

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.8-009.1:616.717/.718-092.9:616.832-001

DOI: 10.26779/2522-1396.2018.02.65

## Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла в каналі хребта

В. І. Цимбалюк<sup>1,2</sup>, В. В. Медведєв<sup>2</sup>, Ю. Ю. Сенчик<sup>3</sup>, Н. Г. Драгунцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

<sup>3</sup>Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

## Comparative analysis of dynamics of the motor function level in paretic extremity of the rat on background of open penetrating trauma of spinal cord with durable persistence of biocompatible foreign body in vertebral channel

V. I. Tsybaliuk<sup>1,2</sup>, V. V. Medvediev<sup>2</sup>, Yu. Yu. Senchik<sup>3</sup>, N. G. Draguntsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Romodanov Institute of Neurosurgery, Kyiv,

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv,

<sup>3</sup>Kyiv Municipal Clinical Hospital of Urgent Medical Aid

### Реферат

**Мета дослідження.** Порівняти динаміку рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі тривалої компресії травмованого спинного мозку стороннім тілом.

**Матеріали і методи.** У якості первинних цифрових даних використано емпіричний матеріал, отриманий у ряді попередніх досліджень (В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв та ін., 2016, 2017). Тварини – зрілі білі безпородні щури самці (5,5 міс., 300 г, інbredна лінія, похідна Wistar). Експериментальні групи: група 1 – лівобічний половинний перетин (ЛПП) спинного мозку на рівні T<sub>11</sub> (n = 40); група 2 – аналогічна травма спинного мозку + негайна імплантація в зону ураження стороннього тіла (n = 10). Моніторинг показника рухової функції (ПФ) паретичної кінцівки – шкала Basso-Beattie-Bresnahan; розрахунок щотижневого приросту ПФ, прискорення приросту та статистичний аналіз – у межах програмного пакета Statistica 10.0.

**Результати.** Протягом 2-го тиж. в групі 1 спостерігали сповільнення приросту ПФ, у групі 2 – зменшення до нуля. Протягом 3 – 8-го тиж. динаміка ПФ у групі 2 відсутня. Починаючи з 8-го тиж., у групі 2 спостерігали повільний приріст ПФ з максимальною швидкістю впродовж 4-го місяця.

**Висновок.** Компресія спинного мозку стороннім тілом унеможливає аутогенне відновлення рухової функції паретичної кінцівки, зменшення компресії супроводжується відновленням рухової функції, динаміка якого аналогічна виявленій у віддалений період ізольованої травми спинного мозку.

**Ключові слова:** відкрите проникне ураження спинного мозку; рухова функція кінцівки; приріст та прискорення приросту рухової функції; динамічний аналіз.

### Abstract

**Objective.** To compare dynamics of a motor function level in the rat's paretic extremity on background of durable compression of traumatized spinal cord by foreign body.

**Materials and methods.** Empirical material, obtained in some previous investigations (V. I. Tsybalyuk, V. V. Medvedev et al., 2016, 2017) were used as primary digital data. Experimental animals – adult white mongrel male rats (5.5 mo., 300 g, inbred line, of the Wistar origin). Experimental groups: Group 1 – the left-sided half-transsection of spinal cord on level T<sub>11</sub> (n = 40); Group 2 – similar trauma of spinal cord + immediate implantation into the zone of affection of foreign body (n = 10). Monitoring of a motor function index for paretic extremity in accordance to Basso-Beattie-Bresnahan scale; calculation of a weekly accretion of a motor function, acceleration of accretion and statistical analysis – in frame of a program package Statistica 10.0.

**Results.** During second week in Group 1 an accretion deceleration of a motor function was noted, while in Group 2 – reduction down to zero. Through 3 – 8-th weeks a motor function dynamics in Group 2 was absent. Beginning from the eighth week, in Group 2 a slow accretion of a motor function with maximal velocity through the fourth month was observed.

**Conclusion.** Compression of spinal cord by foreign body makes impossible autogenous restoration of a motor function of paretic extremity, reduction of compression is accompanied by restoration of motor function, dynamics of which is similar to that, revealed in remote period of isolated trauma of spinal cord.

**Keywords:** open penetrating affection of spinal cord; motor function of extremity; accretion and acceleration of accretion of a motor function; dynamical analysis.

Нині на тлі військових дій та зростання злочинності спостерігається реактуалізація рідкісних видів хребтово–спинномозкової травми (ХСМТ), передусім, вогнепальних та мінно–вибухових [1 – 5]. Погіршення перебігу ХСМТ у зв'язку з тривалою компресією спинного мозку доведено багатьма клінічними спостереженнями [6 – 8]. Як патофізіологічні механізми негативної дії стороннього тіла в каналі хребта розглядають компресуючий вплив, інфекційні ускладнення, формування напруженої посттравматичної кісти, специфічні тканинні реакції [9, 10].

У клінічній динаміці травми спинного мозку людини розрізняють гострий (перші 2 – 3 доби), ранній (до 2 – 3-го тиж.), проміжний (до 2 – 3-го міс.) та пізній (до 2 – 3-го року) періоди [11, 12]. Враховуючи суттєві відмінності патофізіології зазначених періодів [13 – 17], важливу роль у визначенні механізмів позитивного ефекту відновного втручання, на нашу думку, відіграє з'ясування часових особливостей його впливу на інтегральні клінічні показники стану спинного мозку – рухової функції та рівня спастичності паретичних кінцівок. Визначення періоду найінтенсивнішого приросту ПФ дозволяє розглядати механізми позитивного ефекту відновного лікування через призму ключових патофізіологічних реакцій, характерних для окресленого часового відрізка. Ураховуючи відсутність у сучасному науковому дискусії робіт такого методологічного характеру, ми вирішили апробувати зазначений підхід на прикладі аналізу перебігу типової лацераційної травми спинного мозку на тлі тривалої його компресії імплантованим у вогнище ураження стороннім тілом.

### Матеріали і методи дослідження

Як первинні цифрові дані використано емпіричний матеріал, отриманий у ряді попередніх досліджень [18 – 20], виконаних з дотриманням чинних норм біоетики (протокол дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця (висновки від 26.12.2014 та 12.06.2017) і Комітетом з біоетики при Інституті нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України (висновок від 07.06.2016) на білих щурах самцях (5,5 міс., 300 г) інбредної лінії, похідної лінії Wistar (Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України).

Експериментальні групи: група 1 – травма спинного мозку – лівобічний половинний перетин (ЛПП) (n = 40); група 2 – травма спинного мозку + негайна імплантація у зону ураження стороннього тіла (n = 10).

Оперативні втручання здійснено за умов загальноного знеболювання, ЛПП спинного мозку виконували на рівні T<sub>11</sub> [18]. Як стороннє тіло використовували цільний фрагмент гідрогелю, синтезованого на основі N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід, з високим коефіцієнтом просторової щільності та пружності, розміром 2 мм<sup>3</sup> [19]. Операційну рану пошарово зашивали, застосовували системну антибактеріальну (біцилін-5, ПАТ «Київмедпрепарат») та протизапальну (дексаметазон, «KRKA», Словенія) терапію у звичних дозах [19].

Показник функції задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки оцінювали згідно зі шкалою, запропонованою D. M. Basso, M. S. Beattie, J. C. Bresnahan (BBB) [21]. Враховуючи асинхронність визначення ПФ в різ-

них когортах кожної експериментальної групи, у цьому та ряді попередніх досліджень [18–22] використано стандартизовану часову шкалу відображення результатів, яка включає 1 – 8-й, 12-, 16-, 20-й та 24-й тижні загального періоду спостереження. Приведення індивідуальних результатів моніторингу ПФ до зазначеної часової шкали виконано шляхом квазілінійної рандомізованої інтерполяції за алгоритмом ковзного середнього. Відсутність суттєвого впливу використаного алгоритму на динаміку та внутрішньогруповий розподіл досліджуваних показників верифіковано окремим дослідженням з використанням релевантних методів статистичного аналізу.

Протягом 2 міс. спостереження щотижневий приріст ПФ (швидкість зміни ПФ з точністю до 1 тиж. згідно зі стандартизованою часовою шкалою) визначали за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = \text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1},$$

де n – тиждень спостереження.

Аналогічно обчислювали прискорення приросту ПФ – a<sub>ПФ</sub>. Розрахунок здійснювали автоматично в межах програмного пакета Statistica 10.0 на персональному комп'ютері, умовно приймаючи значення ПФ, V<sub>ПФ</sub> і a<sub>ПФ</sub> одразу після виходу тварини зі стану наркотичного сну рівним нулю (стан спінального шоку).

Починаючи з 3-го міс. щотижневий приріст та прискорення приросту отримували за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = (\text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1})/4,$$

де n – місяць спостереження.

Для порівняльної оцінки середніх у групах значень досліджуваних показників використовували непараметричний U-тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали правильним, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою ніж 0,05 (p < 0,05). Усереднені величини представляли у вигляді (M ± m), де M – середнє значення величини, m – стандартна похибка середнього значення.

### Результати

Протягом 2 тижнів спостереження у групі 1 відмічали зменшення V<sub>ПФ</sub> з (1,5 ± 0,3) до (0,6 ± 0,2) бала/тиж., упродовж наступних 3 тиж. – до (0,1 ± 0,1) бала/тиж. До кін-

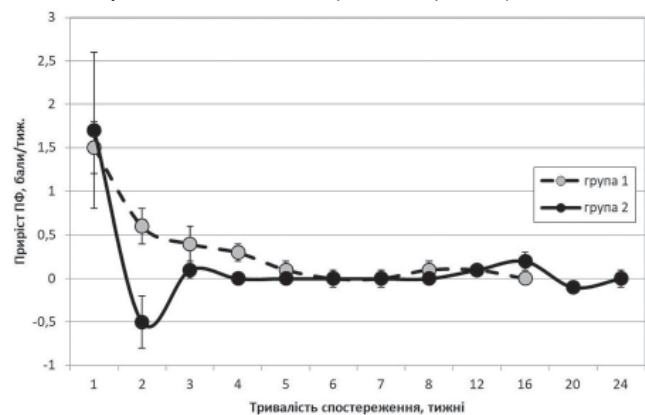


Рис. 1.

Динаміка приросту показника функції (ПФ) паретичної кінцівки щура у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження. Дані щодо статистичної значущості відмінностей наведено у тексті.

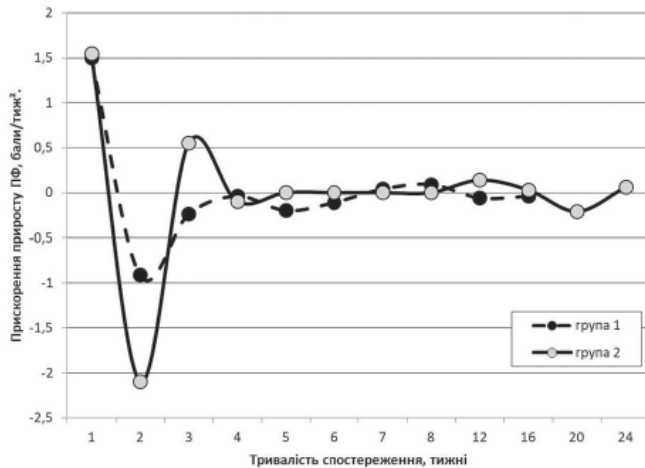


Рис. 2.  
Динаміка приросту показника функції (аПФ) паретичної кінцівки щура у зазначених експериментальних групах впродовж загального періоду спостереження.

ція експерименту значення  $V_{\text{пф}}$  коливалися навколо нуля (рис. 1). Значення  $a_{\text{пф}}$  були максимальними на 1-му тиж. ( $1,5 \pm 0,3$ ) бала/тиж.<sup>2</sup>, мінімальними – на 2-му тижні спостереження ( $-0,91 \pm 0,3$ ) бала/тиж.<sup>2</sup>), починаючи з 4-го тижня не відрізнялися від нуля (рис. 2). Достовірні зміни ПФ описано на 2-, 3-, 8-му та 16-му тижні [18, 19].

Для групи 2 відновний процес характеризувався негативною динамікою протягом 2-го тижня:  $V_{\text{пф}} = (-0,5 \pm 0,3)$  бала/тиж.;  $a_{\text{пф}} = (-2,1 \pm 1,0)$  бала/тиж.<sup>2</sup>, стабільністю значень ПФ до 8-го тиж. включно, слабкою позитивною динамікою протягом наступних 4 міс. (рис. 1, 2). Максимальні значення  $V_{\text{пф}}$  реєстрували на 1-му та 16-му тиж. – відповідно ( $1,7 \pm 0,9$ ) та ( $0,2 \pm 0,1$ ) бала/тиж., мінімальне – на 2-му тиж. ( $-0,5 \pm 0,3$ ) бала/тиж.). Достовірну різницю зі значеннями групи 1 виявляли на 3-му ( $p = 0,037$ ) та 20-му ( $p = 0,042$ ) тиж.

Максимальні значення  $a_{\text{пф}}$  у групі 2 відзначали на 1-му і 3-му тиж. та впродовж 12-го міс. – відповідно ( $1,6 \pm 0,8$ ), ( $0,6 \pm 0,3$ ) та ( $0,14 \pm 0,0$ ) бала/тиж.<sup>2</sup>, мінімальні – на 2-му і 4-му тиж. та впродовж 5-го міс. – відповідно ( $-2,1 \pm 1,0$ ), ( $-0,1 \pm 0,1$ ) та ( $-0,21 \pm 0,1$ ) бала/тиж.<sup>2</sup>). При цьому достовірні зміни ПФ виявлено на 12-й та 16-й тиж. спостереження [19].

### Обговорення

Протягом першого тижня (гострий та ранній період травми) значення  $V_{\text{пф}}$  в обох групах ідентичні. Суттєві відмінності спостерігали протягом 2-го тижня (значення  $V_{\text{пф}}$  протилежні): у групі 1 відзначали сповільнення приросту ПФ, тоді як у групі 2 – формування спаду ПФ до нульової позначки. Починаючи з 3-го і до 8-го тижня включно динаміка ПФ у групі 2 відсутня, у групі 1 – період сповільнення приросту ПФ триває до 5-го тижня включно. Отже, компресія стороннім тілом спинного мозку в зоні його ураження пригнічує ремієлінізацію волокон перифокальної зони в ранній період та відновні нейропластичні реакції раннього і проміжного періодів травми – основні механізми відновлення рухової функції паретичної кінцівки в зазначеному часовому проміжку [13 – 17]. У період зменшення компресії спин-

ного мозку стороннім тілом [19, 20], починаючи з 8-го тижня (рис. 2), у групі 2, на відміну від групи 1, спостерігають повільний приріст ПФ з максимальною швидкістю впродовж 4-го місяця (рис. 1). Механізми цього приросту, враховуючи наявні дані [13 – 17], включають пластичні перебудови супраспінальних та спінальних нервових сіток, у тому числі й шляхом регенераційного росту аксонів через зону травми [13].

### Висновки

1. Компресія спинного мозку біосумісним стороннім тілом унеможливує реалізацію механізмів аутогенного відновлення рухової функції паретичної кінцівки в ранній та проміжний періоди травми.

2. Зменшення компресії спинного мозку супроводжується відновленням рухової функції паретичної кінцівки, динаміка якого аналогічна виявленій у віддалений період ізольованої травми спинного мозку.

### References

- Polishchuk MYe, Starcha VI, Slynko YeI, Zavalniuk AKh. Vognepalni ushkodzhennia centralnoi nervovoi systemy. Ternopil: TMDU; 2005. 184 p. [In Ukrainian].
- Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, Cross Rivera JD, Grenier ES, Lehman RA, et al. Are spine injuries sustained in battle truly different? Spine J. 2012 Sep;12(9):824–9. doi: 10.1016/j.spinee.2011.09.012.
- Polishchuk M, Danchin A, Isaenko A, Tkachenko O, Melnik N, Danchin G, et al. Gunshot wounds of the spine and spinal cord in a local wars (literature review and analysis of own observations). Ukrainian Neurosurgical journal. 2015 Jan;1:16–22. [In Ukrainian].
- Guriev SO, Kravtsov DI, Ordatsiy AV, Kazachkov VYe. Clinical, nosological and anatomical aspects of mine-blast trauma victims on the early hospital care stage in modern warfare (Case study: anti-terrorist operation in eastern Ukraine). Surgery of Ukraine. 2016 Jan;1:7–11. [In Ukrainian].
- Karlins NL, Marmolya G, Snow N. Computed tomography for the evaluation of knife impalement injuries: case report. J Trauma. 1992 May;32(5):667–8.
- Karim NO, Nabors MW, Golocovsky M, Cooney FD. Spontaneous migration of a bullet in the spinal subarachnoid space causing delayed radicular symptoms. Neurosurgery. 1986 Jan;18(1):97–100.
- Groen RJ, Kafiluddin EA, Hamburger HL, Veldhuizen EJ. Spinal cord injury with a stingray spine. Acta Neurochir (Wien). 2002 May; 144(5): 507–8. doi: 10.1007/s007010200075.
- Güzelküçük Ü, Demir Y, Kesikburun S, Aras B, Yavuz F, Yaşar E, et al. Spinal cord injury resulting from gunshot wounds: a comparative study with non-gunshot causes. Spinal Cord. 2016 Sep;54(9):737–41. doi: 10.1038/sc.2016.29.
- McFadden JR. Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants. J Neurosurg. 1972 May; 36(5):598–603. doi: 10.3171/jns.1972.36.5.0598.
- Jones FD, Woosley RE. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment: Case report. J Neurosurg. 1981 Dec;55(6):979–82. doi: 10.3171/jns.1981.55.6.0979.
- Polishchuk NYe, redactor. Povrezhdeniya pozvonochnika i spinnogo mozga (mekhanizmy, klinika, diagnostika, lecheniye). Kyiv: Knyga Plyus; 2001. Glava 3. Patogenez travmy spinnogo mozga, periodizatsiya travmaticheskoy bolezni spinnogo mozga. Spinal'nyy shok; 42–56. [In Russian].
- Slynko YeI. Urgentna neirokhirurgichna dopomoga pry uskladneniy khrebetno-spynomozkoviy travmi na Ukraini. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2005;(3):63–74. [In Ukrainian].
- Tsybaliuk VI, Medvediev VV. Spinoj mozg. Elegia nadezhdy. Vinnytsya: Nova Knyga; 2010. 944 s. [In Russian].
- Moghaddam A, Child C, Bruckner T, Gerner HJ, Daniel V, Biglari B. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2015 Apr 9;16(4):7900–16. DOI: 10.3390/ijms16047900.

15. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *BioMed Research International* [Internet]. 2015 [cited 2016 Nov 20];2015:752572. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/752572>. doi: 10.1155/2015/752572.
16. Tsintou M, Dalamagkas K, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. *Neural Regen Res*. 2015 May; 10(5):726–42. DOI: 10.4103/1673–5374.156966.
17. Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech*. 2016 Oct 1;9(10):1125–37. doi: 10.1242/dmm.025833.
18. Tsymbaliuk VI, Medvediev VV, Semenova VM, Grydina NYa, Senchyk YuYu, Velychko OM, et al. The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;2:18–27. [In Ukrainian].
19. Tsymbalyuk VI, Medvedyev VV, Semenova VM, Grydina NYa, Yaminsky YuYa, Senchyk YuYu, et al. Durable persistence of a biocompatible foreign body in a vertebral channel in open penetrating trauma of a spinal cord: clinico–experimental and pathomorphological peculiarities. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2016;8:64–9. [In Ukrainian].
20. Tsymbaliuk VI, Medvediev VV, Semenova VM, Grydina NYa, Yaminsky YuYa, Senchyk YuYu, et al. Clinical and pathomorphological features of penetrating spinal cord injury model with prolonged persistence of a foreign body in the vertebral canal. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;4:16–25. [In Ukrainian].
21. Tsymbalyuk VI, Medvedyev VV, Grydina NYa, Senchyk YuYu, Tatarchuk MM, Dragunsova NG, et al. A simulation model of the open penetrating spinal cord trauma with durable persistence of biocompatible foreign body of the vertebral column channel. Syndrome of posttraumatic spasticity. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2016;10:67–71. [In Ukrainian].
22. Tsymbalyuk VI, Medvedyev VV, Rybachuk OA, Kozyavkin VI, Dragunsova NG, Nesterenko DG. Impact of xenotransplantation of neurogenic stem cells in complex with the tissue matrix NeuroGelTM on restoration of motor function of a rat spinal cord after experimental spinal trauma. *Klinicheskaiia Khirurgiia*. 2017;1:64–6. [In Ukrainian].