УДК 641

[https://doi.org/10.32689/2708-7530-2020-2\(2\)-145-157](https://doi.org/10.32689/2708-7530-2020-2(2)-145-157)

Макаренко Олександр Миколайович доктор медичних наук, професор Міжрегіональної академії управління персоналом, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 14, тел.: (096) 209-61-16, e-mail: makarenko.alexander.1954@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-2314>

Кириченко Анастасія Володимирівна студентка 1-го курсу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 02232, м. Київ, бульвар Висоцького, 6, тел.: (098)-311-33-55, e-mail: akurychenko373@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5587-048X>

ЗМІНА ГЛІАЛЬНОГО СКЛАДУ КЛІТИННИХ УТВОРЕНЬ МОЗКУ ПРИ ГОСТРОМУ ІНСУЛЬТІ

Анотація: Ішемічний інсульт є найбільш частим видом гострої церебральної ішемії. Основним патогенетичним механізмом розвитку ішемічного інсульту представляється атеросклероз на поразки магістральних артерій голови і інтрацеребральних судин.

Фактори ризику розвитку ішемічного інсульту: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолістеринемія, паління, зловживання алкоголем, ожиріння, недостатня фізична активність. Якщо ж інсульт не приводить до летального кінця, то наслідки для життя людини стають досить серйозні: можливе порушення рухових і когнітивних функцій, а також роботи органів чуття. [1]

Інсульт - гостре порушення мозкового кровообігу, яке є стресовим фактором для організму людини. В результаті включається цілий комплекс нейрогуморальних, нейроендокринних та імунних реакцій, які призводять до вивільнення біологічно активних речовин, які модулюють розвиток адаптаційного синдрому. Його перебіг в умовах ішемії головного мозку має свої особливості. Зниження доставки кисню до нервової клітини в умовах ішемії призводить до ряду регуляторних функціонально метаболічних змін в мітохондріях, серед яких провідну роль відіграють порушення стану мітохондріальних ферментних комплексів, які призводять до пригнічення аеробного синтезу енергії. Загальна реакція організму на гостру кисневу

недостатність характеризується активацією термінових регуляторних компенсаторних механізмів.

У головному мозку при інсульті на рівні з нейродегенеративних процесами відбувається системна реакція всіх елементів нервової тканини, а також ендотелію церебральних судин. У процесі досліджень були відзначені взаємозалежні зміни чисельності клітинних популяцій фіброзних астроцитів, перінейрональних олігодендроцитів і мікрогліальних клітин. Зміни також торкнулися епендими шлуночків головного мозку.

Повне відновлення мозку після інсульту залежить від ступеня його тяжкості. Є спеціальні градації поразки: важке, середньої тяжкості, помірне, легке. Якщо мова про помірний ступінь, то людина може відновитися повністю. Якщо ступінь ураження важка, то це позначається на руховій активності м'язів: починаються парези кінцівок, паралічі. [2]

Ключові слова: інсульт, ішемія, гліальні клітини, гліоз, адаптація.

Makarenko Oleksandr Mykolayovych Doctor of Medical Sciences, Professor of the Interregional Academy of Personnel Management, 03150, Kyiv, str. Predslavinska, 14, tel.: (096) 209-61-16, e-mail: makarenko.alexander.1954@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-2314>

Kyrychenko Anastasiia Volodymyrivna 1st year student of the National Medical University named after O. O. Bogomolets, 02232, Kyiv, Vysotskoho boulevard, 6, tel. : (098) -311-33-55, e-mail: akyrychenko373@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5587-048X>

CHANGES IN THE GLIAL COMPOUND OF BRAIN CELLS DURING ACUTE STROKE

Abstract. Ischemic stroke is the most common type of acute cerebral ischemia. The main pathogenetic mechanism of development of Ischemic stroke is atherosclerosis and lesions of the main arteries of the brain and intracerebral vessels.

Factors that usually trigger the development of the ischemic stroke: arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking, alcohol abuse, obesity, lack of physical activity. If the stroke does not lead to death, the consequences for human life become quite serious: possible impairment of motor and cognitive functions, as well as the work of the senses. [1]

Stroke is an acute impairment of cerebral circulation, which is a stress factor for the human body. As a result, a whole complex of neurohumoral, neuroendocrine and immune reactions is included, which lead to the release of biologically active substances that modulate the development of the adaptation syndrome. Its progress in conditions of cerebral ischemia has its own characteristics. Decreased oxygen delivery to the nerve cell under ischemic conditions leads to a number of regulatory functionally metabolic changes in the mitochondria, among which the leading role is played by disturbances in the state of mitochondrial enzyme complexes, which lead to the suppression of aerobic energy synthesis. The general reaction of the body to acute oxygen deficiency is characterized by the activation of urgent regulatory compensatory mechanisms.

In the brain during a stroke at the same time with the neurodegenerative processes there is a systemic reaction of all elements of nervous tissue, as well as the endothelium of cerebral vessels. During research interdependent changes of number of cellular populations of fibrous astrocytes, perineuronal oligodendrocytes and microglial cells were noted. The changes also affected the ventricular ependyma of the brain.

Complete recovery of the brain after a stroke depends on its severity. There are special gradations of defeat: heavy, average weight, moderate, easy. If it is moderate, then a person can recover completely. If the degree of damage is severe, it affects the motor activity of the muscles: paresis of the extremities, paralysis. [2]

Key words: stroke, ischemia, glial cells, gliosis, adaptation.

Постановка проблеми. Поширеність судинних захворювань головного мозку в Україні неухильно зростає. Щорічно в лікувально-профілактичних установах надається близько 2 млн. хворих з цією патологією, з них кожен другий - працездатного віку. Інсульт - друга за частотою причина смерті людей у всьому світі.

Аналіз останніх публікацій за проблемою. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні займає перше місце і в 2-4 рази вище, ніж в країнах ЄС та світу, причому в нашій країні вмирають від цих захворювань не тільки частіше, але й раніше. У більшості розвинених країн протягом останніх 15-20 років спостерігається зниження захворюваності на цереброваскулярні захворювання. Головним чином, це пов'язано з поліпшенням профілактичних заходів і адекватним лікуванням артеріальної гіпертонії, поліпшенням діагностики і лікування цереброваскулярної патології, а також з формуванням здорового способу життя. [3]

Мета статті полягає у дослідженні кількісної зміни, фенотипових змін та унікальності реакцій чотирьох основних типів гліальних клітин на різних етапах ішемічного та геморагічного інсульту.

Виклад основного матеріалу. Мікроглія бере участь у всіх реакціях мозку на ішемію. Аналіз з'єднань, які синтезуються мікрогліальними клітинами, свідчить про активний і погодженому з іншими клітинними пулами участю активованої мікроглії у всіх основних процесах глутамат-кальцієвого каскаду, глутаматної «ексайтотоксичності», активації внутрішньоклітинних ферментів, вільнорадикальних реакцій, перекисного окислення ліпідів, а також спеціалізованих імунних реакцій, що зберігає запалення в осередку ішемії. Мікрогліальні клітини індують синтез не тільки нейротоксичні речовин, але і сигнальних молекул, клітинних регуляторів, трофічних факторів, які сприяють виживання нейронів і зменшують процеси ішемії для поста рубцювання. [4]

Кількість мікрогліоцитів достовірно збільшується в іпсілатеральній півкулі в порівнянні з відповідним показником контралатеральної півкулі і показником неокортексу. Крім істотних кількісних змін, встановлені і якісні зміни і порушені системи взаємозв'язків відносин між різними типами гліоцитів.

Так, у ході експериментального відтворення первинного гострого геморагічного інсульту спостерігалось порушення міжклітинної співвідношення в зниженні показника астроцитів в мікрогліоцитів в сенсомоторному неокортексі. [5]

Рис. 1. Фотографія, зроблена в лабораторії університету Айови в США, 2019 рік

Ішемічний процес активує мікрогліальні клітини приводячи в стан готовності до фагоцитозу. Це призводить до мікроциркуляторних порушень, зміні гематоенцефалічного бар'єру, виникнення комплексу гіпоксично-

метаболических порушень в нейронах (зміна властивостей цитоплазми, пошкодження мітохондрій, зміна ДНК і РНК ядра, редукція ендоплазматичної сітки), а крім того ініціюють цитотоксичну дію астроцитів. [6]

Поряд з цим мікроглія виконує і спеціалізовані імунні функції, ініціюючи і підтримуючи запальну реакцію в осередку ішемії, що врешті-решт, призводить до відстрочених нейрональних втрат, змін мікроциркуляції і гематоенцефалічного бар'єру.

З вищесказаного випливає, що провідну роль в запальній реакції при гострій цереброваскулярній недостатності грає мікроглія. Вона першою приймає інформацію про гематоенцефалічний бар'єр, починає процес трансформації порушення спочиває глії в активну фагоцитуючих форму з відповідним морфологією. Нейрони здорового мозку контролюють стан мікроглії, але існують і зворотні механізми взаємодії мікроглії і нейронів. Останнє обумовлено втратою специфічної комунікації між нейронами і мікроглією, що призводить до утворення регіонів мікрогліальної гіперактивності, як наслідок виходу мікроглії з під нейронного контролю і підвищення рівня персистентного запалення і загострення нейропатології. Тобто, через кілька днів після інсульту активовані моноцити досягають піку секреторною активності і вивільняють нейротоксини. Збуджена мікроглія виробляє розчинні прозапальні фактори, обумовлює астроцитозом і нейрональну дегенерацію.

В умовах патологій, в тому числі і ішемії, вироблення інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) мікроглією є головним активуючим сигналом для індукції інших прозапальних цитокінів, а також стимуляції астроцитів для продукції потенційних нейротоксических речовин таких як NO і метаболіти арахідонової кислоти. [7]

Астроцити. Завдяки наявності іонних каналів, а також рецепторів до нейротрансмітерів і іншим сигнальним молекулам в їх дистальних відростках, астроцити здатні реєструвати зміну активності нейронів і відповідати на це підвищенням концентрації кальцію в цитозолі з генерацією кальцієвих хвиль. Кальцієвий сигнал реалізується в модуляцію експресії ряду генів, зміна морфології астроцитів і секрецію нейроактивних молекул, таких як глутамат, D-серин, АТФ, таурин, нейротрофіни і цитокіни. Астроцити виконують широкий спектр адаптивних функцій, включаючи зворотне захоплення нейротрансмітерів, допомога при відновленні ушкоджень, регулюють синаптичну щільність.

Існують певні часові терміни антитілоутворення: для ініціації відповіді потрібно в середньому 5-7 днів, а максимальна відповідь на утворення мозко-

специфічних антитіл в разі первинного пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, згідно з даними експериментальних досліджень з моделювання прориву гематоенцефалічний бар'єр, доводиться на 21-25-у доба. Реакція «антиген - антитіло», яке розвивається при порушенні мозкового кровообігу, охоплює не тільки судинну стінку, але і поширюється безпосередньо на тканину мозку, залучаючи до процесу переважно судинні ніжки астроцитарної глії. Розвиток цієї реакції відбивається на всіх відомих механізмах ауторегуляції мозкового кровообігу: дія вивільнених при зміні внутрішньосудинного тиску серотоніну, брадикініну, гістаміну та інших активних речовин на скорочувальний апарат гладких м'язів судин; зрушення гомеостазу та зміни pO_2 , PCO_2 , pH ; підвищення в'язкості крові і здатності агрегації еритроцитів. [8]

Рис. 2. Реактивний астрогліоз, мікрофотографія сенсомоторної кори головного мозку кішки на 7-й день моделювання геморагічного інсульту, ядра астроцитів позначені стрілками (гематоксилін-еозин; Ок. $\times 10$, Про. $\times 40$).

Численні дослідження фокусувалися на S100B в ролі маркера ішемічного ушкодження мозку різних видів, який є раннім, легко вимірюваним, таким, який має прогностичне значення. Рівень S100B в лікворі підвищується при судинних мозкових події і корелює з розміром інфаркту і клінічним результатом. Максимальна концентрація S100B після гострого ішемічного інсульту спостерігається через 2-3 доби. [9]

При аналізі зміни гліальної формули (ГФ) в іпсілатеральній зоні ураження півкулі кількість астроцитів не достовірно зменшувалася в порівнянні з відповідним показником контралатеральної півкулі і достовірно зменшувалася відносно відповідного показника неокортексу. Кількісний (і процентний) зміст астроцитів в сенсо-моторному неокортексі достовірно і

суттєво знижується в порівнянні з відповідним показником контралатеральної півкулі і показником неокортексу. [10]

Вчені з Китаю та США виявили, що після інсульту нервові клітини передають пошкоджені мітохондрії оточуючим їх клітинам нейроглії, а ті, в свою чергу, викидають назовні здорові мітохондрії, які захоплюються нейронами. Процес обміну органοїдами здійснюється за участю АДФ і білка CD38.

При гострому порушенні мозкового кровообігу - інсульті - нервові клітини ураженої області гинуть від нестачі кисню (ішемії). Кисень потрібен в першу чергу мітохондрій - органοїдам, що забезпечує клітини енергією за рахунок реакцій розпаду деяких біологічних молекул. Тому при нестачі кисню в першу чергу порушується робота мітохондрій. Це призводить до запуску ряду хімічних реакцій, які можуть спричинити за собою загибель цілої клітини. Тому клітці потрібно позбутися «зламаних» мітохондрій.

Як правило, здорові клітини самі розкладають власні мітохондрії, які прийшли в непридатність. Однак, як показали експерименти на зоровому нерві щурів, нейрони практично не руйнують нефункціональні мітохондрії самотійно. Вони передають свої органели довколишніх клітинам нейроглії - астроцитам, а вже ті розкладають мітохондрії за допомогою ферментів.

Дослідники з Гарвардської медичної школи і Столичного медичного університету в Пекіні показали, що зворотний процес - передача мітохондрій від астроцитів нейронам - теж має місце. Вони застосували кілька методів мікроскопії до зрізів мозку, отриманим щурів після ішемічної атаки. Вчені виявили, що в цьому випадку астроцити не тільки поглинають і розкладають неробочі мітохондрії від нервових клітин, а й виділяють назовні здорові мітохондрії. Ці органели захоплюються нейронами, розташованими поблизу. У нейронах, які отримали додаткові мітохондрії, активніше йдуть процеси, які захищають клітини від загибелі.

Додаткові дослідження показали: для того, щоб астроцити активно «ділилися» мітохондріями з нейронами, необхідна присутність двох молекул - аденозиндифосфата (АДФ) і ферменту CD38. АДФ міститься у всіх клітинах, адже він виходить при використанні одного з найважливіших для організму джерел енергії - аденозинтрифосфату (АТФ). Білок CD38 знаходять на поверхні безлічі клітин імунної системи. Він служить маркером активності клітин і необхідний для коректної передачі міжклітинних сигналів. Крім того, є відомості, що мутації в гені CD38 часто зустрічаються у хворих на розлади аутистичного спектру. [11]

Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити. Цитокіни збільшують синтез колониестимулюючих факторів астроцитами, що, в свою чергу, активує мітоз клітин мікроглії і видозмінює їх поверхню для антигенної експресії, посилюючи антитіло-залежну клітинно-опосередковану реакцію. Астроцити різко збільшують продукцію острофазних білків, які діють як інгібітори різних протеїнів і факторів росту. До острофазних білків відносяться С-реактивний білок, фактори комплементу, а 2-макроглобулін т.д.

Активована цитокінами астроглія підсилює синтез поряд з острофазних білками і інших регуляторних молекул: NO, ендотеліального релаксуючого фактора і, таким чином, впливає на процеси оксидативного стресу. Астроцити, самі по собі не здатні до прогресивних альтерації, тільки в регресивних змін, таких як атрофія, пікноз, плазматодендроз. На ранніх стадіях, що передують утворенню ішемічної травми, астроцити набухають і округлюються, пізніше з'являються ліпідні гранули в тілі, клітинна поверхня стає неоднорідною. Починається аутодеструкція клітинних відростків, клітини набувають амебоїдного фенотипу. Після утворення некротизованих ділянок деякі вчені відзначають появу осміофільних конгломератів в цитоплазмі астроцитів, реакція характерна для мікроглії. Регресивні реакції обумовлені характерними наслідками: конденсація хроматину, пікноз, рексіс, фрагментація гліальних відростків. [12]

Олігодендроцити. Основний білок мієліну (ОБМ) виконує трофічну функцію, тому підвищений вміст антитіл до ОБМ тих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу свідчить про недостатнє трофічне забезпечення нейронів. Ступінь тяжкості ішемічного інсульту корелював з рівнем антитіл до ОБМ: чим вище рівень антитіл, тим більше виражений неврологічний дефіцит і гірше прогност. Підвищені показники антитіл до ОБМ свідчать про аутоімунний процес в білій речовині головного мозку і відображають деструкцію тканини мозку.

Кількість олигодендроцитів достовірно зменшується в неоокортексі інсультної півкулі в порівнянні з відповідним показником контралатеральної півкулі. Кількість олигодендроцитів в сенсо-моторному неоокортексі інсультної півкулі достовірно збільшується в порівнянні з показником контралатеральної півкулі. [13]

На частку інсульту з поразкою субкортикальної білої речовини (ІБВГМ) припадає до 30% всіх варіантів інсульту. Механізми пошкодження та відновлення олигодендроцитів і аксонів грають центральну роль у розвитку ураження і відновлення при цих варіантах інсульту, і для всебічного вивчення цих механізмів необхідна спеціалізована експериментальна модель, що

відрізняється від загальноприйнятих моделей інсульту з ураженням сірої речовини при оклюзії великої артерії. Недостатнє відновлення після інсульту у хворих похилого віку вказує на наявність можливого вікового впливу на процеси пошкодження і відновлення, але такий вплив при ІБВГМ які раніше не вивчали.

Розвиток ІБВГМ індукували за допомогою вогнищевих мікроін'єкцій вазоконстриктора N5- (1-іміноетіл) -L-орнітина в субкортикальну білу речовину вентральніше зони моторної кори верхніх кінцівок молодим (2 місяці) мишам, тваринам середнього (15 місяців) віку і старим (24 місяці) мишам.

Індукція ІБВГМ приводила до локальної загибелі олигодендроцитів з більшим числом апоптичних клітин і більшому окислювальному пошкодженню в головному мозку у старих мишей, ніж у мишей молодого віку. Підвищення експресії хемотаксичного протеїну-1 і фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) в нейронах моторної кори корелювало з більшим об'ємом активації мікроглії в головному мозку старих мишей через 7 днів після ІБВГМ. Через 2 місяці у старих мишей спостерігали більш виражену атрофію білої речовини головного мозку і значну втрату кортикостріальних зв'язків в порівнянні з молодими мишами. При проведенні поведінкового тестування виявили погіршення моторного дефіциту передніх кінцівок після інсульту, що корелює з віком і погіршенням функціонального відновлення у старих тварин у віддаленому періоді. [14]

Вік має великий вплив на результат після ІБВГМ, що обумовлено пролонгованою загибеллю клітин і вираженим окислювальним пошкодженням, посиленням запалення, більш вираженою вторинної атрофією білої речовини і несприятливим поведінковим ефектом, які спостерігали у старих тварин в порівнянні з молодими тваринами.

Демієлінізуюча поразка зазвичай носить сегментарний або мозаїчний характер, одночасно або послідовно залучаючи до процесу кілька областей. Нерідко розвивається ремієлінізація, що супроводжується відновленням, регенерацією мієлінової оболонки і повним дозволом неврологічного дефіциту. Необхідно, однак, відзначити, що при втраті значної частки мієліну відбувається аксональна дегенерація, а слідом за цим - дегенерація тіла нейрона; і те й інше може бути незворотнім. [15]

Один з характерних проявів структурних змін в нервовій тканині в умовах гіпоксії-сателітоз, значення даного процесу на сьогоднішній день до кінця не визначено. Виявляється він в збільшенні кількості олигогліальних клітин біля нейронів. У перінейрональних сателітах в умовах гострої недостатності мозкового кровообігу проявляється висока структурна і

функціональна активність, на що вказує збільшення кількості рибонуклеотидів в ядрі, полісом і наявність розвиненого шорсткого ендо-плазматичного ретикулуму в цитоплазмі клітини, зазвичай свідчить про їх активної участі в елімінації продуктів розпаду. У зоні гіперперфузії і крововиливу спостерігається розвиток і активна проліферація гліальних клітин (в основному апоптоз резистентних астроцитів), міграція макрофагів у вогнище некрозу, з концентрацією великої кількості клітин в периваскулярній зоні. Загалом, мітотичний поділ гліальних клітин відбувається рідко, тому збільшення числа гліальних клітин в патологічній зоні відбувається за рахунок міграції, а не тільки поділу. До поділу здатні 25% малодиференційованих гліоцитів, 6% астроцитів, 3% олігодендроцитів, 1% мікрогліоцитів. [16]

Епендимоти. Наслідком геморагічного інсульту завжди виступає крововилив, кров потрапляє в ліквор, що тягне за собою ряд негативних проявів для епендими ЦНС. За результатами морфологічних досліджень, було доведено, що при введенні крові в бічні шлуночки вже починаючи з 2-го дня виникають значні зміни в епендими і судинних сплетеннях у вигляді відсутності війок, локальної десквамації некротизованих епендимотів, появи гемолізованих еритроцитів на поверхні шлуночків, набряку субепендимальної речовини, поодинокі мітози клітин судинного сплетення. Ступінь вираженості піднімається до сьомого дня, а також посилюється явище гемолізу еритроцитів. В лікворі підвищується кількість моноцитів і макрофагів, а також з'являються гранули гемосидерину. В цей же період на поверхні ворсин судинних сплетінь і між ними виявляються агрегати з тромбоцитів і еритроцитів, посилюється субепендимальний набряк, а також лімфоцитарна периваскулярна інфільтрація в субепендимальному просторі. На 21-ту добу набряк субепендимальної речовини стає менше, але повнокрів'я судинних сплетінь зберігалося. Вплив продуктів розпаду формених елементів крові на стінки шлуночків в умовах підвищеного інтравентрикулярного тиску збільшують проникність епендими і призводить до проникнення церебро-спінальної рідини в тканину мозку, що обумовлює розвиток гідроцефалічного набряку, і, як наслідок, зміщення структур мозку. Вченими було помічено, що епендимні клітини бічних шлуночків при нормальних умовах перебувають в спокої і не беруть участі в нейрогенезі дорослого організму, але забезпечують зростання нейробластів і астроцитів у відповідь на інсульт. [18]

Висновки і перспективи подальших досліджень. Нейрони і глія - комплекс, структурно функціонально і метаболічно пов'язаний, тому патологічні порушення в нейронах викликають гліальну реакцію і навпаки. Реакцію гліоцитів описують загальним терміном - гліоз.

Дослідження нервової тканини при гострому інсульті демонструє розвиток різних змін в різних гліальних клітинах. Ці ядерні зміни можуть набувати дистрофічний характер і супроводжуватися зростанням осміофільії структур ядра і цитоплазми.

Сучасні дослідження і відкриття нейробіологів вкрай цікаві з точки зору фундаментальної науки. Вони показують раніше невідому форму комунікації нейроглії і нейронів. Крім того, нові дані можуть отримати і практичне застосування. Наприклад, якщо вдасться активувати перенесення здорових мітохондрій в нейрони уражених інсультом областей мозку, ступінь пошкодження нервових клітин можна буде звести до мінімуму.

Література:

1. Fink J.N., Selim M.N., Kumar S. et al. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion // Arch Neurol. - 2005. - Vol. 62. - No. 7. – P. 1081 - 1085.
2. Jaillard A., Cornu C., Durieux A., Moulin T., Boutitie F., Less K.R., Hommel M. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E Study // Stroke. - 1999. - Vol. 30, №. 7. - P. 1326 – 1332.
3. Lindenberg R. Tissue reactions in the gray matter of the central nervous system. In: Haymaker W., Adams R.D. (eds) // Histology and histopathology of the nervous system. - 1982.- Vol. 1, No. 3. - P. 973 – 1275.
4. Gehrmann J., Matsumoto Y., Kreutzberg G.W. "Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain // Brain Research Reviews.- 1995.-Vol. 3, No. 20. -P. 269-287. 57.del Rio-Hortega P., Penfield W. Cerebral Cicatrix: the Reaction of Neuroglia and Microglia to Brain Wounds. // Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. - 1892. - No. 41.-P.278-303.
5. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., Свинов М.М. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных // Журн. высш. нерв. деят.-2002.-Т. 52, No. 6. -С. 756—768.
6. Dissing-Olesen L., Ladeby L., Nielsen H.H., Toft-Hansen H., Dalmau I., Finsen B. Axonal lesion-induced microglial proliferation and microglial cluster formation in the mouse. // Neuroscience. - 2007.-Vol. 1, No. 149.-P. 112-122.
7. Ferrer I., Bernet E., Soriano E., Del Rio T., Fonseca M. Naturally occurring cell death in the cerebral cortex of the rat and removal of dead cells by transitory phagocytes. // Neuroscience. - 1990.-Vol. 2, No. 39.- P. 451-458. 61.Ritter M.R, Banin E., Moreno S.K., Aguilar E., Dorrel M.I., Friedlander M. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. // Journal of Clinical Investigation.- 2006. -Vol. 12, No. 116. - P. 3266- 3276.
8. Nagy J.I., Ochalski P.A., Li J., Hertzberg E.L. Evidence for the co-localization of another connexin with connexin-43 at astrocytic gap junctions in rat brain // Neuroscience.-2008.-Vol. 14, No. 78. -P. 533-548.
9. Li N., Kong X., Ye R., Yang Q., Han J., Xiong L. Age-related differences in experimental stroke: possible involvement of mitochondrial dysfunction and oxidative damage. Rejuvenation Res. 2011;14:261–273.
10. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Карпенко С.В., Мишина В.А. Способ моделирования геморрагического инсульта // Авт. свид. No 176751181А от 03.11.1990 г.

11. Popa-Wagner A., Badan I., Walker L., Groppa S., Patrana N., Kessler C. Accelerated infarct development, cytogenesis and apoptosis following transient cerebral ischemia in aged rats. *Acta Neuropathol.* 2007;113:277–293.
12. Hinman J.D., Rasband M.N., Carmichael S.T. Remodeling of the axon initial segment after focal cortical and white matter stroke. *Stroke.* 2013;44:182–189.
13. Макаренко А.Н. Изучение нейроно- и глиоглиальных преобразований в клеточных системах головного мозга в норме и при моделировании цереброваскулярной патологии / А.Н. Макаренко, В.Н. Бибилова, Н.Н. Терещенко, С.И. Савосько // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2014. - Т.14, Вип. 1. - С. 100-106.
14. Li J, Hertzberg E.L., Nagy J.I. Connexin32 in oligodendrocytes and association with myelinated fibers in mouse and rat brain. // *Comp Neurol* -1997.-Vol. 14, No. 379.- P.571 -591.
15. Sim F.J., Zhao C., Penderis J., Franklin R.J. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci.* 2002;22:2451–2459.
16. Tekköt S.B., Goldberg M.P. Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci.* 2001;21:4237–4248.
17. Selmaj K.W., Raine C.S. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol.* 1988;23:339–346.
18. Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M., Woolsey T.A. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis.* 2001;8:910–922.

References:

1. Fink, J.N., Selim, M.N., Kumar, S., et al. (2005). Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol*, 62(7), 1081-1085 [in English].
2. Jaillard, A., Cornu, C., Durieux, A., Moulin, T., Boutitie, F., Less, K.R., Hommel, M. (1999). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E Study. *Stroke*, 30(7), 1326-1332 [in English].
3. Lindenberg, R. (1982). Tissue reactions in the gray matter of the central nervous system. W. Haymaker, R.D. Adams (Eds.). *Histology and histopathology of the nervous system*, 1(3), 973-1275 [in English].
4. Gehrmann, J., Matsumoto, Y., Kreutzberg, G.W. (1995). Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Research Reviews*, 3(20), 269-287 [in English].
- del Rio-Hortega, P., Penfield, W. (1892). Cerebral Cicatrix: the Reaction of Neuroglia and Microglia to Brain Wounds. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 41, 278-303 [in English].
5. Makarenko, A.N., Kositsyn, N.S., Pasikova, N.B., Svinov, M.M. (2002). Metod modelirovaniya lokalnogo krovoizliyaniya v razlichnykh strukturakh golovnogogo mozga u eksperimentalnykh zhivotnykh [A method for modeling local hemorrhage in various brain structures in experimental animals]. *Zhurn. vyssh. nerv. deyat. – I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 52(6), 756-768 [in Russian].
6. Dissing-Olesen, L., Ladeby, L., Nielsen, H.H., Toft-Hansen, H., Dalmau, I., Finsen, B. (2007). Axonal lesion-induced microglial proliferation and microglial cluster formation in the mouse. *Neuroscience*, 1(149), 112-122 [in English].
7. Ferrer, I., Bernet, E., Soriano, E., Del Rio, T., Fonseca, M. (1990). Naturally occurring cell death in the cerebral cortex of the rat and removal of dead cells by transitory phagocytes. *Neuroscience*, 2(39), 451-458 [in English].
- Ritter, M.R., Banin, E., Moreno, S.K., Aguilar, E., Dorrel, M.I., Friedlander, M. (2006). Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 12(116), 3266-3276 [in English].

8. Nagy, J.I., Ochalski, P.A., Li, J., Hertzberg, E.L. (2008). Evidence for the co-localization of another connexin with connexin-43 at astrocytic gap junctions in rat brain. *Neuroscience*, 14(78), 533-548 [in English].
9. Li, N., Kong, X., Ye, R., Yang, Q., Han, J., Xiong, L. (2011). Age-related differences in experimental stroke: possible involvement of mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Rejuvenation Res*, 14, 261-273 [in English].
10. Makarenko, A.N., Kositsyn, N.S., Karpenko, S.V., Mishina, V.A. (1990). *Sposob modelirovaniya gemorragicheskogo insulta. Avt. sved. No 176751181A ot 03.11.1990 g. [A method for modeling hemorrhagic stroke. Auth. Certificate No. 176751181A dated November 3, 1990].* [in Russian].
11. Popa-Wagner, A., Badan, I., Walker, L., Groppa, S., Patrana, N., Kessler, C. (2007). Accelerated infarct development, cytogenesis and apoptosis following transient cerebral ischemia in aged rats. *Acta Neuropathol*, 113, 277-293 [in English].
12. Hinman, J.D., Rasband, M.N., Carmichael, S.T. (2013). Remodeling of the axon initial segment after focal cortical and white matter stroke. *Stroke*, 44, 182-189 [in English].
13. Makarenko, A.N., Bibikova, V.N., Tereshchenko, N.N., Savosko, S.I. (2014). *Izuchenie neyrono- i gliogial'nykh preobrazovaniy v kletochnykh sistemakh golovnog mozga v norme i pri modelirovanii tserebrovaskulyarnoy patologii [The study of neuron and gliogial transformations in the cellular systems of the brain is normal and in modeling cerebrovascular pathology]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 14(1), 100-106 [in Russian].
14. Li, J., Hertzberg, E.L., Nagy, J.I. (1997). Connexin32 in oligodendrocytes and association with myelinated fibers in mouse and rat brain. *Comp Neurol*, 14(379), 571-591 [in English].
15. Sim, F.J., Zhao, C., Penderis, J., Franklin, R.J. (2002). The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci*, 22, 2451-2459 [in English].
16. Tekkök, S.B., Goldberg, M.P. (2001). Ampa/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci*, 21, 4237-4248 [in English].
17. Selmaj, K.W., Raine, C.S. (1988). Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol*, 23, 339-346 [in English].
18. Carmichael, S.T., Wei, L., Rovainen, C.M., Woolsey, T.A. (2001). New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis*, 8, 910-922 [in English].