

УДК 616-092: 616-001;611.08:615.036

© О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, 2012.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МОДУЛЯЦІЇ МОНОАМІНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ В ОПОСЕРЕДКУВАННІ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ

О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов

Одеський національний медичний університет, кафедри нейрохірургії з неврологією (зав. – проф. А.С. Сон) та фізіології (зав. – проф. О.А. Шандра), м. Одеса.

MONOAMINERGIC NEUROTRANSMISSION PATHOGENETIC ROLE IN POSTTRAUMATIC FUNCTIONAL DISTURBANCES

A.N. Stoyanov, R.S. Vastyanov

SUMMARY

Muscle functions and motor reactions were investigated in rats 35 days after brain trauma (BT) in conditions of serotonin (ST)-, dopamine (DP)- and noradrenergic (NA) neurotransmitter systems (NS) activity modulation. BT-induced muscle atonies, failure in normal posture keeping and synchronous coordinative movements were shown to be evident in conditions of both DP- and ST NS activation. DP NS activity suppression results in rats failure to demonstrate any muscle and motor activity throughout 14 days after BT. ST NS inhibition and NA NS activity modulation also failed to influence on the traumatized rats investigated functions. The conclusion was done about DP NS pathogenetic role in posttraumatic muscle and motor disturbances.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОДУЛЯЦИИ МОНОАМІНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ В ОПОСРЕДОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов

РЕЗЮМЕ

В течение 35 дней после воспроизведения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс исследовали характер функций мышц и моторных реакций в условиях модуляции активности серотонин (СТ)-, дофамин (ДФ)- и норадренергической (НА) нейромедиаторных систем (НС). При активации ДФ- и СТ НС у крыс нормализуются вызванные ЧМТ мышечная слабость, неспособность принимать естественное положение тела и осуществлять синхронные и координированные движения. При устранении активности ДФ НС крысы не демонстрировали мышечную и двигательную активность в течение 14 дней после ЧМТ. Торможение активности СТ, а также модуляция активности НА НС не влияют на исследуемые функции у травмированных крыс. Сделан вывод о патогенетическом значении ДФ НС при развитии мышечных и моторных нарушений у крыс с ЧМТ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, моноамінергічні нейромедіаторні системи, патогенетична роль.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є своєрідним “тригером” низки численних патобіохімічних гуморальних реакцій, спрямованих на підсилення альтеруючого впливу безпосередньо механічного стимулу, який спричинив травматичну дію [3, 4, 10]. Приймаючи до уваги важливе фізіологічне значення функціонування моноамінергічної нейротрансмисії, метою теперішньої роботи є вивчення динаміки м’язевої та моторної активності щурів з ЧМТ за умов модуляції активності серотонін (СТ)-, дофамін (ДФ)- та норадренергічної (НА) нейромедіаторних систем (НС).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар, дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю тварин.

Для активації та пригнічення активності СТ НС вживали L-триптофан (L-T; в/очер; 100 мг/кг, протягом 14 діб) [5] та парахлорфенілаланін (ПХФА; в/очер; 300 мг/кг, протягом 3 діб) [1], відповідно.

Активації та пригнічення активності ДФ НС досягали через застосування депренилу (ДПР; в/очер; 3 мг/кг, протягом 14 діб) [6] та галоперидолу (ГПР; в/очер; 2.5 мг/кг, протягом 3 діб) [7], відповідно. Людиомил (ЛД; в/очер; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та а-метил-паратирозин (МПТ; в/очер; 80 мг/кг, протягом 3 діб) [8] застосовували для активації та пригнічення активності НА НС. Виділяли 14 дослідних груп, до кожної з яких надходили по 11 тварин. Після активації/пригнічення активності НС у щурів відтворювали ЧМТ шляхом впливу падаючого вантажу (m=50 г) з висоти 50 см на потилично-тім’яну частину черепа.

Через 1, 4, 7, 14, 21, 28 та 35 діб з моменту нанесення ЧМТ за щурами спостерігали на відкритій площині: визначали кількість щурів, які зберігали вертикальну позу, тривалість утримування ними незручної пози, а також динаміку змін м’язевої активності та координаційних рухів, неврологічний статус (НВС). М’язеву активність визначали за часом, упродовж якого щури були здатні за допомогою передніх та задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [11]. 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 [9]. НВС оцінювали при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою оцінки моторних зрушень в модифікації проф. І.В.Ганнушкіної [2].

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Упродовж 1-ї доби після ЧМТ у щурів всіх груп показники НВС мали приблизно однакову вираженість і були суттєво гіршим, ніж у тварин в контрольних спостереженнях ($P < 0.05$; Табл. 1). Проте, лише у 2 та 3 щурів з активацією СТ та ДФ НС, відповідно, очевидними були труднощі з руховою активністю (в'ялість та слабкість рухів), що було суттєво кращим показником порівняно з відповідними даними у щурів із ЧМТ ($P < 0.05$). Приблизно однакову спрямованість мали показники НВС через 4 доби після нанесення ЧМТ (Табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вираженості неврологічного дефіциту (%) у щурів після ЧМТ за умов модуляції активності моноамінергічних нейромедіаторних систем

Групи тварин	В'ялість, повільність рухів	Слабкість рухів	"Манежні" рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
1-а доба після ЧМТ					
Контроль, n=9	11	11	0	0	0
ЧМТ, n=11	91**	100***	46*	27	9
L-Т + ЧМТ, n=11	27#	36###	18	0	0
ПХФА + ЧМТ, n=11	82**	100***	46*	27	9
ДПР + ЧМТ, n=11	27#	27#	18	0	0
ГПР + ЧМТ, n=11	100***	100***	55*	36	0
ЛД + ЧМТ, n=11	73**	100***	46*	27	9
МПТ + ЧМТ, n=11	82**	100***	55*	36	0
4-а доба після ЧМТ					
Контроль, n=9	11	0	0	0	0
ЧМТ, n=11	64**	73**	46*	18	0
L-Т + ЧМТ, n=11	9##	18#	9	0	0
ПХФА + ЧМТ, n=11	73**	64**	46*	9	9
ДПР + ЧМТ, n=11	9##	9##	9	0	0
ГПР + ЧМТ, n=11	82**	73**	46*	27	0
ЛД + ЧМТ, n=11	64**	64**	36	18	0
МПТ + ЧМТ, n=11	64**	55**	36**	9	0
7-а доба після ЧМТ					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
ЧМТ, n=10	30	40*	30	10	0
L-Т + ЧМТ, n=11	9	9	18	0	0
ПХФА + ЧМТ, n=11	27	27	0	0	0
ДПР + ЧМТ, n=11	9	9	9	0	0
ГПР + ЧМТ, n=10	40*	30	30	10	0
ЛД + ЧМТ, n=11	27	27	9	0	0
МПТ + ЧМТ, n=11	36*	27	9	0	0

Примітки: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$ і *** - $P < 0.001$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів; # - $P < 0.05$ і ## - $P < 0.01$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ЧМТ (статистичний критерій Крускал-Валіс).

На 7-й добі після ЧМТ по 3-4 щури із ЧМТ виявляли м'язеву слабкість та/або повільність руху, що також було гірше, ніж в контрольній групі щурів ($P < 0.05$; Табл. 1). Практично однакові з ними показники НВС були виявлені в щурів з пригніченням

активності ДФ- та НА НС, що також значно відрізнялось порівняно з контрольними величинами. Досліджувані показники у щурів з активацією СТ- та ДФ НС не відрізнялися суттєво від аналогічних у щурів контрольної групи. Подібна динаміка показників НВС

у щурів після ЧМТ з модуляцією активності моноамінергічних НС зберігалася протягом 35 діб досліду.

Результати дослідження впливу модуляції активності моноамінергічних НС на динаміку змін м'язевої активності та координації рухів у щурів після ЧМТ наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка зміни м'язевої активності та координації рухів у щурів після ЧМТ за умов модуляції активності моноамінергічних нейромедіаторних систем

Групи тварин	Термін утримання незручної пози, сек	Кількість щурів, які утрималися на двох горизонтальних паличках, %	Кількість щурів, які утрималися на обертаючомуся стрижні, %
1-а доба після ЧМТ			
Контроль, n=9	6.8±0.6	89	78
ЧМТ, n=11	241.6±21.2***	0***	0***
L-T +ЧМТ, n=11	186.4±16.2*** #	9***	0***
ПХФА + ЧМТ, n=11	218.3±19.4***	0***	0***
ДПР + ЧМТ, n=11	179.1±15.7*** #	9***	0***
ГПР + ЧМТ, n=11	260.6±22.7***	0***	0***
ЛД + ЧМТ, n=11	235.4±21.1***	0***	0***
МПТ + ЧМТ, n=11	228.6±20.8***	0***	0***
4-а доба після ЧМТ			
Контроль, n=9	2.1±0.2	100	100
ЧМТ, n=11	107.4±9.8 ***	46**	27***
L-T +ЧМТ, n=11	55.2±4.4*** ###	73	56*
ПХФА + ЧМТ, n=11	89.8±7.7***	18***	18***
ДПР + ЧМТ, n=11	61.1±5.7 *** ###	73	56*
ГПР + ЧМТ, n=11	177.1±15.1***	0***	0***
ЛД + ЧМТ, n=11	96.6±8.8	27***	18***
МПТ + ЧМТ, n=11	100.1±9.1	18***	18***
7-а доба після ЧМТ			
Контроль, n=9	1.6±0.1	100	100
ЧМТ, n=10	47.7±4.5***	60*	40**
L-T +ЧМТ, n=11	5.1±0.6*** ###	73	64
ПХФА + ЧМТ, n=11	39.7±4.1***	46**	36**
ДПР + ЧМТ, n=11	5.5±0.5*** ###	73	64
ГПР + ЧМТ, n=10	72.9±6.9***	20***	0***
ЛД + ЧМТ, n=11	44.3±3.9***	50**	40**
МПТ + ЧМТ, n=11	51.1±4.7***	40**	40**

Примітки – такі ж самі, як в таблиці 1.

Таким чином, післятравматичний період характеризується вираженим неврологічним дефіцитом та моторними порушеннями, які проявляються перш за все м'язевою слабкістю, нездатністю приймати та утримувати природне положення, а також неспроможністю здійснювати синхронні координовані рухи. Досліджувані м'язеві та моторні порушення є стійкими, мають максимальне вираження протягом 1-ї доби та тривають протягом 7 діб. Більшість індукованих ЧМТ моторних порушень усуваються починаючи з 7-ї доби післятравматичного періоду навіть без призначеного лікування, що, за нашою думкою, є експериментальним свідченням потреби якомога

раніше розпочинати лікування у вказаного контингенту хворих за клінічних умов.

Стосовно динаміки змін показників м'язевої та моторної функції травмованих щурів за умов модуляції активності моноамінергічних НС інтересним є важливе значення ДФ НС, оскільки за умов пригнічення активності цієї НС за м'язевої та рухової активності щурів була мінімальною протягом двох тижнів. І, навпаки, при активації ДФ НС вираженою була повільніша нормалізація досліджуваних типів НВС у травмованих щурів. Зрозуміло також важливу роль СТ НС за модельних умов, оскільки травмовані щури з активацією даної нейропередачі також відновлювали власну м'язеву

та моторну активність швидше, ніж щури інших груп. Будь-якого впливу НА НС на досліджувані показники НВС та моторної активності у травмованих щурів ми не виявили.

ВИСНОВКИ

1. Післятравматичний період характеризується вираженим неврологічним дефіцитом та моторними порушеннями, які проявляються м'язевою слабкістю, нездатністю приймати та утримувати природне положення, а також неспроможністю здійснювати синхронні координовані рухи.

2. М'язеві та моторні порушення є стійкими, мають максимальне вираження протягом 1-ї доби та тривають протягом 7 діб.

3. Патогенетичне значення за умов травматичного ураження мозку має ДФ нейротрансмісія. Іншим "кандидатом" на нейромедіаторне забезпечення відновлювальних рухових процесів у травмованих щурів є СТ НС.

4. Висвітлене патогенетичне значення СТ та ДФ нейротрансмісії за умов травматичного ураження мозку слід враховувати при складанні та визначенні клінічної ефективності лікувальних схем комплексної патогенетичної терапії хворих на ЧМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. Психофармакотерапия невротических расстройств: (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ) / А. В. Вальдман, Ю. А. Александровский. – М. : Медицина, 1987. – С. 9-49.

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

3. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой

травме / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.

4. 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.

5. Лапин И. А. Серотониновый механизм действия антидепрессантов: позитивный или/и негативный ? / И. А. Лапин // Антидепрессанты и ноотропы. – Л., 1982. – С. 88-101.

6. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб. : Мед. информ. агенство, 1995. – 565 с.

7. 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.

8. 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.

9. 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. Christensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser // Pain. – 1999. – Vol. 83. – P. 433-440.

10. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury / M. Gaetz // Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 115. – P. 4-18.

11. 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.