

УДК 616.858.036.865

© Т. В. Мироненко, Д. М. Храмцов, 2012.

## РОЗВИТОК ПІСЛЯТРАВМАТИЧНОГО ПАРКІНСОНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО НЕЙРОМЕДІАТОРНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

**Т. В. Мироненко, Д. М. Храмцов***Державний заклад «Луганський державний медичний університет», кафедра неврології з нейрохірургією (зав. – проф. Т.В. Мироненко), м. Луганськ.*

### POSTTRAUMATIC PARKINSONIAN SYNDROME FORMATION IN RATS IN CONDITIONS OF INTRACEREBRAL NEUROTRANSMISSION MODULATION

**T.V. Mironenko, D.N. Khrantsov**

#### SUMMARY

Posttraumatic parkinsonian syndrome (PS) formation with tremor, muscle rigidity and akinesy was observed in rats 10 weeks after a mechanical brain trauma (BT). PS dynamics in conditions of dopamine (DP)-, serotonin (ST)- and norepinephrine (NE) neurotransmission (NT) modulation was investigated. Tremor, muscle rigidity and akinesy indexes were enhanced after DP NT increase. Tremor amplitude increased after ST NT activation. NE NT failed to influence on posttraumatic PS time intervals and peculiarities. Authors conclude about DP (in the greater extent) and ST (less expressed) NT pathogenetic role in case of the secondary PS development that should be obviously considered at the complex correction of this state.

### РАЗВИТИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДУЛЯЦИИ ВНУТРИМОЗГОВОГО НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

**Т. В. Мироненко, Д. Н. Храмцов**

#### РЕЗЮМЕ

В течение 10 недель после механической черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс отмечали развитие посттравматического паркинсонического синдрома (ПС) с элементами тремора, мышечной ригидности и акинезии. Исследовали динамику ПС при модуляции активности дофамин (ДФ)-, серотонин (СТ)- и норадренергической (НА) нейромедиаторных систем (НС). Выраженность тремора, мышечной ригидности и акинезии усиливалась при активации ДФ НС. В условиях активации СТ НС усиливалась амплитуда тремора. НА НС не оказывала влияния на время и характер развития посттравматического ПС. Авторы свидетельствуют о патогенетической роли ДФ НС (в большей) и СТ НС (в меньшей) степени при развитии вторичного ПС, что следует учитывать при комплексной коррекции данного состояния.

**Ключові слова:** післятравматичний паркінсонічний синдром, тремор, ригідність, акінезія, дофамін, серотонін, норадреналін

Кількість хворих із черепно-мозковими травмами (ЧМТ) щорічно зростає [3, 6], що обумовлює зростаючий прошарок населення зі скритими функціональними розладами, які протягом певного інтервалу часу перетворюються у органічні або маніфестують у виражену клінічну симптоматику [7]. В таких осіб багато місяців/років після легкої ЧМТ часто розвиваються моторні порушення, руховий дисбаланс через мозочкову дизрегуляцію та порушення координованої активності базальних гангліїв [6, 7, 17]. Клініко-інструментальні методи обстеження цих хворих виявили формування в них вторинного післятравматичного паркінсонічного синдрому (ПС). Лікування такого контингенту хворих не завжди є задовільним через низку проблем об'єктивного та суб'єктивного характеру. Вважаємо, що ефективність фармакологічної корекції рухових розладів у хворих із післятравматичним ПС можна оптимізувати через дослідження патофізіологічних механізмів формування цієї патології. Зважаючи на важливе значення моноамінергічної нейротрансмісії,

завдяки якій відбувається функціональний зв'язок між структурами переднього та середнього мозку, відповідальними за рухові функції, метою роботи є дослідження розвитку симптомів післятравматичного ПС за умов модуляції активності дофамін (ДФ)-, серотонін (СТ)- та норадренергічної (НА) нейромедиаторних систем (НС).

#### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар із дотриманням загальноприйнятих вимог вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV).

Для активації та пригнічення активності ДФ НС, відповідно, внутрішньоочеревинно (в/очер) вживали депреніл (ДПР; 3 мг/кг, протягом 14 діб) [10] та галоперидол (ГПР; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб) [11]. Активації та пригнічення активності СРТ НС,

відповідно, досягали через в/очер застосування L-триптофану (L-T; 100 мг/кг, протягом 14 діб) [9] та параклорфенілаланіну (ПХФА; 300 мг/кг, протягом 3 діб) [1]. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та  $\alpha$ -метил-паратирозин (МПТ; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) [14] застосовували для активації та пригнічення активності НА НС.

Виділяли такі групи з 11 щурами в кожній: 1 – контроль; 2 – щури із післятравматичним ПС; 3 – ДПР + контроль; 4 – ДПР + ЧМТ; 5 – ГПР + контроль; 6 – ГПР + ЧМТ; 7 – L-T + контроль; 8 – L-T + ЧМТ; 9 – ПХФА + контроль; 10 – ПХФА + ЧМТ; 11 – ЛД + контроль; 12 – ЛД + ЧМТ; 13 – МПТ + контроль; 14 – МПТ + ЧМТ.

Після активації/ пригнічення активності відповідної НС щурам наносили ЧМТ шляхом впливу падаючого вантажу ( $m=50$  г) з висоти 50 см на потилично-тім'яну частину черепа [20]. Після цього за щурами спостерігали протягом 10 тижнів – термін, який є достатнім для розвитку післятравматичного паркінсонічного синдрому.

Рухову активність тварин протягом 2 хв. спостерігали в тесті «відкритого поля» [2], підраховуючи кількість квадратів, що їх пересікав кожен щур, та кількість вертикальних стійок для оцінки горизонтальної та вертикальної рухової активності, відповідно.

Амплітуду тремору оцінювали так: 0 балів – відсутність тремору; 1 бал - локальний дрібноамплітудний тремор голови, передніх кінцівок або хвоста; 2 бали - локальний середньоамплітудний тремор; 3 бали – генералізований дрібно- або середньоамплітудний тремор усього тіла [12]. М'язову ригідність визначали в грамах за ступенем опору м'язів задньої лапи щурів при їх згинанні та розгинанні. Тремор та прояви м'язової ригідності досліджували при фіксації тварин в плексигласових боксах з можливістю кількісної оцінки тремтіння хвоста у хвостових фіксаторах та сили м'язів при їх відведенні та приведенні.

Отримані дані обчислювали статистично.  $P<0.05$  обирали як критерій вірогідності.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При контрольних спостереженнях щури демонстрували активну рухову поведінку в тесті «відкритого поля». При цьому кількість пересічених ними квадратів становили  $21.7\pm 3.6$ . Величина досліджуваного показника в щурів із післятравматичним ПС дорівнювала  $1.8\pm 0.2$ , що було в 12.1 разів менше при порівнянні з відповідними контрольними даними ( $P<0.001$ ; Рис. 1, А). При активації ДФ та СТ НС (групи щурів №4 та 8, відповідно), щури пересікали в середньому  $2.9\pm 0.3$  та  $7.8\pm 0.7$  квадратів, що також виявилось в 7.5 ( $P<0.001$ ) та в 2.8 ( $P<0.01$ ) разів менше, ніж при контрольних спостереженнях. Показники горизонтальної рухової

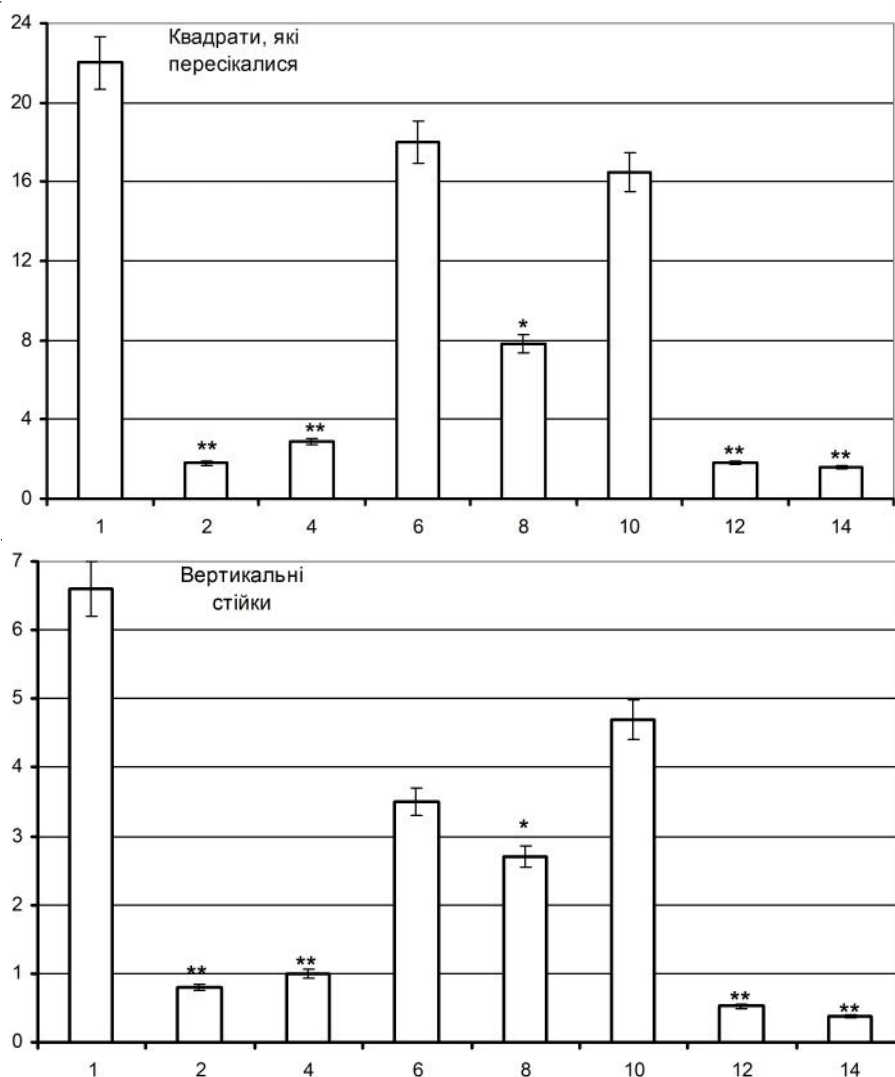
активності щурів в тесті «відкрите поле» в групах щурів з пригніченням активності ДФ та СТ НС були аналогічні контрольним. При модуляції активності НА НС досліджувані показники не відрізнялися від тих, які були зареєстровані у щурів із ПС (Рис. 1, А).

Схожі дані були отримані при дослідженні кількості вертикальних стійок в дослідних групах щурів в тесті «відкрите поле». Щури з ПС демонстрували в середньому  $0.8\pm 0.1$  вертикальних стійок, що було в 8.4 рази менше, ніж в контролі ( $P<0.001$ ; Рис. 1, Б). Досліджувані показники вертикальної активності були в 6.7 разів ( $P<0.001$ ) та в 2.4 рази ( $P<0.01$ ) менше порівняно з відповідними контрольними даними в щурів із ПС із завчасною активацією ДФ та СТ НС.

У щурів із післятравматичним ПС було зареєстровано тремор, який у більшості тварин мав генералізований характер з середньоамплітудною характеристикою. Виразеність тремору дорівнювала в середньому  $2.8\pm 0.3$  бали (Рис. 2, А). Генералізований дрібно-амплітудний тремор було зареєстровано в щурів із ПС із завчасною активацією ДФ НС. Тремор в 2 бали був зареєстрований лише в 1 щура із 11 із пригніченням активності цієї НС. В щурів решти груп інтенсивність та характер тремору не відрізнялися від тих, що були відзначені в щурів із післятравматичним ПС (Рис. 2, А).

Опір м'язів задніх кінцівок на розгинання зростав у 2.2 рази у щурів із післятравматичним ПС ( $P<0.01$ ) порівняно з такими показниками при контрольних спостереженнях (Рис. 2, Б). Схожі з контрольними показники були отримані в групі щурів із післятравматичним ПС з пригніченням активності ДФ НС. В щурів решти груп досліджувані показники опору м'язів задніх кінцівок на розгинання варіювали від 3.2 до 3.8 г та не відрізнялись суттєво від тих, які були зареєстровані в щурів із післятравматичним ПС.

Таким чином, в щурів в середньому через 10 тижнів після нанесення ЧМТ ресструються характерні для ПС симптоми - редукція рухової активності, тремор та м'язова ригідність, що свідчить про адекватність обраної нами моделі відповідному клінічному стану. Отримані результати показали, що редукція горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів із ПС усувалася за умов пригнічення активності ДФ та СТ НС. Щодо розвитку тремору в щурів із ПС інтересним виявилася його відсутність протягом післятравматичного періоду у щурів із завчасним пригніченням активності ДФ НС. Саме у цієї групи щурів розвивалася нормальна сила м'язів у відповідь на їх розгинання чи згинання – тобто, відсутніми були ознаки м'язової ригідності. Отримані дані можна пояснити показаною роллю дофамінергічної нейротрансмісії у функціонуванні екстрапірамідної рухової системи [16], функціональному взаємозв'язку базальних гангліїв поміж собою та з корою великих півкуль [19], а також її залученням до опосередкування рухових розладів



**Рис. 1. Вплив модуляції моноамінергічних нейромедіаторних систем на показники горизонтальної (фрагмент А) та вертикальної (фрагмент Б) рухової активності в щурів із післятравматичним паркінсонічним синдромом в тесті «відкрите поле».**

За віссю абсцис – групи щурів відповідно до їх опису в розділі «Матеріал та методи» \* -  $P < 0.01$  та \*\* -  $P < 0.001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з контрольними (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

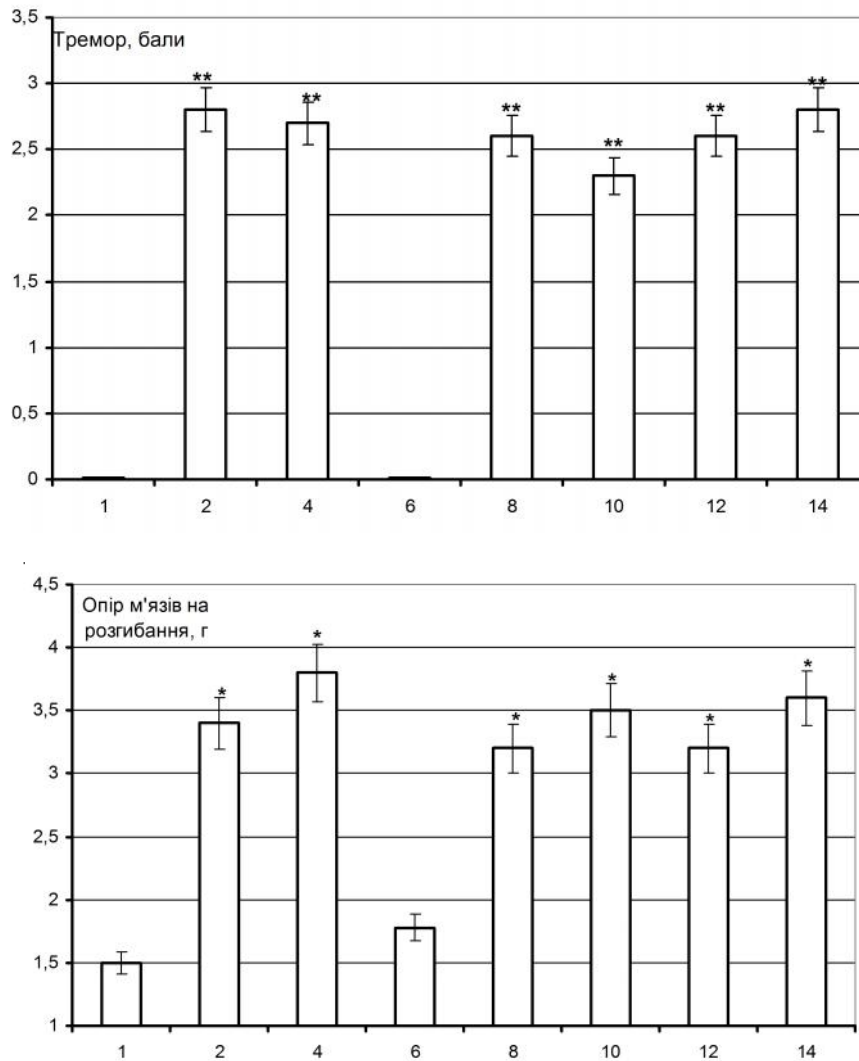
за умов ПС [13, 22]. Останніми роками з'явилися дані стосовно важливої ролі СТ НС у опосередкуванні моторних та немоторних розладів при ПС [18, 21], за допомогою яких можна обговорити виявлене нами залучення цієї НС до опосередкування акінетичних проявів та розвитку тремору за модельних умов.

Ми є прибічниками думки академіка Крижановського Г. М. та його концепції про комплексне патогенетичне лікування нейропатологічних синдромів, які характеризуються гіперактивністю окремих утворень головного мозку, в якій провідне місце займає уявлення про те, що кожен елемент подібної терапевтичної схеми має впливати на окрему ланку патогенезу захворювання [4,5,8]. Показане усунення проявів післятравматичного ПС за умов пригнічення

активності ДФ та СТ свідчить про важливе патогенетичне значення цих НС при вторинному паркінсонізмі, що слід, безумовно, враховувати при клінічній апробації експериментально доведених схем лікування.

#### ВИСНОВКИ

1. У щурів із післятравматичним ПС розвиваються акінезія, тремор та м'язова ригідність.
2. Патогенетичне значення за модельних умов ДФ та СТ НС.
3. НА НС не впливає на розвиток та вираженість характерних для ПС симптомів.
4. Висвітлене патогенетичне значення ДФ та СТ нейротрансмісії за умов післятравматичного ПС має стати експериментальним підґрунтям доцільності



**Рис. 2.** Вплив модуляції моноамінергічних нейромедіаторних систем на показники тремору (фрагмент А) та м'язової ригідності (фрагмент Б) в щурів із післятравматичним паркінсонічним синдромом. Примітки та позначення – такі ж самі, як на Рис. 1.

апробації клінічної ефективності лікувальних схем комплексної патогенетичної терапії ПС з акцентом на пригнічення активності дофамін- та серотонінергічної нейропередачі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. Психофармакотерапія невротических расстройств: (экспериментально-теоретический и клинко-фармакологический анализ) / А. В. Вальдман, Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 1987. – С. 9-49.
2. Вероятностные характеристики поведения крыс условиях "открытого поля" / [Лазаренко Н. С., Петров Е. С., Забродин И. О., Вартанян Г. А.] // Журн. высш. нерв. деят. - 1982. - Т. 32, №6. - С. 1096 - 1103.
3. Ельський В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.

4. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме / [Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева, Н. В. Карабань]. – К. : Институт геронтологии АМН Украины, 1995. – 192 с.
5. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 283 с.
6. Курако Ю. Л. Морфофункциональные соотношения в патогенезе сотрясения головного мозга / Ю. Л. Курако, В. В. Букина, А. В. Перькова // Неврология и психиатрия. – Киев : Здоров'я, 1989. – С. 9 - 11.
7. Макаров А.Ю. Последствия ЧМТ и их классификация / А.Ю. Макаров // Неврол. журн. – 2001. – Т.6, №2. – С. 38-42.
8. Маньковский Н. Б. Патогенетическое лечение паркинсонизма / Н. Б. Маньковский, Н. В. Карабань // Лікування та діагностика. - 1998. - №4. - С. 27 - 29.

9. Лапин И. А. Серотониновый механизм действия антидепрессантов: позитивный или/и негативный ? / И. А. Лапин // Антидепрессанты и ноотропы. – Л., 1982. – С. 88-101.
10. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб. : Мед. информ. агенство, 1995. – 565 с.
11. Роль дофаминергических механизмов в различных моделях тревожных состояний / А. Н. Талалаенко, И. И. Абрамец, Ю. В. Стаховский [и др.] // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 12. – С. 70-77.
12. Электрофизиологический анализ эффектов гимантана на модели паркинсонического синдрома, вызванного нейротоксином МФП+ / [И. Г. Капица, Л. Н. Неробкова, Е. А. Вальдман и др.] // Психофармакол. и биол. наркол. - 2005. - Т. 5, № 1. - С. 822-826.
13. Beeler J. A. Preservation of function in Parkinson's disease: what's learning got to do with it? / J. A. Beeler // Brain Res. – 2011. – Vol. 1423. – P. 96-113.
14. Bracs P. U. Alpha-methyl-p-tyrosine inhibition of a conditioned avoidance response: reversal by dopamine applied to the nucleus accumbens / P. U. Bracs, D. M. Jackson, P. Gregory // Psychopharmacology (Berl.). – 1982. – Vol. 77, N2. – P. 159-162.
15. Comparative analysis of injuries observed in motorcycle riders involved in traffic accidents and victims of other blunt trauma mechanisms / [Parreira J.G., Gregorut F., Perlingeiro J.A. et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 76-81.
16. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease [Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B. et al.] // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23, Suppl. 3. – S. 548-559.
17. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury / M. Gaetz // Clin. Neurophysiol. - 2004. – Vol. 115. – P. 4-18.
18. Huot P. The serotonergic system in Parkinson's disease / P. Huot, S.H. Fox, J. M. Brotchie // Prog. Neurobiol. – 2011. – Vol. 95, N 2. – P. 163-212.
19. Kulisevsky J. Adenosine A<sub>2A</sub>-receptor antagonism and pathophysiology of Parkinson's disease and drug-induced movement disorders / J. Kulisevsky, M. Poyurovsky // Eur. Neurol. – 2012. – Vol. 67, N 1. – P. 4-11.
20. Lighthall J. W. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model / J. W. Lighthall // J. Neurotrauma. – 1988. – Vol. 5. – P. 1-15.
21. Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders / [Di Matteo V., Pierucci M., Esposito E. et al.] // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 172. – P. 423-463.
22. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits / [Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M., Marin C. et al.] // Neurology – 2004. – Vol. 62, N 1, Suppl. 1). – S. 17-30.