

АУТОЛОГІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОННИХ КЛІТИН ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ У СОБАК СИНДРОМУ ДЕМЕНЦІЇ ТА ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Кісіль Д.О., Доктор філософії, викладач

Сумський Національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Dima_kisill@meta.ua

Відомо, що у старих собак природно розвивається деменційний синдром, за біологічними, терапевтичними та клінічними характеристиками подібний до такого захворювання як хвороба Альцгеймера. Деменція — це клінічний синдром з характерними руйнівними властивостями, який зазвичай починається з амнезії, що в свою чергу може супроводжуватися склеретуванням превазкулярних судин головного мозку та в результаті прогресує до когнітивних та виражених поведінкових розладів тварини, на останніх стадіях патологічного розвитку також спостерігається дисфагія з нетримання сечі. Доведено, що як правило біологічною причиною розвитку деменції, пов'язаної з хворобою Альцгеймера, може бути досить значна втрата нейронів і їх кінцевих клітин мішеней які формують нейромедіаторні утворення – синапси. Ці процеси реєструються в медіальній скроневій частці, в якій найчасіше спостерігаються порушення передачі нейросигналу. Також відмічаються численні патології не включаючи класичні ознаки хвороби Альцгеймера, які утворюють позаклітинні амілоїдні білкові циліндри і внутрішньонейронних тауопатичних включень, які зустрічаються разом з іншими захворюваннями з нейродегенеративними властивостями.

Незважаючи на нещодавнє схвалення щодо першого препарату адуканумаб для модифікації хвороби при лікуванні хвороби Альцгеймера у тварин, з 2004 року не було жодного нового клінічно ефективного та широко доступного лікування деменції у тварин, тому терміново потрібні інноваційні терапевтичні підходи. Клітинна терапія спрямована на відновлення та регенерацію нейронів і синапсів шляхом інтеграції донорських клітин у функціональні ланцюги та паракринні механізми, також нещодавно шляхом застосування позаклітинних везикул, таких як клітинні екзосоми. Дослідження на гризунах забезпечили підтвердження концепції з використанням різних типів клітин і моделей, і єдине клінічне випробування фази прямого введення в мозок мезенхімальних стромальних клітин виявило.

Спостерігалось декілька проблем що мають обмежений клінічний розвиток. Технологіям індукованих плюрипотенційних стовбурових клітин як правило не вистачає контролю виробництва з точки зору геномної нестабільності та мінливості між клонами і низьких показників прогресування регенеративних властивостей у донорів. Мезенхімальні стромальні клітини не виживають у мозку ссавців довше кількох тижнів. У більш загальному плані прогресу заважає відсутність клінічно прогностичної та біологічно відповідної моделі на більш великих тваринах.

У відповідь було розроблено набір технологій для діагностики та лікування когнітивної дисфункції собак, яка природним чином демонструє багато тих самих клінічних ознак, що й деменція при хворобі Альцгеймера у людини. Відомо що поширеність когнітивних дисфункцій експоненціально відповідно зростає з віком тварини, і когнітивна дисфункція пов'язаний з атрофією ділянок мозку та бета-амілоїдною патологією, патологією гіперфосфорилування, розподіленою за типом подібного у людини і втрата нейронів середнього мозку, які іннервують гіпокамп. Також відомо, що когнітивність виникає спонтанно на різноманітному генетичному фоні, і собаки є універсально гомозиготними за геном ризику хвороби Альцгеймера. З цих причин зростає акцент дослідження когнітивних дисфункцій у тварин як одної із трансляційної моделі хвороби Альцгеймера у великих тварин, яка демонструє синдром, подібний до деменції головного мозку.

Дослідження було проведено на старих тваринах які мали діагноз когнітивної дисфункції собак. Лікування представляло безпосередньо пряму мікроін'єкцію аутологічних

нейропрекурсорів у двостороннє утворення гіпокампу за допомогою стереотаксису під контролем МРТ. Під час манупуляцій проводили клінічне оцінювання безпечності та ефективності за допомогою шкали валідації когнітивної дисфункції собак як на початку так і через 3 місяці після закінчення маніпуляцій. Мозок двох тварин було гістологічно досліджено після їх природної смерті для визначення патології Альцгеймера, та наявністю незрілих, руйнованих нейронів і їх синапсів.

У трьох із п'яти тварин була покращена первинна клінічна кінцевий показник валідації, дві реєструвались на низькому діагностичному порозі. У одній із них спостерігалось повне відновлення синдрому. Після смерті синаптична щільність у гіпокампі реєструвалось відхилення на дев'ять пунктів порівняно з собаками, які не піддавались ін'єктуванню, а функціональна інтенсивність нових зрілих нейронів також реєструвалась в кілька разів вищою, за характерними ознаками включення в перекаріоні клітини тигроїду. Не було жодного впливу на розвиток патологічного процесу хвороби Альцгеймера. Моделювання досліджень на старих собаках залежний від фізіологічного стану гіпокампу, дефіцит пам'яті та синаптичне виснаження нейронів було усунено. Крім того, ця модель підтвердила виживання та міграцію донорських клітин по всьому гіпокампу, та фізіологічно правильну інтеграцію в пірамідного шару. З подальшим розвитком клітинна терапія спрямована на внутрішньогіпокампульне приживлення клітин може мати потенціал для лікування ретельно відібраних тварин з ознаками Альцгеймера на основі нейросинаптичного відновлення в гіпокампі.

Висновки дослідження свідчать про перші кроки до абсолютно нового терапевтичного підходу відповідно до патологічного процесу при хворобі Альцгеймера. На сьогоднішній день не було спроб відновити втрачені нейрони та синапси, які є біологічною основою симптомів деменції Альцгеймера. Відповідно відомо що відновлення нейронів і синаптиків у людей, а також когнітивного відновлення у собак свідчать про раціональність такого підходу та основу для подальших досліджень.

Однак потрібна обережність через зазначені обмеження в дослідженні на тваринах. Це було невелике, відкрите, неконтрольоване ветеринарне дослідження, і вторинні результати з використанням об'єктивних поведінкових вимірювань, незважаючи на конвергентність, не були зібрані за допомогою одним методом для всіх тварин. Крім того, ми виявили лише орієнтовні докази відновлення нейронів у тих тварин із собаками, які реєструвались у вигляді ділянок із більшої кількості нових нейронів і синапсів гіпокампу, оскільки остаточний маркер донорської клітини не був доступний. Це було вирішено шляхом моделювання терапевтичного процесу. Як і в дослідженні на собаках, було виявлено значне збільшення синаптичної щільності в ділянках головного мозку, нормалізацію порушеної пам'яті, залежної від гіпокампа, і, що важливо, високі рівні виживання донорських клітин, нейродиференціацію та прийняття правильної анатомії як клітин так і тканин головного мозку та інтеграцію ланцюга гіпокампа. Таким чином, позитивні клінічні та нейробіологічні результати досліджень на тваринах узгоджуються зі спостереженнями на моделі так званого ксенотрансплантату з використанням тих самих донорських клітин.

Список використаних джерел

6. Борисевич Б.В., Лісова В.В., Чумаков К.А. Патологічна морфологія тварин. Частина 1. Київ: Аграр Медіа Груп, 2020. 418 с.
7. Борисевич Б.В., Лісова В.В., Чумаков К.А. Патологічна морфологія тварин. Частина 2. Київ: Аграр Медіа Груп, 2020. 449 с.
8. Борисевич Б.В., Скрипка М.В., Лісова В.В. Довідник патолого-анатомічних термінів. Київ: ЦП "Компринт, 2015. 124 с.
9. Галатюк О. Є., Передера О. О., Лаврінченко І. В., Жерносик І. А. Інфекційні хвороби собак. Житомир: Полісся. 2018. 278 с.