Журнал клінічних та експериментальних
JC&EMR
медичних досліджень

УДК 616.831-005.4.001.57:611.813.1:577.112:612.017.1

Abstract

L. M. Yaremenko,
S. E. Shepelev,
L. P. Bidna,
A. N. Grabovoi,
Bogomolets National Medical University, 34, Peremohy prospect, Kyiv, Ukraine, 03057;
Research Department of Cytopathology and Anatomical Pathology Ukrainian, National Cancer Institute, Lomonosova str., 33/43, Kyiv, Ukraine, 03022

EXPRESSION OF TAU-PROTEIN IN THE SENSORIMOTOR CORTEX OF THE CEREBRAL HEMISPHERES IN THE MODELING OF TRANSIENT ISCHEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF PREVIOUS SENSITIZATION BY THE BRAIN ANTIGEN AND IMMUNOCORRECTION OF THE CHANGES

Introduction. Ischemic brain damage may was caused by a violation of synaptic transmission after primary thromboembolism. One of the proteins, synaptic pulse transfer and axonal transport is tau-protein. The scientific literature has extensively studied the detection of tau protein in Alzheimer's disease, and is practically was not described in cases of ischemic brain damage in conditions influencing the body of immunomodulator of the new generation. Therefore, **the purpose** of the work was to study the peculiarity of the expression of tau protein in the sensomotor cortex in the modeling of transient ischemia against the background of the prior sensitization of the brain antigen and immunocorrection of their effects.

Materials and Methods. Studies performed were on 135 male Wistar rats. Histological, immunohistochemical, densiometric and statistical methods of investigation were used. Immunohistochemical reaction performed was according to the manufacturer's protocol with a polyclonal rabbit antibody against tau protein 1: 200 (Thermo, USA). EnVisionTM FLEX Detection System (Dako, Denmark) used was to visualize reaction products. Sections contrasted with Gyll Hematoxylin.

Discussion. It has been established that sensitization with the brain antigen leads to diffuse degenerative changes in the cerebral cortex accompanied by an increase in the expression of the tau protein. Previous sensitization by the brain antigen leads to an increase in the severity of brain damage and the potentiation of the expression of the tau protein in acute circulatory disturbance. The use of immunophan provides a reduction in the expression of tau protein in the sensorimotor cortex caused by both sensitization of the brain antigen and its combination with transient disturbance of cerebral blood flow.

Keywords: brain, sensitization by brain antigen, brain ischemia, tau-protein, imunophan.

Corresponding author: *l.yaremenko03@gmail.com*

© Sumy State University, 2018
© Сумський державний університет, 2018

Резюме

Л. М. Яременко,
С. Є. Шепелєв,
Л. П. Бідна,
О. М. Грабовий,
Національній медичний університет імені О. О. Богомольця, проспект Перемоги 34, м. Київ, 03057;
Національний інститут раку, відділ патологічної анатомії, вул. Ломоносова 33/34, м. Київ, 03022

ЕКСПРЕСІЯ TAU-ПРОТЕЇНУ В СЕНСОМОТОРНІЙ КОРІ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЇ НА ФОНІ ПОПЕРЕДНЬОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ МОЗКОВИМ АНТИГЕНОМ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ВИНИКЛИХ ЗМІН

З метою вивчення особливості експресії tau-протеїну в сенсомоторній корі головного мозку при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсибілізації мозковим антигеном та імунокорекції їх наслідків, був проведений експеримент на 185 білих статевозрілих щурах-самцях масою 260–290 г. Були застосовані гістологічні, імуногістохімічний, денсіометричний та статистичний методи дослідження.

Встановлено, що сенсибілізація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, які супроводжуються підвищенням експресії tau-білку. Попередня сенсибілізація мозковим антигеном призводить до посилення виразності ураження мозку та потенціювання експресії tau-білку при гострому порушенні кровообігу. Застосування імунофану забезпечує зменшення виразності експресії tau-білку в нейропілі та цитоплазмі нейроцитів 5 шару сенсомоторної кори викликаних як сенсибілізацією мозковим антигеном, так і при її комбінації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Ключові слова: головний мозок, сенсибілізація мозковим антигеном, ішемія мозку, tau-протеїн, імунофан.

Резюме

Л. М. Яременко,
С. Е. Шепелев,
Л. П. Бидна,
А. Н. Грабовой,
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, проспект Победы 34, г. Киев, 03057;
Национальный институт рака, отдел патологической анатомии, ул. Ломоносова 33/34, г. Киев, 03022

ЭКСПРЕССИЯ TAU-ПРОТЕИНА В СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МОЗГОВЫМ АНТИГЕНОМ И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ВОЗНИКШИХ ИЗМЕНЕНИЙ

С целью изучения особенности экспрессии tau-протеина в сенсомоторной коре головного мозга при моделировании транзиторной ишемии на фоне предшествующей сенсибилизации мозговым антигеном и иммунокоррекции их последствий, был проведен эксперимент на 185 белых половозрелых крысах-самцах массой 260–290 г. Были применены гистологические, иммуногистохимический, денсиометричний и статистический методы исследования.

Установлено, что сенсибилизация мозговым антигеном приводит к диффузным дегенеративным изменениям в коре головного мозга, сопровождающимся повышением экспрессии tau-белка. Предыдущая сенсибилизация мозговым антигеном приводит к усилению выраженности поражения мозга и потенцирование экспрессии tau-белка при остром нарушении кровообращения. Применение иммунофана обеспечивает уменьшение выраженности экспрессии tau-белка в нейропиле и цитоплазме нейроцитов 5 слоя сенсомоторной коры, вызванной как сенсибилизацией мозговым антигеном, так и при ее сочетании с преходящим нарушением мозгового кровотока.

Ключевые слова: головной мозг, сенсибилизация мозговым антигеном, ишемия мозга, tau-белок, имунофан.

Автор, відповідальний за листування: *l.yaremenko03@gmail.com*

© Сумський державний університет, 2018

Вступ

Ішемічне ушкодження головного мозку виникає в результаті оклюзії певної артерії, а вторинне ураження мозку може буди викликане порушенням синаптичних зав'язків після первинної тромбоемболії [1]. Одним із білків, що відіграє роль в підтриманні синаптичної передачі імпульсу та аксонального транспорту є tau-білок [2], що асоціюється з мікротрубочками цитоскелету нейрону та, забезпечує зборку й модуляцію стабільності мікротрубочок за рахунок фосфорилювання [3, 4, 5].

При ушкодженні гематоенцефалічного бар'єру виникають аутоімунні процеси, які є додатковим фактором пошкодження мозку та перешкоджають відновлювальним процесам [1]. З цих позицій привертає до себе увагу синтетичне похідне тимопоетину імунофан (аргінил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргінин), який проявляє імуннорегулюючі та детоксикаційні властивості, блокує вільнорадикальні процеси перекисного окиснення ліпідів [6].

В науковій літературі широко висвітлено виявлення tau-білку при хворобі Альцгеймера, та практично не описаний при ішемічних ушкодженнях головного мозку [7]. В багаточисленних дослідженнях впливу імунотропних препаратів на організм при патологічних станах в основному використовувались клінічні та імунологічні методи дослідження. В науковій літературі практично відсутні роботи, в яких би вивчали експресію tau-білку в умовах дії на організм імуномодулятору нового покоління. Крім того, в умовах клініки вивчення тканин головного мозку є вкрай обмеженим для морфологічного та імуногістохімічного дослідження. Тому, метою роботи було вивчення особливості експресії tau-білку в сенсомоторній корі при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсибілізації мозковим антигеном та імунокорекції їх наслідків.

Матеріали і методи

Дослідження виконані на 185 статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар вагою 260–290 г, які утримувалися у віварії на стандартному раціоні по 5 тварини у клітці з вільним доступом до харчування та води та постійним світло-затемненим режимом згідно «Принципам ухода за лабораторными животными». Досліди проводились згідно з положеннями міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, викладених в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NIH publ. No. 93 23, revised 1985). У роботі використовували самців, для виключення впливу коливань рівня естрогенів на перебіг ішемічного ушкодження головного мозку [8]. Тварин було поділено на 6 груп. Щури групи К (умовно інтактні контроль; n = 10) не зазнавали жодних втручань. Тварини всіх інших груп за 12 діб до відтворення моделі ішемії були сенсибілізовані 20 % водно-сольовим екстрактом (антигеном) гомологічної тканини мозку (вміст білку 0,33-0,5 мг/мл за Лоурі), який був отриманий за загальноприйнятою методикою Щурам підшкірно вводили: у 1-й день – 0,5 мл; 2-й день – 1 мл; 3-й день – 1,5 мл екстракту. При цьому тварини групи Кс (контроль, сенсибілізовані; n = 35) не зазнавали жодних інших втручань. Тваринам групи ПОс (псевдооперовані, сенсибілізовані; n = 35) здійснювали оперативний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого рану зашивали. Щурам групи ПСАс (перев'язка сонної артерії, сенсибілізовані; n = 35) здійснювали аналогічний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого в зазначену артерію вводили 0,2 мл фізіологічного розчину та накладали лігатуру. Тваринам груп МЕАс (з мікроемболізацією басейну сонної артерії, сенсибілізовані; n = 35) та МЕАс + і (МЕАс + імунофан; n = 35) моделювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом введення у ліву загальну сонну артерію 0,2 мл розчину, базовий склад якого містив 20 мл відмитих ізольованих адипоцитів, 2,8 мл 10 % CaCl2, 10 г твіну та 0,9 % NaCl до загального об'єму 100 мл [9], після чого на артерію накладали лігатуру. При цьому щури МЕАс + і отримували підшкірно по 0,5 мкг імунофану (НВП «Бионокс», Росія) на 1 – 10, 21 – 23, 30 – 32 та 50 – 51 дні експерименту. Тваринам груп ПОс та ПСАс підшкірно водили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання були виконані з використанням тіопенталового наркозу (50 мг/кг) [10].

Головний мозок для досліджень отримували від тварин через 1, 3, 10, 30 та 90 діб після оперативного втручання, тобто, відповідно, через 13, 15, 22, 42 та 102 доби після сенсибілізації мозковим антигеном, після надмірного введення тваринам тіопенталу натрію (200 мг/кг) [10] На протязі до 1 хв. проводили розтин черепа, виймали мозок, який фронтально розрізали на три частини, і середню зі сенсомоторною ділянкою кори занурювали у 10 % забуферений формалін (pH 7,4, 40С) на 24 години. Матеріал ущільню-

© Сумський державний університет, 2018

вали в парафін і виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювалися азур II-еозином.

Імуногістохімічну (ІГХ) реакцію проводили у відповідності з протоколом виробника з поліклональним кролячим антитілом проти tau-білку 1:200 (Thermo, USA, Lot: SF2406015, отримано 04.2015, придатний 12.2016). Для візуалізації продуктів реакції використовувалася система детекції EnVisionTM FLEX, (Dako, Denmark). Зрізи контрастували гематоксиліном Gill. У якості позитивного контрою використані зразки мозку щурів з визначеною позитивною реактивністю, а негативного контролю проводили без застосування первинних антитіл.

Гістологічні препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX51, цифрової камери Olympus C3040ZOOM, комп'ютера із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. за стандартизованих умов. На мікрофото зрізів мозку кожної тварини (збільшення мікроскопа x400, 1280x960 пікселів RGB) в 7 ділянках сенсомоторної кори в нейропілі денсіометрично визначали інтенсивність експресії tau-білку за допомогою системи аналізу зображення ImageJ 1,46: (Wayne Rasband (NIH), USA). Для цього трансформували зображення у 8-бітні та вимірювали оптичну щільність симетричних ділянок гангліонарного шару кори великих півкуль (лівої та правої). Отримані цифрові дані обробляли стандартними статистичними методами з розрахунком середнього арифметичного (M), стандартного відхилення, помилки середнього, довірчих інтервалів (ДІ). Для оцінки вірогідності відмінностей середніх значень експресії tau-білку між групами, а також між ураженою та контралатеральною півкулями мозку використовували t-критерій Стьюдента. Статистично значимим вважали похибку середнього та відмінності між середніми значеннями при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. У щурів контрольної групи сенсомоторна кора мала звичайну цитоархітектоніку. Зрідка в ній можна було виявити нейрони з гіперхромною цитоплазмою, нерівними контурами та пікноморфним ядром [11]. Експресія tau-білку визначалася візуально у нейропілі як нерівномірно розповсюджена, дуже дрібна слабо забарвлена зернистість та не спостерігалася в нейроцитах та тілах клітин глії. Лише, в дегенеруючих нейронах, що виявлялися спорадично, можна було бачити у цитоплазмі скупчення дрібних маркованих гранул.

У тварин Кс через 12, 15, і 22 дні після початку сенсибілізації в корі великих півкуль виявлявся помірний периваскулярний набряк. Виявлялися поодинокі, а іноді й групи, дегенеруючих гіперхромних та, зрідка, некротично змінених нейронів. Типовим для цієї дослідної групи було розповсюджені в корі мозку явища дрібногубчастої дегенерації з дуже дрібними (пиловидними) порожнинами, яка місцями переходила у більш виразну. З часом ці явища ставали менш виразними і через 42 доби після сенсибілізації вже не виявлялися. Разом з тим, зростала кількість гліоцитів у корі мозку, які наприкінці досліду (102 доби після сенсибілізації) могли утворювати невеличкі скупчення [12].

Експресія tau-білку виявлялася достовірно підвищеною в нейропілі вже через 12 діб після початку сенсибілізації, й у подальшому поступово зростала до 42 доби (**Рис.1.**). Це іноді приводило до контрастування апікальних дендритів нейронів, які виглядали світлими смужками на фоні дифузного розташування дрібних гранул у нейропілі. Іноді навколо апікадьних дендритів спостерігалося збільшення кількості таких гранул. Також більш висока присутність tau-білку виявлялася у стінці порожнин у нейропіля, які виникали при губчастій дегенерації і, інколи, навколо кровоносних судин. В дегенеруючих нейроцитах та, іноді, в тих що не мали таких ознак спостерігалася незначна експресія tau-білку. Через 12, 15 і 22 доби після початку досліду даний протеїн виявлявся в цитоплазмі частини гліоцитів. Статистично вірогідних відмінностей рівня експресії tau-білку в правій та лівій півкулях у тварин цієї групи виявлено не було ($p > 0,05$).

У щурів з ПОс характер змін як морфологічних так й імуногістохімічних показників достовірно не відрізнялася від характерних для вище описаної групи Кс ($p < 0,05$). У експериментальних тварин з ПСАс у сенсомоторній корі з боку ураження, у порівнянні з Кс, незважаючи на відсутність помітного посилення нейродегенеративних процесів, відмічалося незначне, але вже статистично достовірне зростання у порівнянні з Кс експресії tau-білку в нейропілі (**Рис.1**.). При чому виявлялися ділянки в яких вона була більш високою, ніж у цілому в корі. Частіше ніж при ПОс у цих тварин виявлявся tau-білок у цитоплазмі нейроцитів.

© Сумський державний університет, 2018

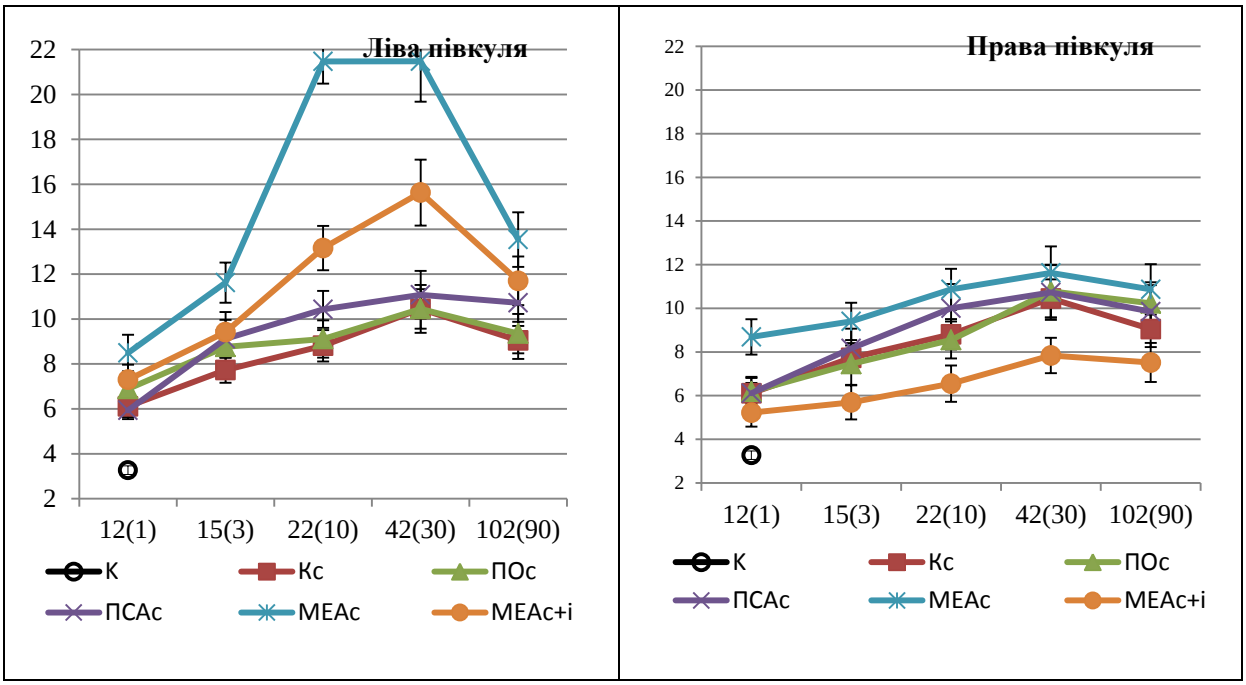

Рисунок 1 – Динаміка зміни експресії tau-білку (денсіометричне визначення, у.о.) в сенсомоторній корі великих півкуль, при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсибілізації мозковим антигеном та імунокорекції. К – інтактний контроль; Кс – контроль, сенсибілізовані; ПОс – псевдооперовані, сенсибілізовані; ПСАс – перев'язування лівої загальної сонної артерії, сенсибілізовані; МЕАс – мікроемболія адипоцитами судин у басейні лівої загальної сонної артерії, сенсибілізовані; МЕАс – тварини МЕАс + і, які отримували імунофан. По осі ординат – питома оптична щільність, умовні одиниці/мкм^2, по осі абсцис – час після введення мозкового антигену 12 (1) – 102 (90) (перша цифра) та оперативного втручання (друга цифра). Дані подані у вигляді М ± ДІ.

У групи тварин після відтворення мікроемболії на фоні сенсибілізації (МЕАс) в сенсомоторній корі спостерігалося виразне поступове зростання рівня експресії tau-білку в нейропілі з 12 (1) до 22 (10) доби після сенсибілізації (ішемічної атаки). Після чого він практично не змінювався до 42 (30) доби, а потім спадав, але навіть через 3 місяці залишався у чотири рази вищим за контрольні значення **(Рис.1.)** Вже через 1 і 3 доби після відтворення мікроемболії виявлялися численні нейрони, як правило дегенеруючі, з експресією tau-білку в цитоплазмі. Ці явища продовжували виявлятися і через 42 (30) і 102 (90) діб досліду переважно в нейроцитах без ознак дегенерації. Доволі часто в цей ж період tau-білок виявлявся в гліоцитах. Особливо виразним це явище виявилося в стінці псевдокісти, яка утворилася через 10 днів після мікроемболії у одного щура. У контрлатеральній (правій) півкулі при МЕАс спостерігалося достовірне зростання в нейропілі експресії tau-білку в динаміці протягом всього експерименту ($p < 0,05$).

Дія імунофану при МЕАс призвела до суттєвого зменшення зростання експресії tau-білку в нейропілі сенсомоторної кори. (**Рис.1**.). Причому динаміка її була уповільненою, а максимум накопичення цього протеїну сягав лише на 42 (30) добу досліду. При цьому також відмічалось менше дегенеруючих нейронів з експресією tau-білку в гострий період після ішемічної атаки, а також менше його накопичення у цитоплазмі нейроцитів у відновлювальний період. Це супроводжувалося меншим накопиченням tau-білку в гліоцитах. Навіть в осередку некрозу, який спостерігався через 12 (1) добу досліду в однієї тварини, виявлялися лише поодинокі мічені клітини глії. У контрлатеральній (правій) півкулі при МЕАс імунофан також призводив до зменшення експресії tau-білку, яка була достовірно меншою не тільки у порівнянні з МЕАс, а й ПОс ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені спостереження показали, що сенсибілізація мозковим антигеном, призводячи до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, веде до значного поступового, на протязі понад місяць, підвищення в ній експресії tau-білку. Остання не знижується до контрольних значень навіть через 3 місяці спостережень На фоні сенсибілізації ішемічна атака призводить до посилення виразності ура-

© Сумський державний університет, 2018

ження мозку, у порівнянні з тим, коли попередньо вона не проводилася [13].

Накопичення tau-білку в нейропілі перш за все можна пов'язати з дестабілізацією мікротрубочок в аксонах [2], яку викликає імунне та/або ішемічне ураження. Поява експресії tau-білку в перікаріонах дегенеруючих нейронів в гостру фазу після ішемічної атаки також, можна вважати, пов'язано з деструкцією цитоскелету. Наявність ж цього протеїну в цитоплазмі нейроцитів у відновлювальний період перш за все може бути пов'язане з порушенням його транспорту аксонами [7]. Появу експресії tau-білку в цитоплазмі гліоцитів ми схильні розглядати як його фагоцитоз мікроглією, що підтверджується значною кількості таких клітин в осередках інфарктів і в стінці псевдокисти. Відповідно накопичення tau-білку може виступати як вторинний фактор ушкодження мозку, та як патогенетичний чинник розвитку нейродегенеративних розладів у хворих, що перенесли інсульт [14]. Одним з принципово важливих елементів цих процесів є порушення синаптичних функцій [4, 15].

Застосування імунофану за умов моделювання імунного та комбінованого імуносудинного ураження мозку виявило його протекторні властивості. Зменшення виразності зростання експресії tau-білку після ішемічної атаки з попередньою сенсибілізацією мозковим антигеном, так і без останньої [13], особливо у гострий період, під впливом імунофану може бути зумовлено як його детоксикаційною дією та блокуванням вільнорадикальних процесів перекисного окиснення [16, 6]. Крім того це можна пов'язати й зі зменшенням інтенсивності патогенетичних факторів імунної агресії [17].

Отже, tau-білок виступає як важливий посередник несприятливих наслідків імунного та/або ішемічного ураження мозку та, відповідно, може виступати терапевтичною мішенню при ішемічному інсульті [18] та дисциркуляторних порушеннях.

Висновки

1. Сенсибілізація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, які супроводжуються підвищенням експресії tau-білку.

2. Попередня сенсибілізація мозковим антигеном призводить до посилення виразності ураження мозку та потенціювання експресії tau-білку при гострому порушенні кровообігу.

3. Застосування імунофану забезпечує зменшення експресії tau-білку в сенсомоторній корі викликаних як сенсибілізацією мозковим антигеном, так і при її комбінації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у поглибленні уявлень про морфофункціональні зміни у мозку при порушеннях кровообігу та розробці критеріїв оцінки ступеню важкості ішемічного ураження.

References (список літератури)

1. Mishchenko TS, Darius VI, Baranova KV. [Interconnection of inflammatory and anti-inflammatory markers in patients with acute period of cerebral stroke]. *Ukr. Journal of Psychoneurology*. 2014;22(79):16-18.
2. Scholz T, Mandelkow E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons. *Cellular and molecular life sciences*. 2014;71(16):3139-3150.
3. Kadavath H, Jaremko M, Jaremko Ł, Biernat J, Mandelkow E, Zweckstetter M. Folding of the tau protein on microtubules. *Angewandte Chemie International Edition*. 2015;54(35), 10347-10351.
4. Ren X, Hu H, Lewis SE, Hunsberger H, Reed M, Simpkins JW. Human Tau Protects Ischemic Brain Injury. *Stroke.* 2016;47(Suppl 1):A128-A128.
5. Bielewicz J, Kurzepa J, Czekajska-Chehab E, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Does serum tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *Journal of Molecular Neuroscience*, 2011;43(3): 241-245.
6. Lebedev VV, Pokrovskii VI. *Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk*, 1999;4:56–61.
7. Fujii H, Takahashi T, Mukai T, Tanaka S, Hosomi N, Maruyama H, Sakai N, Matsumoto M: Modifications of tau protein after cerebral ischemia and reperfusion in rats are similar to those occurring in Alzheimer's disease hyperphosphorylation and cleavage of 4- and 3-repeat tau. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37: 2441–2457.

© Сумський державний університет, 2018

8. Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J. Cereb. Dlood. Flow. Metab*. 2000;20:631-652.
9. Grabovoy OM, Yaremenko LM. *Sposib modeliuvannia kombinovanoho sudinno-imunnoho poshkodzhennia mozku* [Method of modeling of combined vascular-immune brain damage]. Ukrainian patent, no 36843, 2008.
10. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. *Laboratornii zhivotnii. Razvedenie, soderzhanse I ispolzovaniia v eksperemente* [Laboratory animals. Breeding, content and use in the experiment]. Kiev: Vishcha school,, 1983. 383 p.
11. Grabovoy AN, Jaremenko LM. [The condition of brain hemisphere cortex at circulation problems modulation and at the correction of accompanying changes in immune system in rats]. *Naukoviy visnik of Bohomolets National medical university*. 2009;4(26):28–33.
12. Yaremenko LM, Garboviy OM. Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensomotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2016;2:6-9.
13. Yaremenko LM, Graboviy OM, Slichna GM, Chukhrai SN, Slichniy IV. [Expression of tau protein in the sensorimotor cortex of large hemispheres of the brain during modeling and transient ischemia under conditions of immunocorrection]. *Prikladni asperti morfolodiy: materialy naukovo-praktychnoi konferencii* [Applied Aspects of Morphology (Collection of Materials of the Scientific and Practical Conference, October 20 – 21]. Ternopil: TDMU, 2016, pp. 210-212 (In Ukrainian)
14. Wen Yi, Shaohua Ya, Liu R, James W. Simpkins Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Research*. 2004;1022:30–38.
15. Lopes S, Vaz-Silva J, Pinto V, Dalla Chr, Kokras N, Bedenk B, Mack N, Czisch M, Osborne F, Almeida X, Sousa N, Sotiropoulos I. Tau protein is essential for stress-induced brain pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Jun 28; 113(26): 3755–3763.
16. Karaulov AV. [Molecular-biological substantiation of the use of imunofan in clinical practice]. *The attending physician.* 2000;4:46-47.
17. Yaremenko LM, Grabovoy OM. [State of titers of autoantibodies to tissue antigens of the brain and circulating immune complexes in the modeling of disorders of blood supply to the brain of varying degrees of severity and its correction] *Immunology and Allergology*. 2009;2-3:55-59.
18. Mukaetova-Ladinska EB, Li M, Kalaria RN. Tau protein, ischemic injury and vascular dementia. *Future Neurology*. 2015;10(6):559-575.

(received 18.01.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 18.01.2018, опубліковано 01.04.2018)

© Сумський державний університет, 2018