

УДК 616-004.6

+998915255571

Вохидова Зебо Толибовна

Стажер-ассистент Кафедра оперативная хирургия и топографической анатомия
Самаркандский государственный медицинский университет

**БИОМАТЕРИАЛЫ bFGF, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИЙ ПРИ
ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

Аннотация

Мозг млекопитающих имеет очень ограниченную способность восстанавливать функции и ремонтировать поврежденные нейроны после ишемического инсульта. Биоматериальная терапия является безопасным и эффективным способом замены нейронов. Она подразумевает высвобождение ряда химических веществ, которые способствуют постепенной регенерации, чтобы стимулировать эндогенный нейрогенез. В этом исследовании гель основного фактора роста фибробластов (bFGF) и хитозана вводится в полость инсульта. Этот подход способствует пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, созданию функциональной сосудистой сети и в конечном итоге восстановлению мозгового кровотока.

Ключевые слова: гель bFGF-хитозан, ишемический инсульт, новорожденные нейроны, ангиогенез, синаптогенез, реконструкция нейронной цепи.

Voxidova Zebo Tolibovna

Stajor-assistant

Department of Operative Surgery and Topographic

Anatomy

Samarkand State Medical University

**BFGF BIOMATERIALS PROMOTING FUNCTIONAL RECOVERY IN ISCHEMIC
STROKE**

Abstract

The mammalian brain has a very limited capacity to restore function and repair damaged neurons following an ischemic stroke. Biomaterial therapy is a safe and effective way to replace neurons. It entails releasing a number of chemicals that promote regeneration gradually in order to encourage endogenous neurogenesis. In this study, a gel of basic fibroblast growth factor (bFGF) and chitosan is injected into the stroke cavity. The proliferation of vascular endothelial cells, the establishment of a functional vascular network, and the eventual restoration of cerebral blood flow are all facilitated by this approach.

Keywords: bFGF-Chitosan gel, ischemic stroke, new-born neurons, angiogenesis synaptogenesis, neural circuit reconstruction.

Введение

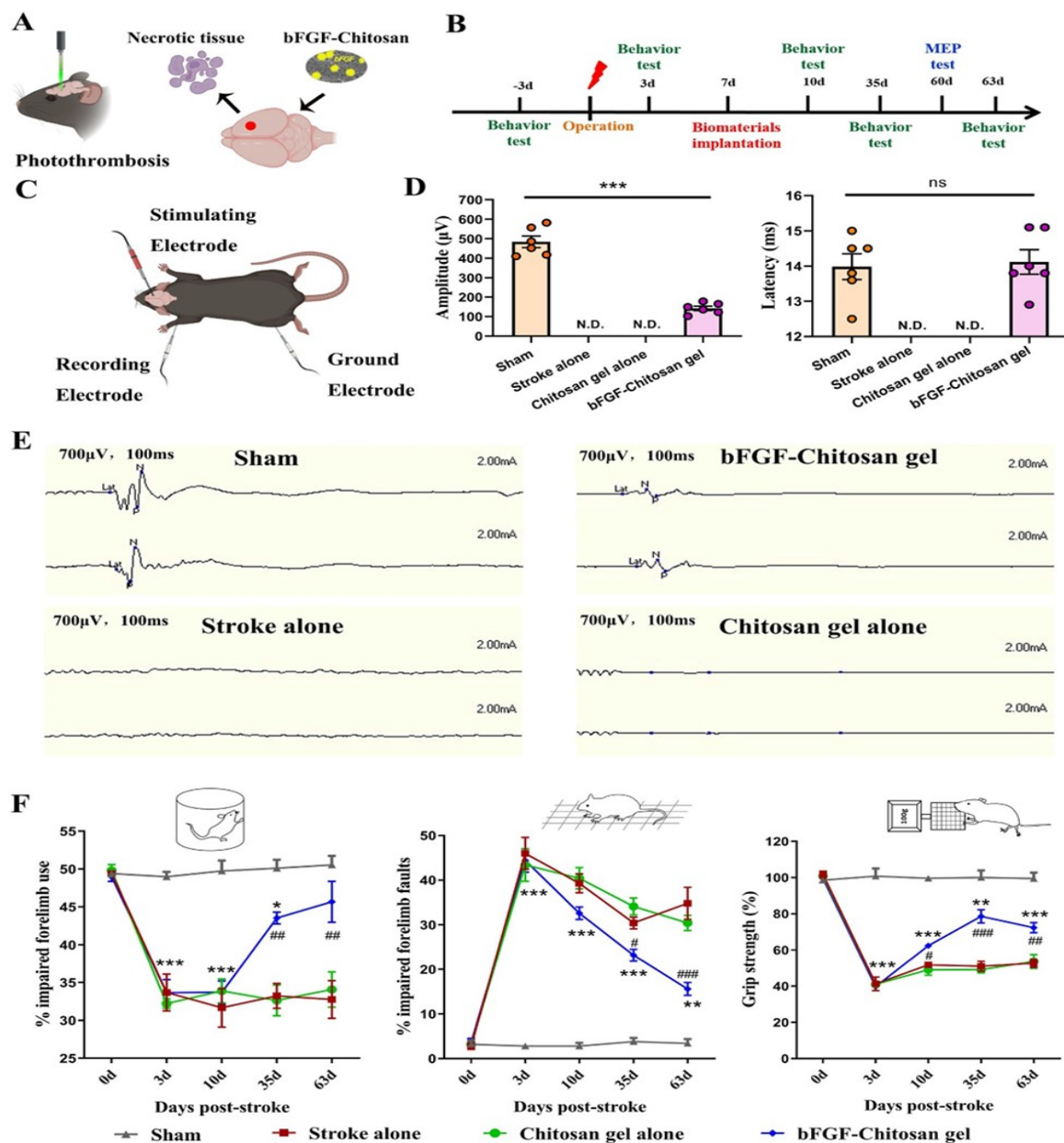
Значительная гибель нейронов в результате ишемического инсульта приводит к необратимым неврологическим дисфункциям [1]. Предыдущие исследования пытались сохранить оставшиеся нейроны, аксоны и артерии, концентрируясь на поле ишемической полутени, окружающем полость инсульта [2,3]. В качестве антиоксидантных нейропротекторов для лечения ишемического инсульта недавно были созданы сверхмалые координационные полимерные наноточки железа и галловой кислоты (Fe-GA CPN) под руководством ПЭТ/МРТ [4]. Кроме того, было продемонстрировано, что биомиметические наноплатформы могут удалять избыточные активные формы кислорода в полутени и предотвращать нейровоспаление [5]. До сих пор неясно, как заменить поврежденные или умирающие нейроны и сосуды в полости инсульта, чтобы вылечить ишемический инсульт, несмотря на то, что эти передовые исследования сосредоточены на поиске многообещающих способов уменьшения повреждения нейронов или сосудов в полутени. Из-за постепенной реорганизации полости инсульта в камеру, заключенную в фиброзный рубец и лишенную внеклеточного матрикса и сосудистого питания, на самом деле сложно проникнуть в полость, чтобы способствовать функциональному восстановлению для новых нейронов. Полость инсульта, которая обеспечивает физическую поддержку для инфильтрации клеток и экзогенных химических веществ для активации ангиогенеза и эндогенного нейрогенеза, поэтому является идеальным местом для трансплантации, которое может принять инфузию биоматериала без ущерба для нормальной функции мозга. Доставляя бесклеточные биоматериалы в полость инсульта, метод биоматериала стимулирует эндогенный нейрогенез и ангиогенез, постепенно высвобождая

несколько элементов, способствующих регенерации [10]. Многоцелевой биополимер хитозан является мукоадгезивным, биосовместимым и биоразлагаемым. Как многоцелевой каркас хитозан способствует ангиогенезу и регенерации различных тканей, способствуя прикреплению клеток. Кроме того, хитозан обладает привлекательными биологическими свойствами, включая антибактериальные, антиоксидантные, противовоспалительные и противораковые свойства [13]. Различные биоматериалы на основе хитозана использовались в качестве систем доставки нейротрофических факторов, стволовых клеток, генетического материала или биоактивных молекул [12,13]. Хорошо известно, что основной фактор роста фибробластов (bFGF) стимулирует миграцию, пролиферацию и ангиогенез нейральных клеток-предшественников (NPC) [10]. Нам удалось успешно загрузить bFGF в хитозановый гель, что позволило обеспечить регулируемое высвобождение bFGF в течение девяти недель [9].

Материалы и методы

Животные имели неограниченный доступ к еде и питью, находясь в стерильных пластиковых клетках, по три-пять особей на клетку. Их содержали в комнате с контролируемой температурой (21–23 °C) с 12-часовым циклом свет/темнота и относительной влажностью 50%–60%. За исключением случаев, когда распределение по группам зависело от генотипа, животных распределяли по группам случайным образом. Только гель хитозана (гель хитозана, загруженный без bFGF, вводили в полость инсульта на 7-й день после инсульта), группа ложного воздействия (животные не получили ишемический инсульт), группа только инсульта (животные получили ишемический инсульт, но не трансплантацию геля) и группа геля bFGF-хитозан (гель хитозана, загруженный bFGF, вводили в инсульта

на 7-й день после инсульта).



- После ишемического инсульта гель bFGF-хитозан помогает восстановить сенсомоторную функцию. (A) Фототромботическая модель и схематическая диаграмма имплантации геля. (B) Временная шкала экспериментального протокола для функционального теста мышей C57BL/6J. Двигательные вызванные потенциалы, или МЕР. (C) Схематическая диаграмма теста МЕР. (D) Измерение латентности и амплитуды МЕР через 60 дней после инсульта. *** $P < 0,001$, ns, независимый t-тест для выборок, $n = 6$ на группу, без существенной разницы. (E) Репрезентативный сигнал МЕР каждой группы. (F) Гель bFGF-хитозан способствует восстановлению сенсомоторной функции. Сравнение группы геля bFGF-хитозан с группой ложного введения: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$,

*** $P < 0,001$. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$, двухфакторный дисперсионный анализ, $n = 5$ на группу, группа геля bFGF-хитозан по сравнению с группой, перенесшей только инсульт.

Результат

Восстановление сенсомоторной функции после ишемического инсульта облегчается гелем bFGF-хитозан. Ограничивая очаговый инфаркт правым передним представлением сенсомоторной коры, фототромбоз создал модель кортикальной ишемии [2]. К седьмому дню после инсульта большинство артерий (рис. S1) и нейронов [2] в полости инсульта разрушились и создали стабильную полость инсульта. В отличие от предыдущих исследований [6,7], воспалительная реакция, опосредованная микроглией, и рубец глии, образованный астроцитами, еще не достигли пика (рис. S3), хотя количество пролиферирующих нейробластов в SVZ достигло пика (рис. S2). Следовательно, наилучшее вмешательство было определено на седьмой день после инсульта. На 14-й день после инсульта имплантация геля bFGF-хитозан заметно усилила экспрессию bFGF в полости инсульта и распределила bFGF в пределах 300 мкм от инфаркта.

Мы оценили кровоток в полости инсульта и вокруг нее на 60-й день после инсульта с помощью лазерной спекл-визуализации, чтобы определить, способствует ли неоваскуляризация восстановлению кровотока (рис. 2E). Кровоток в полости инсульта был снижен инсультом примерно до 39% от группы с имитацией. В группе, которой вводили только хитозановый гель, кровоток упал примерно до 61% от группы с имитацией. Напротив, у мышей, которым имплантировали гель bFGF-хитозан, наблюдалось значительное увеличение кровотока примерно до 85% от группы с имитацией (рис. 2F). Наши результаты в целом подтвердили, что гель bFGF-хитозан стимулировал реваскуляризацию, ангиогенез и восстановление мозгового кровотока внутри и вокруг полости инсульта.

Заключение

Согласно текущему исследованию, гель bFGF-хитозан заполняет полость инсульта подобно «мозговому клею» и помогает грызунам восстановить сенсомоторную функцию после кортикального ишемического инсульта. С инновационной тактикой, сосредоточенной на трех областях, эти механизмы преимуществ могут быть

достижимы: В полости инсульта гель bFGF-хитозан стимулирует ангиогенез, реваскуляризацию и восстановление мозгового кровотока. NPC, полученные из SVZ, направляются к полости инсульта и развиваются в зрелые нейроны с различными фенотипами с помощью геля bFGF-хитозан, который также стимулирует эндогенный нейрогенез. Гель bFGF-хитозан восстанавливает развивающиеся мозговые сети и способствует синаптогенезу. Инновационные концепции и подходы к клиническому ведению ишемического инсульта стали возможными благодаря нашим исследованиям.

Литература

Literature

- А. Моретти, Ф. Феррари, Р.Ф. Вилла, Нейропротекция при ишемическом. A. Moretti, F. Ferrari, R.F. Villa, Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges, *Pharmacol. Ther.* 146 (2015) 23–34.
2. Б.Ц.В. Кэмпбелл, Д.А. Де Сильва, М. Р. Маклауд и др., Ишемический инсульт, *Nat. Преподобный Дис. Прим.* 5 (1) (2019) 70. .B.C.V. Campbell, D.A. De Silva, M.R. Macleod, et al., Ischaemic stroke, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 5 (1) (2019) 70.
3. Д.Д. Охеда-Эрнандес, А.А. Каналес-Агирре, Ж. Матиас-Гю и др., Потенциал хитозана и его производных для биомедицинских применений в центральной нервной системе, *Фронт. Биоинж. Биотехнология.* 8 (2020) 389. D.D. Ojeda-Hernández, A.A. Canales-Aguirre, J. Matias-Guiu, et al., Potential of chitosan and its derivatives for biomedical applications in the central nervous system, *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8 (2020) 389.
4. Э.М. Первис, Дж.К. О’Доннелл, Х.И. Чен и др., Тканевая инженерия и стратегия биоматериалов для выявления эндогенной замены нейронов в мозге, *Front. Нейрол.* 11 (2020) 344. E.M. Purvis, J.C. O’donnell, H.I. Chen, et al., Tissue engineering and biomaterial strategies to elicit endogenous neuronal replacement in the brain, *Front. Neurol.* 11 (2020) 344
5. Л. Тан, Ю. Инь, Х. Лю и др., Наноплатформы, проникающие через гематоэнцефалический барьер и направленные на поражение, инспирированные патофизиологические особенности для синергической терапии ишемического инсульта, *Adv. Mater.* 36 (21) (2024) e2312897. L. Tang, Y. Yin, H. Liu, et al., Blood-brain barrier-penetrating and lesion-targeting nanoplatforms inspired by the pathophysiological features for synergistic ischemic stroke therapy, *Adv. Mater.* 36 (21) (2024) e2312897.
6. О. Линдвалл, З. Кокая, Нейрогенез после инсульта, влияющий на мозг человека, *Перспектива Колд-Спринг-Харбор. Биол.* 7 (11) (2015). O. Lindvall, Z. Kokaia, Neurogenesis following stroke affecting the adult brain, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 7 (11) (2015).
7. С. Гнави, К. Барвиг, Т. Фрейер и др., Использование каркасов на основе хитозана для усиления регенерации в нервной системе, *Межд. Преподобный Нейробиол.* 109 (2013) 1–62. S. Gnavi, C. Barwig, T. Freier, et al., The use of chitosan-based scaffolds to

- enhance regeneration in the nervous system, *Int. Rev. Neurobiol.* 109 (2013) 1–62. (2022) 805–817.
8. Цзян Ю., Лю З., Ляо Ю. и др., Ишемический инсульт: от патологических реакций к нейропротекторным стратегиям, *Фронт. Нейрол.* 13 (2022) 1013083. Y. Jiang, Z. Liu, Y. Liao, et al., Ischemic stroke: from pathological mechanisms to neuroprotective strategies, *Front. Neurol.* 13 (2022) 1013083.
9. Ю. Ду, Ю. Хо, К. Ян и др., Сверхмалые наноточки координационного полимера железа и галловых кислот с антиоксидантной нейропротекцией для терапии ишемического инсульта с использованием ПЭТ/МРТ-визуализации, *Исследования* 3 (1) (2023) 20220041. Y. Du, Y. Huo, Q. Yang, et al., Ultrasmall iron-gallic acid coordination polymer nanodots with antioxidative neuroprotection for PET/MR imaging-guided ischemia stroke therapy, *Explorations* 3 (1) (2023) 20220041.
10. Ю. Чжоу, Ю. Су, С. Ли и др., Молекулярные ландшафты незрелых нейронов гиппокампа человека на протяжении всей жизни, *Nature* 607 (7919) (2022) 527–533. Y. Zhou, Y. Su, S. Li, et al., Molecular landscapes of human hippocampal immature neurons across lifespan, *Nature* 607 (7919) (2022) 527–533.
11. Ю. Ким, З. Жаркинбеков, К. Разиева и др., Биоматериалы на основе хитозана для регенерации тканей, *Фармацевтика* 15 (3) (2023). Y. Kim, Z. Zharkinbekov, K. Raziyeva, et al., Chitosan-based biomaterials for tissue regeneration, *Pharmaceutics* 15 (3) (2023).
- 12 В. Ван, М. Ван, М. Ян и др., Транскриптомная динамика нейрогенеза гиппокампа у макак на всю жизнь и у кредитов людей, *Cell Res.* 32 (8) (2022) 729–743. W. Wang, M. Wang, M. Yang, et al., Transcriptome dynamics of hippocampal neurogenesis in macaques across the lifespan and aged humans, *Cell Res.* 32 (8) (2022) 729–743.
13. З.З. Хао, Дж. Р. Вэй, Д. Сяо и др., Транскриптомика гиппокампа взрослых макак выявляет структуру нейронных клеток-предшественников, *Nat. Неврологии.* 25 (6) (2022) 805–817. Z.Z. Hao, J.R. Wei, D. Xiao, et al., Single-cell transcriptomics of adult macaque hippocampus reveals neural precursor cell populations, *Nat. Neurosci.*