УДК 616.831-007.17

© Т. В. Мироненко, І. К Бакуменко, 2012.

ВИРАЖЕНІСТЬ ПОВЕДІНКОВИХ ТА ЕМОЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ В РАЗІ ОБМЕЖЕННЯ КРОВОПОСТАЧАННЯ ПО ХРЕБТОВИМ АРТЕРІЯМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Т. В. Мироненко, І. К Бакуменко

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

BEHAVIOURAL AND EMOTIONAL DISTURBANCES IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA DUE TO BASILLAR ATERIES BLOODSUPPLY DIMINISHING IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

T. V. Mironenko, I. K. Bakumenko

SUMMARY

Rats' basilar arteries were bilaterally occluded and then the dynamics of motor activity in the "open field" test, muscular tone, neurologic disturbances as well as emotional behavior were investigated. The following symptoms characteristic for vestibular dysfunction developed as the result of brain chronic ischemia: vertical and horizontal motor activity decreasing, monolateral rotations, muscular tone decreasing and complete motor discoordination, aggressive-defensive behaviour increasing and neurologic disturbances. The symptoms revealed were registered within 7 days and had no positive dynamics.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ СНИЖЕНИЯ КРОВОТОКА ПО ПОЗВОНОЧНЫМ АРТЕРИЯМ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Т.В. Мироненко, И.К. Бакуменко

РЕЗЮМЕ

В экспериментальных условиях у крыс билатерально перевязывали позвоночные артерии, после чего исследовали динамику выраженности моторной активности в тесте «открытое поле», мышечный тонус, неврологические нарушения, а также эмоциональное поведение. Вследствие хронической ишемии мозга у крыс развивались симптомы, характерные для вестибулярной дисфункции: снижение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, монолатеральные ротации, снижение мышечной активности и полная дискоординация моторики, усиление выраженности агрессивно-оборонительного поведения, а также неврологические нарушения. Выявленный симптомокомплекс отмечался в течение 7 суток и не имел позитивной динамики.

Ключові слова: хребтова артерія, ішемія мозку, вестибулярні дисфункції, поведінка, емоції.

Лікування хворих із хронічними формами недостатності мозкового кровопостачання набуває останнім часом важливого значення. Вказана судинна патологія торкається значної кількості пацієнтів, проте, з віком вона набуває особливої значущості. Зважаючи на негативні вікові тенденції та показані дані стосовно цереброваскулярної патології, яка прогресує з віком переважно у вигляді стенозуючих уражень екстракраніальних церебральних артерій атеросклеротичного генезу й патологічної звивистості проксимальних сегментів сонних і хребтових артерій [1, 3, 8], слід відзначити зростання з віком пацієнтів частоти остеохондрозу шийного відділу та його внесок у розвиток хронічної ішемії мозку (ХІМ).

Зі збільшенням кількості літніх пацієнтів ми звернули увагу на зростання кількості таких хворих із виявленими симптомами вестибулярної дисфункції (ВД) [6, 12, 16] При цьому слід враховувати, що ВД розвиваються також внаслідок перенесених стресів, проблем екологічного характеру, травматичних ушкоджень мозку та ЦНС, серцево-судинних проблем, ендокринологічних захворювань, наприклад, цукрового діабету, тощо, які при наявності їх в анамнезі пацієнтів також погіршують клінічний стан хворих з віком [11, 13, 17]. Отже, різноманітність причин, при яких розвиваються розлади функціонування вестибулярного аналізатора, різноманітність проявів та симптомів при ВД обумовлюють виникнення певних труднощів діагностичного та лікувального характеру, вибору адекватної тактики лікування, що із соціальної перетворюється у значну медичну проблему. Соціальна значущість обраної нами для досліджень проблеми ВД безсумнівна, оскільки запаморочення, нудота, блювота та ін. можуть привести до тривалої непрацездатності або стійкої її втрати, а також негативно позначитися на якості життя пацієнтів в цілому [2, 18]. Через це вагомої значущості для найефективнішого лікування є швидкий та вірний діагноз розладнання вестибулярного аналізатора.

Ми вважаємо ХІМ провідним чинником розвитку ВД у літніх хворих з шийним остеохондрозом із широким спектром висновків, які

йдуть із цього припущення. Проте, зважаючи на фундаментальний принцип патогенетичної обумовленості лікування будь-якого захворювання, з метою перевірки цього припущення та розробки на цій підставі патогенетично обґрунтованої схеми лікування, провели низку серій експериментальних дослідів, присвячених вказаній вище проблематиці. Мета роботи – визначення моторних, м'язових, неврологічних та емоціональних корелятів експериментальної моделі ХІМ.

МАТЕРІАЛИ 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).

У щурів після розрізу шкіри шиї виділяли хребтові артерії (ХА), які перев'язували білатерально, після чого за тваринами спостерігали протягом 6 год в той же день та упродовж 7 діб після операції. Оклюзію ХА для експериментального відтворення ВД обирали з урахуванням того, що погіршення кровопостачання в басейні цих артеріальних судин є провідним чинником розвитку шийного остеохондрозу в пацієнтів, вираженість якого прогресує з віком [2, 5].

Протягом вказаного терміну в щурів визначали моторну активність в тесті «відкрите поле» за методикою [4]. Для цього, щура плавно розміщували в центр відкритого поля, спонтанну рухову активність тварин досліджували протягом 2 хв. Визначали число пересічених квадратів, число вертикальних стійок, а також число заглядань в отвори в підлозі «відкритого поля». Визначали також наявність ротаційних рухів, оцінювали їх вираженість, підраховували їх кількість протягом 2-хв терміну.

М'язеву активність визначали за часом, упродовж якого щури були здатні за допомогою передніх та задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [16]. Тест на координацію рухів був заключний у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся стрижні (ротароді) діаметром 25 мм, завдовжки 60 см, який було розділено за допомогою 5 дисків на 6 частин [14]. Визначали кількість тварин, які здатні були утриматися на обертаючомуся з частотою 15 обертів за хв стрижні протягом 120 сек. Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки».

Неврологічний статус оцінювали при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою оцінки моторних зрушень в модифікації чл.-кор. Рос. АМН проф.. І. В. Ганнушкіної [7].

Додатково визначали вираженість емоційних розладів у тесті агресивно-захисної поведінки (АЗП) за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку після білетеральної оклюзії ХА і виражали в балах за шкалою, запропонованою R. M. Post та співавт. [19]. Враховували середню вираженість агресивно-оборонних реакцій.

Виділяли дві групи щурів: 1 – контроль (наркоз та розріз шкіри на шиї; n=9), 2 – щури із оклюзією ХА (n=24).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щури контрольної групи при дослідженні у «відкритому полі» пересікали в середньому від 18 до 26 квадратів (Рис. 1, А), а також демонстрували в середньому від 4 до 8 вертикальних стійок (Рис. 1, Б) протягом 7-денного терміну спостереження. При цьому в цих тварин було відзначено в середньому від 3 до 6 зазирань у підлогу «відкритого поля». Через 1 добу після перев'язування ХА щури із ХІМ пересікали в середньому 5.1±0.4 (Рис. 1, А) квадратів та робили 1.1±0.2 (Рис. 1, Б) вертикальні стійки, що виявилося суттєво менше при порівнянні з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($P<0.001$). Можна прослідкувати ідентичні показники горизонтальної (Рис. 1, А) та вертикальної (Рис. 1, Б) активності в тесті «відкрите поле», які мали суттєві статистичні розбіжності у щурів досліджуваних груп протягом усього терміну спостереження.

При дослідженні у «відкритому полі» щури після перев'язування ХА не робили жодної зазирання у підлогу «відкритого поля», що також мало статистичні відмінності між двома досліджуваними групами ($P<0.001$).

Щури після перев'язування ХА демонстрували також постійні ліво- та правобічні ротації з частотою в середньому від 5 до 7 за хв. Максимальну кількість ротацій ми виявили на 4-й добі досліду – 7.6±1.0, причому кількість ротацій протягом усього терміну спостереження не розрізнялася суттєво. Напрямок ротаційних рухів був різноманітним – з однаковою частотою виявлялися ліво- та правобічні ротації.

За умов досліду жоден з щурів у контрольних спостереженнях не демонстрував в'ялість, повільність та слабкість рухів (лише по 1 щуру на 1-й, 3-й та 7-й добі), «манежні рухи», парез та параліч кінцівок (таблиця 1). При дослідженні вираженості неврологічного дефіциту в щурів через 1 добу після перев'язування ХА 22 щури демонстрували в'ялість та повільність рухів, всі щури виявляли слабкість рухів, 17 щурів демонстрували «манежні рухи», що було значно більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($P<0.001$). Подібні результати без динаміки збільшення чи зменшення були зареєстровані протягом усього терміну спостереження (табл.1).

Всі щури контрольної групи утримувалися на двох горизонтальних паличках (Рис. 2, А), а також на

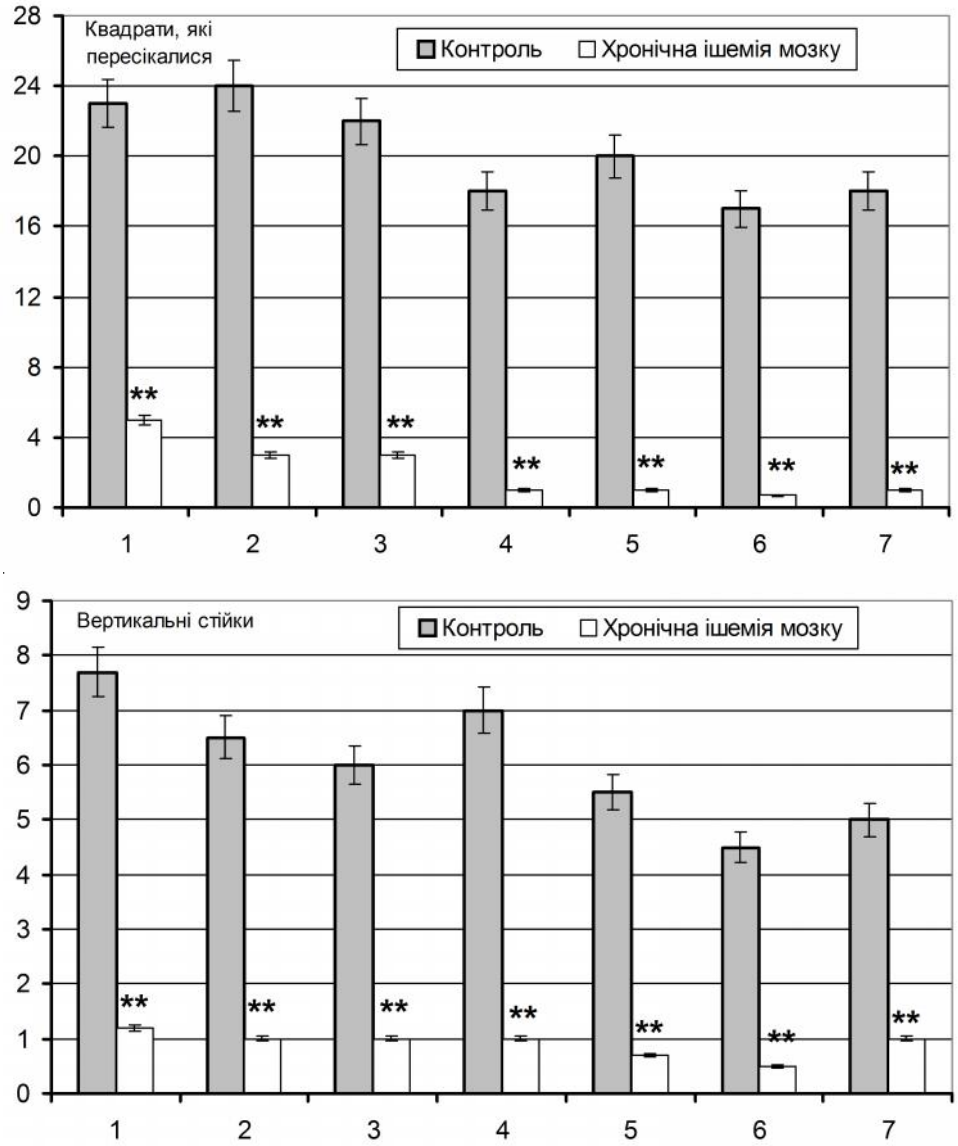

Рис. 1. Динаміка показників горизонтальної (фрагмент А) та вертикальної (фрагмент Б) рухової активності в щурів після білатеральної оклюзії хребтових артерій в тесті «відкрите поле».

Позначення: ** - P<0.001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з контрольними (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

ротароді (Рис. 2, Б) протягом всього досліду. На 1-й добі досліду на двох горизонтальних паличках утримали позу 5 щурів із 24 із ХІМ, на 2-й – 4 щури, на 3-й - 3 щури, що було суттєво менше, ніж аналогічні показники в контрольних спостереженнях (P<0.001; Рис. 2, А). На обертаючомуся стрижні через 1 та 2 доби після перев'язування ХА утрималися лише 4 щури із 24, на 3-й добі – 3 щури, на 4-й 2 щури, що також було значно менше, ніж відповідні показники в контрольних спостереженнях (P<0.001; Рис. 2, Б). Подібні результати кількості щурів, які утримували позу на двох горизонтальних паличках (Рис. 2, А) та на обертаючомуся стрижні (Рис. 2, Б), у двох досліджуваних групах, які мали суттєві статистичні розбіжності, зберігалися до кінця досліду.

Усі щури контрольної групи протягом усього терміну спостереження утримувалися на поверхні підведеної до кута 80° металевої сітки (Рис. 3). Через 1 добу після білатеральної оклюзії ХА на поверхні «підведеної сітки» утримувалися 3 щури із 24, через 2 доби – 4 щури, через 3 доби – 3 щури із 24, що мало суттєву статистичну розбіжність порівняно з відповідними показниками в контрольній групі щурів (P<0.001). Подібна тенденція фактичних даних при дослідженні координаційної здатності щурів за умов ХІМ зберігалася протягом 7 діб досліду (Рис. 3).

Починаючи з 2-ї доби після перев'язування ХА вираженість АЗП в щурів набула статистичної вірогідності в щурів обох досліджуваних груп (P<0.01). До кінця досліду вираженість АЗП в щурів із ХІМ

Таблиця 1

Динаміка вираженості неврологічного дефіциту (%) у щурів після білатеральної оклюзії хребтових артерій за шкалою, модифікованою І.В.Ганнушкіною

Групи тварин	В'ялість, повільність рухів	Слабкість рухів	"Манежні" рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
1-а доба					
Контроль, n=9	11	11	0	0	0
Дослід, n=24	92**	100**	71**	8	0
2-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	96**	96**	67**	17	0
3-я доба					
Контроль, n=9	0	11	0	0	0
Дослід, n=24	92**	100**	71**	8	0
4-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	100**	92**	71**	8	0
5-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	92**	96**	54*	8	0
6-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	100**	96**	67**	8	0
7-а доба					
Контроль, n=9	0	11	0	0	0
Дослід, n=24	96**	100**	71**	8	0

Примітки: * - P<0.01 і ** - P<0.001– вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

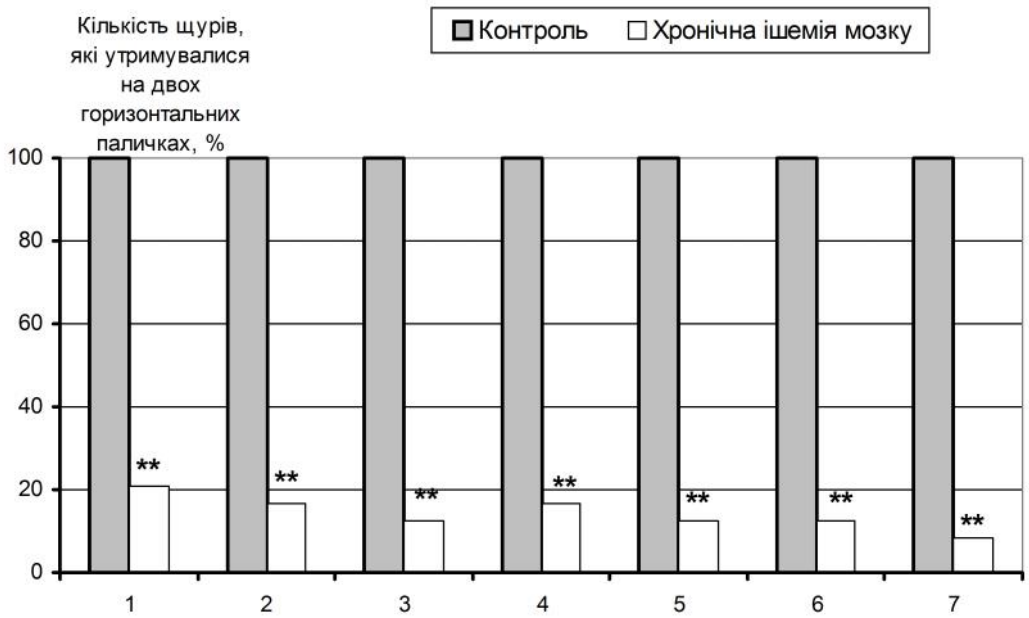

Рис.2. (див. наступну сторінку).

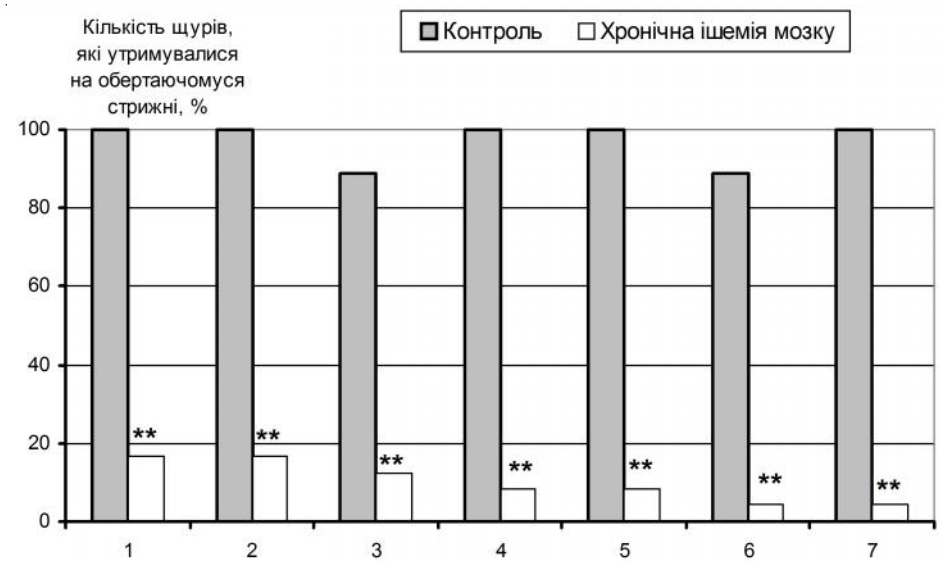

Рис. 2. Динаміка змін м'язової активності в щурів після білатеральної оклюзії хребтових артерій в тесті «відкрите поле». Позначення – такі ж самі, як на Рис. 1

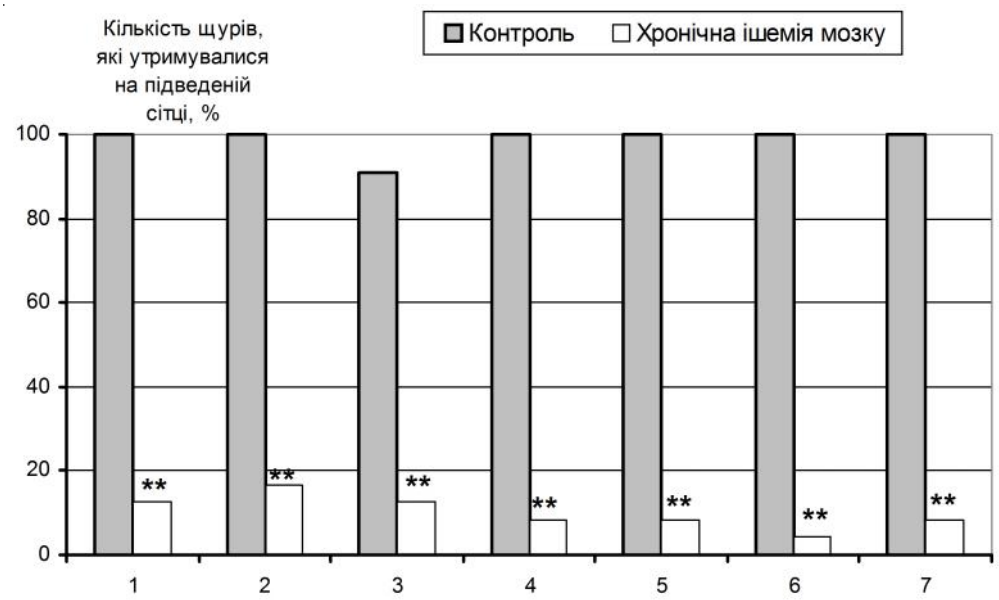

Рис. 3. Динаміка координаційної здатності щурів після білатеральної оклюзії хребтових артерій в тесті «підведеної сітки». Позначення – такі ж самі, як на Рис. 1

дорівнювала від 3.7±0.4 балів на 3-й добі до 3.6±0.4 балів на 7-й добі, що було на 29.7% та 44,4%, відповідно, більше при порівнянні з відповідними даними у щурів контрольної групи (P<0.01; табл.1).

Таким чином, в щурів вже протягом першої доби після формування ХІМ внаслідок білатеральної оклюзії ХА відбуваються виражені зміни моторної поведінки, позної поведінки, м'язової та координаційної активності, розвиваються ротаційні рухи, неврологічні порушення та емоційні розлади. Важливо, що зареєстровані порушення з різною частотою вираженості зустрічаються при клінічному обстеженні пацієнтів із ВД [10].

Протягом 7 діб досліду після перев'язування ХА в щурів реєструвалося виражене зменшення показників горизонтальної та вертикальної активності в тесті «відкрите поле». В характері рухової активності щурів переважали ротаційні рухи, «манежні рухи». Виявлялася також в'ялість, повільність та слабкість рухів. Додатково до цього щури не були здатні утримати позу ані на двох вертикально розташованих паличках, ані на поверхні обертаючогося стрижня, що виявило суттєве зменшення м'язового тонусу. При намаганні виявити наявність координаційної активності щурів із ХІМ в тесті «підведеної сітки» показали повну нездатність щурів дослідної групи утриматися на поверхні підведеної сітки. Інтересно, що виявлені моторні, ротаційні, позні, м'язові та координаційні розлади не мали аніякої динаміки протягом усього терміну спостереження.

Внаслідок розвитку ХІМ в щурів, починаючи з 2-ї

доби досліду, підсилювалася АЗП, вираженість якої також не мала суттєвої динаміки протягом 7-денного терміну досліду.

Підтримуючи провідну концепцію стосовно патогенетичної спрямованості лікування нейропатологічних синдромів [9], вважаємо за доцільне, відштовхуючись від результатів цього експериментального дослідження, включення до схеми комплексного патогенетичного лікування ВД лікарських засобів із антиішемічним механізмом дії та тих, які в змозі поліпшити кровопостачання мозку.

ВИСНОВКИ

1. З 1-ї доби після формування ХІМ внаслідок білатеральної оклюзії ХА у щурів відбуваються виражені зміни моторної поведінки, позної поведінки, м'язової та координаційної активності, розвиваються ротаційні рухи, неврологічні порушення та емоційні розлади.

2. Виявлені моторні, ротаційні, позні, м'язові та координаційні розлади, які мають певні клінічні маніфестації у хворих із ВД, не мали аніякої динаміки протягом усього терміну спостереження.

3. За модельних умов у щурів, починаючи з 2-ї доби досліду, підсилювалася АЗП, вираженість якої також не мала суттєвої динаміки протягом 7-денного терміну досліду.

4. Виявлені порушення слід враховувати при клінічній апробації експериментально розроблених схем лікування, до яких слід включити лікарські засоби із антиішемічним механізмом дії та ті, які здатні поліпшити кровопостачання мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Н. С. Периферические кохлеовестибулярные синдромы, обусловленные вертебро-базилярной» недостаточностью (патогенетические аспекты, клинические характеристики, лечение) / Н. А. Алексеева // Южно-рос. мед. журн. - 2003. - № 4. - С. 25.

2. Бабияк В. И. Нейрооториноларингология: рук. для врачей / В. И. Бабияк, В. Р. Гофман, Я. А. Накатис. СПб.: Гиппократ, 2002. - 727с.

3. Березина Н. Н. Вестибулярные нарушения при поражении шейного отдела спинного мозга и позвоночника / Н. Н. Березина // Вестн. оторинолар. - 1969. - № 1. - С. 50 - 54.

4. 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.

5. Гайворонский И. В. Развитие коллатералей и изменения микроциркуляторного русла в области шеи при перевязке общих сонных и позвоночных артерий: автореф. дис. . канд. мед. наук / И.В. Гайворонский. - Л., 1982-24 с.

6. Ганичкина И. Я. Вестибулярные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста / И. Я. Ганичкина, Л. А. Лучихин, С. Н. Деревянко // Вестн. оторинолар. - 2000. - № 6. - С.12 - 15.

7. Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И. В. Ганнушкина. – М., 1977. – 119 с.

8. Клиническая характеристика ишемии головного мозга при стенозе экстракраниальных церебральных артерий / Н. С. Субботина, И. П. Дуданов, А. А. Скоромец и др. // Нейроиммунология: матер. Всерос. конф. С-Пб., 2000. - С. 278 - 279.

9. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 283 с.

10. Лиленко С. В. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика / С. В. Лиленко, Ю. К. Янов, В. П. Ситников. СПб.: Агентство Медицинской Информации «РИА-МИА», 2005. -128с.

11. Лучихин Л. А. Вестибулярная проблема - аналитический обзор публикаций за 70лет / Л. А. Лучихин // Вестн. оторинолар. - 2006.- № 5. - С. 48-52.

12. Минский О. В. Состояние слуха и вестибулярной функции у больных шейным остеохондрозом / О. В. Минский, А. М. Гафарова // Тез. докл. респ. конф. оториноларингологов Таджикистана. – Душанбе, 1982. - С. 122 - 124.

13. Пальчун В. Т. Соотношение соматических и сенсорных проявлений при вестибулярной дисфункции различного генеза / В. Т. Пальчун, Л. А. Лучихин // Актуальные вопросы клинической оториноларингологии. – М., 1992. - С. 242 - 244.

14. Combined systemic administration of the glycine/ NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / [D. Christiensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser] // Pain. – 1999. – Vol. 83. – P. 433 - 440.

15. Correlation between the body balance and functional capacity from elderly with chronic vestibular disorders / [de Sousa R.F., Gazzola J.M., Gananza M.M., Paulino C.A.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 77, N 6. – P. 791-798.

16. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. – 1981. – Vol. 27, N 4. – P. 559 - 568.

17. Postural strategies in normal subjects and in patients with instability due to central nervous system diseases after sudden changes in the visual flow / [Suarez H., Geisinger D., Suarez A. et al.] // Acta Otolaryngol. – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 398-403.

18. Tinetti M. E. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome / M. E. Tinetti, C. S. Williams, T.M. Gill // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, N 5. – P. 337-344.

19. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures / [R. M. Post, K. M. Squillace, A. Pert, W. Sass] // Psychopharmacology (Berl). - 1981. - Vol. 72, N2. - P. 189 - 196.