не відбувалось, при моделюванні 2 ступеня залишався ризик поліорганної недостатності або сепсису.

**Список використаних джерел**

1. Казаков В.Н. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Казаков В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г. и др. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – Т.13, № 1–2. – 2004. – С. 3–10.
2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Руководство для врачей. – СПб, 2001. – 574 с.
3. Поликарпова А. В. Сравнительное изучение динамики уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожогах кожи различнойприроды/ А. В. Поликарпова, Е. Э.Перский// Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Біологія. – 2011. – № 971, вип. 14. – С. 27-32.
4. Я.Б. Раєнька. Експериментальна модель лужного опіку I та II-го ступеню стравоходу у статевонезрілих щурів/ Я.Б. Раєцька, Т.В. Іщук, О.М. Савчук Л.І. Остапченко. // Науковий вісник Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича. Біологія. – 2014. – Т.6. – С. 129-132.
5. Ward P.A. The acute in flammatoryresponse and its regulation /Ward P.A., Lentsch A.B. // Archives of Surgery. – 1999. – №134. – P. 666– 669.
6. Фисталь Э.Я., Козинец Г.П., Самойленко Г.Е., Носенко В.М., Фисталь Н.Н., Солошенко В.В. Комбустиология: Учебник. – Донецк, 2005. – 315 с.
7. Оглоблина В. М. Современные основы патогенеза острой церебральной ишемии / В. М. Оголоблина // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2005. – Том 6. – №2. – С. 81-87.
8. Belardelli, F. Role of interferons an do ther cytokines in there gulation of the immune response / F. Belardelli // APMIS. – 1995. – Vol. 103 (3). – P. 161-179.
9. Koller M. Liberationof interleukin 12 (IL12) after trauma and polytrauma/ Koller M., David A., Hahn M.P. etal. // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1998. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 453–456.
10. Wick M. Does liberation of interleukin 12 correlate with the clinical course of polytraumatized patients/ Wick M., Kollig E., Walz M. etal. // Chirurg. – 2000. – Vol. 71, №. 9. – P. 1126–1131.
11. Agay, D. Interleukin-6, TNF-alphaand interleukin-1 beta levels in blood and tissue in severely burned rats / D. Agay, M. Andriollo-Sanchez, R. Claeyssenetal./ Agay, D. // European CytokineNetwork. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 1-7.
12. Zhou, H. Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients / J. Zhou, J.J. Tu, Y. Huangetal. // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2012. – Vol. 28 (2). – P. 111-115.
13. Lyons, A. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection / A. Lyons, J.L. Kelly, M.L. Rodricketal. // Annual Surgery. – 1997. – Vol. 226 (4). – P. 450-458.
14. Napolitano, L.M. Nitric oxide inhibition normalizes splenocyte interleukin-10 synthesis in murine thermal injury / L.M. Napolitano, C. Campbell // Archive Surgery. – 1994. – Vol. 129 (12). – P. 1276-1282.
15.Pileri, D. Concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 in plasma of burn patients: their relationship to sepsis and outcome / D. Pileri, A. Accardo Palombo, L. D'Amelioetal. // Annual BurnsFireDisasters. – 2008. – Vol. 21 (4). – P. 182-185.
16.Messingham, K.A. Interleukin-4 treatment restores cellular immunity after ethanol exposure and burn injury / K.A. Messingham, S.A. Heinrich, E.M. Schillingetal. // Alcoholic Clinical Experimental Research. – 2002. – Vol. 26 (4). – P. 519-526.
17. Paunel-Görgülü, A. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis / A. Paunel-Görgülü, T. Kirichevska, T. Lögters et al. // Molecular Medicine. – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 325-335.

**Надійшла до редколегії 22.12.15**

**Я. Раецкая, канд. биол. наук**
**Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина**

## УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЩЕЛОЧНОГО ОЖОГА ПИЩЕВОДА 1 И 2 СТЕПЕНИ

***Доказано, что при моделировании щелочного ожога пищевода 1 и 2 степени у неполовозрелых крыс происходил воспалительный процесс, который угнетал функции иммунной системы организма на 7 и 15 сутки. Установлены изменения провоспалительных цитокинов (повышение содержания IL-1β, снижение IL-12) и противовоспалительных цитокинов (рост уровня IL-10, снижение IL-4) более существенные изменения наблюдали при моделировании щелочного ожога пищевода 2 степени. Показано, что при моделировании ожога пищевода 1 степени септических осложнений не происходило, при моделировании 2 степени оставался риск полиорганной недостаточности или сепсиса.***

***Ключевые слова: ожог пищевода, провоспалительные, противовоспалительные, интерлейкины.***

**Ya. Raetska, PhD**
**Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine**

## PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN RAT'S SERUM UNDER MODELING ALKALI BURNS OF THE ESOPHAGUS OF 1ST AND 2ND DEGREES

***It was investigate under modeling alkali burns of the esophagus of 1st and 2nd degrees in immature rats was occure inflammation that inhibited functions of the immune system at 7th and 15th day. Determined changes of proinflammatory cytokines (increased content of IL-1β, IL-12 decrease) and anti-inflammatory cytokines (growth level of IL-10, decreased IL-4) were the most significant at the modeling 2nd degrees esophageal alkali burns. It is shown that at modeling esophagus burns of 1st degree not take place septic complications and under modeling 2nd degrees the risk of multiple organ failure or sepsis were occure.***

***Keywords: burn of the esophagus, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, interleukins.***

**УДК 616-005.4 + 546.41**

**А. Майстренко, мол. наук. співроб., Н. Войтенко, д-р мед. наук**
**Інститут фізіології імені О.О. Богомольця, НАН України, Київ**

# ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЄВОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ УРАЖЕННІ НЕРВОВИХ ТКАНИН – НЕЙРОНІВ ГІППОКАМПА

***Цей огляд описує особливості роботи систем, що забезпечують гомеостаз кальцію під час ішемічного ураження нейронів гіпокампа. Під час ішемії надлишок внутрішньоклітинного $Ca^{2+}$, ексайтотоксична активність глутамату та супутнє утворення вільних радикалів являються одними з основних факторів, що сприяють ушкодженню та наступній загибелі нейронів в певних зонах гіпокампу. Розуміння механізмів здатних попередити ушкодження нейронів під час ішемії та запобігти розвитку ураження сьогодні являється ключовим для розробки стратегій нейропротективних пост- та прекондиціонувань.***

***Ключові слова: SERCA – $Ca^{2+}$-АТФаза ендопалзматичного ретикулуму, PMCA – $Ca^{2+}$АТФ-аза плазматичної мембрани, ішемічне ураження, гіпокамп.***

**Вступ.** Оскільки лікарські засоби та терапевтичні методики, що працюють на тваринах та допомагають попереджати розвиток ішемічного ураження у людини викликають побічні ефекти і часто є токсичними сьогодні значну увагу приділяють дослідженню механізмів перебігу ішемічного ураження мозку та пошуку і активації ендогенних нейропротективних стратегій.

Патогенез церебрального ішемічного ушкодження включає багаточисленні процеси, які мають загальний алгоритм як в нейронах гіпокампа, так і в нейронах

**© Майстренко А., Войтенко Н., 2015**

будь-якого іншого відділу мозку, проте можуть розвиватися з різною швидкістю. Насамперед, це зниження продукування енергії, пригнічення аеробного і активація анаеробного шляху утилізації глюкози, порушення активного транспорту іонів через мембрани з розкриттям агоніст-залежних $Ca^{2+}$-каналів в нейронах, через надмірне накопичення $Ca^{2+}$ в мітохондріях [1, 19] порушується їхня робота з наступним виходом $Ca^{2+}$ в цитоплазматичний простір не лише з мітохондрій але й з ендоплазматичного ретикулуму, спостерігається відхилення в функціонуванні ексайтотоксичних медіаторів збудження, розвиток ексайтотоксичності та цитокін-опосередкованої цитотоксичності, накопичення вільних радикалів та багато ін. [28]. Серед численних механізмів, що лежать в основі ушкодження та смерті нейронів під час інсульту, глутамат-опосередкована ексайтотоксичність та вхід великої кількості $Ca^{2+}$ відіграє провідну роль, окрім того саме вони задіяні у розвитку відстроченої загибелі нейронів СА1 зони гіпокампа [12,24]. Вразливість нейронів до ішемічного ушкодження варіює у різних регіонах центральної нервової системи. Різні популяції нейронів у мозку також показують неоднакову сприйнятливість до ішемії. Численні дослідження показали що пірамідальні нейрони СА1 зони гіпокампа являються надзвичайно чутливими до ішемічного ушкодження і гинуть на 2-3 день після фокальної транзієнтної ішемії, в той час як в СА3 зоні пірамідальні нейрони залишаються життєздатними і виживають [10, 20].

Механізми такої вибіркової загибелі клітин тривалий час залишаються не повністю зрозумілими.Дослідження транскрипційних факторів, білків та сигнальних систем, здатних забезпечувати $Ca^{2+}$ гомеостаз у клітинні, є багатообіцяючим для розуміння фундаментальнихпроцесів, що відбуваються під час перебігу ішемічного ураження та пошуку стратегій здатних попередити негативні та летальні наслідки.

**Системи та механізми, що контролюють вміст $Ca^{2+}$ в цитоплазматичному просторі.**

Іони кальцію виступають важливими внутрішньоклітинними посередниками багатьох процесів. У відповідь на адекватні стимули внутрішньоклітинна концентрація кальцію $[Ca^{2+}]_i$ збільшується, осцилює і зменшується, що веде до активації, модуляції і припинення клітинних функцій. Багаточисленні кальцієві канали і насоси забезпечують його вхід і вихід з клітини, переміщення між цитозолем та внутрішньоклітинними депо. Клітинам доступні два джерела кальцію: нескінченні запаси зовнішнього кальцію і обмежений запас у внутрішніх депо ендоплазматичного ретикулуму. Концентрація вільного кальцію $Ca^{2+}$ в зовнішньоклітинному просторі становить 1,2 mM, в той час як концентрація цитоплазматичного кальцію близько 100 nM. Кальцієвим депо в клітині є ендоплазматичний ретикулум, вміст кальцію в ньому близько 0,5 mM. Для забезпечення сталого рівня йонів $Ca^{2+}$ плазматична мембрана, як правило, містить три системи: $Ca^{2+}$ канали, $Ca^{2+}$АТФ-азу, та $Na^{+}$-$Ca^{2+}$ обмінник.

Вхід кальцію за градієнтом концентрації здійснюється в основному $Ca^{2+}$ каналами плазматичної мембрани. Вихід же $Ca^{2+}$ здійснюється $Ca^{2+}$АТФ-азою(PMCA) та $Na^{+}$-$Ca^{2+}$-обмінником (NCX). Найважливішими мембранними структурами, які контролюють концентрацію іонів $Ca^{2+}$ є кальцієві канали. При активації канали формують миттєві іоноселективні пори, через які іони кальцію проникають всередину клітини за градієнтом концентрації. В плазматичній мебрані є три основні типи каналів для входу кальцію: потенціалкеровані (VGC), рецепторкеровані (RGC), та канали регульовані вивільненням з депо (SOCC). Ці три канали мають різні кінетичні властивості, потенціал- та рецептор-керовані канали зазвичай дають короткі всплески високої інтенсивності в той час як канали керовані депо кальцію (SOCC) забезпечують менший, але постійний приток кальцію табл. [2].

***Таблиця*. Системи, що забезпечують гомеостаз йоннів $Ca^{2+}$[23]**

| Клітинна структура | Забезпечення входу | Забезпечення виходу |
|---|---|---|
| Плазматична мембрана | NXC,<br>VGC, RGC, SOCC | NXC,<br>PMCA |
| Мембрана ЕПР | SERCA | (RyRs), (IP3Rs) |
| Мітохондріальна мембрана | Мітохондріальний NXC,<br>Юніпортер, MMCA | Мітохондріальний NXC<br>MPT-пора |

*Примітка:*
SERCA – $Ca^{2+}$-АТФаза ендопалзматичного ретикулуму,
PMCA – $Ca^{2+}$АТФ-аза плазматичної мембрани,
NCX – $Na^{+}$-$Ca^{2+}$-обмінник,
RyRs – ріанодинові канали,
IP3Rs – іноситол-1,4,5-трифосфатні,
VGC – потенціалкеровані,
RGC – рецепторкеровані,
SOCC – канали регульовані вивільненням з депо.

При цьому в той час як, плазматична мембрана клітини містить кілька типів каналів, що опосередковують вхід $Ca^{2+}$ з зовнішньоклітинного середовища, в ній наявна лише одна система для виведення йоннів $Ca^{2+}$ за межі цитоплазматичного простору – високоафінна, малоємністна $Ca^{2+}$-АТФазу (кальцієва помпа плазматичної мембрани, PMCA – plasma membrane calcium pump), що необхідну для підтримання сталого рівня $Ca^{2+}$, а також регулювання його цитоплазматичних осциляцій. Окрім цієї системи виведення $Ca^{2+}$ через плазматичну мембрану в клітині існує низькоафінний високоємністний $Na^{+}/Ca^{2+}$-обмінник (NCX), в клітині $Na^{+}/Ca^{2+}$-обмінник здатний як виводити $Ca^{2+}$ за межі клітини так і забезпечувати його накопичення в мітохондріях. До того ж депо ЕПР має $Ca^{2+}$-АТФазу (SERCA – Sarco/EndoplasmicReticulum$Ca^{2+}$-ATPase), що також забезпечує вихід йонів $Ca^{2+}$ з цитоплазми до ендоплазматичного ретикулуму. Вихід же $Ca^{2+}$ з ендоплазматичного ретикулуму опосередковується двома типами рецепторкерованих каналів: ріанодинові канали (RyRs) та іноситол-1,4,5-трифосфатні (IP3Rs). Типи каналів на мембранах та їхнє співвідношення залежить від типу клітин [4].

**Особливості функціонування $Ca^{2+}$ контролюючих систем: PMCA, SERCA, під час ішемічного ураження в нейронах гіпокампа.**

Надлишок внутрішньоклітинного $Ca^{2+}$, ексайтотоксична активність глутамату та супутнє утворення вільних радикалів значною мірою сприяють загибелі нейронів в певних зонах гіпокампу [12,24]. Було показано, що за фізіологічних умов в нейронах гіпокампа основну роль у зниженні рівня цитоплазматичного $Ca^{2+}$ відіграють PMCA [13, 25] і SERCA, тоді як вклад $Na^{+}$-$Ca^{2+}$-

обмінника та мітохондрій в цьому процесі займає незначну роль, проте нехтувати вкладом мітохондрій в підтримання $Ca^{2+}$-гомеостазу не варто [16].

**$Ca^{2+}$АТФ-аза плазматичної мембрани (PMCA).** У ссавців чотири окремі гени кодують чотири ізоформи PMCA: PMCA-1, PMCA-2, PMCA-3 та PMCA-4 [4]. PMCA-1 та PMCA-4 експресуються в переважній більшості тканин, PMCA-2 та PMCA-3 є більш тканинноспецифічними, це і тканини мозку, посмугована м'язова тканина. PMCA-2 присутня в нейронах Пуркіньє в мозочку, кохлеарних волосяних клітинах, матці, печінці, нирках. PMCA3 експресується в судинному сплетенні.

Експресія PMCA регулюється іонами $Ca^{2+}$, що було досліджено на культурі нейронів і корелює з їхнім дозріванням. У гранулярних клітинах мозочку збільшення концентрації $Ca^{2+}$ у цитоплазмі змінювало патерн експресії ізоформ PMCA. Відзначався високий рівень експресії усіченого варіанту PMCA-3, а експресія PMCA-4 взагалі зникала [7]. Перепрограмування транскрипції PMCA відіграє важливу роль у виживанні нейронів, а регуляція експресії PMCA може мати вирішальне значення для виживання клітин при патологічному збільшенні концентрації внутрішньоклітинного $Ca^{2+}$[26].В нейронах гіпокампу щурів транскрипція всіх ізоформ PMCA в культурі була значно підвищена, загальне збільшення $Ca^{2+}$ супроводжувалося змінами в експресії та клітинній локалізації різних ізоформ [9].

Нейрон специфічна PMCA-2 та присутня у більшості тканинах, ізоформа PMCA-4 розщеплюються каспазами. PMCA-2 розщеплюється *in vivo* після ішемічного ушкодження мозку, і після ексайтотоксичної стимуляції в нейронах запускається апоптоз. Наслідками інгібування PMCA була загибель нейронів пірамідального шару у CA1 зоні гіпокампа [18]. Фрагментація PMCA-2 в експериментах *in vitro* відбувалася більш обширно, що пояснювалося більшою концентрацією каспаз в експериментах [22]. Цікаво, що при дослідженні CA1-толерантних до ішемічного ураження нейронів гіпокампа на гербелах, було показано значне зниження рівня PMCA-1 за умов летального ішемічного ураження [18], а за умов 2-хв. ішемічного ураження, навпаки спостерігалося зростання рівня експресії PMCA-1 [8]. В наших експериментах (неопубліковані дані) ми показали зниження рівня експресії мРНК PMCA1 та PMCA2 у нейронах CA1 зони гіпокампа під час ішеміного ураження, в той час як в CA3 зоні цих знижень не спостерігалося, о викикає значний інтерес, скільки саме нейрони CA1 зони відзначаються значною чутливістю до ішемічного ураження та високою смертністю.

**$Ca^{2+}$-АТФаза ендопалзматичного ретикулуму (SERCA).** У ссавців SERCA кодується трьома генами ATP2A 1-3, кожен з них в свою чергу кодує кілька ізоформ: SERCA-1a,b, SERCA-2a-c, SERCA-3a-f. Серед всіх цих ізоформ SERCA-2 основна, якщо не єдина яка була знайдена в майже усіх регіонах мозку. SERCA1 не детектувалася у мозку взагалі, а SERCA-3 була знайдена на досить високому рівні лише у нейронах Пуркіньє мозочка і в корі головного мозку [6].

SERCA-2 завдяки альтернативному сплайсингу являються тканино специфічними [14]. SERCA-2a експресується у скелетних, гладеньких та посмугованихм'язах [5]. SERCA-2b має високий рівень експресії в пірамідальних нейронах гіпокампу [15].

Під час ішемічного пошкодження спостерігалося швидке і значне зростання рівня внутрішньоклітинного $[Ca^{2+}]_i$ у нейронах CA1 зони гіпокампа *in vivo* та в органотиповій культурі гіпокампа. Глутаматна ексайтотоксичність та спричинена нею висока концентрації $[Ca^{2+}]_i$ і вважається головним механізмом нейронального ішемічного пошкодження. Дослідження ж на дисоційованій культурі CA-1 нейронів гіпокампа показали, що енергетичний дефіцит викликає швидке порушення гомеостазу $Ca^{2+}$ в ендоплазматичному ретикулумі та призводить до незворотнього зростання $[Ca^{2+}]_i$ та ушкодження нейронів за відсутності глутаматної експозиції. Було показано також, що вхід $Ca^{2+}$ через потенціал-керовані канали та NCX посилює дезрегуляцію $Ca^{2+}$ гомеостазу, але не є його основною причиною. Вихід $Ca^{2+}$ з ендоплазматичного ретикулуму під час ішемії спричинений в основному недостатнім рівнем роботи SERCA, через недостатній енергетичний рівень, який в свою чергу обумовлений погіршенням функціонування мітохондрій в перші ж хвилини КГД (киснево-глюкозної депривації) [11].

В роботі по дослідженню SERCA-2 в кардіоміоцитах при гіпоксичному ураженні [21] було показано, значне зниження рівня експресії SERCA-2, що корелювало з високим рівнем транскрипційного фактору HIF-1α. Робота цього ж транскрипційного фактору (HIF-1) за останніми данними впливає і на роботу ще однієї системи здатної знижувати рівень цитоплазматичного $Ca^{2+}$.

В дослідженнях пост-ішемічних змін в гіпокампі при 8 хв. глобальній ішемії було показане зниження рівня білка NCX1 в нейронах CA1 зони, в той час як в нейронах CA2 та 3 зони рівень не змінювався [3]. Нокдаун NCX1 збільшує ішемічне пошкодження мозку, і являється одним із генів-мішеней фактору індукованого гіпоксією (HIF-1), а надекспресія NCX1 індукована HIF-1 має нейропротективний ефект [27]. Супресія NCX3 приводила до загибелі нейронів в усіх зонах гіпокампу після ішемічного ушкодження. Дослідження проводилися на органотиповій культурі гіпокампа, і було виявлено що при видаленні NCX3 рівень смертності клітин спостерігався більшою мірою в CA3 зоні та DG в порівнянні з CA1 [17].

**Висновки**

Останні дослідження показують, що такі добре і досить давно відомі системи, як PMCA та SERCA за умов ішемічного ураження в нейронах гіпокампа відіграють важливу роль, і розуміння механізмів їхньої активації та стабілізації може дати поштовх у пошуку ендогенних нейропротективних стратегій попередження негативних наслідків ішемічного ураження. Взаємозв'язок же цих систем з одним із ключових факторів відповіді на зміну доступності кисню – HIF-1, може відігравати в цих адаптивних процесах надзвичайно важливу роль, яка на даний момент залишається майже не дослідженою і не розкритою. Останні дослідження провідних лабораторій світу, як і отримані нами результати, показують, що модулюючи роботу HIF-1 ми здатні впливати на відновлення кальцієвого гомеостазу.

**Список використаної літератури**

1. Basso E. Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of cyclophilin D./ Basso E., Fante L., Fowlkes J.[et al.]//Journal of Biological Chemistry. –2005. – Vol. 280. – P. 18558–18561.

2. Berridge M. Elementary and global aspects of calcium signalling./ Berridge M.// The Journal of Experimental Biology. –1997. – Vol. 200, Pt 2. – P 315–319.

3. Bojarski C. Na+/Ca2+ exchanger subtype (NCX1, NCX2, NCX3) protein expression in the rat hippocampus following 3 min and 8 min durations of global cerebral ischemia./ Bojarski C., Meloni B., Moore, S. [et al.]// Brain Research. –2008. – Vol.1189. – P. 198–202.

4. Brini M. Calcium pumps in health and disease./ Brini, M., Carafoli, E. // Physiological Reviews. –2009. – Vol.89,№ 4. – P. 1341–78.

5. EggermontA.. Evidence for two isoforms of the endoplasmic-reticulum Ca2+ pump in pig smooth muscle./ EggermontA. Wuytack F., De Jaegere S.[et al.] //The Biochemical Journal. – 1989. – Vol.260, №3. – P. 757–761.

6. Foradori C. Activation of the androgen receptor alters the intracellular calcium response to glutamate in primary hippocampal neurons and modulates sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 transcription./ ForadoriC., Werner S., Sandau U.[et al.]// Neuroscience. – 2007. –Vol. 149, №1. –P. 155–164.

7. Guerini D. Calcineurin controls the expression of isoform 4CII of the plasma membrane Ca2+ pump in neurons./Guerini D., Wang X., Li L.[et al.] //Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol.275, №5. – P. 3706–3712.

8. Kato K. Differential effects of sublethal ischemia and chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid on protein expression in gerbil

hippocampus./ Kato K., Shimazaki K., Kamiya T.[et al.]//Life Sciences. – 2005. – Vol. 77, №23. – P. 2867–2878.

9. Kip S. Changes in the expression of plasma membrane calcium extrusion systems during the maturation of hippocampal neurons./ Kip S., Gray N., Burette A. [et al.] //Hippocampus. – 2006. – Vol.16, №1. – P. 20–34.

10. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia./Kirino T.//Brain Res. –1982. – Vol. 239, № 1. – P. 57–69.

11. Larsen G. Endoplasmic reticulum dysfunction and Ca2+ deregulation in isolated CA1 neurons during oxygen and glucose deprivation./ Larsen G., Skjellegrind H., Moe M.[et al.]//Neurochemical Research. –2005. – Vol.30, № 5. – P. 651–659.

12. Lehotsky J. Distribution of plasma membrane Ca2+ pump (PMCA) isoforms in the gerbil brain: effect of ischemia-reperfusion injury./ Lehotsky J., Kaplan P., Racay P.[et al.]//Neurochemistry International. – 1999. – Vol.35, № 3. – P. 221–227.

13. Lehotský, J. Plasma membrane Ca2+-pump functional specialization in the brain – Complex of isoform expression and regulation by effectors./ Lehotský, J..//Molecular and Chemical Neuropathology. – 1995. – Vol.25. – P. 175–187.

14. Lytton J. Molecular cloning of the mammalian smooth muscle sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+-ATPase./ Lytton J., Zarain-Herzberg, Periasamy M.[et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1989. – Vol. 264, №12. – P. 7059–7065.

15. Miller K. Localization of an endoplasmic reticulum calcium ATPase mRNA in rat brain by in situ hybridization./ MillerK., Verma A., SnyderS. [et al.] //Neuroscience. – 1991. – Vol. 43, № 1. – P. 1–9.

16. Mironov S. Plasmalemmal and intracellular Ca2+ pumps as main determinants of slow Ca2+ buffering in rat hippocampal neurones./ Mironov S..//Neuropharmacology. –1995. – Vol.34, № 9. – P. 1123–32.

17. Molinaro P. Targeted disruption of Na+/Ca2+ exchanger 3 (NCX3) gene leads to a worsening of ischemic brain damage. / Molinaro P., Cuomo O., Pignataro G. [et al.] // The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience. – 2008. – Vol.28(5). – P.1179–84.

18. Oguro K. Histochemical study of Ca2+-ATPase activity in ischemic CA1 pyramidal neurons in the gerbil hippocampus. / Oguro K., Nakamura M., MasuzawaT.//Acta Neuropathologica. –1995. – Vol.90. – P. 448–53.

19. Pignataro G. Prolonged activation of ASIC1a and the time window for neuroprotection in cerebral ischaemia. / Pignataro G., Simon R., Xiong Z. // Brain. –2007. – Vol.130. – P.151–58.

20. Pulsinelli W.Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia./Pulsinelli W., Brierley J., Plum F.// Ann. Neurol. –1982. – Vol. 11, № 5. – P. 491–498.

21. Revuelta-López E. Hypoxia-driven sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 (SERCA2) downregulation depends on low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)-signalling in cardiomyocytes./ Revuelta-López E., Cal R., Herraiz-Martínez A. [et al.] //Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2015. – Vol.85. – P. 25–36.

22. Schwab B. Cleavage of plasma membrane calcium pumps by caspases: a link between apoptosis and necrosis./ Schwab B., Guerini D., Didszun C. [et al.]//Cell Death and Differentiation. – 2002. – Vol.9. – P.818–831.

23. Syntichaki P. The biochemistry of neuronal necrosis: rogue biology?/ Syntichaki P., Tavernarakis N. //Nature Reviews Neuroscience. – 2003. – Vol.4, №8. – P.672–684.

24. Szatkowski M. Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: Two phases of glutamate release by different mechanisms./ Szatkowski M., Attwell D.//Trends in Neurosciences. –1994. – Vol. 17,№9. – P. 359-365.

25. Toescu E. Region-specific activity of the plasma membrane Ca2+ pump and delayed activation of Ca2+ entry characterize the polarized, agonist-evoked Ca2+ signals in exocrine cells. / Toescu E., Petersen O. // Journal of Biological Chemistry. –1995. – Vol. 270, №15. – P. 8528–8535.

26. Usachev Y. Differentiation induces up-regulation of plasma membrane Ca2+-ATPase and concomitant increase in Ca2+ efflux in human neuroblastoma cell line IMR-32. /UsachevY., Toutenhoofd S., Goellner G. [et al.]//Journal of Neurochemistry. –2001. – Vol.76. – P. 1756–1765.

27. ValsecchiV.. NCX1 is a novel target gene for hypoxia-inducible factor-1 in ischemic brain preconditioning. Stroke/ Valsecchi V., Pignataro G., Del Prete A. [et al.]// Journal of Cerebral Circulation. –2011. – Vol.42, №3. – P. 754–763.

28. Woodruff T.. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. / Woodruff T., Thundyil J., TangS. [et al.] //Molecular Neurodegeneration. – 2011. – Vol. 6, №1. – P.6-11.

**Надійшла до редколегії 14.12.15**

**А. Майстренко, млад. науч. сотр., Н. Войтенко, д-р биол. наук**
**Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина**

## ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ – НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА

***В этом обзоре описываются особености работы систем, обеспечивающих восстановление гомеостаза кальция во время ишемического повреждения нейронов гиппокампа. Высокий уровень внутриклеточного $Ca^{2+}$, эксайтотоксическая активность глутамата и формирование свободных радикалов во время ишемии являются одним из основных повреждающих факторов, ведущих к дальнейшему повреждению нейронов гиппокампа. Понимание механизмов способных предупредить развитие повреждений сегодня является ключевым для разработки стратегий нейропротективного пост- и прекондиционирования.***

***Ключевые слова: SERCA – $Ca^{2+}$-АТФаза эндоплазматического ретикулума, PMCA – $Ca^{2+}$АТФ-аза плазматической мембраны, ишемическое поражение, гипокамп.***

**A. Maistrenko, junior researcher, N. Voitenko, DSc.**
**Bogomoletz Institute of Physiology NASU, Kyiv, Ukraine**

## FEATURES OF CALCIUM SIGNALING IN ISHEMIC INJURY NERVOUS TISSUE – OF NEURONS IN THE HIPPOCAMPUS

***This review describes the features of the systems to ensure the restoration of calcium homeostasis of hippocampal neurons during ischemic injury. High levels of intracellular $Ca^{2+}$, glutamate excitotoxicity activity and the formation of free radicals during ischemia are a major damaging factors, leading to further damage to hippocampal neurons. Understanding the mechanisms able to prevent the development of damage today is key for the development of post- and preconditioning neuroprotective strategies.***

***Keywords: SERCA – Ca2+-ATPase of endoplasmic reticulum, PMCA – Ca2+ATP-ASE of plasmatic membrane, ischemic injury, the hippocampus.***

**УДК:602:575.853**

**Г. Світіна, асп., Л. Гарманчук, д-р біол. наук**
**Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ,**
**В. Шаблій, канд. біол. наук**
**Інститут клітинної терапії, Київ**

# МЕТОДИ ОТРИМАННЯ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПЛАЦЕНТИ У ЩУРІВ

***Плацента є цінним джерелом мультипотентних стовбурових клітин (ПМСК), які широко починають використовуватися у клітинній терапії. Таким чином, пошук найбільш оптимального методу отримання таких клітин є відкритим. Метод посадки експлантів та ферментативної обробки дозволяють отримати ПМСК плодового походження, які зберігають здатність диференціюватися у мезенхімальних напрямках до 4 пасажу. Аллогена щуряча сироватка не підтримує становлення та ріст ПМСК, тому залишається широким використання фетальної бичачої сироватки, ксеногенної по відношенню до клітин.***

***Ключові слова: плацента, стовбурові клітини, клітинна терапія.***

**Вступ.** На сьогодні клітинна терапія та регенеративна медицина все більше впроваджується в клінічне застосування та набуває розповсюдження, як інноваційні персоналізовані біотехнологічні методи лікування [1-4]. Мезенхімальні стовбурові клітини займають (МСК) основне місце серед типів клітин, що проходять клінічні

**© Світіна Г., Гарманчук Л., Шаблій В., 2015**