

¹Розова К. В., ²Карасевич Н. В., ¹Ващенко Н. М., ²Карабань І. М.

¹Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (м. Київ),

²ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України (м. Київ)

Мітохондріально зумовлені зміни ультраструктури мієліну при нейродегенеративній патології (клініко-експериментальне дослідження)

Сьогодні відомо, що при хворобі Паркінсона (ХП) пригнічується поділ мітохондрій, тобто процес *fission*. Порушення функції мітохондрій призводить до накопичення окисленого дофаміну, що, в свою чергу, спричиняє накопичення α -синуклеїну та порушення функції лізосом. Останній же фактор негативно впливає на функцію мітохондрій, замикаючи таким способом метаболічне хибне коло. Незважаючи на те, що вже не викликає сумнівів, що ХП безпосередньо пов'язана з окислювальним стресом та формуванням мітохондріальної дисфункції (МД), її не вважають мітохондріальною патологією. При нейродегенеративних захворюваннях відбувається порушення проведення нервових імпульсів, що передбачає наявність пошкоджень не тільки нейронів, а й нервових волокон. Більше того, у сучасній фізіологічній науці, як у фундаментальному, так і прикладному її напрямках, велику увагу надають одній з актуальних проблем сучасної неврології — вивченню механізмів, що зумовлюють руйнування мієлінової оболонки нервових волокон, зокрема при ХП. Однак хворобу Паркінсона не відносять також і до демієлінуючих захворювань.

Тому метою дослідження було вивчення змін ультраструктури мієліну при експериментальному паркінсонізмі і хворобі Паркінсона та з'ясування деяких механізмів його ушкодження, пов'язаних з ультраструктурою мітохондрій.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на статевозрілих білих лабораторних щурах лінії Вістар. Однією з моделей експериментального паркінсонізму (ЕП), при якій спостерігається нейродегенерація, подібна за патогенетичними механізмами та симптомами до ХП, є ротенонова модель (Li C. et al., 2012; Vorontsov D. N. et al., 2013). ЕП моделювали за допомогою введення Ротенону — підшкірно, щоденно протягом двох тижнів в дозі 0,3 мг/100 г маси тіла тварини. Піддослідні з ХП мали встановлений діагноз зі стадією хвороби за Хен — Яром 3,0. Для вивчення в експериментальних дослідженнях використовували тканини довгастого мозку та стріатуму. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми для морфометричних підрахунків Image Tool (США) на 120—150 полях для кожного впливу. У піддослідних проводили клініко-електроміографічну оцінку моносинаптичного Н-рефлексу та М-відповіді.

Результати. Показано, що при ЕП в довгастому мозку 50—70 % (за площею) мієліну деструктуровано та/або гіпергідратовано. Водночас понад 40 %

мітохондрій структурно пошкоджено. У тканині стріатуму 40—50 % мієліну деструктуровано та/або гіпергідратовано, близько 30 % мітохондрій структурно пошкоджено.

У патогенезі гіпергідратації істотну роль відіграють вазомоторно-трофічні порушення, що відбуваються у тканині мозку. До трофічних порушень можна з повним правом віднести зміни споживання кисню тканинами, виникнення вторинної тканинної гіпоксії, що відбуваються значною мірою через структурні ушкодження мітохондрій. Тепер вважають, що при пошкодженні нервів експресується так звана антисмислова РНК (AS-RNA). Експериментально продемонстровано, що AS-RNA регулює відновлення мієлінової оболонки. Субстратами та джерелами енергії для біосинтезу AS-RNA є макроерги, зокрема АТФ. Тому значну роль у пошкодженні мієліну може відігравати мітохондріальна дисфункція у тканинах мозку, наявність якої показали ми й інші дослідники.

Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку ультраструктури мітохондрій та мієліну виявив міцний ступінь кореляції пошкоджень ультраструктури мієліну та мітохондрій і лише помірний ступінь кореляції загальної кількості мітохондрій та пошкоджень ультраструктури мієліну, що вказує на виняткову роль не стільки кількісних, але якісних характеристик мітохондріального апарату досліджуваних тканин.

З огляду на це, ми застосували різні шляхи корекції МД, один з яких базувався на антигіпоксичному та антиоксидантному впливі на тканини мозку (препарат Капікор), другий — на мультимодальному нейротрофічному та нейропротективному ефекті (препарат Церебралізін), третій шлях передбачав безпосередній вплив на мітохондрії через АТФ-залежні мітохондріальні калієві канали (селективний їх активатор Урідин). В першому випадку було виявлено, що площа структурно пошкодженого мієліну зменшилася до 20—25 % у структурах мозку, а кількість пошкоджених мітохондрій становила в середньому 20—23 %. У другому випадку площа зміненого мієліну у довгастому мозку становила 20—30 %, а пошкоджених мітохондрій — 20 %; в стріатумі ці величини були ще меншими (< 10 % за мієліном та 15 % за мітохондріями). Безпосередній вплив на мітохондрії за допомогою Урідину приводив до того, що структурно зміненого мієліну (як і мітохондрій) ані в довгастому мозку, ані в стріатумі при активації АТФ-залежних каналів K^+ практично не виявлялося. Отже, спостерігається паралелізм змін вираженості ультраструктурних пошкоджень

мієліну та мітохондрій. Особливо слід зазначити факт відновлення процесу *fission-fusion* мітохондрій в обох структурах мозку при ЕП при різних підходах до зменшення МД. Тому можна говорити про відновлення або поліпшення внутрішньо- і частково — міжклітинного обміну інформацією.

Експериментальні дослідження добре узгоджуються з даними, отриманими в клініці під час обстеження пацієнтів з ХП, які вказують на те, що потрібно брати до уваги не тільки дегенерацію нейронів, але й порушення провідних шляхів опосередкованих пошкодженням мієліну. Показано, що при елект-

роміографічному (ЕМГ) дослідженні відбувається зміна показників порога виникнення Н-рефлексу. Відбувається полегшення процесу центрального супраспінального контролю рухів, що проявляється суттєвим покращенням показників фонового та функціонального електрогенезу м'язів за даними ЕМГ-дослідження та біоелектричної активності головного мозку, що з найбільшою ймовірністю та з урахуванням вище наведених результатів експериментальних досліджень пов'язано з полегшенням провідної функції нервів, зумовленим поліпшенням структури і функції мієліну.