УДК 616.831-001:612.181.5

С. В. ЗЯБЛИЦЕВ[1], С. А. ХУДОЛЕЙ[1], Ю. Л. СУДИЛОВСКАЯ[1], Ю. И. СТРЕЛЬЧЕНКО[1]

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА СТЕПЕНЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Поступила 25.07.14

Проведена оценка степени неврологического дефицита по 100-балльной шкале Тодда у белых крыс-самцов, подвергнутых дозированной экспериментальной черепно-мозговой травме (ЧМТ). В одной из трех экспериментальных групп с ЧМТ дополнительные воздействия на животных отсутсвовали, в другой производилась фармакологическая активация центральной холинергической системы (ЦХС) путем введения холиномиметика центрального действия холина альфосцерата (глиатилина), а в третьей активность данной системы подавлялась холиноблокатором бипериденом (акинетоном). У крыс с ЧМТ наблюдалось прогрессивное нарастание неврологического дефицита, оценка которого через 3 ч превышала аналогичный показатель у интактных животных в 4.7, а через 72 ч – в 9.5 раза. Блокирование холинергической системы дополнительно усиливало проявления неврологического дефицита, особенно в ранние сроки после ЧМТ (3 и 24 ч). Фармакологическая активация ЦХС существенно сглаживала проявления неврологических расстройств (в несколько раз по сравнению с таковыми в группе с ЧМТ без дополнительных воздействий).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: центральная холинергическая система (ЦХС), черепно-мозговая травма (ЧМТ), неврологический дефицит.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время случаи черепно-мозговой травмы (ЧМТ) составляют около 40 % всех видов травм в Украине; ЧМТ занимают одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации лиц молодого и среднего возрастов. Общеизвестно, что ЧМТ, как правило, сопровождаются когнитивными нарушениями той или иной степени тяжести. Важным патогенетическим фактором, обусловливающим развитие когнитивных нарушений, является функциональная недостаточность центральной холинергической системы (ЦХС). Соответствующие расстройства обусловлены подавлением синтеза ацетилхолина в структурах ЦНС, нарушением баланса ферментов, обеспечивающих функционирование холинергической системы, и некротической гибелью значительной части церебральных холинергических нейронов. Сведения о феноменологии и механизмах недостаточности ЦХС пока остаются весьма ограниченными [1, 2]. В связи с этим мы провели оценку степени неврологического дефицита у белых крыс-самцов, подвергнутых дозированной экспериментальной ЧМТ. Такие оценки были получены в динамике в условиях изолированного воздействия ЧМТ, а также при фармакологической активации либо фармакологическом блокировании ЦХС.

МЕТОДИКА

Эксперименты были выполнены на 106 беспородных белых крысах-самцах возрастом четыре месяца с массой тела 180–200 г. Животные были разделены на четыре группы. Первую из них (n = 10) составляли интактные животные. Крысы групп 2–4 были подвергнуты дозированной ЧМТ. Голову животного фиксировали; травма вызывалась свободным падением на дорсальную поверхность головы металлического груза массой 98 г; энергия удара составляла 0.627 Дж. Такая экспериментальная постановка позволяла получить стандартизированную ЧМТ средней или тяжелой степени. Животные

[1]Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).
Эл. почта: zsv@medic.donetsk.ua (С. В. Зяблицев).

группы 2 (n = 32), которым наносилась дозированная ЧМТ, не подвергались дополнительным воздействиям, за исключением внутрибрюшинного введения 0.5 мм раствора Рингера. Крысам третьей группы (n = 32) предварительно внутрибрюшинно вводили холиномиметик центрального действия холина альфосцерат (глиатилин 0.6 мг, растворенный в 0.5 мл стандартного раствора Рингера). Животным четвертой группы (n = 32) внутрибрюшинно инъецировали холиноблокатор центрального действия бипериден (акинетон, 0.06 мг в таком же количестве раствора Рингера). Упомянутые препараты вводили по специальным схемам с учетом их фармакокинетики, что позволяло достичь их максимального воздействия на ЦХС в момент нанесения ЧМТ.

Степень неврологического дефицита определяли у животных через 3, 24, 48 и 72 ч после нанесения ЧМТ с использованием 100-балльной шкалы Тодда [3]. Упомянутая шкала включала в себя оценки уровня сознания (0–20 баллов), состояния рефлекторной сферы (0–28 баллов), характеристик дыхания (0–12 баллов), характеристик моторной сферы, в частности нарушений локомоции (0–25 баллов), и характеристик ряда поведенческих реакций (0–15 баллов).

Полученные результаты подвергались обработке с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Числовые данные приведены в виде средних ± ошибка среднего.

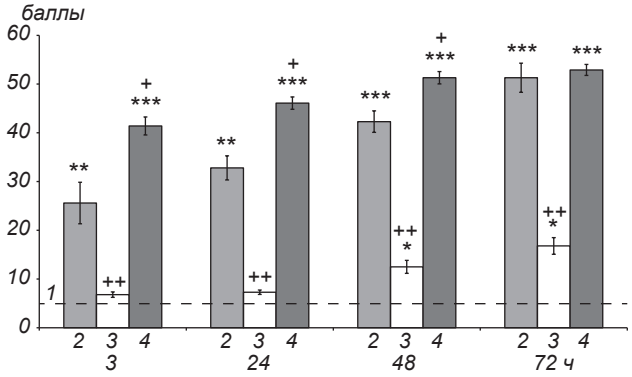
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении периода наблюдения (трое суток) в группе 2 (крысы с ЧМТ без дополнительных воздействий) погибло восемь животных (25 %), а в группе 4 (крысы с ЧМТ, которым вводили холиноблокатор центрального действия) – четверо (12.5 %). В группах 1 (интактные животные) и 3 (крысы с ЧМТ, которым вводили холиномиметик) летальность отсутствовала.

Средняя оценка степени неврологического дефицита у крыс группы 1 на протяжении периода наблюдения несколько варьировала, в среднем составляя 5.4 ± 0.76 балла. Отклонение данного показателя от нуля, очевидно, обусловлено естественным обстоятельством – наличием в популяции интактных (предположительно здоровых) крыс некоторого количества животных с незначительными проявлениями тех или иных неврологических расстройств.

В группе 2 (крысы с ЧМТ без дополнительных воздействий) среднее значение степени неврологического дефицита составляло 25.6 ± 4.25 балла, т. е. было в 4.7 раза больше, чем в группе 1. В последующем выраженность дефицита в данной группе прогрессивно увеличивалась, достигая через 72 ч значения 51.3 ± 2.98 балла (иными словами, этот показатель превышал аналогичную величину в группе интактных животных почти на порядок) (см. рисунок, *2*). Увеличение степени неврологического дефицита происходило в основном вследствие нарастания расстройств в рефлекторной и двигательной сферах. Животные упомянутой группы могли быть условно разделены на две практически равных по численности подгруппы – с умеренными и драматическими нарушениями неврологических показателей.

В группе 3 (крысы, подвергнутые ЧМТ и предварительной активации ЦХС) средние оценки степени неврологического дефицита через 3 и 24 ч после травмы превышали соответствующий показатель в группе интактных животных всего на 26 и 35 % соответственно (различия статистически недосто-



Динамика средних значений степени неврологического дефицита у крыс после экспериментальной черепно-мозговой травмы – ЧМТ (оценки по 100-балльной системе).
Под горизонтальной осью указаны интервалы времени после нанесения ЧМТ (ч). Штриховой линией *1* обозначен средний уровень неврологического дефицита у интактных животных (группа 1). *2* – оценки дефицита в группе крыс с ЧМТ без дополнительных фармакологических воздействий, *3* и *4* – в группах с ЧМТ и активацией или блокированием центральной холинергической системы соответственно. Одной, двумя и тремя звездочками отмечены случаи достоверных отличий от значений в группе 1 (P < 0.05, 0.01 и 0.001 соответственно), одним, двумя и тремя крестиками – случаи аналогичных межгрупповых отличий от значений в группе 2.

Динаміка середніх значень ступеня неврологічного дефіциту у щурів після експериментальної черепно-мозкової травми (оцінки за 100-бальною системою).

верны). Через 48 и 72 ч упомянутый показатель в группе 3 превышал аналогичные значения в группе интактных крыс в 2.3 и 3.1 раза (см. рисунок, *3*). Как видно, эти изменения были значительно слабее, чем аналогичные сдвиги в группах 2 и 4. Отмеченное выше нарастание неврологического дефицита в группе 3 было связано с рядом нарушений в двигательной сфере у части животных; у всех крыс отмечалось подавление фотореакции.

У крыс с ЧМТ и предварительным блокированием ЦХС (группа 4) показатель неврологического дефицита через 3 ч после травмы (41.4 ± 1.85 балла) был в 7.7 раза больше, чем у интактных животных, и на 62 % выше, чем у крыс группы 2, подвергнутых ЧМТ без дополнительных вмешательств. В последующем интенсивность неврологического дефицита в группе 4 также прогрессивно увеличивалась, но разница между оценками этого дефицита в группах 2 и 4 становилась меньше. Через 72 ч после ЧМТ среднее значение оценки неврологического дефицита у крыс с блокированием ЦХС в 9.8 раза превышало соответствующий индекс у интактных животных. Подавляющее большинство крыс группы 4 находились в состоянии ступора. У многих животных наблюдались расширение зрачка, экзофтальм, отсутствие фотореакции. У крыс данной группы практически отсутствовал груминг, у них отмечалось брадипноэ и, видимо, нарастала гипоксия (наблюдалась синюшность конечностей). Животные этой группы отказывались от пищи и питья, масса тела снижалась на 20–25 г.

Таким образом, дозированная ЧМТ средней или тяжелой степени приводила в пределах трех суток после травмы к прогрессирующему развитию неврологического дефицита. Фармакологическая активация ЦХС, обусловленная введением холиномиметика холина альфосцерата, в существенной степени сглаживала нарастание неврологического дефицита. Блокирование же холинергической системы в результате введения биперидена усугубляло развитие неврологического дефицита, особенно в начальный период после травмы (двое суток). Таким образом, нарушения активности ЦХС, обусловленные ЧМТ, являются существенным фактором патогенеза упомянутых неврологических расстройств. Согласно современным представлениям, эти расстройства в значительной степени связаны с нарушением функционального равновесия между холинергической (возбуждающей) и дофаминергической (ингибирующей) системами – важнейшими центральными системами, вовлеченными в контроль двигательных функций [4]. Активный синтез ацетилхолина в ЦНС происходит в локусах с высокой плотностью холинорецепторов – гиппокампе, стриатуме, хвостатом ядре, фронтальной коре, базальных отделах переднего мозга, ядрах моста. Именно поэтому в настоящей работе мы выбрали фармакологические агенты, оказывающие непосредственное существенное воздействие на данные структуры ЦНС.

Результаты настоящей работы указывают на целесообразность дальнейших исследований эффектов применения центральных холиномиметиков в условиях ЧМТ, дающего возможность в значительной степени уменьшить выраженность неврологического дефицита. Данные об эффектах фармакологической модуляции активности ЦХС позволят оценить значимость таких влияний на клиническое течение и исход ЧМТ.

Все стадии работы соответствовали положениям Европейской Конвенции о защите животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (86/609/EEC, 1986, Страсбург), и нормативам Комитета по этике Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

С. В. Зяблицев, С. А. Худолей, Ю. Л. Судиловская и Ю. И. Стрельченко подтверждают отсутствие в процессе исследования конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с проведением работы, и взаимоотношений соавторов статьи.

С. В. Зябліцев[1], С. О. Худолей[1], Ю. Л. Судиловська[1], Ю. І. Стрельченко[1]

ВПЛИВ МОДИФІКАЦІЙ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ НА РІВЕНЬ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

[1] Донецький національний медичний університет МОЗ України (Україна).

Р е з ю м е

Проведена оцінка ступеня неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою Тодда у білих щурів-самців, яких піддавали дозованій експериментальній черепно-мозковій

травмі (ЧМТ). В одній із трьох експериментальних груп із ЧМТ додаткові впливи на тварин були відсутні, у другій здійснювали фармакологічну активацію центральної холінергічної системи (ЦХС) за допомогою введення холіноміметика центральної дії холіну альфосцерату (гліатиліну), а в третій активність даної системи пригнічувалася холіноблокатором біпериденом (акінетоном). У щурів із ЧМТ спостерігалося прогресивне наростання неврологічного дефіциту, оцінка котрого через 3 год перевищувала аналогічний показник в інтактних тварин у 4.7, а через 72 год – у 9.5 разу. Блокування холінергічної системи додатково посилювало прояви неврологічного дефіциту, особливо в ранні терміни після ЧМТ (3 і 24 год). Фармакологічна активація ЦХС істотно згладжувала прояви неврологічних розладів (у декілька разів порівняно з такими в групі з ЧМТ без додаткових дій).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Ю. Бачинская, В. А. Холин, К. Н. Политаева, А. А. Шулькевич, “Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений”, *Укр. вісн. психоневрології*, **15**, вип. 1 (50), дод., 18 (2007).
2. W. R. Galpern and A. B. Singhal, “Neuroprotection: lessons from a spectrum of neurological disorders,” *Int. J. Stroke*, **1**, No. 2, 97-99 (2006).
3. В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, *Моделирование черепно-мозговой травмы*, Нов. Мир, Донецк (2008).
4. С. Н. Истратов, Е. В. Туричина, В. Г. Помников, “Акинетон в лечении больных пожилого возраста с сосудистым паркинсонизмом”, в кн.: *Клинические и социальные аспекты профилактики инвалидности и реабилитации*, СПб (1993), с. 64-67.