

УДК 616. 831 – 001 – 08: 615. 35

МЕТОД НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРОГЕСТЕРОНОМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

Иванов А.С., Татаренко Д.П., Коркишко В.В., Уличный В.И., Твардовский А.М., Уткин Д.О.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск

В статье описан эксперимент, проведенный на животных, по применению прогестерона как нейропротектора. Произведено исследование препаратов головного мозга особей получавших прогестерон в комплексе стандартной терапии и животных получавших стандартную терапию. Показана и доказана эффективность прогестерона как нейропротектора.

Ключевые слова: Прогестерон, черепно-мозговая травма, апоптоз, нейропротектор, вторичная гибель нейронов.

По сравнению с острым инсультом, где основной задачей нейропротекции является предотвращение гибели клеток пенумбры (клетки которые погибают вторично) [1], при нейропротекции черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на первый план выходит предупреждение и уменьшение вторичного повреждения вещества мозга, а также усиление репаративных процессов нейронов.

ЧМТ нарушает деятельность мозга и в основном за счет нескольких факторов: первичного (биомеханического), и вторичного повреждения (активация этиопатогенетических каскадов). Вторичное повреждение охватывает множество сложных биохимических и клеточных процессов, которые несомненно увеличивают тяжесть первичного повреждения.

Повреждение мозга при ЧМТ последовательно прогрессирует. Около трети пациентов, умерших после тяжелой ЧМТ, в какие-то моменты после травмы были в сознании и выполняли определенные инструкции. Нейропротекция прежде всего направлена на прерывание и подавление механизмов, приводящих ко вторичному повреждению мозга.

Понимание патогенетических процессов при ЧМТ значительно углубилось за последние несколько десятилетий, что позволило создать новые препараты, которые оказались достаточно эффек-

тивными при лечении ЧМТ в условиях эксперимента.

Новые сведения по нейрофизиологии и нейрофармакологии не должны отвлекать внимание от абсолютной необходимости устранения гипоксии, гипотензии, повышенного внутричерепного давления и других фундаментальных факторов, вызывающих вторичное повреждение ткани мозга [1, 2].

Установлено, что экзогенно вводимый в посттравматический период прогестерон способен снизить летальность и улучшить восстановление при различных типах экспериментальных центральных поражений мозга у животных, включая гипоксические, ишемические и травматические мозговые модели повреждения [3-4]. В частности, у животных с экспериментальной ЧМТ, назначение прогестерона в посттравматическом периоде, позволяет уменьшить отек мозга, снизить степень свободно-радикального повреждения и предотвратить нейронную потерю [5-6].

Целью работы является изучение влияния прогестерона на клетки головного мозга, как нейропротектора, при терапии ЧМТ, а также влияние его на процессы вторичной гибели нейронов и предотвращения ее. Изучение макроскопического и гистологического строения клеток

головного мозга при терапии ЧМТ прогестероном в эксперименте на животных.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 66 белых крысах одного возраста и пола (самцы) которым экспериментально была смоделирована тяжелая ЧМТ, путем падения шарика массой 20 грамм с высоты 15 см. в аппарате для моделирования ЧМТ. В последствии все особи были разделены на две группы: 1) основную (включала 45 особей) и 2) контрольную (включала 21 особь). Также нами изучались основные эффекты прогестерона как потенциального нейропротектора в терапии ЧМТ: а) снижение отека мозга; б) подавления процессов апоптоза и глиоза; в) снижение выраженности воспалительного процесса.

Результаты исследования и их обсуждение

Недавно проведенные клинические исследования показали и доказали эффективность прогестерона, как нейропротектора при комплексном лечении ЧМТ [6]. Оптимальные дозы и длительность введения прогестерона нам установить не удалось и за отправную точку была взята величина суточной секреции прогестерона у женщины в третьем триместре беременности [7], что составило 200-250 мг/сут. Длительность введения прогестерона составила 5 суток [7]. Особи контрольной группы получали нейропротективную терапию согласно протоколу МЗ Украины по лечению пациентов с ЧМТ. Так как период полувыведения прогестерона всего лишь несколько минут, стабильной концентрации прогестерона в крови можно добиться только путем его постоянного внутривенного введения, что достаточно неудобно, нами был выбран более оптимальный способ его внутримышечного применения в течении каждых 6 часов. После первого введения наблюдались достаточно выраженные эффекты седации за счет воздействия метаболитов прогестерона (это связано, прежде всего, с его метаболитом прегненолоном), что позволило значительно

снизить дозы седативных препаратов, отсутствовали воздействия на гемодинамику и дыхание после введения прогестерона.

Первое введение прогестерона составило 1 мг/кг в/м, затем введение осуществляли по 0,5 мг/кг в/м в течении 5 суток. На пятые сутки эксперимента наблюдали выраженное улучшение состояния особей основной группы по сравнению с контрольной, улучшились показатели дыхания и сердечной деятельности. На десятые сутки эксперимента наблюдали переход пяти особей основной группы в вегетативное состояние и гибель пяти особей, остальные животные пошли на поправку и постепенно самостоятельно начали принимать пищу. В контрольной группе десять особей погибло, пять перешли в вегетативное состояние, остальные пошли на поправку. На тридцатые сутки эксперимента было зафиксировано полное выздоровление выживших 30 особей из основной группы, выжившие 6 особей контрольной группы имели отдаленные последствия перенесенной ЧМТ, что во многом затрудняло и ухудшало период их дальнейшей реабилитации.

После истечения 40 суток эксперимента все особи были выведены из него и было проведено макроскопическое и гистологическое исследование препаратов головного мозга выживших особей, а также тех кто перешли в вегетативное состояние. При внешнем осмотре препаратов мозга особей основной группы видимых невооруженным глазом изменений нами не было найдено, при осмотре препаратов головного мозга особей контрольной группы обратили на себя внимание отек и полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки, участки кровоизлияний. При гистологическом исследовании препаратов мозга особей основной группы было обнаружено незначительный стаз в сосудах, а также незначительный кариорексис и апоптоз, легкая лейкоцитарная инфильтрация ткани головного мозга. Исследования препаратов осо-

бей контрольной группы показало выраженный стаз в сосудах, микротромбообразование и как следствие этого набухание клеток, также был обнаружен значительный кариорексис и кариопикноз, глиоз, значительная лейкоцитарная инфильтрация особенно в зоне где было произведено повреждение.

Внешнее исследование мозга особей, перешедших в вегетативное состояние, из основной группы показало умеренное полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки, незначительные участки кровоизлияния, при гистологическом исследовании определялся кариорексис и глиоз в зоне поражения головного мозга при получении ЧМТ. Осмотр головного мозга вегетативных особей из контрольной группы показал значительное полнокровие, обширные участки кровоизлияний как под мягкую мозговую оболочку так и в собственно паренхиме мозга, микроскопически определялся кариорексис и глиоз во всех участках взятых нами образцов и особенно в зоне поражения головного мозга.

Выводы

1. Основная гибель нейронов при ЧМТ происходит за счет вторичной гибели в остром и подостром периоде. Главная задача нейропротекции при этом подавление вторичной гибели клеток головного мозга.
2. В эксперименте на животных назначение прогестерона позволяет в посттравматическом периоде уменьшить отек мозга, предотвратить вторичную нейрональную потерю.
3. Назначение прогестерона экспериментальным животным в дозе 200-250 мг/сут. в течении 5 дней способствует снижению дозы седативных препаратов, предотвращает нарушение дыхания и гемодинамики в остром периоде, а в дальнейшем улучшает период реабилитации и перехода в вегетативное состояние.
4. Особи основной группы получавшие прогестерон, на 30 день полностью

выздоровели в отличие от особей контрольной группы, которая прогестерон не получала, а только стандартную терапию и имела отдаленные последствия перенесенной ЧМТ.

5. Макро- и микроскопическое исследование препаратов головного мозга животных основной группы показало незначительные изменения клеток и ядер, незначительный апоптоз и лейкоцитарную инфильтрацию в отличие от контрольной группы, где эти изменения были более значительно выраженными и грубыми в следствии отека, микротромбообразования. Состояние головного мозга особей с вегетативным состоянием также было различным. Особи основной группы имели менее гистологически выраженные нарушения чем особи контрольной группы.

Литература

1. Faden AI. Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical option or realistic proposition. *Curr Opin Neurol* 2002 Dec;15(6):707-12.
2. McKee JA, Brewer RP, Macy GE, et al. Magnesium neuroprotection is limited in humans with acute brain injury. *Neurocrit Care*. 2005; 2:342-351.
3. Asbury ET, Fritts ME, Horton JE, et al. Progesterone facilitates the acquisition of avoidance learning and protects against subcortical neuronal death following prefrontal cortex ablation in the rat. *Behav Brain Res*. 1998; 97:99-106.
4. Roof RL, Duvdevani R, Heyburn JW, et al. Progesterone rapidly decreases brain edema: treatment delayed up to 24 hours is still effective. *Exp Neurol*. 1996;138:246-251.
5. Pettus EH, Wright DW, Stein DG, et al. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res*. 2005;1049:112-119.
6. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC,

Salomone JP, Dent LL, Harris OA, Ander DS, Lowery DW, Patel MM, Denson DD, Gordon AB, Wald MM, Gupta S, Hoffman SW, Stein DG: ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 2007, 49:391-402.

7. Djebaili M, Guo Q, Pettus EH, et al. The neurosteroids progesterone and allopregnanolone reduce cell death, gliosis, and functional deficits after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2005; 22:106-118.

Резюме

МЕТОД НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРОГЕСТЕРОНОМ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЧЕРЕПНО – МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ

Іванов О.С., Татаренко Д.П., Коркішко В.В., Уличний В.І., Твардовський А.М., Уткін Д.О.

В статті описано експеримент, проведений на тваринах, с приводу використання прогестерона як нейропротектора. Проведене дослідження препаратів головного мозку особин, що отримували прогестерон в комплексі стандартної терапії та тварин, що отримували лише

стандартну терапію. Показано та доведено ефективність прогестерон як нейропротектора.

Ключові слова: Прогестерон, черепно-мозкова травма, апоптоз, нейропротектора, вторинна загибель нейронів.

Summary

METHOD OF PROGESTERONE NEUROPROTECTION IN THE TREATMENT OF HEAD-INJURY IN RATS

Ivanov A.S., Tatarenko D.P., Korkishko V.V., Ulichnyy V.I., Twardowski A. M., Utkin D.O.

In article the experiment which has been carried out on animals, on progesterone application as neuroprotector is described. Research of preparations of a brain of individuals receiving a progesterone in a complex of standard therapy and animals receiving standard therapy is made. Efficiency of a progesterone as neuroprotector is shown and proved.

Keywords: Progesterone, brain trauma, apoptosis, a neuroprotector, secondary death of neurons.

Впервые поступила в редакцию 06.05.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.441-008.61-11.25

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Михайличенко В.Ю., Коноплянко В.А., Коноплянко Т.А.

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк, Украина

В эксперименте на крысах с алкогольным гепатитом изучены электрофизиологические нарушения работы сердца. Продемонстрировано развитие типичной морфологической картины алкогольного гепатита, сопровождающегося развитием баллонной дистрофией и перипортального фиброза, сопровождающегося повышением АЛТ в 2,4 раза, АСТ в 3,1, нарушением холестерина обмена. Общее интоксикационное действие этанола на организм и печеночная недостаточность приводит к нарушению работы сердца в виде снижения базовой частоты сокращения, возникновения различных аритмий, медленным восстановлением миокарда после стрессимитирующей нагрузки катехоламинами.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, кардиомиопатия.

Термин «алкогольное сердце» существует даже в специальной медицинской литературе. Синдром алкогольного

сердца или кардиомиопатия вполне может возникать при небольшом алкогольном стаже и при сравнительно малых