

УДК 616.8-008:616.831-001-08

СТУПІНЬ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ**Стародубська О.О.***Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,
E-mail: kleo87@mail.ru*

Мета дослідження. Вивчити ступінь неврологічного дефіциту в динаміці експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ) та можливість його корекції карбацетамом.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 45 білих безпородних щурів-самцях, віком шість місяців, вагою 180-220 г. Моделювання ЧМТ проводили за методикою В.М. Єльського, С.В. Зябліцева (2005) вільнопадаючим вантажем на фіксовану голову тварини з енергією удару 0,425 кДж під короткочасним ефірним наркозом. Тваринам 1-ї та 2-ї дослідних груп (у кожній групі n=15) після моделювання ЧМТ внутрішньочеревно вводили відповідно, карбацетам (5 мг/кг маси) та актовегін (16 мг/кг маси) протягом одного тижня після травми. У якості групи порівняння використано 15 щурів, яким виконували всі маніпуляції, аналогічні до таких у дослідних групах, але замість досліджуваних лікарських засобів вводили 1 мл фізіологічного розчину внутрішньочеревно. Неврологічний дефіцит оцінювали за 100-бальною шкалою Todd et al. (1981) у модифікаціях Л.А. Шалякіної (1987) та О.Я. Євтушенка (1989). Статистичні розрахунки здійснили в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft, Inc, USA).

Результати. Експериментальна ЧМТ призведе до збільшення ступеню неврологічного дефіциту у 3,6 рази на першу добу, що згодом регресує, але й на сьому добу лишається вірогідно вищим (у 2,3 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольними даними. При порівнянні ефектів карбацетама та актовегіну виявилось, що обидва препарати знижують ступінь неврологічного дефіциту, але для карбацетама цей ефект був більш вираженим: ступінь неврологічного дефіциту на сьому добу знижувалася на 30 %, а для актовегіну – на 17 % (статистична значущість на рівні $p < 0,05$ була відмічена тільки для карбацетама).

Висновок. Використання нового препарату центральної дії – карбацетам виявилось ефективним для відновлення неврологічного дефіциту у ранньому посттравматичному періоді.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, неврологічний дефіцит, карбацетам

Вступ. Неврологічні порушення при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) є актуальною і не до кінця вивченою проблемою, оскільки ступінь пригнічення ЦНС характеризує тяжкість ЧМТ і визначає її вихід [3, 5]. У ряді випадків після ЧМТ розвивається посттравматична енцефалопатія, тяжкість якої не завжди залежить від ступеня тяжкості перенесеної ЧМТ – навіть струс мозку може приводити до розвит-

ку атрофічних процесів, наростання неврологічної симптоматики, проявів пароксизмальних розладів свідомості [1-3, 5].

Новий анксиолітик карбацетам, який є ендogenousним модулятором ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, представляє собою похідне в-карболіну [6]. Його використання як нейропротектора проводиться у відношенні впливу на

кровообіг мозку, гальмування глутаматної ексайтотоксичності, зменшення вільно-радикального ушкодження, покращення метаболізму та енергозабезпечення нейронів [4, 8]. Рядом досліджень отримані дані щодо протизапальних, протипухлинних, імуномодельюючих ефектів таких препаратів центральної дії [1, 8] та її ролі в механізмах пам'яті, можливості нейромоделювання при терапії хвороби Альцгеймера [7] та в умовах ЧМТ [4, 9].

Мета дослідження. Вивчити ступінь неврологічного дефіциту в динаміці експериментальної ЧМТ та можливість його корекції карбацетамом.

Матеріал і методи.

Дослідження проведено на 45 білих безпородних щурах-самцях, віком шість місяців, вагою 180-220 г, які утримувалися на стандартному раціоні при вільному доступі до їжі й води в умовах віварію. Моделювання ЧМТ проводили у ранковій (з восьмої до десятої) години у спеціально відведеному провітреному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 люкс з дотриманням Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), загальних норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких й інших наукових цілей, Першого Національного Конгресу з біоетики та законодавства України. Моделювання проводили за методикою В.М. Ельського, С.В. Зябліцева (2005) вільнопадаючим вантажем на фіксовану голову тварини з енергією удару 0,425 кДж під короткочасним ефірним наркозом [2]. Тваринам 1-ї та 2-ї дослідних груп (у кожній групі n=15) після моделювання ЧМТ внутрішньочеревно вводили відповідно, карбацетам (5 мг/кг маси) та актовегін (16 мг/кг маси) протягом одного тижня після травми [4]. Актовегін був обраний для порівняння з ефектом карбацетами, як препарат, який широко використовується для лікування при пошкодженні ЦНС (ЧМТ, постінсультні стані, нейроінфекції тощо). У якості групи

порівняння використано 15 щурів, яким виконували всі маніпуляції, аналогічні до таких у дослідних групах, але замість досліджуваних лікарських засобів вводили 1 мл фізіологічного розчину внутрішньочеревно. Неврологічний дефіцит оцінювали у всіх тварин напередодні експерименту (за одну добу; контрольні дані), через три години після моделювання ЧМТ (перша доба), а також через три та через сім діб. Для об'єктивної оцінки ступеня неврологічного дефіциту була обрана 100-бальна шкала (Todd et al., 1981 у модифікаціях Л.А. Шалякіної, 1987; О.Я. Євтушенка, 1989) [2]. Оцінювали рівень свідомості тварин, стан рефлекторної сфери, у тому числі ширину й реакцію зіниць на світло, рогівковий рефлекс, рефлекторну реакцію на гучний звук, реакцію на світло і біль; м'язовий тонус тулуба і кінцівок; дихання; рух і деякі поведінкові реакції – всього 14 ознак. Статистичні розрахунки здійснили в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft, Inc, USA).

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення реакцій тварин на введення в ефірний наркоз показало, що наркотична реакція супроводжувалася затемненням свідомості, звуженням зіниць, зниженням рефлексів і порогу больової чутливості, відсутністю рухових реакцій, уповільненням дихання. Ця реакція тривала у тварин до 10-15 хвилин, після чого протягом 20-30 хвилин тварини повністю отямлювалися, демонстрували нормальні реакції на світло й звук, активний грумінг. Будь-яких дихальних, рухових і поведінкових розладів відзначено не було. Загальна оцінка за 100-бальною шкалою склала $5,4 \pm 0,76$ балів, що відображало фізіологічні особливості гризунів. Динаміка ступеню неврологічного дефіциту наведена у таблиці 1.

Тварини групи порівняння та дослідних груп після завдання їм ЧМТ проявляли різні поведінкові, рухові й рефлекторні розлади. Безпосередньо після травми спостерігалися судоми, зниження температури до 35-36 °С, зниження частоти

Таблиця 1

Динаміка ступеню неврологічного дефіциту, бали (M±m)

Показник	Перша доба	Третя доба	Сьома доба
Контроль	5,4±0,8		
Група порівняння	20,4±1,8	21,2±2,0	12,3±1,5
% до попереднього вимірювання	-	104	58 [#]
% до першої доби	-	104	60 ^{\$}
% до контролю	378 [†]	393 [†]	228 [†]
Дослідна група 1	19,2±1,8	16,8±1,3	8,6±0,5
% до попереднього вимірювання	-	88	51 [#]
% до першої доби	-	88	45 ^{\$}
% до контролю	356 [†]	311 [†]	159 [†]
% до групи порівняння	94	79	70 [^]
Дослідна група 2	19,4±1,9	18,7±1,8	10,2±1,0
% до попереднього вимірювання	-	96	54,6 [#]
% до першої доби	-	96	52,6 ^{\$}
% до контролю	359 [†]	346 [†]	189 [†]
% до групи порівняння	95	88	83
% до дослідю 1	101	111	119

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні з контролем; # – $p < 0,05$ при порівнянні з попереднім вимірюванням; \$ – $p < 0,05$ при порівнянні з даними на першу добу; & – $p < 0,05$ при порівнянні з групою порівняння; ^ – $p < 0,05$ при порівнянні з дослідною групою 1

серцевих скорочень і дихальних рухів.

Після припинення дії ефіру зустрічалося нетривале вимкнення свідомості або легкі ступені оглушення, що характеризувало ЧМТ середньої тяжкості. Патологічну сутність розладів свідомості при ЧМТ становить різного ступеня блокада висхідних активаційних систем ретикулярної формації [3].

Зіниці біли звужені, їх реакції на світло й рогівковий рефлекс – нормальні або трохи знижені. Слухові реакції – у нормі або ослаблені. М'язовий тонус тулуба й кінцівок у більшості тварин спастичний, реакція на біль ослаблена. Дихання було нормальним. Тварини проявляли здатність до самостійного, хоча й утрудненого пересування. Поведінкові реакції на появу експериментатора, здатності пити й приймати їжу, догляд за собою були знижені.

На першу добу після травми ступень неврологічного дефіциту у групі порівняння склав 20,4±1,8 бали, що, у середньому, було у 3,8 рази вище за контрольні дані (рис. 1).

У дослідній групі 1 цей показник склав 19,2±1,8 балів, що було у 3,6 рази вищим за контрольні дані. Проте ступень неврологічного дефіциту не відрізнявся

від такого в групі порівняння (див. табл. 1). У дослідній групі 2 ступень неврологічного дефіциту на 1-у добу склав 19,4±1,9 балів, тобто – у 3,6 рази перевищив контрольні дані. Проте він не мав вірогідних різниць а ні з групою порівняння, а ні з дослідною групою 1.

Через три доби у групі порівняння спостерігали такі зміни неврологічного дефіциту: він склав 21,2±2,0

балів, що було у 3,9 рази вище за контрольні дані та не мало вірогідних різниць із попереднім вимірюванням (першою добою).

У дослідній групі 1 цей показник склав 16,8±1,3 бали, що було у 3,1 рази вищим за контроль. Проте, цей показник був вірогідно меншим (на 20,8 %; $p < 0,05$) за показник групи порівняння та не мав вірогідних різниць за показники попереднього вимірювання та першої доби. У тварин дослідної групи 1 спостерігався стабільний стан свідомості, вони дотримувалися чистоти, активно реагували на дії експериментатора. Тварини могли самостійно підтримувати позу та ходити з мінімальною атаксією.

У дослідній групі 2 неврологічний дефіцит на третю добу ЧМТ був 18,7±1,8 балів, тобто – у 3,5 рази вищим за контрольні дані (див. рис. 1). Проте він не мав вірогідних різниць ні з групою порівняння, ні з дослідною групою 1 та попереднім вимірюванням і першою добою.

Через тиждень у групі порівняння спостерігалися такі зміни неврологічного дефіциту: він склав 12,3±1,5 балів, що залишалося у 2,3 рази вище за контроль. Проте, він був меншим за попереднє вимірювання (на 42 %) та за рівень першої

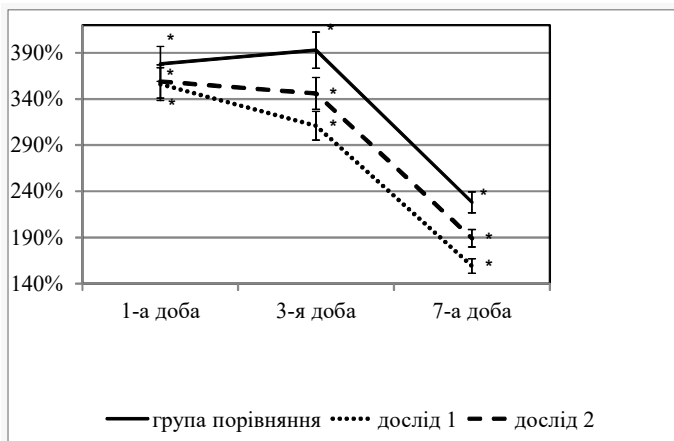


Рис. 1. Динаміка ступеню неврологічного дефіциту в експериментальних групах (% до контрольних даних); * – $p < 0,05$

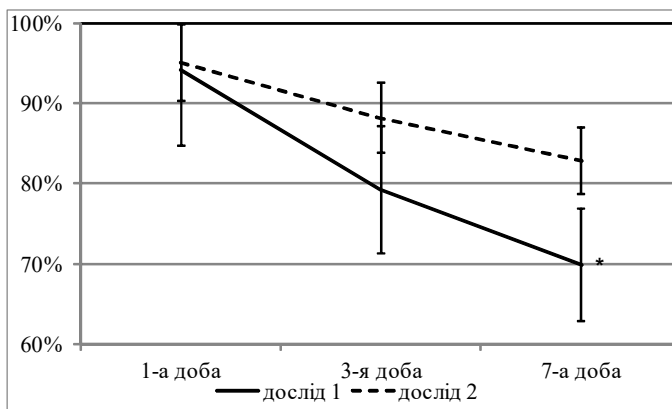


Рис. 2. Динаміка ступеню неврологічного дефіциту в дослідних групах (% до даних групи порівняння); * – $p < 0,05$

доби (на 40 %; $p < 0,05$ у обох випадках). У дослідній групі 1 цей показник склав $8,6 \pm 0,5$ балів, що було у 1,6 рази вищим за контроль. Проте він був меншим (на 30 %) за показники групи порівняння, попереднього вимірювання (на 42 %) та першої доби (на 40 %; $p < 0,05$ для всіх випадків).

У дослідній групі 2 ступень неврологічного дефіциту на сьому добу склав $10,2 \pm 1,0$ балів, тобто був у 1,9 рази вищим за контрольні дані (див. табл. 1). Цей рівень був меншим за показники попереднього вимірювання (на 45 %) та першої доби (на 47 %; $p < 0,05$ у обох випадках). Проте він не мав вірогідних різниць а ні з групою порівняння, а ні з дослідною групою 1.

Динаміка ступеню неврологічного дефіциту по відношенню до групи по-

рівняння наведена на рисунку 2.

Добре видно, що при порівнянні дослідних груп 1 та 2 динаміка у першому випадку має більш виражену тенденцію до зниження, тобто неврологічний дефіцит регресує швидше. У другому випадку відновлення неврологічного дефіциту йде суттєво повільніше.

Висновки

Таким чином, встановлено, що експериментальна ЧМТ призводить до збільшення ступеню неврологічного дефіциту у 3,6 рази на першу добу, що згодом регресує, але й на сьому добу лишається вірогідно вищим (у 2,3 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольними даними. При порівнянні ефектів карбацетаму та актовегіну виявилось, що обидва препарати знижують ступень неврологічного дефіциту, але для карбоцетаму цей ефект був більш вираженим: ступень неврологічного дефіциту на сьому добу знижувалася на 30 %, а для актовегіну – на 17 % (статистична значущість на рівні $p < 0,05$ була відмічена тільки для карбацетаму).

Перспективи подальших наукових досліджень. У подальшому планується вивчити ефективність карбацетаму та актовегіну щодо відновлення когнітивних функцій у експериментальних тварин.

Література

1. Демченко О.М. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози / О.М. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3 (109), Вип. 2. – С. 127-132.
2. Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев – Донецк: Издательство «Новый мир», 2008. – 140 с.
3. Ельський В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецк: Издательство «Новый мир», 2008. – 240 с.

4. Козак Д.В. Системні порушення в патогенезі раннього і пізнього періодів травматичної хвороби та їх корекція : автореферат дисертації ... доктора медичних наук : 14.03.04 – патологічна фізіологія / Д. В. - Козак ; Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2015. – 36 с.
5. Коровка С.Я. Механізми формування синдрому ендогенної інтоксикації при травматичній хворобі головного мозку : дисертація ... кандидата медичних наук : 14.03.04 – патологічна фізіологія / С.Я. Коровка ; Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України. – Донецьк, 2013. – 201 с.
6. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснов, Н.Г. Незнанов, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 1000 с.
7. Li Y. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease / Y. Li, H. Sun, Z. Chen [et al.] [Электронный ресурс] // Front. Aging Neurosci. – 2016. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763334/>
8. McQuail J.A. Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling / J.A. McQuail, C.J. Frazier, J.L. Bizon // Trends Mol. Med. – 2015. – Vol. 21 (7). – P. 450-460.
9. Ziablitsev S.V. Effects of modifications of the functional state of the central cholinergic system on neurological deficiency related to experimental traumatic brain injury / S.V. Ziablitsev, S.A. Khudoley, Yu.L. Sudilovskaya, Yu.I. Strel'chenko // Neurophysiology. – 2015. – Vol. 47 (2). – P. 168-170. DOI: 10.1007/s11062-015-9515-0
10. Ternopilskiy derzhavniy medichniy univrsitet Im. I.Ya. Gorbachevskogo. Ternopil. [in Ukrainian].
11. Korovka S. Ya. (2013) Mehanizmi formuvannya sindromu endogennoyi Intoksikatsiyi pri travmatichnly hvorobl golovnogoz mozku. Donetskyy natsionalniy medichniy univrsitet Im. M. Gorkogo MOZ UkraYini. Donetsk. [in Ukrainian].
12. Dmitrieva T.B., Krasnov, V.N., Neznanov, N.G., Semke, V.Ya., & Tiganova, A.S. (2011) Psihiatriya Moskva. [In Russian].
13. Li, Y., Sun, H., Chen, Z., Xu, H., Bu, G., & Zheng, H. (2016) Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. Front. Aging Neurosci. 8:31. doi: 10.3389/fnagi.2016.00031.
14. McQuail, J.A., Frazier, C.J., & Bizon, J.L. (2015) Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling. 21 (7), 450-460. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2015.05.002>
15. Ziablitsev S.V. Effects of modifications of the functional state of the central cholinergic system on neurological deficiency related to experimental traumatic brain injury / S.V. Ziablitsev, S.A. Khudoley, Yu.L. Sudilovskaya, Yu.I. Strel'chenko // Neurophysiology. – 2015. – Vol. 47 (2). – P. 168-170. DOI: 10.1007/s11062-015-9515-0

References

1. Demchenko, O. M. (2014) Kognitivna aktivnistschurlyv za umov disfunktsiyi schitopodlbnoyi zalozi / O.M. Demchenko // Visnik problem biologiyi i meditsini. 3(109), 2, 127-132. [in Ukrainian].
2. Elskyy, V. N., & Ziablitsev, S. V. (2008). Modelirovanie cherepno-mozgovoij travmy [Design of brain injury]. Donetsk: New world. [in Ukrainian].
3. Elskyy, V. N., & Ziablitsev, S. V. (2008). Neyrogormonalnye regulatorynyie mehanizmy pri cherepno-mozgovoy travme. Donetsk: New world. [in Ukrainian].
4. Kozak, D. V. (2015) Sistemni porushennya v patogenezi rannogo i plznogo periodly travmatichnoyi hvorobi ta Yih korektsiya.

Резюме

СТЕПЕНЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Стародубская А.А.

Цель исследования. Изучить степень неврологического дефицита в динамике экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и возможность его коррекции карбацетамом.

Материал и методы. Исследование проведено на 45 белых беспородных крысах-самцах, в возрасте шесть месяцев, весом 180-220 г. Моделирование ЧМТ проводили по методике В.Н. Ельско-го, С.В. Зяблицева (2005) свободнопадающим грузом на фиксированную голову животного с энергией удара 0,425 кДж под кратковременным эфирным наркозом. Животным 1-й и 2-й опытных групп (в каждой группе n=15) после моделирования ЧМТ внутрибрюшинно вводили соответственно, карбацетам (5 мг/кг массы)

и актовегин (16 мг/кг массы) в течение одной недели после травмы. В качестве группы сравнения использовано 15 крыс, которым выполняли все манипуляции, аналогичные таким в опытных группах, но вместо исследуемых лекарственных средств вводили 1 мл физраствора внутривентриально. Неврологический дефицит оценивали по 100-бальной шкале Todd et al. (1981) в модификациях Л.А. Шалыкиной (1987) и А.Я. Евтушенко (1989). Для статистических расчетов использовали прикладные программы Statistica 10 (StatSoft, Inc, USA).

Результаты. Экспериментальная ЧМТ приводила к увеличению степени неврологического дефицита в 3,6 раза на первые сутки, который впоследствии регрессировал, но и на седьмые сутки оставался достаточно высоким (в 2,3 раза; $p < 0,05$) по сравнению с контрольными данными. При сравнении эффектов карбацетама и актовегина оказалось, что оба препарата снижают степень неврологического дефицита, но для карбацетама этот эффект был более выраженным: степень неврологического дефицита на седьмые сутки снижалась на 30%, а для актовегина – на 17% (статистическая значимость на уровне $p < 0,05$ была отмечена только для карбацетама).

Вывод. Использование нового препарата центрального действия карбацетама оказалось эффективным для возобновления неврологического дефицита в раннем посттравматическом периоде.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, неврологический дефицит, карбацетам.

Summary

DEGREE OF NEUROLOGIC DEFICIENCY AT THE TRAUMATIC BRAIN INJURY AND ITS CORRECTION

Starodubskaya A. A.

Aim. To study degree of neurologic deficiency in dynamics of the experimental traumatic brain injury (TBI) and possibility of its Carbacetam correction.

Material and methods. The research is conducted on 45 white not purebred rats males, at the age of six months, weighing 180-220 g. Modeling of TBI was carried out by V.N. Elsky's & S.V. Zyablitshev (2005) by a free falling load on the fixed animal head with blow energy 0,425 kJ under short-term etherization. Animal to the 1st and 2nd experienced groups (in each $n=15$) after TBI modeling intraperitoneally entered respectively, to Carbacetam (5 mg/kg of weight) and Actovegin (16 mg/kg of weight) within one week after a trauma. As group of comparison 15 rats whom carried out all manipulations similar with it in experienced groups are used, but instead of the studied medicines entered 1 ml of physical solution intraperitoneally. Neurologic deficiency was estimated on a 100-ball scale of Todd et al. (1981). For statistical calculations used applied Statistica 10 (StatSoft, Inc, USA).

Results. Experimental TBI led to augmentation of degree of neurologic deficiency by 3,6 times for the first days which regressed subsequently, but also for the seventh days remained rather high (by 2,3 times; $p < 0,05$) in comparison with control data. When comparing effects of Carbacetam and Actovegin it turned out that both drugs reduce degree of neurologic deficiency, but for Carbacetam this effect was more expressed: degree of neurologic deficiency for the seventh days decreased by 30%, and for Actovegin – for 17% (the statistical importance at the level $p < 0,05$ was noted only for Carbacetam).

Conclusion. Use of new drug of the central action of Carbacetam was effective for renewal of neurologic deficiency in the early posttraumatic period.

Keywords: traumatic brain injury, neurologic deficiency, Carbacetam.

Впервые поступила в редакцию 10.02.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования