rADMSCs – 5,43 ($p < 0,05$), а цитиколіну – 6,14 ($p < 0,05$). Найкращий моделюючий вплив на неврологічний дефіцит за решту досліджуваних стовбурових клітин чинили hWJ-MSCs.

У наших подальших експериментах *in vivo* продемонстровано, що парентеральна трансплантація стовбурових клітин різного походження щурам з ІР чинила виражений церебропротекторний вплив і тому може бути способом лікування гострої ішемії головного мозку [4]. МСК становлять гетерогенну популяцію стовбурових клітин і при терапії ішемічного інсульту володіють нейропротекторними властивостями, що проявляються в зменшенні ішемічно-реперфузійно-індукованого пошкодження, інгібуванні ішемічно-реперфузійно-індукованого апоптозу та відновленні рухової активності [248]. Численні дослідники зазначають, що нейропротекторні впливи МСК на ішемізований головний мозок реалізуються не безпосередньо шляхом їх диференціювання, а шляхом паракринної сигналізації через трофічні фактори, що сприяє функціональному відновленню за допомогою багатьох механізмів, включаючи імуномодуляцію, проангіогенну передачу сигналів, секрецію нейротрофічного фактора та нейронну диференціацію [28, 63, 84, 191]. Так, у дослідженні А. Asgari Taei et al. було показано, що нейропротекція гіпокампа в умовах ішемії забезпечується секретом МСК, отриманих з ембріональних стовбурових клітин людини [24]. Паракринна дія МСК також може проявляти нейротрофічні ефекти та покращувати функціональне відновлення. Зокрема, у дослідженнях Q. Lei et al. [25, 187] у моделі на мишах з постійною МСАО було встановлено, що в групі піддослідних тварин, яким була проведена трансплантація МСК, отриманих із кісткового мозку нокаутуваних (SRC3^{-/-}) мишей, спостерігався незначний вплив на зниження когнітивних розладів, опорно-рухових порушень і тривоги за тестом водяного лабіринту Морріса та за тестом «відкрите поле». Проте в іншому дослідженні, проведеному М. К. Tobin et al. [297], було показано, що внутрішньовенне введення через ретроорбітальний синус МСК сприяло функціональному відновленню в піддослідних тварин із 90-хвилинною МСАО за даними тесту «відкрите поле».

Результати небагатьох клінічних досліджень були суперечливими, зокрема при внутрішньовенній трансплантації алогенних МСК із жирової тканини при гострому ішемічному інсульті (AMASCIS). Е. De Celis-Ruiz з колегами [75]

провели рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, одноцентрове, пілотне клінічне дослідження, у яке були включені пацієнти похилого та старечого віку з гострим інсультом середнього та тяжкого ступеня за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я [NIHSS] 8-20 балів. Двотижневий курс лікування МСК не дав вірогідних відмінностей у показниках через 24 місяці спостереження (медіана балів за NIHSS була несуттєво нижчою порівняно з групою плацебо). В іншому ж дослідженні, зокрема STARTING-2, проведеному групою дослідників на чолі J. W. Chung et al. [63], було встановлено, що аутологічні модифіковані МСК спричиняли статистично значуще покращення рухової функції нижніх кінцівок у пацієнтів із хронічним ішемічним інсультом.

У науковій літературі відсутня єдина позиція щодо чинників, які зумовлюють поведінку щурів у тесті «відкрите поле». Більшість дослідників вважають, що визначальну роль у формуванні цієї поведінки відіграють дослідницька мотивація та рівень емоційної реактивності [153]. Вона у свою чергу пов'язана з лімбічною системою головного мозку й гіпокампом зокрема.

Застосування тесту «відкрите поле» дозволило виявити зміни в адаптивній поведінці та емоційній реактивності тварин, а також розлади локомоторної стереотипії, які виникли у результаті ІР ушкодження головного мозку в щурів та оцінити коригувальний вплив трансплантації стовбурових клітин різного походження, 1 from WJ-MSCs і референс-препарату цитиколіну. Отже, отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників; водночас було встановлено позитивний терапевтичний вплив стовбурових клітин різного походження, 1 from WJ-MSC та референс-препарату цитиколіну на функціональний стан ЦНС щурів за умов експериментальної ІР головного мозку. При експериментальному дослідженні впливу 20-хвилинної ішемії-реперфузії головного мозку на поведінку щурів у тесті “відкрите поле” на 7-му добу порівняно з групою псевдооперованих щурів виявлено достовірне зниження тривалості епізодів амбуляції периферійних квадратів на 35,8 % ($p < 0,05$) та центральних на 56,3 % ($p < 0,05$). Виявлено також тенденцію до зменшення вертикальної локомоторної, дослідницької та емоційної активності, зменшення

відчуття тривоги та страху. Порівняно з групою тварин із контрольною патологією встановлено збільшення тривалості епізодів горизонтальної локомоторної активності при застосуванні цитиколіну на 70,0 % ($p < 0,05$) та трансплантації hWJ-MSCs на 54,1 % ($p < 0,05$), що підтверджує найбільш виражений лікувальний ефект цих підходів.

На 14-ту добу експерименту встановлено в щурів з ішемією-реперфузією порівняно з групою псевдооперованих щурів достовірне зниження горизонтальної локомоторної активності з перетином периферійних квадратів у тварин, що отримали hADMSCs на 46,6 % ($p < 0,05$), rADMSCs на 37,3 % ($p < 0,05$), l from WJ-MSCs на 31,5 % ($p < 0,05$). Такі факти вказують на найменший вплив на локомоторну та орієнтувальну-дослідницьку активність щурів цієї групи засобів.

Використання в якості терапевтичної корекції ЕФЦ сприяло підвищенню емоційної активності піддослідних тварин з ІР ураженням головного мозку зі збільшенням кількості епізодів грумінгу до 2,5 разів ($p < 0,05$); при введенні rADMSCs – до 2,6 разів, відносно показника контрольної патології ($p < 0,05$).

Вище наведені результати щодо наявності в стовбурових клітин різного походження лізату МСК та цитиколіну виразної захисної дії при ІР ушкодженнях головного мозку слугували підставою для проведення аналізу впливу досліджуваних речовин на динаміку деструктивних змін соматосенсорної кори й СА1 ділянки гіпокампа в щурів із ІР за даними світлової мікроскопії, мікроморфометрії та протокової цитометрії.

Відомо, що розвиток ішемічного осередку при ГПМК супроводжується деструктивно-дегенеративними змінами цитоархітекτονіки нервової тканини з формуванням інфарктного ядра, де клітини швидко некротизуються, та навколишньої напівтіньової ділянки (ділянки пенумбри), де клітини піддаються меншому ступеню ішемії та зберігають життєздатність протягом обмеженого часу, хоча вони функціонально пригнічені [139]. Ішемічне ядро зазнає раптового зниження кровотоку через кілька хвилин після ішемічної атаки з незворотним пошкодженням і подальшою загибеллю клітин через некроз, який призводить до

ушкодження нейронів, гліальних та ендотеліальних клітин; водночас у зоні ішемічної напівтіні процес більш уповільнений, може тривати кілька годин або діб і завершитися смертю клітин переважно через апоптоз [253].

З наукових джерел відомо, що при гострому ІР ушкодженні головного мозку, найперше, морфологічні зміни з'являються в особливо вразливих до ішемії пірамідних нейронах СА1 ділянки гіпокампа та в кіркових пірамідних нейронах у шарах 3 і 5 [243].

Нами встановлено, що при моделюванні ІР на 7-му та 14-ту добу розвивається майже повна дегенерація пірамідного шару СА1 ділянки гіпокампа, мікрогліальна інфільтрація пірамідного та променистого шарів, гомогенізація променистого шару, порушується архітектоніка тяжів апікальних дендритів, периваскулярний набряк та констрикція просвіту кровоносних судин. Статистично достовірно зменшується кількість ядер нейронів у СА1 ділянці гіпокампа, переважна більшість яких мають ознаки патологічних змін.

У соматосенсорній корі в зазначені періоди експерименту ІР призводить до майже повної дегенерації соматосенсорної ділянки кори мозку в щурів (зморщені гіперхромні тіла нейронів з ацидофільною цитоплазмою та каріопікнозом і каріорексисом ядер), вираженого навколоклітинного набряку, який утворював світлі "ореоли" навколо пірамідних нейронів, а також вакуолізації нейропіля. Виявлено також периваскулярний набряк зі звуженням просвіту кровоносних судин, спостерігали накопичення білків плазми крові. Гліальні клітини набували темного забарвлення, спостерігався реактивний гліоз. У соматосенсорній корі найбільш чутливими до ІР впливу є пірамідні нейрони, зірчасті нейрони майже не зазнають структурних змін. Статистично достовірно зменшується кількість ядер нейронів у соматосенсорній корі головного мозку щурів, переважна більшість яких мають ознаки патологічних змін.

Встановлено, що при терапії ІР ушкодження головного мозку шляхом в/в трансплантації стовбурових клітин різного походження та введення *l* from WJ-MSCs або цитиколіну відбувалося значне зростання кількості нейронів, ядра яких не зазнавали патологічних змін у досліджуваних структурах мозку в щурів.

З використанням методу протокової цитометрії, що дає змогу визначати рівень фрагментації ДНК у ядрах нейронів соматосенсорної кори та гіпокампа як маркер нейроапоптозу, а також за результатами паралельної оцінки морфометричних показників нейродеструктивних процесів (кількості ушкоджених ядер з ознаками каріопікнозу та каріорексису) у зазначених структурах на 7-му та 14-ту доби після ІР, встановлено, що 20-хвилинна ішемія з подальшим відновленням кровообігу в басейнах ВСА супроводжується одночасним зниженням інтенсивності некротичних процесів у тканинах головного мозку та активації нейроапоптозу. Патологічно індукований апоптоз відіграє провідну роль у формуванні вторинного нейронального ушкодження в ділянці ішемічної напівтіні.

Останніми роками накопичено значний обсяг експериментальних даних, що свідчать про користь від трансплантації МСК щурам з ішемічним інсультом, яка призводила до захисту нейронів, зниження апоптозу в них та зменшення вогнища інфаркту [49, 57, 326].

Це узгоджується з отриманими нами достовірними факторами про зростання рівня фрагментованої ДНК у соматосенсорній корі в групі тварин із контрольною патологією у 3,25 рази ($p < 0,05$) через 7 діб після ІР. У результаті проведеного експериментального лікування ІР церебрального ушкодження встановлено, що в групах тварин із трансплантацією стовбурових клітин різного походження та 1 from WJ-MSCs інтенсивність фрагментації ДНК в ядрах нейронів соматосенсорної кори головного мозку щурів була статистично вірогідно нижчою порівняно з групою контрольної патології (ІР без лікування), зменшуючись в 1,8 до 2,6 рази ($p < 0,05$).

Встановлено, що після експериментальної ІР відбулося підвищення рівня фрагментованої ДНК у гіпокампі групи щурів з ІР без лікування, порівняно з псевдооперованими тваринами в 4,9 рази ($p < 0,05$). Застосування стовбурових клітин різного походження та 1 from WJ-MSCs знижує інтенсивність фрагментації ДНК в ядрах нейронів гіпокампа щурів, особливо у випадку

використання ембріональних фібробластів щура (у 4,8 рази), застосування hADMSCs (у 2,5 рази) та клітинного l from WJ-MSCs (у 2 рази) ($p < 0,05$).

Отже, отримані нами результати дозволяють обґрунтовано стверджувати про спроможність досліджуваних стовбурових клітин, як і l from WJ-MSCs, зменшувати фрагментацію ДНК у нейронах соматосенсорної кори та гіпокампа, тобто чинити антиапоптотичну дію, що може бути одним із механізмів їх церебропротекторної дії при постреперфузійних ушкодженнях головного мозку в щурів.

Науковцями L. Zhou *et al.* [343] під час вивчення впливу трансплантованих МСК при ішемічному інсульті встановлено, що терапія з їх використанням є безпечною й ефективною при гострому, підгострому та хронічному ішемічному інсульті. Так, під час гострої фази церебральної ішемії в щурів терапія МСК підвищувала нейрональну пластичність і функціональне відновлення шляхом мітохондріального захисту, пригнічення піроптозу нейронів, апоптозу та зниження активації мікроглії в ділянці пенумбри. У підгострій фазі церебральної ішемії в щурів терапія МСК, отриманих з пуповини людини, ефективно покращувала поведінкові розлади, зменшувала об'єм інфаркту та утворення гліальних рубців, а також сприяла ангіогенезу в ішемічній напівтіні. На моделі хронічного інсульту в щурів трансплантація МСК, отриманих з пуповини людини, підтримувала цілісність ГЕБ, сприяла покращенню поведінкових реакцій у тварин, нейрогенезу та ангіогенезу.

На нашу думку, варіації паракринних факторів різних популяцій МСК, сприяють різним рівням активності відновлення. hWJ-MSCs або жирової тканини по-різному діють на популяції клітин ЦНС, у яких МСК Вартонових драглів людини мають кращий вплив на метаболічну життєздатність і щільність пірамідних нейронів гіпокампа. Слід підкреслити, що впродовж усього терміну спостереження hWJ-MSCs за цілою низкою мікроморфометричних показників, які певною мірою характеризують величину їх церебропротекторної дії, перевищували цитиколін. Ці дані свідчать про те, що hWJ-MSC є перспективним джерелом для експериментальної терапії ішемії головного мозку. Отже, наші

результати досліджень засвідчують, що терапія МСК при гострій церебральній ішемії є безпечною та можливою.

Також нами виявлено нейропротекторний ефект I from WJ-MSCs в щурів із модельованою ІР. На нашу думку, I from WJ-MSCs мав встановлений нами позитивний вплив на морфологічні зміни в нейронах соматосенсорної кори та гіпокампа головного мозку в щурів із ІР у результаті віддаленої модуляції (у результаті вивільнення різноманітних біоактивних молекул).

Кореляційна залежність відображає статистичний взаємозв'язок між двома або більше випадковими величинами, за якого зміна значень однієї (або кількох) змінних супроводжується систематичною зміною значень іншої (або інших) змінних. Коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) характеризує як напрямок, так і ступінь тісноти зв'язку між двома змінними. Значення r_s у межах від 0 до +1 свідчать про наявність прямої кореляційної залежності, тоді як значення від 0 до -1 вказують на зворотний характер взаємозв'язку. Чим ближчим є значення коефіцієнта кореляції до ± 1 , тим вищою є сила асоціації між досліджуваними ознаками, тоді як значення, наближені до нуля, свідчать про відсутність або слабо виражений кореляційний зв'язок. Необхідною є оцінка достовірності обчисленого коефіцієнта кореляції r для певної вибірки варіант, тобто визначення ступеня його наближення до показника генеральної сукупності значень r (цей показник позначається літерою p). Коефіцієнт кореляції можна вважати вірогідним, якщо $p < 0,05$, тобто одержане значення коефіцієнта кореляції є достовірне на 0,05 рівні значущості.

Нами проаналізовано кореляційні зв'язки в тварин досліджуваних груп, причому ми розмежували кореляційні зв'язки для показників при дослідженні соматосенсорної кори та кореляційні зв'язки, виявлені при дослідженні в гіпокампі щурів. Кореляційний аналіз свідчить, що на моделі ІР у щурів стовбурові клітини різного цитологічного походження та I from WJ-MSCs мають як однакові, так і неоднакові морфологічні механізми церебропротекторного ефекту. Під час аналізу кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії та кількістю ушкоджених ядер нейронів у соматосенсорній корі й

гіпокампі головного мозку в щурів із моделлю гострого ІР ураження й на тлі корекції нами чітко дотримано принципу незалежності даних, який полягає в тому, що значення досліджуваних змінних в одній вибірці є статистично незалежними від відповідних значень в іншій вибірці, з якою здійснюється порівняльний аналіз.

У щурів із змодельованою ІР (без лікування) при аналізі кореляційних зв'язків між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів (як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі головного мозку тварин) у досліджувані періоди, кореляційні залежності в соматосенсорній корі відсутні. Виявлені переважно поодинокі лінійні зв'язки в гіпокампі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) та відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) (на 7-му добу після ІР, $r_s = -0,90$, $p < 0,05$), що вказує на збільшення інтенсивності нейроапоптозу в гіпокампі головного мозку щурів. Прямий кореляційний зв'язок має місце між відсотковим співвідношення фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$), що може свідчити про початок відновлення нейронів у гіпокампі щурів на 14-ту добу після ІР.

У щурів із четвертої групи (із моделлю гострого субтотального ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку з терапевтичною трансплантацією hWJ-MSCs) спостерігається відсутність кореляційних зв'язків у соматосенсорній корі між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів, як на 7-му, так і на 14-ту добу після ІР. Привертають увагу достовірні лінійні множинні залежності між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 7-му добу після ІР, $r_s = -0,90$, $p < 0,05$), отже, має місце зворотній зв'язок, що вказує на регенеративний потенціал hWJ-MSCs під час експериментальної ІР і це можна пояснити не заміщенням пошкоджених клітин у ділянці ішемії, а виділенням ними

біоактивних речовин, які сприяють нейрогенезу та захисту тканин мозку від ішемічного пошкодження [24].

Хоча багато досліджень показують, що МСК створюють умови для відновлення та регенерації нервової тканини шляхом секреції різноманітних біоактивних молекул, зокрема фактори росту, трофічні фактори, імуномодуючі цитокіни, хемокіни та позаклітинні везикули, загалом відомі як секрети [27, 69, 295], нами доведено регенеративний потенціал hWJ-MSCs під час експериментальної ІР.

На 14-ту добу після ІР встановлено сильні прямі зв'язки між кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі та фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$) та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$). Отже, нами встановлено, що під впливом hWJ-MSCs в щурів на 14-ту добу після ІР у гіпокампі спостерігаються прямі кореляційні залежності, які свідчать про активацію процесів, які можуть бути спрямовані на ендогенне нейровідновлення та переключення некротичної загибелі нейронів на апоптотичну. Результати нашого дослідження узгоджуються з отриманими Н. Сао et al. результатами. Авторами встановлено, що лікування МСК пуповини може стимулювати нейрогенез, одночасно зменшуючи ступінь пошкодження та запалення, а також покращувати нейропротекцію після ішемічного ушкодження мозку в щурів [47].

За даними D. Radak et al., під час розвитку ішемічного пошкодження головного мозку загибель клітин шляхом апоптозу в ішемічній напівтіні може відбутися через кілька годин або днів, тоді як некротична починається в перші години після припинення кровопостачання. Апоптоз призводить до фрагментації ДНК, деградації цитоскелетних і ядерних білків, перехресного зшивання білків, утворення апоптичних тілець, експресії лігандів для рецепторів фагоцитуючих клітин і, нарешті, поглинання фагоцитами [253].

У щурів із змодельованою ІР головного мозку з терапевтичною трансплантацією ембріональних фібробластів щура привертає увагу прямий кореляційний зв'язок між відсотковим співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$). Подібні кореляційні залежності відмічаються в гіпокампі між відсотковим співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,97$, $p < 0,01$). Отже, нами доведено, що після внутрішньовенної трансплантації ембріональних фібробластів щура на 14-ту добу після ІР ураження головного мозку в щурів виявлено прямі кореляційні залежності через паракринний вплив, направлені на нейрогенез як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі.

У щурів із шостої групи (із змодельованою ІР головного мозку з терапевтичною трансплантацією hADMSCs) встановлено відсутність кореляційних зв'язків у соматосенсорній корі між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів у досліджені періоди після ІР. Прямий кореляційний зв'язок має місце між фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 7-му добу після ІР, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$)), що на нашу думку, може свідчити про активацію ендогенного нейрогенезу в гіпокампі шляхом паракринної сигналізації hADMSCs через трофічні фактори. Наші результати узгоджуються з даними К. Yatsenko et al. про те, що описані ефекти опосередковані секретомом hADMSCs, оскільки при внутрішньовенному введенні ці клітини не матимуть безпосереднього контакту з головним мозком піддослідних тварин [330].

У щурів із моделлю ІР головного мозку з терапевтичною трансплантацією rADMSCs не встановлено кореляційних залежностей у гіпокампі між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів у

підгострий та відновний періоди ІР. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$), що відображає захисний потенціал у rADMSCS на нейрони соматосенсорної кори головного мозку в щурів.

У дослідженні Cindy T. van Velthoven et al. встановлено, що МСК зменшують ішемічне ушкодження, яке виникає при експериментальній оборотній МСАО в новонароджених щурів, захищають білу речовину та покращують віддалене функціональне відновлення після неонатального вогнищового інсульту в щурів. Вони виявили пряму кореляцію між цілісністю білої речовини (на яку впливали МСК) та функціональною ефективністю при ішемічному ушкодженні мозку в неонатальних щурів [304].

Нами вперше виявлено у щурів із змодельованою ІР головного мозку при в/в введенні 1 from WJ-MSCs множинні лінійні залежності між показниками проточної цитометрії з кількістю ушкоджених ядер нейронів у досліджувані періоди після ІР як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі. Нами встановлено множинні зворотні зв'язки між фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$)) та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$), що може свідчити про відсутність у лізату 1 from WJ-MSCs впливу на нейрогенез та нейроапоптоз у соматосенсорній корі щурів із ІР. Також виявлено перехід від зворотнього кореляційного зв'язку (на 7-му добу після ІР) до прямого (на 14-ту добу) між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у соматосенсорній корі (на 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$), що, на нашу думку, може свідчити про

нейропротекторний ефект I from WJ-MSCs людини на нейрони соматосенсорної кори. Водночас I from WJ-MSCs не мав захисного впливу на нейрони гіпокампа від ішемічно-реперфузійного ураження на 7-му добу після ІР, про що свідчить сильний зворотній кореляційний зв'язок між відсотковим співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 7-му добу після ІР, $r_s = -0,95$, $p < 0,05$). Але встановлено сильні прямі кореляційні зв'язки між відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 7-му добу після ІР $r_s = 0,95$, $p < 0,05$) та між SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у гіпокампі з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі (на 14-ту добу після ІР $r_s = 0,90$, $p < 0,05$), що свідчить про активацію ендogenous нейрогенезу в гіпокампі та переключення некротичної загибелі нейронів на апоптичну під впливом I from WJ-MSCs.

Важливим завданням нашого дослідження було з'ясування біохімічних механізмів церебропротекторної дії стовбурових клітин різного цитологічного походження за критеріями впливу на енергетичний метаболізм, оксидантно-антиоксидантний та кислотно-лужний баланс. При подальшому комплексному вивченні церебропротекторної дії стовбурових клітин різного походження в умовах ІР ураження головного мозку в щурів встановлено, що їх захисний вплив на структури головного мозку, як і дія цитиколіну, обумовлена насамперед спроможністю усувати в нейронах енергодефіцит, нормалізувати порушені показники оксидантно-антиоксидантної рівноваги та усувати прояви метаболічного дисбалансу. Причому нами доведено, що за цими властивостями досліджувані hWJ-MSCs не поступались, а подекуди перевершували референс-препарат цитиколін.

У ході дослідження на 7-му та 14-ту добу після ІР ушкодження головного мозку в соматосенсорній корі щурів виявлено підвищення вмісту глюкози, лактату та співвідношення лактат/піруват на тлі зниження рівнів СДГ та

пірувату. На думку багатьох авторів [127, 312], порушення під час ІР регуляторних механізмів в ендокринній та автономній нервовій системах, а також вивільнення прозапальних медіаторів із головного мозку, активують імунну відповідь та системне запалення. Протягом перших 12 годин після ішемії починається інфільтрація мієлоїдних клітин, активується мікроглія, яка є основним джерелом вивільнення цитокінів після інсульту. Реперфузія супроводжується вибухом в утворенні вільних радикалів і АФК, таких як супероксид, оксид азоту та пероксинітрит. Поява цих радикалів поблизу кровоносних судин є одним із чинників у пошкодженні, спричиненому реперфузією, шляхом збільшення проникності ГЕБ [136, 204]. Водночас печінка, як головний метаболічний орган, сприяє не тільки імуносупресії після інсульту, але й спричиненій стресом гіперглікемії [127]. Системна гіперглікемія, пов'язана з інфарктом, може призводити до надходження глюкози в ішемізовані тканини головного мозку, через пошкодження ГЕБ [282]. На стадії енергетичних зрушень це компенсаторно активує анаеробний шлях обміну глюкози та сприяє інтенсифікації утворення лактату й іонів водню, що зумовлює формування метаболічного ацидозу [23].

У ході дослідження встановлено, що за умов ІР ушкодження головного мозку hWJ-MSCs за ефективністю дії не поступалися цитиколіну, а в окремих показниках демонстрували більш виражений вплив на процеси аеробного та анаеробного окислення вуглеводів, що, відповідно, забезпечувало більш ефективне підвищення енергетичного потенціалу нейронів. Показано також, що терапевтична внутрішньовенна трансплантація hWJ-MSCs щурам з ІР ушкодженням головного мозку сприяла відновленню порушених енергетичних процесів у соматосенсорній корі та корекції метаболічного ацидозу на рівні дії цитиколіну, що розглядається як одна з ланок механізму церебропротекторної активності МСК. Водночас за рівнем ефективності ЕФЩ дещо поступалися як цитиколіну, так і hWJ-MSCs, що свідчить про вищу церебропротекторну дію ксенотрансплантації.

За даними літератури [117, 227, 282], однією з головних причин ІР ушкодження в гіпокампі є підвищене утворення АФК та енергетична недостатність, спричинена зрушеннями в мітохондріальному метаболізмі. Ішемія викликає накопичення сукцинату в клітинах гіпокампа та зміни в мітохондріальному NADFH, що призводить до утворення надмірної кількості АФК [53, 227, 282]. Мікроглія та астроцити є основними виробниками АФК та активних форм азоту, які разом впливають на синаптичну передачу, відіграючи вирішальну роль у комунікації нейрон-глія в гіпокампі [59, 340].

У наших дослідженнях встановлено, що терапевтична в/в трансплантація hWJ-MSCs в дозі 10^6 клітин/тварину виявилась кращою в нормалізації показників вуглеводного обміну в гіпокампі щурів при змодельованій ІР за решту досліджуваних стовбурових клітин та l from WJ-MSCs, а порівняно з цитиколіном (250 мг/кг), не поступалася в дії на процеси аеробного та анаеробного окислення вуглеводів і, як наслідок, hWJ-MSCs ефективніше відновлювали енергетичний баланс нейронів.

При ІР масивне наростання в нейронах швидкості генерації АФК служить джерелом окислювального стресу, що індукує процеси ОМБ та ПОЛ [235]. З літератури відомо, що процеси ПОЛ та ОМБ відбуваються переважно в мембранних структурах нейронів, що за умов вираженого зниження активності системи антиоксидантного захисту та розвитку некомпенсованого ацидозу неминуче призводить до порушення цитоархітекτονіки, міжнейрональних зв'язків та загибелі нейрону як структурної одиниці ЦНС [53]. АФК – це побічний продукт мітохондріального метаболізму, але загалом функціональний продукт родини NADFH-оксидаз [52, 190].

NADFH-оксидаза – ферментний комплекс, що складається з мембранних субодиниць і цитоплазматичних субодиниць, регулює дозрівання нейронів та цереброваскулярний гомеостаз. Однак надмірне вироблення NADFH-оксидази призводить до нейротоксичності та цереброваскулярним захворюванням [83].

Отримані результати засвідчують, що експериментально змодельоване ІР ушкодження головного мозку в щурів супроводжувалося розвитком у

соматосенсорній корі оксидативного стресу. На це вказує зростання вмісту МА, NADPH-оксидази та суттєве зниження активності антиоксидантного ферменту – СОД. Інтенсифікація вільнорадикального окислення відбувалось поряд з активацією ОМБ – вміст КГБ у соматосенсорній корі тварин із ІР вірогідно підвищився порівняно з показниками псевдооперованих тварин. Отже, використання hWJ-MSCs та ЕФЩ, як і цитиколіну, сприяло достовірному зниженню вмісту МА у середньому на 44,6 %, 26,4 %, 55,6 % 7-ма доба після ІР ($p < 0,05$), на 58,0 %, 38,7 %, 60,8 % 14-та доба після ІР ($p < 0,05$), відносно групи тварин із контрольною патологією. Інтенсифікація вільнорадикального окислення відбувалась одночасно з активацією ОМБ – вміст КГБ у соматосенсорній корі тварин із ІР без лікування вірогідно підвищився в 1,8 раза ($p < 0,05$) на 7-му добу та 1,6 раза ($p < 0,05$) на 14-ту добу після ІР, порівняно з показниками псевдооперованих тварин. У досліджуванні періоди (7-ма і 14-та доба після ІР) вміст КГБ у соматосенсорній корі головного мозку щурів, що на тлі ІР отримали hWJ-MSCs, ЕФЩ та цитиколін вірогідно був меншим у середньому на 27,9 %, 18,6 %, 34,1 % ($p < 0,05$) та на 31,6 %, 24,3 %, 36,1 % ($p < 0,05$) відносно показника групи контрольної патології.

За даними літератури СОД є основним антиоксидантом в організмі, він може знижувати негативний вплив активного кисню та вчасно відновлювати пошкодження в клітинах, спричинені вільними радикалами [336].

При моделюванні ІР головного мозку в щурів встановлено суттєве зниження активності антиоксидантних ензимів, що призводить до поглиблення оксидативного стресу [182].

Проведена нами трансплантація hWJ-MSCs та ЕФЩ, як і в/в введення цитиколіну сприяла достовірному підвищенню в соматосенсорній корі головного мозку піддослідних щурів рівня активності супероксиддисмутази (СОД), яка належить саме до групи антиоксидантних ферментів, у середньому відповідно на 67,4 %, 43,9 % та 83,3 % на 7-му добу ($p < 0,05$) та на 41,8 %, 31,5 %, 52,1 % на 14-ту добу після ІР ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією.

Нами встановлено, що в щурів із змодельованою ІР, яким була проведена в/в трансплантація hWJ-MSCs, вірогідно, спостерігалась більша за величиною антирадикальна активність та здатність до збереження пулу ферментів антиоксидантного захисту, що не поступалася референс-препарату – цитиколіну.

Однією з причин накопичення активних кисневих інтермедіатів та активації вільнорадикального окиснення ліпідів та білків за умов ІР ушкодження мозку є неповне відновлення електронами молекулярного кисню та порушення роботи дихального ланцюга [53]. Використання в наших дослідженнях в якості терапії hWJ-MSCs, ЕФЦ та цитиколіну мало депримуєчий вплив на активність NADFH-оксидази у соматосенсорній корі головного мозку щурів з експериментально змодельованим ІР ушкодженням, що зумовлювало вірогідне обмеження підвищення активності ферменту в середньому на 34,0 %, 23,0 %, 33,5 % (на 7-му добу) та на 23,0 %, 13,2 % та 19,5 % (на 14-ту добу), порівняно з показниками групи з контрольною патологією. Внутрішньовенна трансплантація hWJ-MSCs виявилась навіть кращою за референс-препарат. Також використання hWJ-MSCs мало депримуєчий вплив на рівень активності NADFH-оксидази в гіпокампі щурів із змодельованою ІР і було кращим за решту досліджуваних стовбурових клітин, 1 from WJ-MSCs та не поступалося цитиколіну.

Отже, інтенсивна терапія ІР ушкодження з трансплантацією hWJ-MSCs характеризувалася найбільш вираженою антиоксидантною активністю, що проявлялося здатністю нормалізувати дисбаланс між ферментними про- та антиоксидантними системами, а також пригнічувати інтенсивність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків.

Одним із головних механізмів нейропротекторної дії сучасних препаратів є їхній модулювальний вплив на метаболізм оксиду азоту, зокрема на обмеження розвитку нітрозуючого стресу в тканинах головного мозку [245]. За останні роки з'явилась значна кількість робіт, у яких була доведена визначальна роль активних форм азоту в багатьох патологічних процесах під час реперфузії при ішемії [285, 341]. NO та пероксинітрит є основними видами активних форм азоту,

що беруть участь у процесі ІР пошкодження та являють собою головні фактори реалізації нітрозуючого стресу [245].

Слід відмітити, що низка експериментальних досліджень, проведених за останні роки, показали ефективність використання МСК з метою відновлення нормального функціонування системи монооксиду азоту в головному мозку піддослідних тварин за умов ішемічного інсульту. Так, у дослідженні 2015 року D. Lari et al., дослідники встановили, що МСК кісткового мозку збільшували експресію eNOS у головному мозку лабораторних щурів після тимчасової МСАО [179].

У дослідженні S.S. Wang et al. показано, що в мишей позаклітинні везикули, отримані з МСК, виявляють терапевтичний ефект при різних неврологічних захворюваннях, таких як інсульт та гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку, що проявлялось у пригніченні експресії iNOS [313].

У ході нашого дослідження встановлено, що в підгострому та відновлювальному періодах інсульту в соматосенсорній корі головного мозку щурів відмічався дисбаланс у функціонуванні системи монооксиду азоту, зумовлений підвищенням сумарної активності NOS у 1,8 раза ($p < 0,05$). Подібні порушення виявлено також у гіпокампі щурів з експериментально змодельованим ІР ушкодженням.

Отже, нами встановлено, що терапевтична внутрішньовенна трансплантація hWJ-MSCs в дозі 10^6 клітин/тварину краще за решту досліджуваних стовбурових клітин, а також 1 from WJ-MSCs, пригнічувала експресію сумарної NOS і на рівні з референс-препаратом цитиколіном сприяла відновленню нормального функціонування циклу оксиду азоту в ішемізованому головному мозку щурів як у підгострому, так і у відновлювальному періодах інсульту. Такий вплив hWJ-MSCs, імовірно, є одним із ключових механізмів їх церебропротекторної дії за умов ішемічного та реперфузійного ушкодження головного мозку в експериментальній моделі ІР.

Також було проведено порівняльний аналіз біохімічних показників соматосенсорної кори та гіпокампа щурів, який засвідчив, що змодельована

субтотальна ІР головного мозку гризунів супроводжувалася накопиченням глюкози в нервовій тканині. Системна гіперглікемія, асоційована з ІР ураженням головного мозку, зумовлювала більш інтенсивне надходження глюкози до гіпокампа порівняно із соматосенсорною корою як на 7-му, так і на 14-ту добу експерименту, що в середньому відповідало перевазі на 10,3 % та 10,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Найбільш виражений коригувальний ефект щодо нормалізації рівня глюкози в досліджуваних структурах головного мозку продемонстрували цитиколін та hWJ-MSCs. Зокрема, у підгострий період ішемії в групі щурів зі змодельованою ІР головного мозку, яким вводили цитиколін у дозі 250 мг/кг, вміст глюкози в гіпокампі не мав статистично значущих відмінностей порівняно із соматосенсорною корою і становив у середньому $2,52 \pm 0,11$ та $2,48 \pm 0,07$ мкмоль/г сухої тканини відповідно до показників фізіологічної норми - $2,16 \pm 0,05$ і $2,11 \pm 0,10$ мкмоль/г сухої тканини. У відновлювальний період церебральної ішемії відзначали незначне, проте статистично вірогідне підвищення рівня глюкози в тканині гіпокампа $2,49 \pm 0,06$ мкмоль/г сухої тканини порівняно із соматосенсорною корою $2,40 \pm 0,06$ мкмоль/г сухої тканини, що в середньому відповідало різниці 3,6 % ($p < 0,05$).

За здатністю нормалізувати рівень глюкози в нервовій тканині головного мозку щурів зі змодельованою ІР hWJ-MSCs перевершували інші досліджувані популяції стовбурових клітин та лише незначною мірою поступалися референсному препарату цитиколіну. Так, трансплантація hWJ-MSCs щурам зі змодельованою ІР викликала зменшення різниці рівня зростання глюкози в тканині гіпокампа та в ділянці соматосенсорної кори на 7-му добу експерименту в середньому ($2,62 \pm 0,08$ та $2,55 \pm 0,07$ мкмоль/г сухої тканини) відповідно на 2,7 % ($p < 0,05$) та 14-ту добу – ($2,53 \pm 0,07$ та $2,41 \pm 0,05$ мкмоль/г сухої тканини) відповідно на 5,0 % ($p < 0,05$). Це вказує на виражений рівень церебропротекторної активності hWJ-MSCs.

На стадії енергетичного дефіциту за умов гострої церебральної ішемії відбувається активація анаеробного гліколізу, що супроводжується підвищенням

утворенням лактату та іонів водню і зумовлює розвиток лактатацидозу в тканинах головного мозку. У проведеному дослідженні встановлено, що ІР ушкодження у щурів на 7-му та 14-ту доби експерименту спричиняє достовірне підвищення рівня лактату в гіпокампі ($7,51 \pm 0,16$ та $6,80 \pm 0,16$ мкмоль/г сухої тканини відповідно) та соматосенсорній корі ($6,53 \pm 0,14$ та $5,87 \pm 0,13$ мкмоль/г сухої тканини відповідно). При цьому в зазначені терміни вміст лактату в гіпокампі статистично значуще перевищував аналогічний показник у соматосенсорній корі в середньому на 15,0 % та 15,8 % ($p < 0,05$). Подібну динаміку змін лактатного обміну відзначали і в інших експериментальних групах тварин за умов проведення корекції. Водночас трансплантація hWJ-MSCs при експериментально змодельованій ІР травмі головного мозку в щурів забезпечувала більш виражене, порівняно з іншими МСК, зниження вмісту лактату в тканинах гіпокампа ($4,72 \pm 0,07$ та $3,75 \pm 0,14$ мкмоль/г сухої тканини) і соматосенсорної кори ($4,59 \pm 0,08$ та $3,60 \pm 0,12$ мкмоль/г сухої тканини), а також формування достовірно меншої міжструктурної різниці показника – у середньому на 2,8 % та 4,2 % ($p < 0,05$). За умов застосування цитиколіну рівень лактату був практично однаковим у досліджуваних структурах головного мозку. Натомість 1 from WJ-MSCs продемонстрував найменшу ефективність серед досліджуваних засобів щодо нормалізації вуглеводного обміну в тканинах головного мозку щурів за умов ІР ушкодження.

Аналіз отриманих даних показав, що терапевтична в/в трансплантація hWJ-MSCs щурам із ІР ушкодженням головного мозку сприяла відновленню порушених енергетичних процесів у соматосенсорній корі та гіпокампі, а також забезпечувала корекцію метаболічного ацидозу на рівні, порівнюваному з дією цитиколіну, що розглядається як одна з головних ланок механізму церебропротекторної дії МСК.

У ході проведеного дослідження встановлено, що в інтактних та псевдооперованих тварин активність NADFH-оксидази в гіпокампі була статистично значуще вищою, ніж у соматосенсорній корі в середньому відповідно на 29,7 % та 40,7 % на 7-му добу експерименту і на 30,1 % та 33,6 %

на 14-ту добу ($p < 0,05$). ІР ушкодження головного мозку в щурів супроводжувалося формуванням вираженого дисбалансу активності NADPH-оксидази в досліджуваних структурах, що проявлялось достовірним підвищенням активності ферменту в усіх експериментальних групах тварин з ІР, при цьому в гіпокампі зростання показника було більш вираженим порівняно із соматосенсорною корою. Застосування терапевтичної корекції з використанням цитиколіну та трансплантації hWJ-MSCs забезпечувало більш ефективне, порівняно з іншими досліджуваними стовбуровими клітинами та 1 from WJ-MSCs, зниження активності прооксидантних ферментів, індукованих ішемічним ураженням клітин головного мозку. Зокрема, у досліджувані терміни експерименту активність NADPH-оксидази в гіпокампі щурів на тлі введення референс-препарату становила в середньому $1,71 \pm 0,04$ та $1,68 \pm 0,05$ нмоль / хв·мг білка та перевищувала відповідні показники в соматосенсорній корі на 34,6 % та 20,0 % ($p < 0,05$). У ті ж періоди (7-му та 14-ту доби після ІР) в/в трансплантація hWJ-MSCs зумовлювала подібний за спрямованістю, але виражений коригувальний ефект щодо активності NADPH-оксидази в гіпокампі, де її рівень становив у середньому $1,90 \pm 0,06$ та $1,85 \pm 0,06$ нмоль / хв·мг білка, що перевищувало показники в соматосенсорній корі відповідно на 50,8 % та 38,1 % ($p < 0,05$).

У проведеному дослідженні встановлено, що ІР ушкодження головного мозку в нелікованих щурів супроводжувалось порушенням регуляції системи монооксид азоту в соматосенсорній корі та гіпокампі. Зокрема, на 7-му добу після ІР відзначалося статистично значуще підвищення сумарної активності NOS у 1,8 та 2,1 рази відповідно ($p < 0,05$). Зростання загальної активності NOS у тканинах головного мозку може свідчити про гіперпродукцію монооксиду азоту. Ймовірно, на цьому етапі церебральної ІР травми надмірне утворення монооксиду азоту зумовлене переважно активацією Ca^{2+} -залежних ізоформ NOS. Такий висновок узгоджується з даними літератури [52, 96], що вказують на часову специфічність експресії різних ізоформ NOS у процесі ішемічного ушкодження головного мозку. Водночас у відновному постішемічному періоді

гіперпродукція монооксиду азоту пов'язана переважно з активацією індукцибельної NOS.

Терапія щурів у підгострому та відновному періодах церебральної ішемії із застосуванням цитиколіну (250 мг/кг, в/в) та, меншою мірою, трансплантації hWJ-MSCs (10^6 клітин/тварину, в/в) чинила позитивний модулювальний вплив на обмін монооксиду азоту та сприяла нормалізації досліджуваних показників у структурах головного мозку. Зокрема, у зазначені терміни експерименту (7-му та 14-ту доби) вплив цитиколіну та hWJ-MSCs на активності NOS був статистично значуще вираженішим у гіпокампі порівняно із соматосенсорною корою: у групі цитиколіну – в середньому на 18,1 % та 17,9 % ($p < 0,05$), у групі hWJ-MSCs – на 18,0 % та 15,6 % відповідно ($p < 0,05$). Отже, внутрішньовенна трансплантація hWJ-MSCs у дозі 10^6 клітин/тварину, порівняно з іншими досліджуваними стовбуровими клітинами та 1 from WJ-MSCs, більш ефективно сприяла відновленню нормального функціонування циклу монооксиду азоту в ішемізованому головному мозку щурів як у підгострому, так і у відновному періодах інсульту, що може розглядатися як головний механізм їх нейропротекторної дії.

Комплексний аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури свідчить про те, що гліальні клітини зазнають активації при широкому спектрі захворювань центральної нервової системи, зокрема за умов ішемічного інсульту [330]. Протягом перших годин після ішемії активується мікроглія, яка є основним джерелом вивільнення цитокінів після інсульту [204]. Імуномодулюючі молекули, зокрема цитокіни та хемокіни, що вивільняються цією мікроглією, тісно пов'язані з вторинним пошкодженням або відновленням головного мозку. Мікроглія активується та поляризується в прозапальний фенотип M1 або протизапальний фенотип M2. За літературними даними [132], мікроглія M1 сприяє вторинному пошкодженню мозку, тоді як мікроглія M2 полегшує відновлення після інсульту. Активація астроцитів та мікроглії була визнана основним компонентом й ознакою нейрозапалення [109].

KJ Wu et al. [321] показали, що внутрішньомозкова трансплантація hWJ-MSCs в щурів після МСАО зменшувала нейродегенерацію, а також знижувала активність мікроглії в ділянці ішемічної напівтіні та в результаті зменшила обсяг церебрального нейрозапалення. При цьому hWJ-MSCs не зменшували активацію мікроглії в області ішемічного ядра.

В іншому дослідженні J Chen et al. [57] встановили, що внутрішньомозкова трансплантація МСК кісткового мозку щура, попередньо кондиціонованих Роксадустатом у щурів із постійною МСАО, показала покращене виживання нейронів і зниження активації мікроглії.

Принциповою відмінністю наших досліджень була в/в трансплантація МСК різного походження та в/в введення l from WJ-MSCs й цитиколіну. При цьому нами оцінено нейрональний апоптоз і мікрогліальну активацію та підтверджено посилене неврологічне відновлення після експериментально змодельованого ІР ушкодження головного мозку в щурів.

Отже, завдяки імуногістохімічному аналізу із використанням широкої панелі антитіл проти трьох типів гліальних клітин (мікрогліальної активації (Iba-1), астроцитарної відповіді (GFAP) й олігодендроцитів (антитіл проти Rip)) встановлено, що ІР спричиняла реактивний гліоз – збільшення інтенсивності флуоресценції та гіпертрофію GFAP- та Iba1-позитивних гліальних клітин в усіх шарах гіпокампа. Гіпертрофія GFAP, основної складової проміжних ниток астроцитів, вважається ознакою реактивних астроцитів у приматів і гризунів [47, 300, 330]. Після церебральної ішемії реактивні астроцити в ділянці пенумбри утворюють гліальний рубець, який відмежовує ішемічне ядро від здорової тканини. Реактивний астрогліоз може обмежувати ріст нейронів і відновлення після ішемії [40, 280]. Показано також, що реактивні астроцити пригнічували широкий спектр молекул, які інгібували регенерацію аксонів, таких як протеоглікани хондроїтинсульфату (CSPG) [207, 233], зменшуючи нейропластичність нервової тканини після ішемії.

У нашому дослідженні завдяки застосуванню різних варіантів (трансплантація МСК різного генезу, фетальних фібробластів щура та l from WJ-

MSCs) лікування мало нейропротекторний ефект (флуоресцентне фарбування антитіл проти NeuN показало покращену виживаність нейронів) та зменшувало реактивний астро- (фарбування антитіл проти GFAP) та мікрогліоз (фарбування антитіл проти Iba1), але статистично достовірної відмінності між досліджуваними показниками на 7-му і 14-ту добу в групах не спостерігали. Це зумовлено тим, що стовбурові клітини виділяють широкий набір трофічних та імуномодуючих цитокінів, які зазвичай називають секретомом МСК, що має значний потенціал для лікування ішемічного пошкодження мозку через індукцію ендogenous нейрозахисту, нейрогенезу та ангіогенезу [25, 273]. Ми вважаємо, що в/в введення стовбурових клітин в нашому експерименті безпосередньо після ІР сприяло нейропротекції через активацію проліферації нейральних попередників, так і через запобігання їх пошкодженню й загибелі. Найкращий результат встановлено при застосуванні hWJ-MSCs, коли отримано статистично достовірно кращий результат порівняно з референс-препаратом цитиколіном як на 7-му, так і на 14-ту доби дослідження.

Вважається, що цей захисний ефект опосередковується секрецією МСК паракринних факторів, які сприяють протизапальній та імуномодуючій дії, індують антиапоптотичні ефекти та мобілізацію ендogenous нейронних стовбурових клітин [47, 146, 194]. Подібні висновки були зроблені групою дослідників на чолі Z. Li et al. [198] при внутрішньовенній трансплантації МСК із кісткового мозку в щурів на моделі з МСАО. Трансплантовані МСК кісткового мозку мали імуномодуючий ефект шляхом інактивації мікроглії в периніфарктній ділянці. З літературних джерел відомо, що hWJ-MSCs індують кращий нейрогенез через паракринний механізм, оскільки експресують більше генів, залучених до ангіогенезу та нейрогенезу, особливо секреторних факторів [202, 238]. Виявлені церебропротекторні властивості трансплантації МСК можуть свідчити про перспективу їх використання в клітинній терапії гострої ішемії головного мозку [210].

Важливим завданням нашого дослідження було встановити зв'язки між окремими проявами ішемії-реперфузії та їх змінами під впливом лікувальних

заходів. Для цього використано непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

Під час аналізу кореляційних взаємозв'язків між функціональними та морфологічними параметрами, ступенем неврологічного дефіциту й біохімічними показниками в соматосенсорній корі та гіпокампі головного мозку щурів з експериментально змодельованим гострим ІР ушкодженням, а також за умов корекції ішемії цитопротекторним препаратом цитиколіном, було дотримано принципу незалежності вибірок, відповідно до якого значення змінних в одній виборці не залежать від значень змінних в іншій, з якою здійснювалося порівняння.

У групі псевдооперованих щурів при аналізі кореляційних зв'язків між функціональними показниками ЦНС та біохімічними (як у соматосенсорній корі, так і в гіпокампі головного мозку тварин) виявлені переважно поодинокі лінійні зв'язки з достовірністю на 0,05 рівні значущості ($p < 0,05$). У групі псевдооперованих щурів зворотні кореляційні зв'язки мають місце між рівнем лактату в тканині соматосенсорної кори (на 7-му добу після імітації ІР) та тривалістю латентних періодів грумінгу (на 7-му добу, $r_s = -0,81$, $p < 0,05$) і амбуляцій периферійних квадратів (на 14-ту добу, $r_s = -0,77$, $p < 0,05$). Аналогічні зворотні зв'язки проявляють себе у гіпокампі, де також накопичення лактату в тканині гіпокампа (на 7-му добу) призводить до зменшення тривалості латентного періоду та епізодів амбуляцій через периферійні квадрати (на 7-му добу, $r_s = -0,86$, $p < 0,05$) і латентних періодів грумінгу (на 14-ту добу, $r_s = -0,82$, $p < 0,05$). Привертає увагу множинний характер кореляційних зв'язків між функціональними показниками ЦНС та рівнем лактату в гіпокампі: вміст лактату на 14-ту добу тут достовірно корелює як з показниками рерінгу на 7-му добу ($r_s =$ від $0,77$, $p < 0,05$ до $0,81$, $p < 0,05$), так і з кількістю епізодів кламбінгу на 7-му добу ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$), тривалістю епізодів грумінгу на 7-му добу ($r_s = 0,79$, $p < 0,05$), тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 7-му добу ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$) та тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу ($r_s = -0,86$, $p < 0,05$), що свідчить про зв'язок між

накопиченням лактату в гіпокампі й змінами рухової активності псевдооперованих щурів. Накопичення МА у тканині соматосенсорної ділянки (7-ма і 14-та доба після імітації ІР) також чинить вплив на функціональну активність ЦНС, призводячи до зменшення латентних періодів амбуляцій периферійних квадратів (на 14-ту добу, $r_s = -0,79$, $p < 0,05$) та збільшення тривалості епізодів амбуляцій периферійних квадратів (7-ма доба, $r_s = 0,93$, $p < 0,01$). Подібні кореляційні залежності в гіпокампі відсутні. Окрім того, збільшення вмісту СДГ, СОД і NOS у тканині соматосенсорної ділянки (на 14-ту, 7-му та 14-ту добу відповідно) також корелює з кількістю епізодів грумінгу ($r_s = -0,88$, $p < 0,05$) на 7-му добу експерименту, тривалістю епізодів кламбінгу ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) на 7-му добу та тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$) на 7-му добу спостереження (відповідно), що свідчить про зміни стандартної рухової активності псевдооперованих щурів на тлі ферментативного дисбалансу в тканині соматосенсорної кори. У гіпокампі простежується лише залежність між активністю NOS (на 14-ту добу) та тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу ($r_s = 0,88$, $p < 0,05$), а також між активністю NADPH (на 14-ту добу) та тривалістю латентного періоду кламбінгу (на 14-ту добу, $r_s = 0,87$, $p < 0,05$). Стосовно рівня глюкози в тканині мозку: при зниженні її рівня в соматосенсорній корі (на 14-ту добу) виникає подовження латентних періодів кламбінгу (на 14-ту добу, $r_s = -0,86$, $p < 0,05$), тоді як зниження рівня глюкози в гіпокампі (на 14-ту добу) призводить до зменшення тривалості латентного періоду грумінгу (на 7-му добу, $r_s = 0,85$, $p < 0,05$) та подовження латентних періодів амбуляції через центральні квадрати (на 7-му добу, $r_s = -0,89$, $p < 0,05$). Отже, встановлено статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між функціональними показниками ЦНС у щурів (за результатами тесту «відкрите поле») та біохімічними параметрами тканин соматосенсорної кори та гіпокампа (вміст лактату, глюкози, МА, СДГ, СОД і NOS). Ці дані свідчать про модифікацію рухової активності щурів на тлі ферментативного та метаболічного дисбалансу в зазначених ділянках головного мозку.

У соматосенсорній корі та гіпокампі щурів також виявлено окремі сильні прямі ($r_s =$ від 0,90, $p < 0,05$ до 0,99, $p < 0,001$) та зворотні ($r_s =$ від -0,90, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) кореляційні взаємозв'язки між морфологічними та біохімічними показниками, які характеризуються високою статистичною достовірністю. Зокрема, звертають на себе увагу щільні лінійні зв'язки між гіпокампом і корою, які вказують на взаємодію цих відділів мозку. Так, прямий кореляційний зв'язок простежується між вмістом глюкози в тканині соматосенсорної кори на 7-му добу дослідження та показниками кількості неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу дослідження ($r_s = 0,99$ в обох випадках, $p < 0,001$), тоді як зворотній зв'язок має місце між вмістом глюкози в тканині соматосенсорної кори на 7-му добу та інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа (7-ма доба, $r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Концентрація глюкози, визначена на 14-ту добу в тканині соматосенсорної кори, прямо корелює з інтегральною щільністю флуоресценції Iba+мікроглії на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа (7-ма доба, $r_s = 0,90$, $p < 0,05$), і зворотно – з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа (14-та доба, $r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Вміст МА в соматосенсорній корі на 7-му добу демонструє прямий лінійний зв'язок з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі (на 7-му та 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$) і зворотній зв'язок – з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа (7-ма доба, $r_s = -0,90$ $p < 0,05$). Між активністю СДГ у тканині соматосенсорної кори на 7-му добу експерименту та відсотковим співвідношенням фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) (7-ма доба) спостерігається достовірний негативний зв'язок, причому такий же зв'язок має місце між активністю СДГ в соматосенсорній корі на 7-му добу та відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4c) (7-ма доба) ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$). Активність NADPH у тканині соматосенсорної кори на 14-ту добу прямо корелює з інтегральною щільністю

флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (14-та доба експерименту) та відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) (7-ма доба, $r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$), а також зворотно – з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) (7-ма доба, $r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Не можна не помітити кореляційні зв'язки показника активності NOS, визначеної в тканині соматосенсорної кори на 7-му добу, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с), 7-ма доба дослідження ($r_s = -0,95$, $p < 0,05$), тоді як активність NOS, визначеної в тканині гіпокампа на 7-му добу, достовірно корелює з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) (7-ма доба, $r_s = 0,97$, $p < 0,01$) та з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с), 7-ма доба ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$). Варто зауважити, що активність NOS впливає також на результати протокової цитометрії в тій самій структурі мозку, де активність NOS визначали. Так, активність NOS, визначеної в тканині соматосенсорної ділянки на 7-му добу, достовірно корелює з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) (7-ма доба, $r_s = 0,97$, $p < 0,01$) та з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с), 7-ма доба ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$), так само, як активність NOS, визначеної в тканині гіпокампа на 7-му добу, достовірно корелює з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (вміст ДНК = 2с) (7-ма доба, $r_s = -0,95$, $p < 0,05$).

Зазначені чисельні кореляційні зв'язки між біохімічними та морфологічними показниками, визначеними в соматосенсорній корі й гіпокампі, на нашу думку, вказують на тісну взаємодію цих відділів мозку між собою в процесі їх функціонування.

У щурів з третьої групи (із моделлю гострого субтотального ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку без лікування) встановлено достовірні лінійні множинні залежності між вмістом білка в соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР та такими показниками: неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу після ІР ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,89$, $p < 0,05$), інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) на 7-му добу та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с у соматосенсорній корі ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$). Аналогічні прямі кореляційні зв'язки мають місце й у гіпокампі між вмістом білка та вказаними вище показниками ($r_s =$ від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$ в усіх випадках). Як бачимо, зміни вмісту білка в мозковій тканині, що перенесла ішемію, у підгострий період після ІР високоспецифічно корелюють з неврологічними та морфологічними показниками, визначеними в гіпокампі та соматосенсорній корі (у псевдооперованих тварин такі кореляційні залежності були відсутні). Привертає увагу в групі контрольної патології на 7-му добу після ішемії відсутня в псевдооперованих тварин вірогідна пряма кореляція між рівнем лактату та кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), яка на 14-ту добу після ІР стала зворотньою кореляційною залежністю ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Це означає, що за умов церебральної ІР метаболічний лактатацидоз сприяє руйнуванню нейронів. Специфічним для щурів третьої групи (ІР без лікування) є також виникнення кореляційних зв'язків між активністю МА, визначеного в соматосенсорній корі на 14-ту добу після ІР, та інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$) та SUB-G0G1 ділянками на ДНК-

гістограмах – RN1 перед піком G0G1 (що вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с) у соматосенсорній корі ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). У групі псевдооперованих щурів такі залежності також були відсутні. Якщо звернутися до результатів пошуку кореляційних залежностей у сучасній літературі, то Qingkun Liu, Siamak Sorooshyari [204] зазначають, що на 7-му добу після оклюзії середньої церебральної артерії (МСАО) в ішемізованій півкулі макрофаги, які інфільтрують ділянку пошкодження, прямо корелюють з нейтрофілами, що свідчить про їх синергічний ефект при міграції в мозок після початку інсульту. Крім того, на думку авторів, кореляція між неврологічним дефіцитом і різними імунними клітинами свідчить про те, що мікроглія та адаптивні імунні клітини селезінки (Т- і В-клітини) є захисними, тоді як інфільтрація периферичних мієлоїдних клітин (макрофагів і нейтрофілів) погіршує наслідки інсульту.

У щурів дев'ятої групи (тобто у тварин, яким провели 20-хвилинну субтотальну ішемію головного мозку з наступним відновленням кровопостачання та в/в введенням цитиколіну з метою зменшення ушкодження нейронів в ішемізованій ділянці) при аналізі кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі були встановлені сильні прямі ($r_s =$ від 0,78, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від -0,81, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) лінійні залежності. Так, відмічено множинні зворотні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР і введення цитиколіну та кількістю й тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту ($r_s = -0,88$, $p < 0,05$ для обох показників), а також з кількістю епізодів та тривалістю латентного періоду амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження ($r_s =$ від -0,88, $p < 0,05$ до -0,89, $p < 0,05$); подібні зв'язки мають місце між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу та тривалістю епізодів кламбінгу ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$), тоді як вміст білка в соматосенсорній корі на 14-ту добу прямо корелює з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,87$, $p < 0,05$). Водночас (тобто на 14-ту добу після ІР та

введення цитиколіну) у гіпокампі щурів простежується зворотній лінійний зв'язок між вмістом білка та кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) ($r_s = -0,87$, $p < 0,05$), а також між вмістом білка та тривалістю епізодів кламбінгу на 7-му добу експерименту ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), тоді як прямий зв'язок має місце між вмістом білка та тривалістю епізодів амбуляцій через периферичні квадрати на 7-му добу експерименту ($r_s = 0,87$, $p < 0,05$). Отже, використання цитиколіну одразу після проведення експериментальної ІР не викликає суттєвих змін у кореляційних залежностях між рівнем білка в тканині соматосенсорної ділянки (а також гіпокампа) та показниками функціонування ЦНС (хоча позитивний вплив на морфологічні зміни у тканині мозку в ділянці гіпокампа та соматосенсорної кори був нами виявлений [157-161]). Однак нами виявлені зворотня кореляційна залежність між показником активності NOS у тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа на 7-му добу після ІР ушкодження та тривалістю епізодів грумінгу на 14-ту добу експерименту, а також між показником активності NOS та інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба дослідження, $r_s =$ від $-0,81$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$); між показником активності NOS у тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа на 14-ту добу після ІР ушкодження, та в/в введення цитиколіну та кількістю і тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,94$, $p < 0,05$), а також кількістю неушкоджених ядер у ділянці соматосенсорної кори на 14-ту добу дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Було встановлено, що введення цитиколіну після ІР ушкодження не спричиняло появи нових високоспецифічних кореляційних зв'язків та не призводило до зникнення наявних, проте його прямий вплив на морфологічні показники й функціональний стан тварин був однозначно позитивним. Цитиколін не єдиний нейропротектор, що застосовується для поліпшення перебігу підгострого та відновлювального періодів після ішемії головного мозку.

Важливим завданням нашого дослідження було з'ясування механізмів церебропротекторної дії стовбурових клітин різного цитологічного походження.

Досить широко використовуються МСК. Так, Cindy T. van Velthoven et al. [304] зазначають, що МСК пом'якшують пошкодження, яке виникає після експериментальної гіпоксії-ішемії та після тимчасової МСАО в новонароджених щурів, захищають білу речовину та покращують віддалені функціональні результати після неонатального вогнищевого інсульту в щурів. Вони виявили позитивну кореляційну залежність між цілісністю білої речовини (на яку впливали МСК) та функціональною ефективністю в неонатальних щурів із церебральною ішемією.

Китайські дослідники також вказують на ефективність МСК при церебральній ІР в щурів [287]. Причому вони зазначають, що супероксиддисмутаза 3, що є основним антиоксидантним ферментом, який видаляє супероксид-аніони з клітин, має позитивну кореляцію з апоптозом клітин. Вони припускають, що надмірна експресія SOD3 переводить некротичну загибель нейронів в апоптотичну.

Отже, у групі щурів з оборотною субтотальною церебральною ішемією, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs, при аналізі кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі були встановлені сильні прямі (r_s = від 0,76, $p < 0,05$ до 0,96, $p < 0,01$) та зворотні (r_s = від -0,76, $p < 0,05$ до -0,90, $p < 0,05$) лінійні залежності. Привертають нашу увагу однакові достовірні множинні прямі зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР із кількістю, тривалістю епізодів і тривалістю латентного періоду горизонтальних та вертикальних локомоторних реакцій, що є позитивною залежністю між цілісністю нервової тканини (на яку впливали hWJ-MSCs) та функціональною ефективністю в щурів із церебральною ІР. Також було зафіксовано наявність однакових сильних прямих кореляційних зв'язків між вмістом глюкози в соматосенсорній корі та гіпокампі й інтегральною щільністю флуоресценції Іба+мікроглії на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), що вказує на пряму кореляційну залежність між енергодефіцитом у нервовій

тканині (на який впливали hWJ-MSCs) та мікрогліальною активацією в СА1 ділянці гіпокампа на 7-му добу після ІР. Під впливом hWJ-MSCs встановлено однакові з групою псевдооперованих тварин вірогідні прямі кореляційні зв'язки між показником активності NADPH у соматосенсорній корі на 14-ту добу з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 14-та доба після ІР ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$). У своєму дослідженні A. Verkhratsky et al. звернув увагу на патологічні реакції глії як на складні та багатоетапні захисні процеси [305]. Астро- та мікрогліоз був визнаний основним патологічним компонентом і головною ознакою нейрозапалення [109].

На теперішній час існують різні способи оцінки нейрозапалення. Ми визначали шляхом імуногістохімічного фарбування специфічними маркерами астроцитарної відповіді (GFAP) і мікрогліальної активації (Iba-1). Отже, посилення енергетичного метаболізму під час церебральної ішемії шляхом трансплантації hWJ-MSCs є важливим кроком у запобіганні гліальній активації, що, на нашу думку, є позитивним фактором у зменшенні реактивного гліозу. Однакові сильні зворотні кореляційні залежності виявлені між показниками вмісту глюкози в соматосенсорній корі та гіпокампі з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) та з відсотковим співвідношенням фази G2 + М до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) 7-ма доба спостереження ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$). Специфічним для щурів із змодельованою ІР, яким в/в трансплантували hWJ-MSCs є також виникнення прямих кореляційних зв'язків між показником вмісту глюкози в соматосенсорній корі на 14-ту добу дослідження з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі на 7-му та 14-ту добу після ІР ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$). Це вказує на кореляційну залежність між рівнем глюкози в нервовій тканині та нейропротекторною ефективністю hWJ-MSCs в соматосенсорній корі та гіпокампі щурів із церебральною ІР. Наші дані узгоджуються з висновками інших дослідників про те, що нейропротекція та нейрогенез МСК опосередковані секрецією різноманітних цитокінів, хемокінів, факторів росту та трофіки,

оскільки при парентеральній трансплантації не можуть потрапити безпосередньо до вогнища ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку [225]. Вміст МА в соматосенсорній корі щурів на тлі в/в трансплантації hWJ-MSCs на 7-му добу після ІР демонструє подібний до групи псевдооперованих тварин прямий лінійний зв'язок з кількістю неушкоджених ядер у гіпокампі (на 7-му та 14-ту добу після ІР, $r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$), що може свідчити про пряму кореляційну залежність між антирадикальною активністю (спроможність зменшувати вміст МА, на яку впливали МСК) та церебропротекторною ефективністю в щурів із церебральною ішемією-реперфузією.

У групі щурів із оборотною субтотальною церебральною ішемією, яким в/в трансплантували ембріональні фібробласти щура при аналізі кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі були встановлені сильні прямі ($r_s =$ від $0,81$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від $-0,76$, $p < 0,05$ до $-0,97$, $p < 0,01$) кореляційні залежності. Встановлено однакові достовірні множинні прямі зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу експерименту, з фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу ((вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба), а також між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у гіпокампі на 14-ту добу після ІР, з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = $4c$) 7-ма доба спостереження ($r_s =$ від $0,85$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$). Отже, доведено пряму залежність між активацією відновлення нервової тканини (на яку впливали ембріональні фібробласти щура) в гіпокампі, особливо чутливому до церебральної ішемії, та функціональною активністю в щурів з ІР ураженням головного мозку, що, на нашу думку, є позитивним результатом експериментальної терапії. Аналогічно встановлено однакові

достовірні сильні прямі кореляційні зв'язки між показником вмісту лактату в соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР з тривалістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу експерименту, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа (7-ма доба після ІР), із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2c$ у гіпокампі ($r_s =$ від 0,89, $p < 0,05$ до 0,90, $p < 0,05$). Це свідчить про на кореляційну залежність між рівнем метаболічного лактатацидозу в нервовій тканині та нейропротекторною ефективністю ембріональних фібробластів щура запобігати пошкодженню нейронів у гіпокампі, а також поліпшувати функціональне відновлення на 14-ту добу після модельної церебральної ІР у щурів. Також виявлено однакові достовірні множинні зв'язки між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР з фазою S клітинного циклу в соматосенсорній корі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2c$ та $< 4c$) 7-ма доба) ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$), із інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа 7-ма доба після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Як стало відомо з літературних джерел, ішемічний інсульт може викликати надмірне накопичення іонів Ca^{2+} всередині мітохондрій, що призводить до мітохондріальної дисфункції, яка виникає внаслідок перетворення матричного NAD^+ на NADH і при цьому утворюється надмірна кількість АФК, активується мітохондріально-індукований апоптоз та мітофагія [276, 337].

Отже, нами встановлено, що зміни активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі під впливом в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура в підгострий період ІР високоспецифічно корелюють з морфологічними показниками, визначеними в гіпокампі та соматосенсорній корі.

При аналізі впливу в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура на оксидантно-антиоксидантний баланс виявлено однакові достовірні множинні прямі зв'язки між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із тривалістю латентного періоду та епізодів

грумінгу на 14-ту добу експерименту, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження, з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР (r_s = від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$), а також між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів кламбінгу на 14-ту добу експерименту, з кількістю епізодів амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу спостереження (r_s = від 0,83, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$).

Отже, терапія щурів із модельною ІР головного мозку шляхом в/в трансплантації ембріональних фібробластів щура, на нашу думку, чинила позитивний моделюючий вплив на цикл NO, що проявилось прямою кореляційною залежністю з емоційно-поведінковими реакціями в піддослідних тварин у досліджуванні періоди експерименту. Також виявлено зміну напрямку кореляційного зв'язку з прямого на зворотній між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му (прямий) та 14-ту добу (зворотній) після ІР з кількістю неушкоджених ядер у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), що вказує на кореляційну залежність між розвитком у тканинах головного мозку нітрузуючого стресу (на який впливали ембріональні фібробласти щура) та цілісністю нейронів у соматосенсорній корі на 7-му добу після ІР.

При аналізі кореляційних зв'язків між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі щурів із оборотною субтотальною церебральною ішемією, яким в/в трансплантували hADMSCs встановлено сильні прямі (r_s = від 0,78, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) та зворотні (r_s = від -0,77, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) залежності. Виявлено однакові достовірні зворотні зв'язки між показниками вмісту білка в соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із неврологічним дефіцитом за шкалою Stroke-index McGraw на 7-му добу експерименту, з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу експерименту (r_s = від -0,83, $p < 0,05$ до -0,94, $p < 0,01$); між показниками вмісту білка в

соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із тривалістю латентного періоду грумінгу на 7-му добу експерименту ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$). Це вказує на залежність між вмістом білка в тканинах головного мозку щурів (на який впливали hADMSCs) та позитивною динамікою змін у неврологічному статусі та емоційній реактивності піддослідних тварин. Також виявлено однакові достовірні зв'язки між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР з тривалістю латентного періоду грумінгу на 14-ту добу експерименту ($r_s = 0,82$, $p < 0,05$), з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба дослідження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), з кількістю епізодів грумінгу на 7-му добу спостереження ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$). Це вказує на кореляційну залежність між показниками активності NADFH в тканинах досліджуваних структур головного мозку щурів (на який впливали hADMSCs), динамікою змін у морфологічних показниках в соматосенсорній корі та емоційній реакції тварин. Суттєвим фактом є виявлені однакові достовірні сильні зв'язки між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР із фазою S клітинного циклу в гіпокампі (відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК $> 2с$ та $< 4с$) 7-ма доба) ($r_s = 0,97$, $p < 0,01$); між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР із кількістю та тривалістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 14-ту добу після ІР, з відсотковим співвідношенням клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (вміст ДНК = 2с) 7-ма доба експерименту ($r_s =$ від $0,90$, $p < 0,05$ до $0,97$, $p < 0,01$), з тривалістю латентного періоду амбуляції через периферійні квадрати на 7-му добу дослідження ($r_s = -0,84$, $p < 0,05$). Це вказує на сильну кореляційну залежність між розвитком в тканинах головного мозку нітрозуючого стресу (на який впливали hADMSCs) та орієнтовно-дослідницькою активністю (функціональне відновлення ЦНС) і морфологічно неушкоджених нейронів у досліджуваних

структурах. Наші дані знайшли підтвердження результатами дослідження L. Zhang et al., у якому було виявлено значну кореляційну залежність між обсягом ішемічного ураження головного мозку та тестом на видалення адгезиву в щурів, які піддавалися 30-хвилинній MCAO [333].

При аналізі результатів наших експериментів у групі щурів із оборотною субтотальною церебральною ішемією, яким в/в трансплантували rADMSCs, встановлено сильні прямі ($r_s =$ від 0,81, $p < 0,05$ до 0,97, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від -0,75, $p < 0,05$ до -0,97, $p < 0,01$) кореляційні зв'язки між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі.

Встановлено важливий факт однакової сильної кореляційної залежності між вмістом білка (на який впливали rADMSCs) в тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа в досліджувані періоди експерименту з орієнтовно-дослідною активністю та грумінгом. Виявлено сильний обернений кореляційний зв'язок між сумарною активністю NOS в досліджуваних структурах головного мозку на 7-му добу після IP з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в соматосенсорній корі (ДНК = 4с) на 7-му добу після IP ($r_s = -0,97$, $p < 0,01$), що є, на нашу думку, негативним результатом у постреперфузійному відновленні соматосенсорної кори. Але на 14-ту добу після IP відмічено пряму кореляційну залежність між показником активності NOS у тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа з відсотковим співвідношенням фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу в гіпокампі (ДНК = 4с) на 7-му добу після IP і з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах CA1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження ($r_s = 0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$), що є показником відновлення нервової тканини в гіпокампі на тлі терапії. Також встановлено однаковий зворотній кореляційний зв'язок між показником активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після IP із SUB-G0G1 ділянками на ДНК-гістограмах – RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК $< 2с$ у соматосенсорній корі ($r_s = -0,90$, $p < 0,05$), що, на нашу думку, є показником переключення з

некротичної загибелі нейронів у ділянці соматосенсорної кори щурів на апоптотичну. Виявлено також однакові сильні кореляційні зв'язки між показником активності NOS у тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа на 14-ту добу після ІР з латентним періодом амбуляції через периферійні квадрати на 7-му та 14-ту добу експерименту ($r_s = 0,83$ в обох випадках, $p < 0,05$). Отримані нами факти вказують на сильну кореляційну залежність між результатом сумарної активності NOS в досліджуваних структурах головного мозку, тобто розвитком в тканинах головного мозку нітрозуючого стресу (на який впливали МСК із жирової тканини щура), та орієнтовно-дослідною активністю (функціональні дані) і морфологічними показниками.

При аналізі результатів наших експериментів у групі щурів із оборотною субтотальною церебральною ішемією, яким в/в вводили 1 from WJ-MSCs, встановлено сильні прямі ($r_s =$ від 0,80, $p < 0,05$ до 0,94, $p < 0,01$) та зворотні ($r_s =$ від -0,77, $p < 0,05$ до -0,93, $p < 0,01$) кореляційні зв'язки між функціональними, морфологічними параметрами, неврологічним дефіцитом та біохімічними показниками в соматосенсорній корі й гіпокампі.

Виявлено однакові статистично значущі сильні прямі кореляційні зв'язки між вмістом білка в соматосенсорній корі та гіпокампі після ІР ушкодження та тривалістю епізодів і латентним періодом грумінгу на 7-му добу експерименту та з кількістю епізодів амбуляції через центральні квадрати на 14-ту добу спостереження, з інтегральною щільністю флуоресценції NeuN+нейронів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження ($r_s =$ від 0,87, $p < 0,05$ до 0,93, $p < 0,01$). Виявлено також однакові сильні зворотні кореляційні зв'язки між показниками вмісту білка в тканинах соматосенсорної кори та гіпокампа на 7-му та 14-ту добу після ІР з кількістю ушкоджених ядер (каріопікноз, каріорексис) у ділянці соматосенсорної кори на 7-му та 14-ту добу експерименту ($r_s = -0,90$ в обох випадках, $p < 0,05$). Зокрема, встановлено щільні лінійні зв'язки між гіпокампом і корою, які вказують на взаємодію цих відділів мозку. Отже, це свідчить про сильну кореляційну залежність між показниками вмісту білка (на які впливав 1 from WJ-MSCs) в досліджуваних структурах на 7-

му та 14-ту добу після ІР з орієнтовно-дослідною та емоційною активністю, а також нейрозахистом у головному мозку, що, на нашу думку, є досить позитивно. Також виявлено однаковий сильний зворотній кореляційний зв'язок між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 7-му добу після ІР з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 ділянки гіпокампа на 7-му добу дослідження ($r_s = -0,81$, $p < 0,05$). Аналогічно виявлено однаковий сильний зворотній кореляційний зв'язок між показниками активності NADFH у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу дослідження ($r_s = -0,83$, $p < 0,05$). Отже, це вказує, що отримані нами факти свідчать про зворотню кореляційну залежність між показниками активності NADFH (прооксидантна система, на яку впливав *l from WJ-MSCs*) в досліджуваних структурах на 7-му та 14-ту добу після ІР з кількістю ядер нейронів в 1 мм² СА1 ділянки гіпокампа у відповідні терміни спостереження, що є позитивним у захисті нейронів гіпокампа, особливо чутливому до церебральної ішемії. Привертає нашу увагу однаковий сильний кореляційний зв'язок між показниками активності NOS у соматосенсорній корі та гіпокампі на 14-ту добу після ІР з інтегральною щільністю флуоресценції GFAP+астроцитів на фронтальних зрізах СА1 ділянки гіпокампа на 14-ту добу дослідження ($r_s = 0,90$, $p < 0,05$). Це вказує на пряму кореляційну залежність між розвитком нітрозуючого стресу в нервовій тканині (на який впливав *l from WJ-MSCs*) та активацією астрогліозу в гіпокампі.

Отже, під час проведенного комплексного дослідження впливу в/в трансплантації стовбурових клітин різного цитологічного походження та в/в введення *l from WJ-MSCs* на гіпокамп і ділянку соматосенсорної кори в умовах експериментальної ІР головного мозку в щурів було встановлено залежність церебропротекторних ефектів від цитологічного походження стовбурових клітин. За динамікою показника смертності щурів з оборотною ішемією головного мозку кращою виявилась в/в трансплантація hWJ-MSCs за решту МСК, ембріональні фібробласти щура, *l from WJ-MSCs* та референс-препарат цитиколін.

Інтегральним показником, що дозволяє оцінити ефективність церебропротекторного впливу стовбурових клітин різного походження та *l from* WJ-MSCs при ІР ушкоджені головного мозку щурів, поряд із зниженням показника летальності, є позитивна динаміка змін неврологічного статусу тварин. Трансплантація hWJ-MSCs забезпечувала значуще зменшення неврологічного дефіциту у підгострому та відновному періодах експерименту, перевершуючи ефект цитиколіну.

Виявлено вплив досліджуваних стовбурових клітин на системні поведінкові реакції, а також локомоторну стереотипію з використанням тесту «відкрите поле». Так, використання цитиколіну та трансплантація hWJ-MSCs збільшували тривалість епізодів горизонтальної рухової активності, а трансплантація rADMSCs та ембріональних фібробластів щура сприяла підвищенню емоційної активності піддослідних тварин зі змодельованою церебральною ІР.

За результатами морфологічного та морфометричного дослідження, в досліджувані періоди встановлено, що трансплантація hWJ-MSCs виявляла більш виражений нейропротекторний ефект на ділянку соматосенсорної кори та гіпокамп головного мозку в щурів за решту стовбурових клітин, перевершуючи при цьому ефект цитиколіну. Також встановлено, що в підгострому періоді церебральної ішемії терапія з внутрішньовенною трансплантацією стовбурових клітин різного цитологічного походження та *l from* WJ-MSCs сприяла зменшенню інтенсивності фрагментації ДНК в ядрах нейронів досліджуваних структур головного мозку щурів. Це може бути зумовлено модулюючим впливом досліджуваних стовбурових клітин на процеси некрозу та нейроапоптозу в ділянці ішемічної напівтіні.

Встановлено, що hWJ-MSCs перевершували решту стовбурових клітин різного цитологічного походження та *l from* WJ-MSCs й не поступалися референс-препарату цитиколіну в коригувальній дії на внутрішньоклітинний нейрональний метаболізм, а саме в зменшенні енергодефіциту, зниженні вмісту лактату та усуненні метаболічного ацидозу, а також через коригувальний вплив

на активність НАДФН-оксидази та NOS, зниження інтенсивності ПОЛ і ОМБ, й активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту головного мозку.

Встановлено, що в/в трансплантація стовбурових клітин різного походження та введення 1 from WJ-MSCs і референс-препарату цитиколіну при змодельованій оборотній гострій церебральній ішемії в щурів мала виражений нейропротекторний ефект і зменшувала реактивний астро- та мікрогліози. Серед досліджуваних стовбурових клітин в/в трансплантація hWJ-MSCs мала кращий терапевтичний ефект на ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку, який перевершував референс-препарат цитиколін.

Також встановлено, що за рівнем церебропротекторного ефекту ЕФЩ дещо поступаються hWJ-MSCs, що вказує на вищу ефективність ксенотрансплантації.

Уперше показано, що за величиною церебропротекторної дії hWJ-MSCs в умовах гострої церебральної ішемії не тільки порівняні з референтним препаратом цитиколіном, але за низкою показників навіть перевершують його.

Продемонстровані церебропротекторні властивості трансплантації hWJ-MSCs вказують на перспективність їх застосування в клітинній терапії гострої ішемії головного мозку. Отримані дані можуть слугувати основою для розробки нових стратегій лікування ІР ушкодження головного мозку. Результати експерименту обґрунтовують доцільність проведення клінічних випробувань ін'єкційного препарату на основі hWJ-MSCs у новій якості – як цитопротектора для пацієнтів з ішемічним інсультом.

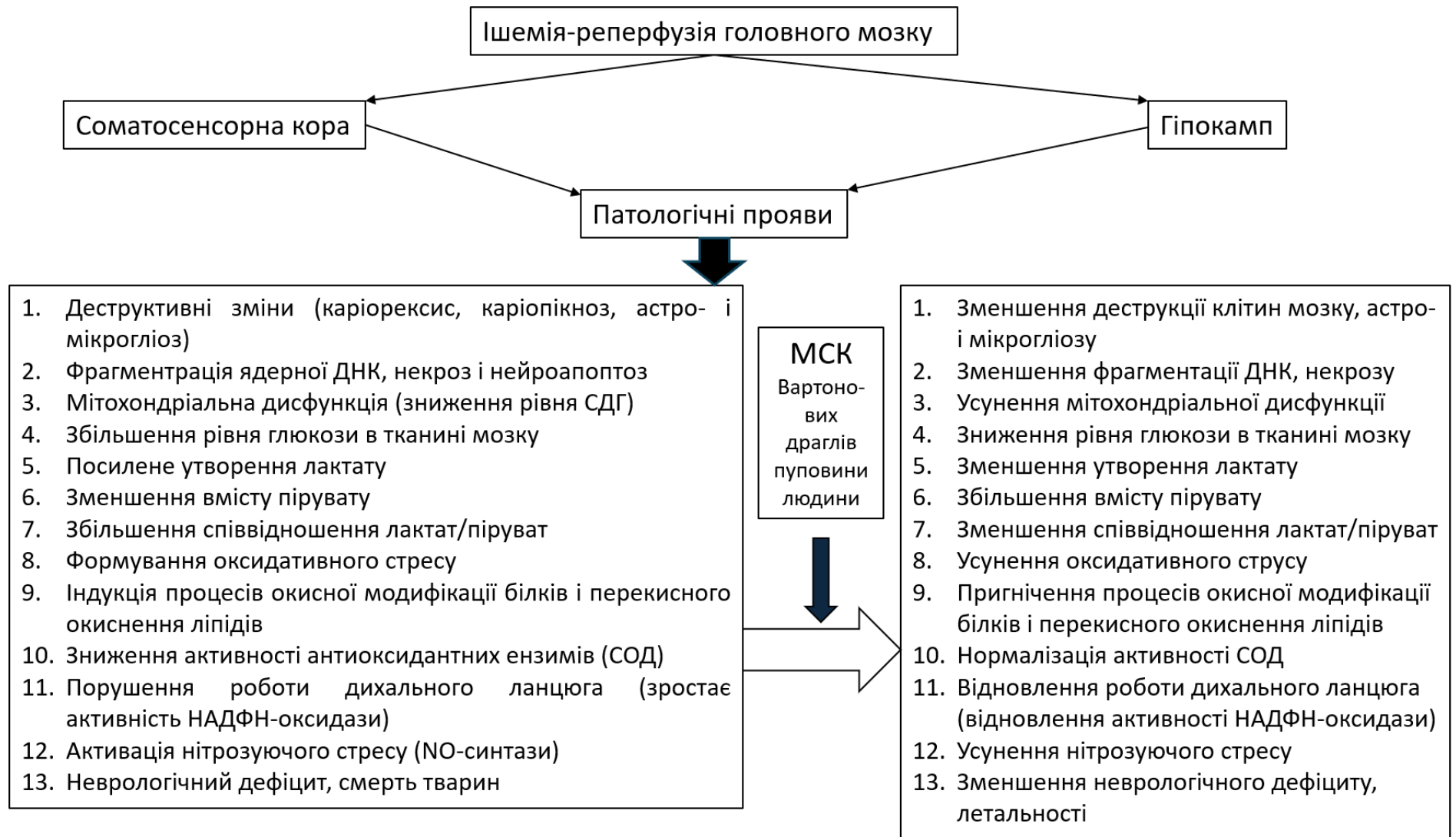


Рис. 8.1. Інтегративна схема патологічних проявів при ішемії-реперфузії головного мозку у щурів та їх змін внаслідок церебропротекторного впливу трансплантованих МСК Вартонових драглів пуповини людини.

ВИСНОВКИ

Сукупність отриманих результатів дала змогу вирішити важливу наукову проблему, що полягає у встановленні нових закономірностей та механізмів реалізації церебропротекторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин різного походження в умовах ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку. Позитивний вплив стовбурових клітин на перебіг патологічних процесів у головному мозку при неповній глобальній ішемії пов'язаний не лише з їхньою здатністю до заміщення ушкоджених клітинних елементів, а й з активною регуляцією мікрооточення в осередку ураження. Зокрема, стовбурові клітини сприяють підтриманню тканинного гомеостазу, послабленню запальної відповіді, активації репаративних процесів, відновленню мікроциркуляції та підвищенню виживаності нервових клітин. З огляду на це було запропоновано комплексний підхід до вивчення церебропротекторних властивостей клітинних препаратів у моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку. Використання широкого спектра функціональних, морфологічних та біохімічних показників дало можливість встановити відмінності в ефективності досліджуваних клітин залежно від їхнього джерела походження, а також визначити особливості їх впливу на структурно-функціональний стан окремих церебральних утворень. Результати дослідження обґрунтовують доцільність створення нового лікарського засобу на основі найбільш активної культури стовбурових клітин.

1. Досліджені стовбурові клітини різного походження та лізат мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів проявляють церебропротекторні властивості та підвищують виживаність щурів у моделі оборотної 20 хвилинної ішемії головного мозку шляхом білатеральної оклюзії внутрішніх сонних артерій. У критичний період після ішемії-реперфузії ефективність мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, вища, ніж ефективність інших досліджуваних стовбурових клітин, лізату

мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини (0,2 мл/тварину, внутрішньовенно) та референсного препарату цитиколіну (250 мг/кг, внутрішньовенно) за здатністю знижувати показник летальності щурів.

2. Лікувальна внутрішньовенна трансплантація стовбурових клітин різного цитологічного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини, як і цитиколіну, достовірно зменшує прогресування неврологічного дефіциту в досліджувані періоди експерименту. Найкращий моделювальний вплив на неврологічний дефіцит, порівняно з рештою досліджуваних стовбурових клітин та цитиколіном, чинили мезенхімальні стромальні клітини, отримані з Вартонових драглів пуповини людини.
3. Дослідження впливу експериментальної 20-хвилинної ішемії з подальшою реперфузією головного мозку на поведінку щурів у тесті «відкрите поле» виявило достовірне зменшення тривалості епізодів амбуляції периферичних (на 35,8 %, ($p < 0,05$)) і центральних (на 56,3 %, ($p < 0,05$)) квадратів на 7-му добу експерименту, що супроводжується зменшенням проявів тривожності й страху порівняно з групою псевдооперованих щурів. Найефективнішими методами лікування виявилися застосування цитиколіну та трансплантація мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, про що свідчить збільшення тривалості епізодів горизонтальної рухової активності в середньому відповідно на 70,0 % та 54,1 % ($p < 0,05$) відносно групи тварин із контрольною патологією. Застосування ембріональних фібробластів щура, як терапевтичної корекції, сприяло підвищенню емоційної активності піддослідних тварин із церебральним ішемічно-реперфузійним ураженням зі збільшенням кількості епізодів грумінгу у 2,5 раза; при введенні мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини щура, – у 2,6 раза відносно показника групи контрольної патології ($p < 0,05$).

4. Гостре ішемічно-реперфузійне ушкодження головного мозку в щурів призводить до суттєвої дегенерації соматосенсорної кори та пірамідного шару СА1 гіпокампа. У соматосенсорній корі найчутливішими до ішемічно-реперфузійного впливу є пірамідні нейрони, тоді як зірчасті нейрони майже не зазнають структурних змін. Статистично достовірно зменшується кількість нейрональних ядер у соматосенсорній корі та в СА1 гіпокампа, більшість яких демонструють ознаки патології. Застосування стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, або цитиколіну як терапевтичних засобів, призводить до суттєвого збільшення кількості нейронів із незмінними ядрами в досліджуваних структурах головного мозку щурів.
5. У реперфузійному періоді гострого порушення церебрального кровотоку внутрішньовенна терапія із застосуванням стовбурових клітин різного походження та лізату мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, достовірно зменшує інтенсивність фрагментації ДНК (маркер нейроапоптозу) в ядрах нейронів соматосенсорної кори щурів порівняно з ішемією-реперфузією головного мозку без лікування у 1,8 - 2,6 раза ($p < 0,05$). У ядрах нейронів гіпокампа зниження фрагментації ДНК було особливо суттєвим при використанні ембріональних фібробластів щура (у 4,8 раза), мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини (у 2,5 раза) та лізату з мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини (у 2 раза) ($p < 0,05$), що підтверджує антиапоптотичні властивості досліджуваних препаратів.
6. Біохімічні механізми церебропротекторної дії стовбурових клітин різного цитологічного походження при гострій церебральній ішемії-реперфузії в соматосенсорній корі та гіпокампі характеризуються зменшенням енергодефіциту (підвищенням рівня глюкози та пірувату), зниженням концентрації лактату та усуненням метаболічного ацидозу, а також

коригувальним впливом на активність НАДФН-оксидази та NO-синтази, зменшенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів і окисної модифікації білків та активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Внутрішньовенна трансплантація мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, у щурів із ішемією-реперфузією головного мозку сприяла більш ефективному відновленню порушених енергетичних процесів у соматосенсорній корі, що є однією із головних ланок механізму їх церебропротекторної дії. За здатністю нормалізувати біохімічні показники в соматосенсорній корі та гіпокампі мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини перевершували інші стовбурові клітини різного походження та лізат мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини, і не поступалися ефективністю референтному препарату цитиколіну. Ембріональні фібробласти щура мали дещо нижчу ефективність порівняно з цитиколіном і мезенхімальними стромальними клітинами Вартонових драглів пуповини людини, що свідчить про більш високу церебропротекторну активність ксенотрансплантації.

7. Трансплантація стовбурових клітин різного походження, лізату мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини та референтного препарату цитиколіну в щурів із моделлю ішемії-реперфузії головного мозку виявила суттєвий нейропротекторний ефект, зменшуючи реактивний астро- та мікрогліоз. Серед досліджуваних стовбурових клітин внутрішньовенна трансплантація мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із Вартонових драглів пуповини людини, демонструє кращу ефективність при ішемії-реперфузії головного мозку, яка достовірно перевершує результативність референтного препарату цитиколіну.
8. Виявлено численні достовірні кореляційні зв'язки між біохімічними показниками (зокрема рівнями лактату та глюкози, активністю малонового альдегіду, сукцинатдегідрогенази, супероксиддисмутази і NO-синтази) у тканині гіпокампа, соматосенсорної кори та функціональними

показниками ЦНС (за результатами тесту «відкрите поле» й оцінкою неврологічного дефіциту за шкалою Stroke-index McGraw), а також морфологічними (мікроморфометрія, проточна цитометрія) і імуногістохімічними показниками в щурів з ішемією мозку та без неї. Множинні кореляції між біохімічними та морфологічними параметрами соматосенсорної кори і гіпокампа свідчать про тісну функціональну взаємодію цих структур, що спостерігається у всіх групах щурів. На 7-му добу після гострої ішемії мозку (підгострий період) формуються специфічні прямі кореляції між вмістом білка у тканинах мозку та морфологічними показниками, а також між рівнем білка, неврологічним дефіцитом у соматосенсорній корі та гіпокампі. На 14-ту добу (період відновлення) після ішемії з'являється високоспецифічний зворотний кореляційний зв'язок між активністю малонового альдегіду в соматосенсорній корі та морфологічними показниками гіпокампа. Внутрішньовенна трансплантація мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини одразу після початку реперфузії призводила до зникнення частини кореляційних залежностей, зокрема між активністю NO-синтази у мозковій тканині та показниками проточної цитометрії.

9. Комплексний механізм церебропротекторної дії мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини при ішемії-реперфузії, зумовлений гострим порушенням мозкового кровообігу, пов'язаний з усуненням енергодефіциту та метаболічного ацидозу, зменшенням оксидантного ушкодження нейронів, регуляцією обміну монооксиду азоту, модулюванням активності астро- і мікроглії, а також збереженням цитоархітекτονіки соматосенсорної кори та гіпокампа, зокрема через зниження апоптозу. За рівнем церебропротекторного ефекту мезенхімальні стромальні клітини Вартонових драглів пуповини людини в умовах гострої церебральної ішемії зіставляються, а за низкою показників перевершують референс-препарат цитиколін. Ембріональні фібробласти

щура мали дещо нижчу ефективність порівняно з мезенхімальними стромальними клітинами Вартонових драглів пуповини людини, що свідчить про вищу церебропротекторну активність ксенотрансплантації. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність розробки ін'єкційної лікарської форми на основі мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини для терапії гострої церебральної ішемії з перспективою проведення клінічних випробувань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Байляк ММ, Семчишин ГМ, Лушак ВІ. Участь каталази і супероксиддисмутази у відповіді *Saccharomyces cerevisiae* на дію пероксиду водню в експоненційній фазі росту. Укр. біохім. журн. - 2006. - 78, № 2. - С. 79-85
2. Варенюк ІМ, Держинський МЕ. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. – Київ: Інтерсервіс, 2019. – 256 с
3. Гула НМ. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом / Гула Н. М., Косякова Г. В., Бердишев А. Г. //Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79, №5. - С. 153-158
4. Мороз ВМ, Коновалов СВ, Ходаківський ОА, Черешнюк ІЛ, Дерябіна ОГ, Шувалова НС, Кордюм ВА, Точилівський АА. (2021). Патент України на винахід №123557, МПК:А61К 35/28, А61К 35/48 , С12N 5/077, А61Р 25/00, . Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16.
<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
5. Стефанов ОВ. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О. В. Стефанов. – К.: «Авіцена», 2002. – 527 с
6. Ходаківський ОА, Черешнюк ІЛ. Дослідження впливу похідного адамантану адемола на фрагментацію ДНК ядер нейронів лобних часток кори за ішемії-реперфузії головного мозку у щурів. Укр. Вісн. психоневрології. 2013; 21(1(74)):26-8
7. Цупиков ОМ. Вплив трансплантації стовбурових клітин на процеси регенерації нервової тканини після ішемічного ушкодження головного мозку. Дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук. Київ, 2018

8. Чекман ІС, Беленічев ІФ, Нагорна ОО, Горчакова НО, Лук'янчук ВД, Бухтіярова НВ, та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації. – Київ, 2016. – С. 71-72
9. Чередниченко ЮВ. Ендоваскулярне лікування пацієнтів з ішемічним інсультом у найгостріший період з тандемними оклюзіями церебральних артерій / ЮВ. Чередниченко, АЮ. Мирошніченко, АЯ. Медведик, МО. Зорін, ЛА. Дзяк // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2018; № 3. - С. 60-75. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/evnh_2018_3_9
10. Addington CP, Dharmawaj S, Heffernan JM, Sirianni RW, Stabenfeldt SE. Hyaluronic acid-laminin hydrogels increase neural stem cell transplant retention and migratory response to SDF-1 α . *Matrix Biol.* 2017 Jul;60-61:206-216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.09.007>
11. Adibhatla RM, Hatcher JF. Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *BMB Rep.* 2008 Aug 31;41(8):560-7. Available from: <https://doi.org/10.1089/152308603770310329>
12. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J.* 2019 Mar;4(1):13-28. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987318786023>
13. Al-Ahmady ZS, Jasim D, Ahmad SS, Wong R, Haley M, Coutts G, et al. Selective Liposomal Transport through Blood Brain Barrier Disruption in Ischemic Stroke Reveals Two Distinct Therapeutic Opportunities. *ACS Nano.* 2019 Nov 26;13(11):12470-12486. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01808>
14. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):708-718. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>

15. Ali A, Shah FA, Zeb A, Malik I, Alvi AM, Alkury LT, et al. NF- κ B Inhibitors Attenuate MCAO Induced Neurodegeneration and Oxidative Stress-A Reprofilng Approach. *Front Mol Neurosci*. 2020 Mar 24;13:33. doi: 10.3389/fnmol.2020.00033. Retraction in: *Front Mol Neurosci*. 2023 Aug 21;16:1275831. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00033>
16. Alonso de Leciñana M, Gutiérrez M, Roda JM, Carceller F, Díez-Tejedor E. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci*. 2006 Sep 25;247(2):121-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.03.022>
17. An N, Xu H, Gao WQ, Yang H. Direct Conversion of Somatic Cells into Induced Neurons. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):642-651. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0350-0>
18. Andersen M, Overgaard K, Meden P, Boysen G, Choi SC. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1464-71. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.str.30.7.1464>
19. Anderson L, Burnstein RM, He X, Luce R, Furlong R, Foltynie T, et al. Gene expression changes in long term expanded human neural progenitor cells passaged by chopping lead to loss of neurogenic potential in vivo. *Exp Neurol*. 2007 Apr;204(2):512-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.025>
20. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*. 2020 Mar;257(2):335-343. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01439-2>
21. Annoni F, Peluso L, Gouvêa Bogossian E, Creteur J, Zanier ER, Taccone FS. Brain Protection after Anoxic Brain Injury: Is Lactate Supplementation Helpful? *Cells*. 2021 Jul 6;10(7):1714. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells10071714>
22. Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, Beiras A, Topete A, Taboada P, et al. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell

- administration in animal model of ischemia. *Sci Rep*. 2017 Jan 16;7:40758. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep40758>
23. Arnberg F, Grafström J, Lundberg J, Nikkhoun-Aski S, Little P, Damberg P, et al. Imaging of a clinically relevant stroke model: glucose hypermetabolism revisited. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):835-42. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008407>
 24. Asgari Taei A, Dargahi L, Khodabakhsh P, Kadivar M, Farahmandfar M. Hippocampal neuroprotection mediated by secretome of human mesenchymal stem cells against experimental stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2022 Sep;28(9):1425-1438. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.13886>
 25. Asgari Taei A, Nasoohi S, Hassanzadeh G, Kadivar M, Dargahi L, Farahmandfar M. Enhancement of angiogenesis and neurogenesis by intracerebroventricular injection of secretome from human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells in ischemic stroke model. *Biomed Pharmacother*. 2021 Aug;140:111709. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111709>
 26. Atchley TJ, Estevez-Ordonez D, Laskay NMB, Tabibian BE, Harrigan MR. Endovascular Thrombectomy for the Treatment of Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Neurosurgery*. 2024 Jan 1;94(1):29-37. Available from: <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002610>
 27. Baez-Jurado E, Hidalgo-Lanussa O, Barrera-Bailón B, Sahebkar A, Ashraf GM, Echeverria V, et al. Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Protective Effects on Brain Pathologies. *Mol Neurobiol*. 2019 Oct;56(10):6902-6927. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1570-x>
 28. Baharlou R, Rashidi N, Ahmadi-Vasmehjani A, Khoubyari M, Sheikh M, Erfanian S. Immunomodulatory Effects of Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells on T Cell Subsets in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019 Feb;18(1):114-119. Available from: <https://doi.org/10.18502/ijaai.v18i1.637>

29. Baker EW, Kinder HA, West FD. Neural stem cell therapy for stroke: A multimechanistic approach to restoring neurological function. *Brain Behav.* 2019 Mar;9(3):e01214. Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.1214>
30. Baker EW, Platt SR, Lau VW, Grace HE, Holmes SP, Wang L, et al. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cell Therapy Enhances Recovery in an Ischemic Stroke Pig Model. *Scientific reports.* 2017 7(1), 10075. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10406-x>
31. Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke. *J Stroke.* 2020 May;22(2):159-172. doi: 10.5853/jos.2019.02978. Epub 2020 May 31. Erratum in: *J Stroke.* 2020 Sep;22(3):424. Available from: <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02978>
32. Baron JC. The core/penumbra model: implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. *Eur J Neurol.* 2021 Aug;28(8):2794-2803. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.14916>
33. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165260. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.012>
34. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci.* 2020 Mar 19;14:51. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00051>
35. Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De Marchis, G. M., Fonseca, A. C., Padiglioni, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European stroke journal*, 2021 6(1), I–LXII. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
36. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11-20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>

37. Bernstock JD, Peruzzotti-Jametti L, Ye D, Gessler FA, Maric D, Vicario N, et al. Neural stem cell transplantation in ischemic stroke: A role for preconditioning and cellular engineering. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Jul;37(7):2314-2319. Available from: <https://doi.org/10.1177/0271678X17700432>
38. Borlongan CV. Concise Review: Stem Cell Therapy for Stroke Patients: Are We There Yet? *Stem Cells Transl Med.* 2019 Sep;8(9):983-988. Available from: <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0076>
39. Brooks B, Ebedes D, Usmani A, Gonzales-Portillo JV, Gonzales-Portillo D, Borlongan CV. Mesenchymal Stromal Cells in Ischemic Brain Injury. *Cells.* 2022 Mar 17;11(6):1013. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11061013>
40. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron.* 2014 Jan 22;81(2):229-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.034>
41. Burrow KL, Hoyland JA, Richardson SM. Human Adipose-Derived Stem Cells Exhibit Enhanced Proliferative Capacity and Retain Multipotency Longer than Donor-Matched Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells during Expansion In Vitro. *Stem Cells Int.* 2017;2017:2541275. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/2541275>
42. Bustamante A, Giralt D, Garcia-Bonilla L, Campos M, Rosell A, Montaner J. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem.* 2012 Oct;123(2):217-25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>
43. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>

- 44.Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Oct 10;5(1):70. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
- 45.Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2019. 394(10193), 139–147. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0)
- 46.Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022 May;53(5):1473-1486. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946>
- 47.Cao H, Cheng Y, Zhang J, Xu M, Ge L. The Effect of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Combined with Tetramethylpyrazine Therapy on Ischemic Brain Injury: A Histological Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105298. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105298>
- 48.Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jul 20;21(3):396-413. Available from: <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5851>
- 49.Cao Y, Wang D, Zhou D. MSC Promotes the Secretion of Exosomal lncRNA KLF3-AS1 to Regulate Sphk1 Through YY1-Musashi-1 Axis and Improve Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mol Neurobiol*. 2024 Dec;61(12):10462-10480. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04150-3>
- 50.Chakkarapani AA, Aly H, Benders M, Cotten CM, El-Dib M, Gressens P, et al. Therapies for neonatal encephalopathy: Targeting the latent, secondary and tertiary phases of evolving brain injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Oct;26(5):101256. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101256>
- 51.Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation.

- Lancet Neurol. 2016 Jul;15(8):869-881. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9)
- 52.Chavda V, Chaurasia B, Garg K, Deora H, Umana GE, Palmisciano P, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer. Brain Disord. 2022;5:100029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2021.100029>
- 53.Chavda V, Lu B. Reverse Electron Transport at Mitochondrial Complex I in Ischemic Stroke, Aging, and Age-Related Diseases. Antioxidants (Basel). 2023 Apr 6;12(4):895. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox12040895>
- 54.Checkouri T, Gerschenfeld G, Seners P, Yger M, Ben Hassen W, Chausson N, et al. Early Recanalization Among Patients Undergoing Bridging Therapy With Tenecteplase or Alteplase. Stroke, 54. 2023(10), 2491–2499. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042691>
- 55.Chelluboina B, Nalamolu KR, Mendez GG, Klopfenstein JD, Pinson DM, Wang DZ, et al. Mesenchymal Stem Cell Treatment Prevents Post-Stroke Dysregulation of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Cell Physiol Biochem. 2017;44(4):1360-1369. Available from: <https://doi.org/10.1159/000485533>
- 56.Chen BH, Park JH, Lee YL, Kang IJ, Kim DW, Hwang IK, et al. Melatonin improves vascular cognitive impairment induced by ischemic stroke by remyelination via activation of ERK1/2 signaling and restoration of glutamatergic synapses in the gerbil hippocampus. Biomed Pharmacother. 2018 Dec;108:687-697. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.077>
- 57.Chen J, Lin X, Yao C, Bingwa LA, Wang H, Lin Z, et al. Transplantation of Roxadustat-preconditioned bone marrow stromal cells improves neurological function recovery through enhancing grafted cell survival in ischemic stroke rats. CNS Neuroscience & Therapeutics.2022 28(10), 1519–1531. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.13890>

- 58.Chen L, Zhang G, Gu Y, Guo X. Meta-Analysis and Systematic Review of Neural Stem Cells therapy for experimental ischemia stroke in preclinical studies. Sci Rep. 2016 Aug 24;6:32291. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep32291>
- 59.Chen Y, Peng D, Li J, Zhang L, Chen J, Wang L, et al. A comparative study of different doses of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve post-stroke neurological outcomes via intravenous transplantation. Brain Res. 2023 Jan 1;1798:148161. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148161>
- 60.Cheng Y, Zhang J, Deng L, Johnson NR, Yu X, Zhang N, et al. Intravenously delivered neural stem cells migrate into ischemic brain, differentiate and improve functional recovery after transient ischemic stroke in adult rats. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Mar 1;8(3):2928-36.
- 61.Choi DW. Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020. Front Neurosci. 2020 Oct 26;14:579953. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.579953>
- 62.Chukai Y, Ito G, Miki Y, Wakabayashi K, Itoh K, Sugano E, et al. Role of calpain-5 in cerebral ischemia and reperfusion injury. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2024 Jan;1868(1):130506. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130506>
- 63.Chung JW, Chang WH, Bang OY, Moon GJ, Kim SJ, Kim SK, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Mesenchymal Stem Cells for Ischemic Stroke. Neurology. 2021 Feb 16;96(7):e1012-e1023. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011440>
- 64.Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology. 1997 Sep;49(3):671-8. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.671>
- 65.Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute

- ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1595-602. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1595>
- 66.Cui LL, Golubczyk D, Tolppanen AM, Boltze J, Jolkkonen J. Cell therapy for ischemic stroke: Are differences in preclinical and clinical study design responsible for the translational loss of efficacy? *Ann Neurol*. 2019 Jul;86(1):5-16. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.25493>
- 67.Cui LL, Kerkelä E, Bakreen A, Nitzsche F, Andrzejewska A, Nowakowski A, et al. The cerebral embolism evoked by intra-arterial delivery of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in rats is related to cell dose and infusion velocity. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Jan 27;6(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/scrt544>
- 68.Cui W, Hao Y, Wang M, Zhang Q, Wang J, Wei G, et al. Inhibition of Autophagy Facilitates XY03-EA-Mediated Neuroprotection against the Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Mar 30;2022:7013299. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/7013299>
- 69.Cunningham CJ, Redondo-Castro E, Allan SM. The therapeutic potential of the mesenchymal stem cell secretome in ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Aug;38(8):1276-1292. Available from: <https://doi.org/10.1177/0271678X18776802>
- 70.Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *J Neuroinflammation*. 2019 Sep 12;16(1):178. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1571-8>
- 71.Darwish EAF, Abdelhameed-El-Nouby M, Geneidy E. Mapping the ischemic penumbra and predicting stroke progression in acute ischemic stroke: the overlooked role of susceptibility weighted imaging. *Insights Imaging*. 2020 Jan 13;11(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0810-y>
- 72.Datta A, Sarmah D, Mounica L, Kaur H, Kesharwani R, Verma G, et al. Cell Death Pathways in Ischemic Stroke and Targeted Pharmacotherapy. *Transl*

- Stroke Res. 2020 Dec;11(6):1185-1202. Available from: Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00806-z>
- 73.Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):349-57. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60813-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60813-7)
- 74.Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2850-7. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.str.0000038691.03334.71>
- 75.de Celis-Ruiz E, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Gutiérrez-Fernández M, Borobia AM, Gutiérrez-Zúñiga R, et al. Final Results of Allogeneic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Ischemic Stroke (AMASCIS): A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center, Pilot Clinical Trial. *Cell Transplant*. 2022 Jan-Dec;31:9636897221083863. Available from: <https://doi.org/10.1177/09636897221083863>
- 76.De Meyer J, Pryck J, Hachimi-Idrissi S. Stem cell therapy for ischemic stroke: From bench to bedside. *Int. J. Crit. Care Emerg. Med*. 2018, 4, 058. Available from: <https://doi.org/10.23937/2474-3674/1510058>
- 77.Derakhshankhah H, Sajadimajd S, Jafari S, Izadi Z, Sarvari S, Sharifi M, et al. Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Implications from cell-based therapy and nanotherapy. *Nanomedicine*. 2020 Feb;24:102149. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102149>
- 78.Dhir N, Medhi B, Prakash A, Goyal MK, Modi M, Mohindra S. Pre-clinical to Clinical Translational Failures and Current Status of Clinical Trials in Stroke Therapy: A Brief Review. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(7):596-612. Available from: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200114160844>

- 79.Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J, Schneider BK, Schmidt A, Altach E, et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1931-40. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654806>
- 80.Dondelinger Y, Declercq W, Montessuit S, Roelandt R, Goncalves A, Bruggeman I, et al. MLKL compromises plasma membrane integrity by binding to phosphatidylinositol phosphates. *Cell Rep*. 2014 May 22;7(4):971-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.026>
- 81.Du S, Guan J, Mao G, Liu Y, Ma S, Bao X, et al. Intra-arterial delivery of human bone marrow mesenchymal stem cells is a safe and effective way to treat cerebral ischemia in rats. *Cell Transplant*. 2014;23 Suppl 1:S73-82. Available from: <https://doi.org/10.3727/096368914X685023>
- 82.Du Z, Xing L, Lin M, Sun Y. Estimate of prevalent ischemic stroke from triglyceride glucose-body mass index in the general population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Nov 12;20(1):483. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01768-8>
- 83.Duan J, Gao S, Tu S, Lenahan C, Shao A, Sheng J. Pathophysiology and Therapeutic Potential of NADPH Oxidases in Ischemic Stroke-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 9;2021:6631805. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6631805>
- 84.Ebrahim N, Mandour YMH, Farid AS, Nafie E, Mohamed AZ, Safwat M, et al. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Modulates the Immune Response of Allergic Rhinitis in a Rat Model. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 18;20(4):873. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20040873>
- 85.Eckert A, Huang L, Gonzalez R, Kim HS, Hamblin MH, Lee JP. Bystander Effect Fuels Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cells to Quickly Attenuate Early Stage Neurological Deficits After Stroke. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Jul;4(7):841-51. Available from: <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0184>

86. Evans MA, Lim R, Kim HA, Chu HX, Gardiner-Mann CV, Taylor KWE, et al. Acute or Delayed Systemic Administration of Human Amnion Epithelial Cells Improves Outcomes in Experimental Stroke. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):700-709. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019136>
87. Faizy TD, Brooks G, Heit JJ, Knip H, Flottmann F, Meyer L, et al. Association Between Intravenous Thrombolysis and Clinical Outcomes Among Patients With Ischemic Stroke and Unsuccessful Mechanical Reperfusion. *JAMA network open*. 2023 6(5), e2310213. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10213>
88. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke*. 2019 Apr;14(3):223-237. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493019832996>
89. Feng S, Yang M, Liu S, He Y, Deng S, Gong Y. Oxidative stress as a bridge between age and stroke: A narrative review. *J Intensive Med*. 2023 Mar 27;3(4):313-319. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.02.002>
90. Festing MF. On determining sample size in experiments involving laboratory animals. *Lab Anim*. 2018 Aug;52(4):341-350. Available from: <https://doi.org/10.1177/0023677217738268>
91. Fifield KE, Vanderluit JL. Rapid degeneration of neurons in the penumbra region following a small, focal ischemic stroke. *Eur J Neurosci*. 2020 Aug;52(4):3196-3214. Available from: <https://doi.org/10.1111/ejn.14678>
92. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):813-880. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>
93. Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, Laursen JB, Capers Q 4th, Taylor WR, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ Res*. 1997 Jan;80(1):45-51. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.res.80.1.45>

94. Ganesana M, Venton BJ. Spontaneous, transient adenosine release is not enhanced in the CA1 region of hippocampus during severe ischemia models. *J Neurochem.* 2021 Dec;159(5):887-900. Available from: <https://doi.org/10.1111/jnc.15496>
95. Garbuzova-Davis S, Haller E, Lin R, Borlongan CV. Intravenously Transplanted Human Bone Marrow Endothelial Progenitor Cells Engraft Within Brain Capillaries, Preserve Mitochondrial Morphology, and Display Pinocytotic Activity Toward Blood-Brain Barrier Repair in Ischemic Stroke Rats. *Stem Cells.* 2017 May;35(5):1246-1258. Available from: <https://doi.org/10.1002/stem.2578>
96. García-Sánchez A, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jul 23;2020:2082145. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/2082145>
97. Gelhard S, Kestner RI, Armbrust M, Steinmetz H, Foerch C, Bohmann FO. Exploring Contraindications for Thrombolysis: Risk of Hemorrhagic Transformation and Neurological Deterioration after Thrombolysis in Mice with Recent Ischemic Stroke and Hyperglycemia. *J Clin Med.* 2022 Jun 10;11(12):3343. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11123343>
98. Gjedde A, Marrett S, Vafaei M. Oxidative and nonoxidative metabolism of excited neurons and astrocytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Jan;22(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1097/00004647-200201000-00001>
99. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Mar 4;21(4):21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
100. Gnecci M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods Mol Biol.* 2009;482:281-94. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-060-7_18

101. Gójska-Grymajło A, Zieliński M, Wardowska A, Gąsecki D, Piśkuła M, Karaszewski B. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients. *Neurochem Int.* 2018 Nov;120:134-139. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.08.009>
102. Golas MM. Human cellular models of medium spiny neuron development and Huntington disease. *Life Sci.* 2018 Sep 15;209:179-196. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.030>
103. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
104. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
105. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015 Dec;6:524-551. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020>
106. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):993-1020. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>
107. Griñán K, Arboix A, Massons J, Díez L, Vergés E, Gil F, et al. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients. *Rev Invest Clin.* 2020 May 7;73(1):023-030. Available from: <https://doi.org/10.24875/RIC.20000227>
108. Grudzenski S, Baier S, Ebert A, Pullens P, Lemke A, Bieback K, et al. The effect of adipose tissue-derived stem cells in a middle cerebral artery occlusion stroke model depends on their engraftment rate. *Stem Cell Res Ther.*

- 2017 Apr 26;8(1):96. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0545-y>
109. Gualtierotti R, Guarnaccia L, Beretta M, Navone SE, Campanella R, Riboni L, et al. Modulation of Neuroinflammation in the Central Nervous System: Role of Chemokines and Sphingolipids. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):396-420. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0474-7>
 110. Gubsky YuI. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis: monograph. V.: Nova Kniga. 2015. 360 p
 111. Gündüz ZB, Aktas F, Vatansev H, Solmaz M, Erdoğan E. Effects of amantadine and topiramate on neuronal damage in rats with experimental cerebral ischemia-reperfusion. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Oct;30(10):1013-1023. Available from: <https://doi.org/10.17219/acem/138327>
 112. Guo Y, Peng Y, Zeng H, Chen G. Progress in Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Stroke. *Stem Cells Int*. 2021 Jun 15;2021:9923566. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/9923566>
 113. Han M, Cao Y, Xue H, Chu X, Li T, Xin D, et al. Neuroprotective Effect of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Against Cerebral Ischemia-Reperfusion-Induced Neural Functional Injury: A Pivotal Role for AMPK and JAK2/STAT3/NF- κ B Signaling Pathway Modulation. *Drug design, development and therapy*. 2020 14, 2865–2876. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S248892>
 114. He B, Yao Q, Liang Z, Lin J, Xie Y, Li S, et al. The Dose of Intravenously Transplanted Bone Marrow Stromal Cells Determines the Therapeutic Effect on Vascular Remodeling in a Rat Model of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2016 Dec 13;25(12):2173-2185. Available from: <https://doi.org/10.3727/096368916X692627>
 115. He Z, Ning N, Zhou Q, Khoshnam SE, Farzaneh M. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2020 Jan;146:45-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.005>

116. Henderson SJ, Weitz JI, Kim PY. Fibrinolysis: strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2018 Oct;16(10):1932-1940. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14215>
117. Higashi Y, Aratake T, Shimizu T, Shimizu S, Saito M. Protective Role of Glutathione in the Hippocampus after Brain Ischemia. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 21;22(15):7765. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22157765>
118. <https://phc.org.ua/news/29-zhovtnya-vsesvitniy-den-borotbi-z-insultom>,
центр громадського здоров'я
119. <https://www.kmu.gov.ua/news/stacionarne-likuvannya-gostrogo-mozkovogo-insultu-shcho-zminitsya-u-programi-medichnih-garantij-2021>
120. <https://www.kmu.gov.ua/news/u-2020-roci-likuvannya-gostrogo-mozkovogo-insultu-ye-prioritetom-v-programi-medichnih-garantij>
121. <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/why-stroke-matters/learn-about-stroke>
122. https://zakononline.com.ua/documents/show/32024___32024
123. Huang H, Qian K, Han X, Li X, Zheng Y, Chen Z, et al. Intraparenchymal Neural Stem/Progenitor Cell Transplantation for Ischemic Stroke Animals: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Stem Cells Int.* 2018 Oct 2;2018:4826407. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/4826407>
124. Huang L, Wong S, Snyder EY, Hamblin MH, Lee JP. Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Nov 23;5(6):129. Available from: <https://doi.org/10.1186/scrt519>
125. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *N Engl J Med.* 2023 Apr 6;388(14):1272-1283. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213379>
126. Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and

- increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):105-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.12.005>
127. Inderhees J, Schwaninger M. Liver Metabolism in Ischemic Stroke. *Neuroscience.* 2024 Jul 9;550:62-68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.12.013>
 128. Jadhav AP, Desai SM, Liebeskind DS, Wechsler LR. Neuroimaging of Acute Stroke. *Neurol Clin.* 2020 Feb;38(1):185-199. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.09.004>
 129. Jaillard A, Hommel M, Moisan A, Zeffiro TA, Favre-Wiki IM, Barbieux-Guillot M, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial. *Transl Stroke Res.* 2020 Oct;11(5):910-923. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00787-z>
 130. Jenny NS, Callas PW, Judd SE, McClure LA, Kissela B, Zakai NA, et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. *Neurology.* 2019 May 14;92(20):e2375-e2384. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007416>
 131. Jensen M, Thomalla G. Causes and Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke in Adults. *Hamostaseologie.* 2020 Feb;40(1):22-30. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700502>
 132. Jiang CT, Wu WF, Deng YH, Ge JW. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review). *Mol Med Rep.* 2020 May;21(5):2006-2018. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
 133. Jiao Y, Liu YW, Chen WG, Liu J. Neuroregeneration and functional recovery after stroke: advancing neural stem cell therapy toward clinical application. *Neural Regen Res.* 2021 Jan;16(1):80-92. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.286955>

134. Johnson TC, Siegel D. Directing Stem Cell Fate: The Synthetic Natural Product Connection. *Chem Rev.* 2017 Sep 27;117(18):12052-12086. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00015>
135. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2296-306. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>
136. Ju F, Ran Y, Zhu L, Cheng X, Gao H, Xi X, Yang Z, et al. Increased BBB Permeability Enhances Activation of Microglia and Exacerbates Loss of Dendritic Spines After Transient Global Cerebral Ischemia. *Front Cell Neurosci.* 2018 Aug 3;12:236. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00236>
137. Jung GB, Kang SW, Lee GJ, Kim D. Biochemical Characterization of the Brain Hippocampal Areas after Cerebral Ischemia-Reperfusion Using Raman Spectroscopy. *Appl Spectrosc.* 2018 Oct;72(10):1479-1486. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003702818776627>
138. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines.* 2022 Mar 1;10(3):574. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030574>
139. Jurcau A, Ardelean IA. Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke. *J Integr Neurosci.* 2021 Sep 30;20(3):727-744. Available from: <https://doi.org/10.31083/j.jin2003078>
140. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):14. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23010014>
141. Jurcău MC, Andronie-Cioara FL, Jurcău A, Marcu F, Țiț DM, Pașcalău N, et al. The Link between Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Neuroinflammation in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Therapeutic

- Implications and Future Perspectives. *Antioxidants* (Basel). 2022 Oct 31;11(11):2167. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox11112167>
142. Kara B, Selcuk HH, Erbahceci Salik A, Zalov H, Yildiz O, Gul G, et al. Single-center experience with the Tigertriever device for the recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019 May;11(5):455-459. Available from: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014196>
 143. Karow M, Camp JG, Falk S, Gerber T, Pataskar A, Gac-Santel M, et al. Direct pericyte-to-neuron reprogramming via unfolding of a neural stem cell-like program. *Nat Neurosci*. 2018 Jul;21(7):932-940. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0168-3>
 144. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
 145. Kawabori M, Kuroda S, Ito M, Shichinohe H, Houkin K, Kuge Y, et al. Timing and cell dose determine therapeutic effects of bone marrow stromal cell transplantation in rat model of cerebral infarct. *Neuropathology*. 2013 Apr;33(2):140-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2012.01335.x>
 146. Kawabori M, Shichinohe H, Kuroda S, Houkin K. Clinical Trials of Stem Cell Therapy for Cerebral Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 6;21(19):7380. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21197380>
 147. Kho AR, Choi BY, Lee SH, Hong DK, Lee SH, Jeong JH, et al. Effects of Protocatechuic Acid (PCA) on Global Cerebral Ischemia-Induced Hippocampal Neuronal Death. *Int J Mol Sci*. 2018 May 9;19(5):1420. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19051420>
 148. Kim B, Lee TK, Park CW, Kim DW, Ahn JH, Sim H, et al. Pycnogenol® Supplementation Attenuates Memory Deficits and Protects Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons via Antioxidative Role in a Gerbil Model of Transient Forebrain Ischemia. *Nutrients*. 2020 Aug 17;12(8):2477. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12082477>

149. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020 Oct;15(8):819-838. Available from: <https://doi.org/10.1177/1747493020909545>
150. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. Available from: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
151. Kloner RA, King KS, Harrington MG. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Sep 1;315(3):H550-H562. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00183.2018>
152. Knight RA, Melino G. Cell death in disease: from 2010 onwards. *Cell Death Dis*. 2011 Sep 1;2(9):e202. Available from: <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.89>
153. Koldunov VV, Kozlova KS, Klopotskyi HA. Povedinkovi porushennia u testi «vidkryte pole» samyts shchuriv u hostromu periodi vybukho-indukovanoi travmy holovnoho mozku [Behavioral disorders in the open field test of female rats in the acute period of blast-induced traumatic brain injury]. *Prospects and Innovations of Science*. 2023.34(16):865-876. Available from: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16\(34\)-865-876](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-16(34)-865-876)
154. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, Gebel J, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):565-9. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.565>
155. Kong T, Park JM, Jang JH, Kim CY, Bae SH, Choi Y, et al. Immunomodulatory effect of CD200-positive human placenta-derived stem cells in the early phase of stroke. *Exp Mol Med*. 2018 Jan 12;50(1):e425. Available from: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.233>
156. Konovalov S, Konovalova N, Moroz V, Deryabina O, Toporova O, Tochylovsky A, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells of various origins

- reduce reactive gliosis in the hippocampal CA1 area during acute ischemia-reperfusion of the rat brain. *Cell and Organ Transplantology*. 2023;11(2). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.159>
157. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Klymenko P, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on morphology of hippocampal CA1 area of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2022;10(2). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.144>
 158. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Konovalova N, Toporova O, Tochilovskyi A, et al. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of the rat brain by intravenous administration of mesenchymal stromal cells of different origin. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. 2023;9(1), 60–65. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00142>
 159. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Shuvalova N, Tochylovsky A, Klymenko P, et al. The effect of mesenchymal stromal cells of different origin on morphological parameters in the somatosensory cortex of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2023;11(1). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i1.149>
 160. Konovalov S, Moroz V, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskyi A. Comparative influence of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation of neuronal nuclei during ischemia-reperfusion of the somatosensory cortex of the rat brain. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. 2023;9(1), 29–33. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00138>
 161. Konovalov S, Moroz V, Konovalova N, Deryabina O, Shuvalova N, Toporova O, et al. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on mortality and neurologic deficit in acute ischemia-reperfusion in rats. *Cell and Organ Transplantology*. 2021;9(2). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v9i2.132>

162. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivsky M, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskyi A, et al. Effect of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation in rat hippocampal neuronal nuclei after ischemia-reperfusion. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(1), 54–64. Available from: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.315490>
163. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Deryabina O, Kordium V. Comparative effects of mesenchymal stromal cells of various origins and sources on biochemical parameters in the hippocampus of rats during cerebral ischemia-reperfusion. *Cell and Organ Transplantology*. 2024;12(2). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i2.169>
164. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Stelmashchuk A. The influence of mesenchymal stromal cells of different genesis on energy metabolism in the rat somatosensory cortex during ischemia-reperfusion. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3), 642–650. Available from: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):642-650](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):642-650)
165. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Cherepakha O. Cerebroprotective potential of transplantation of rat embryonic fibroblasts in the treatment of experimental acute ischemic stroke. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2026; 14(1), 79-88. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/1035>
166. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyy M, Gadzhula N. Influence of mesenchymal stromal cells of different origins on behavioural reactions of rats with cerebral ischemia-reperfusion. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2024;6(2), 16–24. Available from: <https://doi.org/10.61751/bmbr/2.2024.16>
167. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyy M, Gusakova I, Tochilovskyi A, Deryabina O. Correlation between morphological, biochemical and functional indicators in acute ischemia reperfusion rat brain. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics*. 2025;10(1), 53–60. Available from: <https://doi.org/10.15406/jsrt.2025.10.00183>

168. Konovalov S, Yoltukhivskyy M, Gadzhula N. Effect of mesenchymal stromal cell transplantation on nitric oxide metabolism in rat cortex during ischemia-reperfusion. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2025;78–84. Available from: <https://doi.org/10.63341/ijmmr/1.2025.78>
169. Konovalov S. Correlation peculiarities between morphometric and flow cytometric indexes in the rat hippocampus and somatosensory cortex afterward cerebral ischemia-reperfusion and its correction. *Bull Med Biol Res* 2024;8–15. Available from: <https://doi.org/10.63341/bmbr/4.2024.08>
170. Konovalov SV, Konovalova NV, Gusakova IV Protective effect of citicoline in acute reversible cerebral ischemia in rats. *Bukovinian Medical Herald*. 2025;29(2 (114)), 16–21. Available from: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.3>
171. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG. Comparative assessment of parameters of carbohydrate metabolism, oxidative and nitrosative stress in the somatosensory cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia-reperfusion and on the background of its correction. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(3), 389–394. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-04)
172. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, et al. Transplantation of mesenchymal stromal cells in experimental acute reversible cerebral ischemia (comparative analysis). *Biotechnologia Acta*. 2025;18(4), 36–45. Available from: <https://doi.org/10.15407/biotech18.04.036>
173. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Husakova IV, Deryabina OG, Tochilovskyi AA, et al. Morphological changes in the somatosensory cortex of a rat brain after acute ischemia-reperfusion modelling followed by administration of mesenchymal stem cells of various origins, rat embryonic fibroblasts and Wharton's jelly MSCs lysate. *Biopolymers and Cell*. 2025;41(2), 110. Available from: <https://doi.org/10.7124/bc.000b17>

174. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, Kordium VA. Mesenchymal stromal cells from umbilical Wharton's jelly provide cerebroprotection in acute ischemic stroke: Evidence from a rat study. *Neurophysiology*. 2025 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09952-2>
175. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG, Gusakova IV, Deryabina OG, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells on morphological parameters in the hippocampus of rats with brain ischemia-reperfusion modeling. *Reports of Morphology*. 2024;30(3), 52–62. Available from: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-06)
176. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV. Correlations between biochemical indicators determined in the somatosensory cortex and hippocampus and morphological indicators, functional state of the central nervous system and neurological deficit in rats. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(4), 590–604. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-04)
177. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV. Study and treatment of brain ischemic-reperfusion injury. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2025; 71(4), 104-116. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.104>
178. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 15;21(20):7609. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
179. Lapi D, Vagnani S, Sapio D, Mastantuono T, Boscia F, Pignataro G, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) on rat pial microvascular remodeling after transient middle cerebral artery occlusion. *Front Cell Neurosci*. 2015 Aug 25;9:329. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00329>
180. Laskowitz DT, Bennett ER, Durham RJ, Volpi JJ, Wiese JR, Frankel M, et al. Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic

- Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Jul;7(7):521-529. Available from: <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0008>
181. Lau VW, Platt SR, Grace HE, Baker EW, West FD. Human iNPC therapy leads to improvement in functional neurologic outcomes in a pig ischemic stroke model. *Brain Behav.* 2018 Apr 18;8(5):e00972. Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.972>
 182. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 28;21(19):7152. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21197152>
 183. Lee MC, Jin CY, Kim HS, Kim JH, Kim MK, Kim HI, et al. Stem cell dynamics in an experimental model of stroke. *Chonnam Med J.* 2011 Aug;47(2):90-8. Available from: <https://doi.org/10.4068/cmj.2011.47.2.90>
 184. Lee TK, Kang IJ, Kim B, Sim HJ, Kim DW, Ahn JH, et al. Experimental Pretreatment with Chlorogenic Acid Prevents Transient Ischemia-Induced Cognitive Decline and Neuronal Damage in the Hippocampus through Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects. *Molecules.* 2020 Aug 6;25(16):3578. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules25163578>
 185. Lee TK, Kang IJ, Sim H, Lee JC, Ahn JH, Kim DW, et al. Therapeutic Effects of Decursin and Angelica gigas Nakai Root Extract in Gerbil Brain after Transient Ischemia via Protecting BBB Leakage and Astrocyte Endfeet Damage. *Molecules.* 2021 Apr 9;26(8):2161. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26082161>
 186. Lee TK, Kim H, Song M, Lee JC, Park JH, Ahn JH, et al. Time-course pattern of neuronal loss and gliosis in gerbil hippocampi following mild, severe, or lethal transient global cerebral ischemia. *Neural Regen Res.* 2019 Aug;14(8):1394-1403. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.253524>
 187. Lei Q, Deng M, Liu J, He J, Lan Z, Hu Z, et al. SRC3 Promotes the Protective Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Cerebral Ischemia in a Mouse Model. *ACS Chem Neurosci.* 2022 Jan

- 5;13(1):112-119. Available from:
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00599>
188. Li D, Zhang M, Zhang Q, Wang Y, Song X, Zhang Q. Functional recovery after acute intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Intractable Rare Dis Res.* 2015 May;4(2):98-104. Available from:
<https://doi.org/10.5582/irdr.2015.01010>
 189. Li F, Zhang J, Chen A, Liao R, Duan Y, Xu Y, et al. Combined transplantation of neural stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells promotes neuronal cell survival to alleviate brain damage after cardiac arrest via microRNA-133b incorporated in extracellular vesicles. *Aging (Albany NY).* 2021 Jan 12;13(1):262-278. Available from:
<https://doi.org/10.18632/aging.103920>
 190. Li G, Ye C, Zhu Y, Zhang T, Gu J, Pan J, et al. Oxidative Injury in Ischemic Stroke: A Focus on NADPH Oxidase 4. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 3;2022:1148874. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/1148874>
 191. Li J, Zhang Q, Wang W, Lin F, Wang S, Zhao J. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke: A look into treatment mechanism and therapeutic potential. *J Neurol.* 2021 Nov;268(11):4095-4107. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10138-5>
 192. Li M, Liao L, Tian W. Extracellular Vesicles Derived From Apoptotic Cells: An Essential Link Between Death and Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Oct 2;8:573511. Available from:
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.573511>
 193. Li M, Tang H, Li Z, Tang W. Emerging Treatment Strategies for Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Neuroscience.* 2022 Dec 15;507:112-124. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.10.020>
 194. Li T, Zhu GH. Research progress of stem cell therapy for ischemic stroke. *Ibrain.* 2021 Sep 28;7(3):245-256. Available from:
<https://doi.org/10.1002/j.2769-2795.2021.tb00088.x>

195. Li W, Shi L, Hu B, Hong Y, Zhang H, Li X, et al. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Stroke: Current Understanding and Challenges. *Front Cell Neurosci.* 2021 Feb 9;15:628940. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.628940>
196. Li Y, Chang S, Li W, Tang G, Ma Y, Liu Y, et al. cxcl12-engineered endothelial progenitor cells enhance neurogenesis and angiogenesis after ischemic brain injury in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2018 May 11;9(1):139. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0865-6>
197. Li Y, Huang J, Wang J, Xia S, Ran H, Gao L, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation supplemented with curcumin improves the outcomes of ischemic stroke via AKT/GSK-3 β / β -TrCP/Nrf2 axis. *J Neuroinflammation.* 2023 Feb 24;20(1):49. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02738-5>
198. Li Z, Ye H, Cai X, Sun W, He B, Yang Z, et al. Bone marrow-mesenchymal stem cells modulate microglial activation in the peri-infarct area in rats during the acute phase of stroke. *Brain Res Bull.* 2019 Nov;153:324-333. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.10.001>
199. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Chang MH, Tsuei YS, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Chin Med Assoc.* 2020 Jun;83(6):551-556. Available from: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000342>
200. Liao LL, Ruszymah BHI, Ng MH, Law JX. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells. *Curr Res Transl Med.* 2020 Jan;68(1):5-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.09.001>
201. Liaw N, Liebeskind D. Emerging therapies in acute ischemic stroke. *F1000Res.* 2020 Jun 5;9:F1000 Faculty Rev-546. Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.21100.1>
202. Lin W, Hsuan YC, Lin MT, Kuo TW, Lin CH, Su YC, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserve Adult Newborn Neurons and

- Reduce Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing the Number of Hypertrophic Microglia/Macrophages. *Cell Transplant*. 2017 Nov;26(11):1798-1810. Available from: <https://doi.org/10.1177/0963689717728936>
203. Liu L, Kearns KN, Eli I, Sharifi KA, Soldozy S, Carlson EW, et al. Microglial Calcium Waves During the Hyperacute Phase of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):274-283. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032766>
204. Liu Q, Sorooshyari SK. Quantitative and Correlational Analysis of Brain and Spleen Immune Cellular Responses Following Cerebral Ischemia. *Front Immunol*. 2021 Jun 8;12:617032. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.617032>
205. Liu X, Jia X. Neuroprotection of Stem Cells Against Ischemic Brain Injury: From Bench to Clinic. *Transl Stroke Res*. 2024 Aug;15(4):691-713. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01163-3>
206. Liu X, Jia X. Stem Cell Therapy for Ischemic Brain Injury: Early Intranasal Delivery after Cardiac Arrest. *Transl Stroke Res*. 2024 Jun;15(3):495-497. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01150-8>
207. Liu Z, Li Y, Cui Y, Roberts C, Lu M, Wilhelmsson U, et al. Beneficial effects of gfap/vimentin reactive astrocytes for axonal remodeling and motor behavioral recovery in mice after stroke. *Glia*. 2014 Dec;62(12):2022-33. Available from: <https://doi.org/10.1002/glia.22723>
208. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Alteheld L, Rønning OM, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):781-788. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3)
209. LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75.

210. Lyden PD. Cerebroprotection for Acute Ischemic Stroke: Looking Ahead. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):3033-3044. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.032241>
211. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1795-1803. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
212. Man S, Xian Y, Holmes DN, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2170-2184. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5697>
213. Mao Z, Tian L, Liu J, Wu Q, Wang N, Wang G, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Phytomedicine*. 2022 Jul;101:154111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154111>
214. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 29;8(8):CD013066. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013066.pub2>
215. McGraw CP, Pashayan AG, Wendel OT. Cerebral infarction in the Mongolian gerbil exacerbated by phenoxybenzamine treatment. *Stroke*. 1976 Sep-Oct;7(5):485-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.str.7.5.485>
216. McKenna MC, Dienel GA, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A.. Energy metabolism of the brain. In G. J. Siegel, R. W. Albers, S. T. Brady, & D. L. Price (Eds.), *Basic neurochemistry-molecular, cellular, and medical aspects*. 2012 (pp. 200–231). New York: Elsevier-Academic Press.
217. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, Javali M, Acharya P, Srinivasa R. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Oct;10(4):576-581. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700790>

218. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978 May;86(1):271-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1)
219. Mo ZT, Liao YL, Zheng J, Li WN. Icariin protects neurons from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after OGD/R injury via suppressing IRE1 α -XBP1 signaling pathway. *Life Sci.* 2020 Aug 15;255:117847. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117847>
220. Mochizuki N, Takagi N, Kurokawa K, Onozato C, Moriyama Y, Tanonaka K, et al. Injection of neural progenitor cells improved learning and memory dysfunction after cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2008 May;211(1):194-202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.01.027>
221. Montoya-García R, Fernández-Vargas V, Albor-Martínez KN, Martínez-Martínez A, Hernández-Jasso I, Quintanar-Stephano A, et al. Analysis of hippocampus in rats with acute brain ischemia-reperfusion injury treated with leuprolide acetate, an agonist of GnRH. *Restor Neurol Neurosci.* 2023;41(3-4):83-89. Available from: <https://doi.org/10.3233/RNN-221286>
222. Moradi Z, Rabiei Z, Anjomshoa M, Amini-Farsani Z, Massahzadeh V, Asgharzade S. Neuroprotective effect of wild lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) on global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: Downregulation of iNOS/TNF- α and upregulation of miR-146a/miR-21 expression. *Phytother Res.* 2021 Nov;35(11):6428-6440. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.7296>
223. Morizane A, Kikuchi T, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Doi H, et al. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates. *Nature communications.* 2017; 8(1), 385. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00926-5>
224. Mu J, Bakreen A, Juntunen M, Korhonen P, Oinonen E, Cui L, et al. Combined Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy and

- Rehabilitation in Experimental Stroke. *Front Neurol*. 2019 Mar 26;10:235. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00235>
225. Mukhamedshina YO, Gracheva OA, Mukhutdinova DM, Chelyshev YA, Rizvanov AA. Mesenchymal stem cells and the neuronal microenvironment in the area of spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019 Feb;14(2):227-237. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.244778>
226. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques. *Neurosurgery*. 2019 Jul 1;85(suppl_1):S60-S67. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz071>
227. Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Dec;17(12):865-886. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.174>
228. Nam HS, Kwon I, Lee BH, Kim H, Kim J, An S, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell Treatment on the Expression of Matrix Metalloproteinases and Angiogenesis during Ischemic Stroke Recovery. *PloS one*. 2015; 10(12), e0144218. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144218>
229. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
230. Ng FC, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Thijs V, Wu T, et al. Prevalence and Significance of Impaired Microvascular Tissue Reperfusion Despite Macrovascular Angiographic Reperfusion (No-Reflow). *Neurology*. 2022 Feb 22;98(8):e790-e801. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013210>
231. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit

- and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
232. Oh SH, Choi C, Noh JE, Lee N, Jeong YW, Jeon I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist-mediated neuroprotection by umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells following transplantation into a rodent stroke model. *Exp Mol Med*. 2018 Apr 13;50(4):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0041-1>
 233. Ohtake Y, Li S. Molecular mechanisms of scar-sourced axon growth inhibitors. *Brain Res*. 2015 Sep 4;1619:22-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.064>
 234. Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, Hinsenveld WH, Nieboer D, Ceulemans A, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Apr 22;401(10385):1371-1380. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00575-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00575-5)
 235. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246-4260. Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200708133912>
 236. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315-424. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
 237. Pan K, Peng Q, Huang Z, Dong Z, Lin W, Wang Y. Temporal patterns and distribution of pyroptosis-related molecules and effects of human mesenchymal stem cells on pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Aug;32(8):107199. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107199>
 238. Park HW, Kim Y, Chang JW, Yang YS, Oh W, Lee JM, et al. Effect of Single and Double Administration of Human Umbilical Cord Blood-Derived

- Mesenchymal Stem Cells Following Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Exp Neurobiol.* 2017 Feb;26(1):55-65. Available from: <https://doi.org/10.5607/en.2017.26.1.55>
239. Park JH, Kim YH, Ahn JH, Choi SY, Hong S, Kim SK, et al. Atomoxetine Protects Against NMDA Receptor-mediated Hippocampal Neuronal Death Following Transient Global Cerebral Ischemia. *Curr Neurovasc Res.* 2017;14(2):158-168. Available from: <https://doi.org/10.2174/1567202614666170328094042>
240. Patel AA, Mohamed AH, Rizaev J, Mallick AK, Qasim MT, Abdulmonem WA, et al. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases. *Tissue Cell.* 2024 Aug;89:102415. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102415>
241. Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, Kołodziejska R, Kozakiewicz M, Kopkowska E, et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging.* 2020 Mar 23;15:469-484. Available from: <https://doi.org/10.2147/CIA.S233909>
242. Pedachenko EG, Moroz VV, Yatsyk VA, Malyar UI, Liubich LD, Egorova DM. Autologous cell using for the restoration of functional defects in patients with ischemic cerebrovascular accident. *Ukrainian Interventional Neuroradiology and Surgery.* 2020; 33(3):83-93. [In Ukrainian]. Available from: [https://doi.org/10.26683/2304-9359-2020-3\(33\)-83-93](https://doi.org/10.26683/2304-9359-2020-3(33)-83-93)
243. Pérez-Corredor PA, Gutiérrez-Vargas JA, Ciro-Ramírez L, Balcazar N, Cardona-Gómez GP. High fructose diet-induced obesity worsens post-ischemic brain injury in the hippocampus of female rats. *Nutr Neurosci.* 2022 Jan;25(1):122-136. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1724453>
244. Perkins GD, Callaway CW, Haywood K, Neumar RW, Lilja G, Rowland MJ, et al. Brain injury after cardiac arrest. *Lancet.* 2021 Oct 2;398(10307):1269-1278. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00953-3)

245. Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, Radi R. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1881-1906. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2022>
246. Pluta R, Bogucka-Kocka A, Ułamek-Kozioł M, Bogucki J, Januszewski S, Kocki J, et al. Ischemic tau protein gene induction as an additional key factor driving development of Alzheimer's phenotype changes in CA1 area of hippocampus in an ischemic model of Alzheimer's disease. *Pharmacol Rep.* 2018 Oct;70(5):881-884. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.03.004>
247. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Kocki J, Bogucki J, Januszewski S, Bogucka-Kocka A, et al. Expression of the Tau Protein and Amyloid Protein Precursor Processing Genes in the CA3 Area of the Hippocampus in the Ischemic Model of Alzheimer's Disease in the Rat. *Mol Neurobiol.* 2020 Feb;57(2):1281-1290. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01799-z>
248. Pourmohammadi-Bejarpasi Z, Roushandeh AM, Saberi A, Rostami MK, Toosi SMR, Jahanian-Najafabadi A, et al. Mesenchymal stem cells-derived mitochondria transplantation mitigates I/R-induced injury, abolishes I/R-induced apoptosis, and restores motor function in acute ischemia stroke rat model. *Brain Res Bull.* 2020 Dec;165:70-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.09.018>
249. Poustchi F, Amani H, Ahmadian Z, Niknezhad SV, Mehrabi S, Santos HA, et al. Combination Therapy of Killing Diseases by Injectable Hydrogels: From Concept to Medical Applications. *Adv Healthc Mater.* 2021 Feb;10(3):e2001571. Available from: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001571>
250. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019

Dec;50(12):e344-e418. Available from:
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>

251. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):252-260. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1917030>
252. Prasad K, Sharma A, Garg A, Mohanty S, Bhatnagar S, Johri S, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3618-24. Available from:
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007028>
253. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, Jovanovic A, Sudar-Milovanovic E, Zafirovic S, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(2):115-122. Available from:
<https://doi.org/10.2174/1570161115666161104095522>
254. Rahman AA, Amruta N, Pinteaux E, Bix GJ. Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective. *Transl Stroke Res*. 2021 Feb;12(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00841-w>
255. Ramdial K, Franco MC, Estevez AG. Cellular mechanisms of peroxynitrite-induced neuronal death. *Brain Res Bull*. 2017 Jul;133:4-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.05.008>
256. Rascón-Ramírez FJ, Esteban-García N, Barcia JA, Trondin A, Nombela C, Sánchez-Sánchez-Rojas L. Are We Ready for Cell Therapy to Treat Stroke? *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 23;9:621645. Available from:
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.621645>
257. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, Kissel L, Hernandez G, Sandor M, et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018 Jul;154(3):363-376. Available from:
<https://doi.org/10.1111/imm.12918>
258. Remus EW, Sayeed I, Won S, Lyle AN, Stein DG. Progesterone protects endothelial cells after cerebrovascular occlusion by decreasing MCP-1- and

- CXCL1-mediated macrophage infiltration. *Exp Neurol*. 2015 Sep;271:401-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.07.010>
259. Renú A, Millán M, San Román L, Blasco J, Martí-Fàbregas J, Terceño M, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Mar 1;327(9):826-835. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1645>
 260. Ryu S, Lee SH, Kim SU, Yoon BW. Human neural stem cells promote proliferation of endogenous neural stem cells and enhance angiogenesis in ischemic rat brain. *Neural Regen Res*. 2016 Feb;11(2):298-304. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177739>
 261. Salamah A, Mehrez M, Faheem A, El Amrousy D. Efficacy of Citicoline as a Neuroprotector in children with post cardiac arrest: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1249-1255. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03871-6>
 262. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*. 2021 Dec;47(12):1393-1414. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2>
 263. Saraf J, Sarmah D, Vats K, Kaur H, Pravalika K, Wanve M, et al. Intra-arterial stem cell therapy modulates neuronal calcineurin and confers neuroprotection after ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2019 Oct;129(10):1039-1044. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1633315>
 264. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med*. 2023 Apr 6;388(14):1259-1271. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214403>
 265. Sarvari S, Moakedi F, Hone E, Simpkins JW, Ren X. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular

- ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis.* 2020 Aug;35(6):851-868. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00573-8>
266. Sato M, Hashimoto H, Kosaka F. Histological changes of neuronal damage in vegetative dogs induced by 18 minutes of complete global brain ischemia: two-phase damage of Purkinje cells and hippocampal CA1 pyramidal cells. *Acta Neuropathol.* 1990;80(5):527-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00294614>
267. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2285-95. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>
268. Savitz SI, Yavagal D, Rappard G, Likosky W, Rutledge N, Graffagnino C, et al. A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial of Internal Carotid Artery Infusion of Autologous Bone Marrow-Derived ALD-401 Cells in Patients With Recent Stable Ischemic Stroke (RECOVER-Stroke). *Circulation.* 2019 Jan 8;139(2):192-205. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030659>
269. Schaapsmeeders P, van Uden IW, Tuladhar AM, Maaijwee NA, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, et al. Ipsilateral hippocampal atrophy is associated with long-term memory dysfunction after ischemic stroke in young adults. *Hum Brain Mapp.* 2015 Jul;36(7):2432-42. Available from: <https://doi.org/10.1002/hbm.22782>
270. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Aug;25(8):1984-96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>

271. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. Rev Neurol. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73. Available from: <https://doi.org/10.33588/rn.63S03.2016508>
272. Semenova E, Grudniak MP, Machaj EK, Bocian K, Chroscinska-Krawczyk M, Trochonowicz M, et al. Mesenchymal Stromal Cells from Different Parts of Umbilical Cord: Approach to Comparison & Characteristics. Stem Cell Rev Rep. 2021 Oct;17(5):1780-1795. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10157-3>
273. Seo HG, Yi Y, Oh BM, Paik NJ. Neuroprotective effect of secreted factors from human adipose stem cells in a rat stroke model. Neurol Res. 2017 Dec;39(12):1114-1124. Available from: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1379293>
274. Shabani M, Erfani S, Abdolmaleki A, Afzali FE, Khoshnazar SM. Alpha-pinene modulates inflammatory response and protects against brain ischemia via inducible nitric oxide synthase-nuclear factor-kappa B-cyclooxygenase-2 pathway. Mol Biol Rep. 2023 Aug;50(8):6505-6516. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08480-8>
275. Shafie M, Yu W. Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion: Where We Are and What Comes Next? Transl Stroke Res. 2021 Jun;12(3):369-381. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00879-w>
276. Shao Z, Dou S, Zhu J, Wang H, Xu D, Wang C, et al. The Role of Mitophagy in Ischemic Stroke. Front Neurol. 2020 Dec 23;11:608610. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.608610>
277. Shevchuk SV, Pentyuk OO, Musin RA, Zaichko NV. (2003). Український патент за винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16 [Ukrainian stalemate for invention №58110А, МПК 7 А61К35/16]. Метод визначення карбонільних сполук у сироватці крові [The method of carbonyl compounds determination in blood serum]. Український державний науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів МОЗ

України – Ukrainian State Research Institute of the Disabled Rehabilitation, Ukrainian Ministry of Health - № 2002107890; stated 04.10.2002; published 15.07.2003; Бюлетень – Bulletin, 7

278. Shvedskyi VV. Experimental violation of cerebral blood circulation against the background of alloxan diabetes mellitus: characteristics of the model. *Med Visnyk*. 2012;16(61):150–156. Available from: <https://doi.org/10.24061/222694>
279. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Jul;21(7):363-383. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
280. Sofroniew MV. Astrogliosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Nov 7;7(2):a020420. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020420>
281. Somaa FA, Wang TY, Niclis JC, Bruggeman KF, Kauhausen JA, Guo H, et al. Peptide-Based Scaffolds Support Human Cortical Progenitor Graft Integration to Reduce Atrophy and Promote Functional Repair in a Model of Stroke. *Cell Rep*. 2017 Aug 22;20(8):1964-1977. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.069>
282. Song K, Li Y, Zhang H, An N, Wei Y, Wang L, et al. Oxidative stress-mediated blood-brain barrier (BBB) disruption in neurological diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;ID 4356386, 1-27. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/4356386>
283. Song M, Kim YJ, Kim YH, Roh J, Kim EC, Lee HJ, et al. Long-term effects of magnetically targeted ferumoxide-labeled human neural stem cells in focal cerebral ischemia. *Cell Transplant*. 2015;24(2):183-90. Available from: <https://doi.org/10.3727/096368913X675755>
284. Stonesifer C, Corey S, Ghanekar S, Diamandis Z, Acosta SA, Borlongan CV. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2017 Nov;158:94-131. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.004>

285. Stroncek DF, Jin P, McKenna DH, Takanashi M, Fontaine MJ, Pati S, et al. Human Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Characteristics Vary Among Laboratories When Manufactured From the Same Source Material: A Report by the Cellular Therapy Team of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jun 16;8:458. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00458>
286. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Jan 31;2018:3804979. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3804979>
287. Sun S, Gao N, Hu X, Luo H, Peng J, Xia Y. SOD3 overexpression alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Oct;7(10):e00831. Available from: <https://doi.org/10.1002/mgg3.831>
288. Surugiu R, Olaru A, Hermann DM, Glavan D, Catalin B, Popa-Wagner A. Recent Advances in Mono- and Combined Stem Cell Therapies of Stroke in Animal Models and Humans. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 29;20(23):6029. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20236029>
289. Sykora M, Kellert L, Michel P, Eskandari A, Feil K, Rémi J, et al. Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography (TRUST CT). *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 18;9(4):e014265. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014265>
290. Szelenberger R, Kostka J, Saluk-Bijak J, Miller E. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and Stroke Recovery. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(1):51-64. Available from: <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190726104139>
291. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006 Aug 25;126(4):663-76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>

292. Tang W, Lv X, Huang J, Wang B, Lin L, Shen Y, et al. Neuroprotective Effect of Stroke Pretreated Mesenchymal Stem Cells Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *World Neurosurg.* 2022 Sep;165:e1-e11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.114>
293. Tao J, Chen B, Gao Y, Yang S, Huang J, Jiang X, et al. Electroacupuncture enhances hippocampal NSCs proliferation in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of notch signaling pathway. *Int J Neurosci.* 2014 Mar;124(3):204-12. Available from: <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.840781>
294. Tao RR, Ji YL, Lu YM, Fukunaga K, Han F. Targeting nitrosative stress for neurovascular protection: new implications in brain diseases. *Curr Drug Targets.* 2012 Feb;13(2):272-84. Available from: <https://doi.org/10.2174/138945012799201649>
295. Teixeira FG, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: current trends and future challenges. *Neural Regen Res.* 2020 Jan;15(1):75-77. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264455>
296. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):611-622. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
297. Tobin MK, Stephen TKL, Lopez KL, Pergande MR, Bartholomew AM, Cologna SM, et al. Activated Mesenchymal Stem Cells Induce Recovery Following Stroke Via Regulation of Inflammation and Oligodendrogenesis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 7;9(7):e013583. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013583>
298. Tornero D, Tsupyskov O, Granmo M, Rodriguez C, Grønning-Hansen M, Thelin J, et al. Synaptic inputs from stroke-injured brain to grafted human stem cell-derived neurons activated by sensory stimuli. *Brain : a journal of neurology.* 2017 140(3), 692–706. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/aww347>

299. Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, Morimoto J, Takeuchi H, Wang F, et al. Intra-Arterial Transplantation of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Mounts Neuroprotective Effects in a Transient Ischemic Stroke Model in Rats: Analyses of Therapeutic Time Window and Its Mechanisms. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0127302. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127302>
300. Tsupykov OM, Lushnikova IV, Ustymenko AM, Kyryk VM, Nikandrova YA, Patseva MA, et al. Protective effects of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells of mice on periventricular leukomalacia model in vitro. *Cell and Organ Transplantation*. 2017;5(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v5i1.66>
301. Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):998-1008. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30297-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30297-1)
302. Uchida H, Morita T, Niizuma K, Kushida Y, Kuroda Y, Wakao S, et al. Transplantation of Unique Subpopulation of Fibroblasts, Muse Cells, Ameliorates Experimental Stroke Possibly via Robust Neuronal Differentiation. *Stem Cells*. 2016 Jan;34(1):160-73. Available from: <https://doi.org/10.1002/stem.2206>
303. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Proteomic and Genomic Changes in Tau Protein, Which Are Associated with Alzheimer's Disease after Ischemia-Reperfusion Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 30;21(3):892. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21030892>
304. van Velthoven CT, Dzierko M, Wendland MF, Derugin N, Faustino J, Heijnen CJ, et al. Mesenchymal stem cells attenuate MRI-identifiable injury, protect white matter, and improve long-term functional outcomes after neonatal

- focal stroke in rats. *J Neurosci Res*. 2017 May;95(5):1225-1236. Available from: <https://doi.org/10.1002/jnr.23954>
305. Verkhatsky A, Parpura V, Pekna M, Pekny M, Sofroniew M. Glia in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans*. 2014 Oct;42(5):1291-301. Available from: <https://doi.org/10.1042/BST20140107>
 306. Viderman D, la Fleur P, Bilotta F, Zhumadilov A. Hemofiltration for neuroprotection in acute ischemic stroke: A prospective, pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2019 Apr;139(4):377-381. Available from: <https://doi.org/10.1111/ane.13060>
 307. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
 308. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019 Oct;21(10):1019-1024. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.08.002>
 309. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418-2427. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029606>
 310. Wang F, Tang H, Zhu J, Zhang JH. Transplanting Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1825-1834. Available from: <https://doi.org/10.1177/0963689718795424>
 311. Wang LQ, Lin ZZ, Zhang HX, Shao B, Xiao L, Jiang HG, et al. Timing and dose regimens of marrow mesenchymal stem cell transplantation affect the outcomes and neuroinflammatory response after ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Apr;20(4):317-26. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.12216>

312. Wang M, Pan W, Xu Y, Zhang J, Wan J, Jiang H. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *J Inflamm Res.* 2022 May 25;15:3083-3094. Available from: <https://doi.org/10.2147/JIR.S350109>
313. Wang SS, Jia J, Wang Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppresses iNOS Expression and Ameliorates Neural Impairment in Alzheimer's Disease Mice. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1005-1013. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-170848>
314. Wang Y, Cai X, Wu Z, Tang L, Lu L, Xu Y, et al. Tetrandrine attenuates ischemia/reperfusion-induced neuronal damage in the subacute phase. *Mol Med Rep.* 2021 Apr;23(4):297. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11936>
315. Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons MW, Campbell BCV, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2023 Feb 25;401(10377):645-654. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02600-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02600-9)
316. Wang Z, Du J, Lachance BB, Mascarenhas C, He J, Jia X. Intracerebroventricular Administration of hNSCs Improves Neurological Recovery after Cardiac Arrest in Rats. *Stem Cell Rev Rep.* 2021 Jun;17(3):923-937. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10067-w>
317. Wang Z, Zhang S, Du J, Lachance BB, Chen S, Polster BM, et al. Neuroprotection of NSC Therapy is Superior to Glibenclamide in Cardiac Arrest-Induced Brain Injury via Neuroinflammation Regulation. *Transl Stroke Res.* 2023 Oct;14(5):723-739. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-022-01047-y>
318. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol.* 2000 Nov;48(5):713-22. Available from:

[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200011\)48:5<713::AID-ANA4>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200011)48:5<713::AID-ANA4>3.0.CO;2-%23)

319. Webster JD, Kwon YC, Park S, Zhang H, Corr N, Ljumanovic N, et al. RIP1 kinase activity is critical for skin inflammation but not for viral propagation. *Journal of leukocyte biology*. 2020;107(6), 941–952. Available from: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA1219-398R>
320. Wu KJ, Yu SJ, Chiang CW, Lee YW, Yen BL, Hsu CS, et al. Wharton' jelly mesenchymal stromal cell therapy for ischemic brain injury. *Brain Circ*. 2018 Jul-Sep;4(3):124-127. Available from: https://doi.org/10.4103/bc.bc_16_18
321. Wu KJ, Yu SJ, Chiang CW, Lee YW, Yen BL, Tseng PC, et al. Neuroprotective Action of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cell Transplants in a Rodent Model of Stroke. *Cell Transplant*. 2018 Nov;27(11):1603-1612. Available from: <https://doi.org/10.1177/0963689718802754>
322. Xu N, Chen Z, Zhao C, Xue T, Wu X, Sun X, et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: evidence from randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jul 6;12:2071-2084. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S170803>
323. Xu S, Qiu Y, Tao J. The challenges and optimization of cell-based therapy for cardiovascular disease. *J Transl Int Med*. 2021 Dec 31;9(4):234-238. Available from: <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0017>
324. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019 Feb 1;316(2):C135-C153. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
325. Yang C, Liu H, Liu D. Mutant hypoxia-inducible factor 1 α modified bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate cerebral ischemia. *Int J Mol Med*. 2014 Dec;34(6):1622-8. Available from: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1953>

326. Yang Y, Liu Q, Deng S, Shao Q, Peng L, Ling Y, et al. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells overexpressing HO-1 attenuate neural injury and enhance functional recovery by inhibiting inflammation in stroke mice. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Feb;30(2):e14412. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.14412>
327. Yang Y, Ye G, Zhang YL, He HW, Yu BQ, Hong YM, et al. Transfer of mitochondria from mesenchymal stem cells derived from induced pluripotent stem cells attenuates hypoxia-ischemia-induced mitochondrial dysfunction in PC12 cells. *Neural Regen Res.* 2020 Mar;15(3):464-472. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.266058>
328. Yasuhara T, Hara K, Maki M, Mays RW, Deans RJ, Hess DC, et al. Intravenous grafts recapitulate the neurorestoration afforded by intracerebrally delivered multipotent adult progenitor cells in neonatal hypoxic-ischemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 Nov;28(11):1804-10. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.68>
329. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Maki M, Ali MM, Yu SJ, et al. Notch-induced rat and human bone marrow stromal cell grafts reduce ischemic cell loss and ameliorate behavioral deficits in chronic stroke animals. *Stem Cells Dev.* 2009 Dec;18(10):1501-14. Available from: <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0011>
330. Yatsenko K, Lushnikova I, Ustymenko A, Patseva M, Govbakh I, Kyryk V, et al. Adipose-Derived Stem Cells Reduce Lipopolysaccharide-Induced Myelin Degradation and Neuroinflammatory Responses of Glial Cells in Mice. *Journal of personalized medicine.* 2020;10(3), 66. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm10030066>
331. Yavari N, Nadia Sharifi Z, Rekabdar Y, Movassaghi S. Protective Effect of Curcumin on CA1 Region of Hippocampus in Rat Model of Ischemia/Reperfusion Injury: *Galen Med J.* 2022 Feb 15;11:e1062. Available from: <https://doi.org/10.31661/gmj.v11i.1062>

332. Yoshida Y, Takagi T, Kuramoto Y, Tatebayashi K, Shirakawa M, Yamahara K, et al. Intravenous Administration of Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells in the Subacute Phase of Cerebral Infarction in a Mouse Model Ameliorates Neurological Disturbance by Suppressing Blood Brain Barrier Disruption and Apoptosis via Immunomodulation. *Cell Transplant*. 2021 Jan-Dec;30:9636897211024183. Available from: <https://doi.org/10.1177/09636897211024183>
333. Zhang L, Chen J, Li Y, Zhang ZG, Chopp M. Quantitative measurement of motor and somatosensory impairments after mild (30 min) and severe (2 h) transient middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurol Sci*. 2000 Mar 15;174(2):141-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00268-9](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00268-9)
334. Zhang L, Wang LM, Chen WW, Ma Z, Han X, Liu CM, et al. Neural differentiation of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells improves the recovery of neurological function after transplantation in ischemic stroke rats. *Neural Regen Res*. 2017 Jul;12(7):1103-1110. Available from: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211189>
335. Zhang S, Lachance BB, Moiz B, Jia X. Optimizing Stem Cell Therapy after Ischemic Brain Injury. *J Stroke*. 2020 Sep;22(3):286-305. Available from: <https://doi.org/10.5853/jos.2019.03048>
336. Zhang XR, Zhou WX, Zhang YX. Improvements in SOD mimic AEOL-10150, a potent broad-spectrum antioxidant. *Mil Med Res*. 2018 Sep 6;5(1):30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0176-3>
337. Zhang Y, Cao Y, Liu C. Autophagy and Ischemic Stroke. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:111-134. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5_7
338. Zhang YT, He KJ, Zhang JB, Ma QH, Wang F, Liu CF. Advances in intranasal application of stem cells in the treatment of central nervous system diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Mar 24;12(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02274-0>

339. Zhao LR, Willing A. Enhancing endogenous capacity to repair a stroke-damaged brain: An evolving field for stroke research. *Prog Neurobiol*. 2018 Apr-May;163-164:5-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.01.004>
340. Zhao SC, Ma LS, Chu ZH, Xu H, Wu WQ, Liu F. Regulation of microglial activation in stroke. *Acta Pharmacol Sin*. 2017 Apr;38(4):445-458. Available from: <https://doi.org/10.1038/aps.2016.162>
341. Zhao Y, Huang Y, Fang Y, Zhao H, Shi W, Li J, et al. Chrysophanol attenuates nitrosative/oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Sci*. 2018 Sep;138(1):16-22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.08.002>
342. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, Smith K, Withington S, Campbell BCV, et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):1087-1090. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030859>
343. Zhou L, Zhu H, Bai X, Huang J, Chen Y, Wen J, et al. Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther*. 2022 May 12;13(1):195. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02876-2>
344. Zhou Y, He Y, Yan S, Chen L, Zhang R, Xu J, et al. Reperfusion Injury Is Associated With Poor Outcome in Patients With Recanalization After Thrombectomy. *Stroke*. 2023 Jan;54(1):96-104. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039337>

Список публікацій за темою дисертації**I. наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Konovalov S, Moroz V, Konovalova N, Deryabina O, Shuvalova N, Toporova O, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on mortality and neurologic deficit in acute ischemia-reperfusion in rats. *Cell and Organ Transplantology*. 2021;9(2), 104–108. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v9i2.132> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; аналіз результатів; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті, що подається до публікації; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
2. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Klymenko P, Tochylovsky A, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of various origins on morphology of hippocampal CA1 area of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2022;10(2), 98–106. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v10i2.144> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем здійснено планування та проведення дослідження; аналіз результатів та написання статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
3. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Shuvalova N, Tochylovsky A, Klymenko P, Kordium V. The effect of mesenchymal stromal cells of different origin on morphological parameters in the somatosensory cortex of rats with acute cerebral ischemia. *Cell and Organ Transplantology*. 2023;11(1), 46–52. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i1.149> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).

4. Konovalov S, Moroz V, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskyi A. Comparative influence of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation of neuronal nuclei during ischemia-reperfusion of the somatosensory cortex of the rat brain. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. 2023;9(1), 29–33. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00138> (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження; аналіз результатів та написання статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)
5. Konovalov S, Konovalova N, Moroz V, Deryabina O, Toporova O, Tochylovsky A, Kordium V. Multipotent mesenchymal stromal cells of various origins reduce reactive gliosis in the hippocampal CA1 area during acute ischemia-reperfusion of the rat brain. *Cell and Organ Transplantology*. 2023;11(2), 122–129. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.159> (**Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.**) (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
6. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Stelmashchuk A. The influence of mesenchymal stromal cells of different genesis on energy metabolism in the rat somatosensory cortex during ischemia-reperfusion. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3), 642–650. Available from: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):642-650](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):642-650) (**Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.**) (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
7. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyu M, Gadzhula N. Influence of mesenchymal stromal cells of different origins on behavioural reactions of rats with cerebral ischemia-reperfusion. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2024;6(2), 16–24. Available from:

<https://doi.org/10.61751/bmbr/2.2024.16> **(Фахове видання, кат. Б.)**
(Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)

8. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG, Gusakova IV, Deryabina OG, Kordium VA. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells on morphological parameters in the hippocampus of rats with brain ischemia-reperfusion modeling. *Reports of Morphology*. 2024;30(3), 52–62. Available from: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-06) **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)**
(Здобувачем проведено дослідження; написання оригінального тексту; візуалізація даних; пошук літературних джерел; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)
9. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gadzhula NG. Comparative assessment of parameters of carbohydrate metabolism, oxidative and nitrosative stress in the somatosensory cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia-reperfusion and on the background of its correction. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(3), 389–394. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-04) **(Фахове видання, кат. Б)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
10. Konovalov S. Correlation peculiarities between morphometric and flow cytometric indexes in the rat hippocampus and somatosensory cortex afterward cerebral ischemia-reperfusion and its correction. *Bull Med Biol Res* 2024;8–15. Available from: <https://doi.org/10.63341/bmbr/4.2024.08> **(Фахове видання, кат. Б).**

11. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Deryabina O, Kordium V. Comparative effects of mesenchymal stromal cells of various origins and sources on biochemical parameters in the hippocampus of rats during cerebral ischemia-reperfusion. *Cell and Organ Transplantology*. 2024;12(2), 118–125 (e2024122169). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i2.169> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, кuartиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
12. Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyu MV, Gusakova IV. Correlations between biochemical indicators determined in the somatosensory cortex and hippocampus and morphological indicators, functional state of the central nervous system and neurological deficit in rats. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(4), 590–604. Available from: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-04) **(Фахове видання, кат. Б)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
13. Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyu M, Gusakova I, Tochilovskyi A, Deryabina O. Correlation between morphological, biochemical and functional indicators in acute ischemia reperfusion rat brain. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics*. 2025;10(1), 53–60. Available from: <https://doi.org/10.15406/jsrt.2025.10.00183> (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)
14. Konovalov S, Yoltukhivskyu M, Gadzhula N. Effect of mesenchymal stromal cell transplantation on nitric oxide metabolism in rat cortex during ischemia-

- reperfusion. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2025;78–84. Available from: <https://doi.org/10.63341/ijmmr/1.2025.78> **(Фахове видання, кат. Б)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
- 15.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivsky M, Husakova I, Deryabina O, Tochilovskyi A, Kordium V. Effect of mesenchymal stromal cells of different origin on DNA fragmentation in rat hippocampal neuronal nuclei after ischemia-reperfusion. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(1), 54–64. Available from: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.315490> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q3.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
- 16.Konovalov SV, Konovalova NV, Gusakova IV Protective effect of citicoline in acute reversible cerebral ischemia in rats. *Bukovinian Medical Herald*. 2025;29(2 (114)), 16–21. Available from: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.3> **(Фахове видання, кат. Б)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
- 17.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, Kordium VA. Mesenchymal stromal cells from umbilical Wharton's jelly provide cerebroprotection in acute ischemic stroke: Evidence from a rat study. *Neurophysiology*.2025 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11062-025-09952-2> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне

схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)

- 18.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Husakova IV, Deryabina OG, Tochilovskyi AA, Kordium VA. Morphological changes in the somatosensory cortex of a rat brain after acute ischemia-reperfusion modelling followed by administration of mesenchymal stem cells of various origins, rat embryonic fibroblasts and Wharton's jelly MSCs lysate. *Biopolymers and Cell*. 2025;41(2), 110. Available from: <https://doi.org/10.7124/bc.000b17> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність)
- 19.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyi MV, Gusakova IV, Stelmashchuk AO, Deryabina OG, Kordium VA. Transplantation of mesenchymal stromal cells in experimental acute reversible cerebral ischemia (comparative analysis). *Biotechnologia Acta*. 2025;18(4), 36–45. Available from: <https://doi.org/10.15407/biotech18.04.036> **(Фахове видання, кат. Б)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
- 20.Konovalov SV, Moroz VM, Yoltukhivskyu MV, Gusakova IV. Study and treatment of brain ischemic-reperfusion injury. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2025; 71(4), 104-116. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz71.04.104> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).
- 21.Konovalov S, Moroz V, Yoltukhivskyi M, Gadzhula N, Cherepakha O. Cerebroprotective potential of transplantation of rat embryonic fibroblasts in the

treatment of experimental acute ischemic stroke. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2026; 14(1), 79-88. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/1035> **(Фахове видання, кат. А, індексація в Scopus, квартиль Q4.)** (Здобувачем створено концепцію та дизайн дослідження; виконано експериментальну частину роботи; участь у написанні; фінальне схвалення версії статті; готовність нести відповідальність за роботу та її доброчесність).

II. *наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації*

22. Мороз ВМ, Коновалов СВ, Ходаківський ОА, Черешнюк ІЛ, Коновалова НВ. Патогенетична доцільність використання трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні ішемічного інсульту. Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини / *Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 7-8 листопада 2019 року*. – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2019 – С. 148-150. ISBN 978-966-949-188-6 Усна доповідь та публікація тез (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)
23. Deryabina O, Moroz V, Konovalov S, Toporova O, Shuvalova N, Tochylovski A, Kordium V. Therapeutic efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of experimental ischemic stroke in rats. 15 - 19 November 2021 in the MECC in Maastricht, The Netherlands. №1814. *Tissue Engineering Part A: Research Advances*. 2022;28(1_suppl):P. 510. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/11676> Індексція в WoS. Усна доповідь та публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)
24. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Tochylovski A, Kordium V. Comparison of cerebroprotective action of mesenchymal stromal cells of different origin and lysate from human Wharton jelly MSC in post-perfusion lesion of the sensorimotor cortex of rats. Program and Abstracts. 28.June - 01. July 2022 *Tissue Engineering Part A*, 29(11-12), 1347-1348.

<https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/11677> Індексція в WoS. Стендова доповідь та публікація тез. *(Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)*

25. Коновалов СВ, Мороз ВМ, Дерябіна ОГ, Шувалова НС. Вплив МСК різного походження на летальність та неврологічні показники у щурів при гострій ішемії – реперфузії / *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біотехнологія та її роль в забезпеченні здоров'я людей та тварин» 20 грудня 2023 р. : Зб. наук. пр. /Редкол.: Головка А.М. (голова) та ін. – Ніжин : ПП Лисенко М.М., 2023. – С. 128-129. ISBN 978-617-640-599-3 доповідь та публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)*
26. Deryabina O, Toporova O, Konovalov S, Moroz V, Tochilovski A, Krokhina T, Kordium V. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of rat brain by transplantation of mesenchymal stromal/stem cells of different origin // *Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України «Український кардіологічний журнал» 24-27 вересня 2024 /Редкол.: О.М. Пархоменко(голова) та ін. – Київ. 2024. 31(1) - С.24-25. ISSN 2664-4479 доповідь та публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)*
27. Стельмашук АО, Коновалов СВ. Вплив трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження на показники летальності та динаміку неврологічного дефіциту при експериментальній ішемії-реперфузії головного мозку в щурів // *Матеріали IX Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія-охороні здоров'я України» 19-21 вересня 2024 р. - Івано-Франківськ. 2024 С.191-193 DOI:10.21802/ifnmu.2024.3704352 Публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)*
28. Коновалов СВ, Мороз ВМ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Кордюм ВА, Дерябіна ОГ. Обґрунтування використання трансплантації

мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронауки та наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології, 19-21 листопада 2024 р.* – Київ–С. 49-50 DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001> Усна доповідь та публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)

29. Коновалов СВ, Дерябіна ОГ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Гусакова ІВ, Шувалова НС, Топорова ОК, Кордюм ВА. Порівняння ефектів трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Abstract Book of the Congress on Advanced Regenerative Technologies, Kyiv, November 27-28, 2025. Cell Organ Transpl.* 2025; 13(2 Suppl.):e2025132-A### Р. 51-52. <https://doi.org/10.22494/cot.v13-2.suppl> Індексація в Scopus. Усна доповідь та публікація тез. (Здобувачем проведено планування та проведення дослідження, аналіз результатів та написання тез)

**Відомості про апробацію результатів дисертації
(доповіді на конференціях, конгресах, симпозиумах)**

1. Мороз ВМ, Коновалов СВ, Ходаківський ОА, Черешнюк ІЛ, Коновадлова НВ. Патогенетична доцільність використання трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні ішемічного інсульту. Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини / *Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, 7-8 листопада 2019 року.* – Вінниця, Нілан- ЛТД, 2019 – С. 148-150. ISBN 978-966-949-188-6 Усна доповідь та публікація тез
2. Deryabina O, Moroz V, Konovalov S, Toporova O, Shuvalova N, Tochylovski A, Kordium V. Therapeutic efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of experimental ischemic stroke in rats. 15 - 19 November 2021 in the MECC in Maastricht, The Netherlands. №1814. *Tissue Engineering Part A: Research Advances.* 2022;28(1_suppl):P. 510. <https://dspace.vnmue.edu.ua/123456789/11676> Індексація в WoS. Усна доповідь та публікація тез.
3. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Tochylovski A, Kordium V. Comparison of cerebroprotective action of mesenchymal stromal cells of different origin and lysate from human Wharton jelly MSC in post-perfusion lesion of the sensorimotor cortex of rats. Program and Abstracts. *Tissue Engineering Part A*, 29(11-12), 1347-1348. <https://dspace.vnmue.edu.ua/123456789/11677> Індексація в WoS. Стендова доповідь та публікація тез.
4. Konovalov SV, Moroz VM, Deryabina OG, Tochilovsky A, Kordium VA. Comparison of cerebroprotective action of mesenchymal stromal cells of different origin and lysate from human Wharton jelly MSC in post-perfusion lesions of the sensorimotor cortex of rats. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) European Chapter Conference 2022 in Krakow, Poland, from 28th June to 1st July 2022.*

<https://eu2022.termis.org/wp-content/uploads/2022/06/termis2022-krakow-conference-book.pdf>. Стендова доповідь.

5. Коновалов СВ, Мороз ВМ, Дерябіна ОГ, Шувалова НС. Вплив МСК різного походження на летальність та неврологічні показники у щурів при гострій ішемії – реперфузії /*Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біотехнологія та її роль в забезпеченні здоров'я людей та тварин»* : Зб. наук. пр. /Редкол.: Головка А.М. (голова) та ін. – Ніжин : ПП Лисенко М.М., 2023. – С. 128-129. ISBN 978-617-640-599-3 доповідь та публікація тез.
6. Deryabina O, Toporova O, Konovalov S, Moroz V, Tochilovski A, Krokhina T, Kordium V. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of rat brain by transplantation of mesenchymal stromal/stem cells of different origin // *Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України «Український кардіологічний журнал»* /Редкол.: О.М. Пархоменко(голова) та ін. – Київ. 2024. 31(1) - С.24-25. ISSN 2664-4479 доповідь та публікація тез.
7. Коновалов СВ, Стельмашук АО. Вплив трансплантації мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів пуповини людини на показники поведінкових реакцій у щурів при модельній ішемії-реперфузії // «Щорічні терапевтичні читання: проблеми, пріоритети та перспективи розвитку медичних технологій в 21 столітті» /Науково-практична конференція. – Харків – 2024 Постерна онлайн - доповідь (Confs.therapy (@Confs.therapy) в YOUTUBE).
8. Стельмашук АО, Коновалов СВ. Вплив трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження на показники летальності та динаміку неврологічного дефіциту при експериментальній ішемії-реперфузії головного мозку в щурів // *Матеріали IX Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія-охороні здоров'я України»* - Івано-Франківськ. 2024 С.191-193 DOI:10.21802/ifnmu.2024.3704352 Публікація тез.

9. Коновалов СВ, Мороз ВМ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Кордюм ВА, Дерябіна ОГ. Обґрунтування використання трансплантації мезенхімальних стромальних клітин Вартонових драглів людини в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Тези доповідей Міжнародної конференції з нейронауки та наукових читань, присвячених вісцеральній фізіології та патофізіології*, 19-21 листопада 2024 р. – Київ–С. 49-50 DOI: <https://doi.org/10.15407/fz70.05S.001> Усна доповідь та публікація тез.
10. Коновалов СВ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО. Трансплантація мезенхімальних стромальних клітин при експериментальній гострій зворотній церебральній ішемії (порівняльний аналіз) // НПК з міжнародною участю «Інноваційні технології в охороні здоров'я: досвід сьогодення і перспективи застосування у клінічній та профілактичній медицині», 28-29 травня 2025 р. – Київ. Усна доповідь
11. Коновалов СВ, Дерябіна ОГ, Йолтухівський МВ, Стельмашук АО, Гусакова ІВ, Шувалова НС, Топорова ОК, Кордюм ВА. Порівняння ефектів трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного походження в терапії експериментального гострого ішемічного інсульту // *Abstract Book of the Congress on Advanced Regenerative Technologies, Kyiv, November 27-28, 2025. Cell Organ Transpl.* 2025; 13(2 Suppl.):e2025132-A#### Р. 51-52. <https://doi.org/10.22494/cot.v13-2.suppl> Індексація в Scopus Усна доповідь та публікація тез.

III. наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

30. Konovalov S, Moroz V, Deryabina O, Konovalova N, Toporova O, Tochilovskyi A, Kordium V. Restoration of the nervous system in acute ischemia-reperfusion of the rat brain by intravenous administration of mesenchymal stromal cells of different origin. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*. 2023;9(1), 60–65. Available from: <https://doi.org/10.15406/atroa.2023.09.00142> (Здобувачем проведено опрацювання літературних джерел, порівняльний аналіз та узагальнення матеріалів, написання статті).
31. Мороз, В. М., Коновалов, С. В., Ходаківський, О. А., Черешнюк, І. Л., Дерябіна, О. Г., Шувалова, Н. С., Кордюм, В. А., Точиловський, А. А. (2021). Патент України на винахід №123557, МПК: А61К 35/28, А61К 35/48, С12Н 5/077, А61Р 25/00, . Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
32. Мороз В. М.; Коновалов С. В.; Йолтухівський М. В.; Черешнюк І. Л., Дерябіна О. Г.; Шувалова Н. С.; Кордюм В. А.; Точиловський А. А. Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин різного походження. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 11) Київ, 2025 Реєстр № 68/11/25 https://www.testcentr.org.ua/docs/NMF/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%96%D0%BA_11_2025.pdf



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ДУ «Інститут геронтології
 імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
 член-кор. НАМН України
 доктор медичних наук, професор
 Борис МАНЬКОВСЬКИЙ

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
3. **Автор:** Коновалов С. В.
4. **Джерело інформації:** патент на винахід України №123557, МПК: A61K 35/28, A61K 35/48, C12N 5/077, A61P 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
5. **Де впроваджено:** лабораторія морфології та цитології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
6. **Термін впровадження:** з 21.11.2024 р.
7. **Сфера застосування:** в науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
8. **Ефективність впровадження:** запропонований метод може використовуватись для дослідження регенеративного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини та подальшої розробки нових методів лікування ішемічних уражень тканин головного мозку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
 керівник лабораторії морфології
 доктор біологічних наук, професор

Тетяна КВІТНИЦЬКА-РИЖОВА

2024 p..

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб моделювання субтотальної гострої ішемії-реперфузії головного мозку в лабораторних шурів».
2. **Установа–розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
3. **Автор:** Коновалов С. В.
4. **Джерело інформації:** публікації в наукових виданнях
5. **Де впроваджено:** лабораторія морфології та цитології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
6. **Термін впровадження:** з 21.11.2024 р.
7. **Сфера застосування:** в науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
8. **Ефективність впровадження:** запропонований метод дозволяє вивчити процеси регенерації нервової тканини головного мозку та оцінювати ефективність фармакологічних препаратів та клітинної трансплантації у молодих та старих лабораторних тварин із ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
керівник лабораторії морфології
доктор біологічних наук, професор

Тетяна КВІТНИЦЬКА-РИЖОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини
імені акад. М. Д. Стражеска НАМН України»
академік НАМН, д-р мед. наук, проф.
Володимир КОВАЛЕНКО



« 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
3. **Автор:** Коновалов С. В.
4. **Джерело інформації:** патент на винахід України №123557, МПК: А61К 35/28, А61К 35/48, С12Н 5/077, А61Р 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTECHCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
5. **Де впроваджено:** лабораторія клітинних та тканинних культур Інституту генетичної та регенеративної медицини ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»
6. **Термін впровадження:** з 21.11.2024 р.
7. **Сфера впровадження:** в науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
8. **Ефективність впровадження:** запропонований метод може використовуватись для дослідження регенеративного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини та подальшої розробки нових методів лікування ішемічних уражень тканин головного мозку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
завідувач лабораторії клітинних та тканинних культур
канд. біол. наук, ст. досл.

Аліна УСТИМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової роботи
Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
професор, доктор біологічних наук
Любов ЛУКАШ



» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини».
2. **Установа–розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
3. **Автор:** Коновалов С. В.
4. **Джерело інформації:** патент України на винахід №123557, МПК:А61К 35/28, А61К 35/48 , С12Н 5/077, А61Р 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
5. **Де впроваджено:** відділ регуляторних механізмів клітин Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України
6. **Термін впровадження:** з 18.11.2024 р.
7. **Область застосування:** в науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
8. **Ефективність впровадження:** запропонований метод може використовуватись для дослідження регенеративного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини та подальшої розробки нових методів лікування ішемічних уражень тканин головного мозку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження  к.б.н., пров.н.с. Олена ДЕРЯБІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної та навчальної
роботи

проф. ЗВО Ілона АНДРУШКО

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Методика внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин різного цитологічного походження в терапії гострої ішемії головного мозку в щурів.

2. Установа-розробник: «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова», кафедра нормальної фізіології, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Коновалов Сергій Вікторович.

Джерело інформації: Патент України №123557, МПК: А61К 35/28, А61К 35/48, С12N 5/077, А61Р 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий).
<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології.

3. Результати застосування 2024/2025 навчальні роки. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри патологічної фізіології при викладанні лекційного курсу та практичних занять.

4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей застосування трансплантації стовбурових клітин різного цитологічного походження в терапії церебральної ішемії.

5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

6. Затверджено на засіданні кафедри 21.10. 2024 (протокол № 2)

Відповідальний за впровадження: доц. ЗВО Вікторія Піліпонова

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

доц. ЗВО Вікторія ПІЛІПОНОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної
та навчальної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
професор, д. мед. н.
Інна АНДРУШКО



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації мезенхімальних стромальних клітин різного цитологічного походження».
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
- Автор:** Коновалов С. В.
- Джерело інформації:** патент України №123557, МПК: A61K 35/28, A61K 35/48, C12N 5/077, A61P 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
- Де впроваджено:** кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
- Термін впровадження:** 2023/2024 навчальні роки
- Область застосування:** лекційний курс та практичні заняття, науково-дослідна робота для висвітлення нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
- Ефективність впровадження:** використання результатів дослідження Коновалова С. В. у навчальному процесі та науковій роботі кафедри нервових хвороб стало теоретичним підґрунтям для оцінки регенераторного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин різного цитологічного походження при ішемічних пошкодженнях тканин головного мозку.
- Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри нервових хвороб
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н.


проф. Сергій МОСКОВКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заступник директора з наукової роботи
 ім. О. О. Богомольця НАН України
 професор, доктор біологічних наук
 Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб моделювання субтотальної гострої ішемії-реперфузії головного мозку в лабораторних щурів».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
3. **Автор:** Коновалов С. В.
4. **Джерело інформації:** публікації в наукових виданнях, семінари
5. **Де впроваджено:** відділ цитології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Національної академії наук України
6. **Термін впровадження:** з 18.11.2024 р.
7. **Сфера застосування:** у науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
8. **Ефективність впровадження:** запропонований метод дозволяє вивчити процеси регенерації нервової тканини головного мозку та оцінювати ефективність фармакологічних препаратів та клітинної трансплантації у молодих та старих лабораторних тварин із ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження,
 д.мед.н., пров.н.с.

Олег ЦУПИКОВ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заступник директора з наукової роботи
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України
професор, доктор біологічних наук
Олена ЛУК'ЯНЕЦЬ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування гострої оборотної ішемії головного мозку в щурів із використанням внутрішньовенної трансплантації мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини».
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, 21018, м. Вінниця, Вінницька область, вулиця Пирогова, 56
- Автор:** Коновалов С. В.
- Джерело інформації:** патент на винахід України №123557, МПК:А61К 35/28, А61К 35/48, С12Н 5/077, А61Р 25/00, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (UA); Товариство з обмеженою відповідальністю «BIOTEXCOM» (UA). - а201903602; 21.04.2021, бюл. № 16. Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження (діючий). <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1589378/>
- Де впроваджено:** відділ цитології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Національної академії наук України
- Термін впровадження:** з 18.11.2024 р.
- Сфера застосування:** у науково-дослідній роботі для розробки нових медикаментозних та біотехнологічних підходів лікування гострого ішемічного інсульту.
- Ефективність впровадження:** запропонований метод може використовуватись для дослідження регенеративного потенціалу мезенхімальних стромальних клітин отриманих із Вартонових драглів пуповини людини та подальшої розробки нових методів лікування ішемічних уражень тканин головного мозку.
- Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження,
д.мед.н., пров.н.с.

Олег ЦУПИКОВ



ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАН УКРАЇНИ
Олег Цупиков
Діючий
Ідентифікаційний код

ДОГОВІР про співпрацю

«22» вересня 2017 року

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (далі – ВНМУ), в особі ректора, академіка НАМН України Мороза Василя Максимовича, який діє на підставі Статуту, з однієї сторони, й Інститут молекулярної біології і генетики НАН України (далі – ІМБіГ), в особі директора ІМБіГ НАН України, академіка НАН України Єльської Ганни Валентинівни, який діє на підставі Статуту, з метою об'єднання зусиль в галузі науки, освіти та інновацій уклали Договір (далі – Договір) про таке:

1. Предмет і мета договору

1.1. Предметом договору є провадження науково-дослідної діяльності на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти.

1.2. Метою договору є формування осередку наукової освіти, яке завдяки поєднанню науковому, педагогічному потенціалу, посиленню матеріально-технічного й інформаційного забезпечення, стане активним дослідницьким середовищем, яке зможе забезпечити високу якість освітніх і дослідницьких можливостей для науковців обох сторін.

2. Напрями діяльності

2.1. Основними напрямами співпраці Сторін є такі:

2.1.1. Об'єднання зусиль з впровадження сучасних форм, методів проведення наукових досліджень за пріоритетними напрямами науки у поєднанні з сучасними формами освітньої діяльності на третьому рівні вищої освіти.

2.1.2. Забезпечення ефективних зв'язків науково-освітньої діяльності з виробництвом.

2.1.3. Створення умов для найбільш ефективної реалізації творчого потенціалу Сторін у взаємовигідних напрямках науки та освіти.

2.1.4. Удосконалення третього рівня вищої освіти через формування високої якості її науково-дослідної компоненти за рахунок виконання спільних наукових досліджень з використанням матеріально-технічної та лабораторної бази Сторін.

2.1.5. Організація заходів для:

- розширення практики створення науково-навчальних центрів, спільних кафедр та дослідницьких лабораторій;
- підготовки фахівців на засадах взаємодії науки і освіти;
- запровадження нових організаційних форм науково-дослідної та навчальної діяльності для ефективного проведення комплексних наукових досліджень у поєднанні з інноваційною діяльністю.

2.1.6. Спільне використання наукового обладнання.

2.1.7. Надання взаємної можливості проведення лекцій, семінарів та навчань за участю спеціалістів Сторін.

2.1.8. Співпраця в інших напрямках на основі взаємної зацікавленості сторін.

3. Зобов'язання та права сторін

3.1. Сторони зобов'язуються:

3.1.1. Призначити контактну особу (групу осіб), яка буде відповідальною за зв'язок і співпрацю та обмін необхідною інформацією, яка не є конфіденційною.

3.1.2. Забезпечувати якісне виконання сумісних науково-дослідних програм.

3.1.3. Забезпечувати цільове використання наданого Сторонами устаткування та обладнання.

3.1.4. Дотримуватись умов, що ставляться Сторонами до кожного виду співпраці, спільно розроблених та затверджених Сторонами положень про порядок проведення конкурсів на отримання грантів та стипендій, практик, стажувань, наукових розробок, публікацій, проведення дослідів, придбання обладнання та інших видів співпраці.

3.2. Сторони також:

- сприяють налагодженню зв'язків з вітчизняними й міжнародними науковими, установами та організаціями;
- координують співпрацю в освітній, науковій, дослідницькій та виробничій сферах;
- ініціюють проведення спільних науково-дослідних робіт, апробації та використання результатів наукових досліджень;

4. Відповідальність Сторін. Порядок вирішення спорів.

4.1. Сторони несуть відповідальність за діяльність у рамках цього Договору в межах взятих на себе зобов'язань і в порядку, передбаченому законодавством України.

4.2. Усі спірні питання, які виникають між сторонами, вирішуються шляхом переговорів з урахуванням прав та інтересів Сторін.

5. Прикінцеві положення

5.1. Хід та результати виконання цього договору щорічно розглядаються на спільному засіданні представників Сторін.

5.2. Перелік видів співпраці й обов'язків Сторін не є вичерпним і може бути доповнений або переглянутий за згодою Сторін, що оформляється додатковими угодами.

5.3. Цей Договір вважається укладеним і набирає чинності з моменту його підписання Сторонами та скріплення підписів печатками.

5.4. Термін дії цього договору починає свій перебіг у момент, визначений у п.5.3. цього Договору та діє протягом п'яти років.

5.5. Якщо жодна із сторін в письмовій формі не заявила про намір припинити дію цього Договору, то він буде надалі автоматично пролонгований на такий самий строк.

5.6. Кожна із сторін за власним бажанням може розірвати цей Договір в односторонньому порядку, попередивши про це іншу Сторону у письмовій формі за 30 календарних днів до дати, з якої пропонується припинити Договір.

5.7. Зміни і доповнення до цього Договору, а також усі додаткові угоди, додатки до нього вважаються дійсними лише в тому випадку, якщо вони мають письмову форму і підписані уповноваженими представниками обох Сторін та скріплені їх печатками.

5.8. Цей Договір не передбачає будь-яких фінансових зобов'язань Сторін.

5.9. Цей договір складений при повному розумінні Сторонами його умов і термінології українською мовою у двох автентичних примірниках, які мають однакову юридичну силу, – по одному для кожної із сторін.

Реквізити сторін

Вінницький національний
медичний університет ім. М. І.
Пирогова

Інститут молекулярної біології і
генетики НАН України

м. Вінниця, 21018
вул. Пирогова, 56
тел.: (0432) 570360

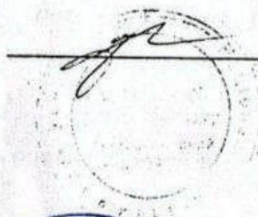
Україна, 252143, Київ,
вул. Заболотного, 150
Тел: (044) 526-1169, 526-3497,
Факс: (044) 526-0759

Ректор



В. М. Мороз

Директор ІМБіГ НАН України
академік НАН України



Г. В. Єльська

