



В. І. ЦИМБАЛЮК¹, В. В. МЕДВЕДЄВ², Ю. Ю. СЕНЧИК³,
Н. Я. ГРИДІНА¹, М. М. ТАТАРЧУК¹,
Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹, С. М. ДИЧКО¹

¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

³Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті

Мета — дослідити вплив алогенної трансплантації тканини нюхової цибулини (ТНЦ) на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому в денервованій задній іпсилатеральній кінцівці (ЗІК) на моделі лівобічного половинного перетину спинного мозку зрілого щура.

Матеріали і методи. Тварини — білі щурі-самці (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г, інbredна лінія, похідна породи Wistar). Основні експериментальні групи: 1-ша — травма спинного мозку + негайна гомотопічна трансплантація фрагмента тканини нюхової цибулини (n = 34), 2-га — травма спинного мозку (n = 16). Групу зрілих (3 міс) інтактних тварин (n = 14) з аналогічними біометричними показниками використано для порівняння даних електронейроміографії. Модель травми — лівобічний половинний перетин спинного мозку на рівні T11. Верифікацію спастичності проведено за шкалою Ashworth та за допомогою електронейроміографії.

Результати. ТНЦ статистично значуще зменшує вираженість синдрому спастичності у каудальних відділах еферентної частини рухової системи (надп'яtkово-гомільковий суглоб ЗІК) протягом перших 2 тиж та стимулює його розвиток у прилеглих каудальних сегментах спинного мозку (колінний та кульшовий суглоб ЗІК). У віддалений період після травми (протягом 5—6-го місяця після ТНЦ) на відміну від групи порівняння зафіксовано суттєве збільшення частоти тяжкого регіонарного больового синдрому (дистальні відділи ЗІК), який супроводжувався явищами автофагії. Можливий ранній антиалгічний та верифікований антиспастичний ефект ТНЦ, імовірно, пов'язаний з міграцією прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів трансплантата у каудальні відділи спинного мозку, має тимчасовий характер, що є причиною маніфестації тяжкого больового синдрому у віддалений період травми.

Висновки. Ефективність негайної ТНЦ обмежується першими тижнями після моделювання спінальної травми. Її механізми потребують подальшого дослідження.

Ключові слова: травма спинного мозку, трансплантація тканини нюхової цибулини, регенерація спинного мозку, синдром посттравматичної спастичності, хронічний больовий синдром.

Відновлення функції спинного мозку після його травматичного ураження — одна з найскладніших проблем сучасної біомедичної науки, яка, окрім фундаментального, має важливе прикладне значення, оскільки кількість хворих зі спінальною патологією, більшість з яких глибоко інвалідизовані, у світі становить приблизно 2,5 млн [11]. Прогрес у вирішенні проблеми відновного лікування травми спин-

ного мозку вбачається у реалізації двох підходів: відновлення апарату низхідної передачі збудження на мотонейрони спинного мозку та протезування еферентних відділів рухового апарату (використання «екзоскелетів»). Технологія «екзоскелета» інтенсивно розвивається, однак має певні обмеження: по-перше, її використання можливе лише за наявності мінімальної рухової активності паретичних кінцівок, тобто збереження певної кількості низхідних волокон спинного мозку; по-друге, тривале використання «екзоскелета» можливе лише за умови задовільної

© В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Ю. Ю. Сенчик, Н. Я. Гридіна, М. М. Татарчук, Н. Г. Драгунцова, С. М. Дичко, 2016

роботи органів сечовидільної системи і товстого кишечника, тобто за наявності мінімальної низхідної іннервації попереково-крижових центрів дефекації та сечовипускання; по-третє, і найважливіше, зовнішнє протезування рухового апарату неможливе за наявності синдрому спастичності.

Досягнення значного прогресу в лікуванні наслідків травми спинного мозку можливе лише у разі комплексного використання біогенних методів стимуляції регенераційного росту волокон спинного мозку крізь зону травми, запобігання розвитку синдрому посттравматичної спастичності та використання зовнішнього протезування або реабілітаційного роботизованого відновного впливу на еферентну ланку рухової системи.

Синдром спастичності виявляють у 45—78 % хворих зі спінальною патологією [9, 15, 16], хронічний больовий синдром — у 60—80 % [4, 5]. Розвиток цих ускладнень спінальної травми значною мірою пов'язаний з викривленням механізмів пластичності нейрональних мереж і тканини спинного мозку. Основою позитивного впливу всіх нейроінженерних втручань при травмі спинного мозку є стимуляція пластичності на нейрональному та мережевому рівні. Отже, відновні втручання такого роду певною мірою впливають зокрема на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому. Вплив нейроінженерних втручань на динаміку обох патологічних станів при спінальній травмі залишається практично не вивченим.

Мета роботи — дослідити вплив алогенної трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому в денервованій задній іпсилатеральній кінцівці на моделі лівобічного половинного перетину спинного мозку зрілого щура.

Матеріали і методи

Експериментальні тварини та експериментальні групи

Дослідження виконано з дотриманням чинних норм біоетики на білих безпородних щурах-самцях (інбредна 20-річна лінія на базі породи Wistar; ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України») віком 5,5 міс, масою близько 350 г, утримуваних у стандартних умовах за звичного харчування. Сформовано три експериментальні групи:

1) група «нюхова цибулина», тваринам якої одразу після моделювання травми спинного мозку виконували ТТНЦ у зону ураження (n = 34, з них у електронейроміографічне дослідження залучено 19; максимальний термін спостереження — 24 тиж);

2) група «контроль», тваринам якої моделювали аналогічну травму спинного мозку (n = 16, з них у електронейроміографічне дослідження залучено 9; максимальний термін спостереження — 24 тиж);

3) група зрілих (3 міс) інтактних тварин (n = 14) з аналогічними біометричними показниками для порівняння даних електронейроміографії (ЕНМГ).

Моделювання травми спинного мозку та оцінка функціональної активності задніх кінцівок

Протокол моделі травми спинного мозку, особливості терапевтичного супроводу та догляду за тваринами, а також дослідження показника функції (ПФ) задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) за шкалою Basso — Beattie — Bresnahan (BBB) детально описані нами раніше [2].

Матеріал, який використовували для трансплантації

Тканину НЦ отримували у щурів-самців (місце розведення, умови утримання та біометричні показники — аналогічні) відразу після забиття шляхом передозування суміші зазначених нижче наркотичних засобів. У стерильних умовах НЦ максимально очищали від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розміром 2 мм³. Один із таких фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин, решту зберігали в ізотонічному розчині натрію хлориду за температури 37 °С до моменту трансплантації.

Верифікація синдрому спастичності

Ступінь спастичності оцінювали за загальноживаною шкалою, запропонованою В. Ashworth [1] (таблиця). Спастичність м'язів у кожній тварини досліджували на рівні над'яtkово-гомількового та колінного суглобів, обирали максимальне значення показника.

ЕНМГ-дослідження проводили виключно на литковому м'язі у тварин з показником спастичності не менше ніж 2 бали за шкалою Ashworth і ПФ ЗІК — не більше ніж 8 балів BBB. В умовах загального знеболювання (суміш розчинів кетаміну та ксилазину [2]) тварину фіксували у положенні черевом донизу, шкіру в ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином антисептика, розтинали вздовж лінії зовнішньої поверхні стегнової кістки, сепарували

Т а б л и ц я
Шкала Ashworth для оцінки рівня спастичності паретичної кінцівки

Бали	Клінічний еквівалент
0	Підвищення м'язового тону не має
1	Легке підвищення м'язового тону, мінімальне напруження в кінці пасивного руху в суглобі
2	Відчутне підвищення тону м'язів протягом усього обсягу пасивного руху; пасивні рухи можливі у повному обсязі
3	Значне підвищення тону м'язів, пасивні рухи утруднені та обмежені
4	Неможливість здійснення пасивних рухів у суглобі, стан вираженої ригідності, згинальна або розгинальна контрактура

сухожилля двоголового м'яза стегна від кістки, м'яз відводили дозад. У кишені, утвореній краєм відсепарованого сухожилка м'яза та іншими м'язами задньої групи, виявляли та мобілізували стегнову частину сідничого нерва. Вздовж хвоста фіксували стрічковий електрод заземлення, змочений 0,9% розчином натрію хлориду.

Стимуляцію проксимальної частини сідничого нерва проводили на відстані 5 мм від місця виходу його з малого таза за допомогою біполярного платинового гачкоподібного електрода. Стимулювальний струм генерували цифровим електронейроміографом «Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «Нейрософт», РФ), подавали в імпульсному режимі (тривалість імпульсу — 5 мс) з частотою 0,2 Гц (1 імпульс на 5 с), з автоматичним збільшенням амплітуди кожного наступного імпульсу на 1 мА, у діапазоні 1—15 мА. Реєстрацію електричної активності литкового м'яза проводили за допомогою концентричного голкового електрода у руховій точці. Відстань між стимулювальним та реєструвальним електродами становила близько 20 мм.

Після дослідження тварину в стані наркотичного сну виводили з експерименту шляхом тракції за ростральний кінець. Амплітуду Н- та М-хвилі вимірювали аналоговим методом, відношення амплітуд Н- та М-хвилі виражали у відсотках.

Статистична обробка отриманих цифрових даних

Статистичну обробку цифрових даних проводили за допомогою програмного пакета Statistica 10.0, статистичну значущість різниці значень показника спастичності між експериментальними групами оцінювали за непараметричним U-тестом Манна—Уїтні, між різними термінами спостереження у межах однієї групи — за Уїлкоксоном, зв'язок і спрямовність змін показника встановлювали на основі рангового коефіцієнта Спірмена, аналіз результатів ЕНМГ здійснювали за Уїлкоксоном та Манном—Уїтні. Результати оцінки статистичної значущості представляли у вигляді значень показника р зі звичним їх трактуванням.

Результати та обговорення

Аналіз розподілу значень показника спастичності на 8-му та 24-му тижні спостереження засвідчив схожість обох груп. Через 2 міс відновного процесу показник спастичності більшості тварин в групі «контроль» становив 3—4 бали, у групі «нюхова цибулина» переважала частка тварин з показником 1—2 бали. Дещо менш виразним був такий розподіл на 24-му тижні спостереження (рис. 1). В обидва терміни за даними аналізу розподілу показника спастичності та ПФ ЗІК виявляли дві підгрупи — з найкращими та найгіршими показниками відновлення. Важливо, що на відміну від ТНЦ, імплантація NeuroGel™ у зону травми за аналогічних експериментальних умов нормалізує розподіл значень спастичності (але не ПФ ЗІК) [1].

Аналіз динаміки показника спастичності в обох групах виявив якісні та кількісні відмінності (рис. 2). Найбільший приріст значень показника у групі «контроль» спостерігали протягом перших 4 тиж (до $1,8 \pm 0,3$ бала за шкалою Ashworth), протягом наступного місяця показник зростав статистично значущо, однак повільніше (до $2,3 \pm 0,3$ бала), максимум реєстрували на 20-му тижні ($2,6 \pm 0,4$ бала). Протягом 8—24-го тижня констатували коливання показника, що нівелювали один одного, тож на 24-й тиждень значення показника практично дорівнювало значенню станом на 8-й тиждень. Динаміка значень показника спастичності у групі «нюхова цибулина» статистично значущо відрізнялася від такої у групі «контроль» протягом другого тижня:

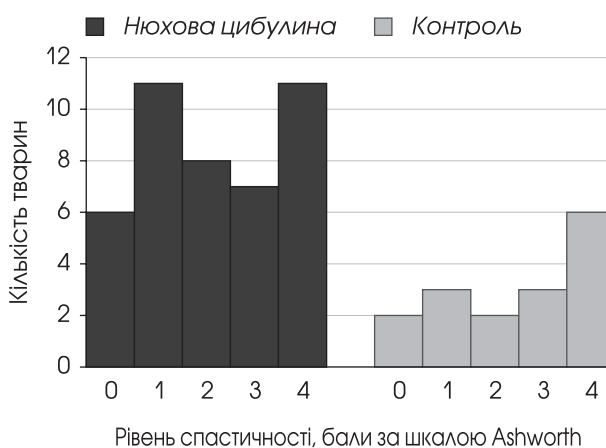
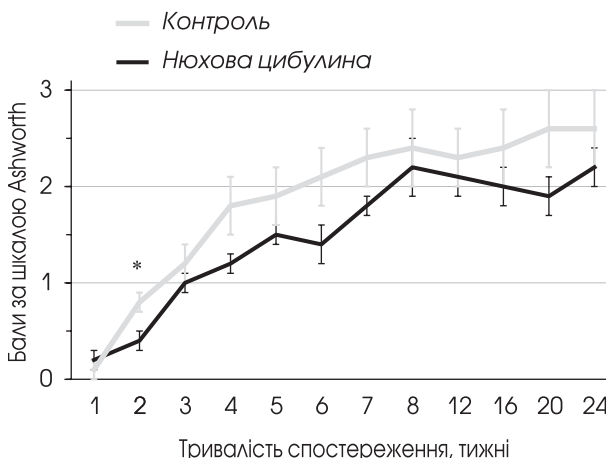


Рис. 1. Розподіл значень показника спастичності в експериментальних групах на 24-му тижні спостереження (у випадку реєстрації дробового значення ПФ ЗІК, кількість тварин, що припадає на два найближчі цілі значення, збільшували на одиницю)



* Різниця між показниками у групах статистично значуща.

Рис. 2. Динаміка середнього значення показника спастичності в експериментальних групах

станом на 14-ту добу його середнє значення дорівнювало ($0,4 \pm 0,1$) бала проти ($0,8 \pm 0,1$) бала у групі «контроль» ($p < 0,01$), у період до 5-го тижня спостерігали статистично значуще збільшення показника (до ($1,5 \pm 0,1$) бала проти ($1,9 \pm 0,3$) у групі «контроль» ($p = 0,14$), наступний період майже рівновеликого приросту відзначено протягом 6—8-го тижня (від ($1,4 \pm 0,2$) до ($2,2 \pm 0,3$) бала; $p = 0,002$, $p = 0,037$). У подальшому (8—20-й тиждень) спостерігали статистично значуще зменшення до ($1,9 \pm 0,2$) бала), потім — збільшення до ($2,2 \pm 0,2$) бала (24-й тиждень). Станом на кінець 2, 4, 6, 7 і 20-го тижня фіксували максимальну різницю за показником спастичності між досліджуваними групами (відповідно $p < 0,01$; $p = 0,09$; $p = 0,07$; $p = 0,05$ та $p = 0,09$). Загалом середнє значення показника спастичності у групі «нюхова цибулина» протягом усього експерименту поступалося (статистично значуще — на 2-му тижні) такому групі «контроль».

У групі «нюхова цибулина» відзначено обернено пропорційну кореляцію між ПФ ЗІК та показником спастичності ЗІК (рис. 3), у групі «контроль» зв'язку між цими показниками не було.

Порівняння середніх у групі значень амплітуди М- і Н-відповіді для лівої та правої задньої кінцівки станом на 24-й тиждень експерименту (рис. 4) виявило статистично значущу різницю лише для амплітуди М-відповіді у групі «нюхова цибулина» ($p = 0,017$). Відсутність статистично значущої різниці між середньою величиною М- та Н-відповіді встановлено лише для правої кінцівки у групі «контроль». Статистично значущу ($p < 0,0001$) різницю виявлено для М-відповіді при порівнянні значень групи інтактних тварин та лівої і правої задніх кінцівок тварин групи «нюхова цибулина», для Н-відповіді м'яза правої задньої кінцівки при порівнянні значень груп «контроль» та «нюхова цибулина» ($p = 0,028$), для амплітуди Н-відповіді м'яза лівої ($p < 0,0001$) і правої ($p < 0,0001$) кінцівок при порівнянні значень групи інтактних тварин та групи «контроль». Співвідношення середніх величин амплітуд Н- і М-відповіді (Н/М) лівої та правої задніх кінцівок статистично значущо відрізняється при порівнянні обох експериментальних груп зі значенням групи інтактних тварин. Різниця значень цього показника при порівнянні груп «контроль» та «нюхова цибулина» для жодної із задніх кінцівок статистично незначуща, що відповідає результатам моніторингу показника спастичності за шкалою Ashworth у цей термін спостереження.

Під час дослідження тону м'язів ЗІК у значній кількості тварин групи «нюхова цибулина» ($n = 20$) протягом перших 2 міс експерименту відзначали наявність гіперрефлексії м'язів-згиначів та привідних м'язів стегна (з 2-го тижня), яка трансформувалася у стійку спастичність (протягом 2-го місяця) та

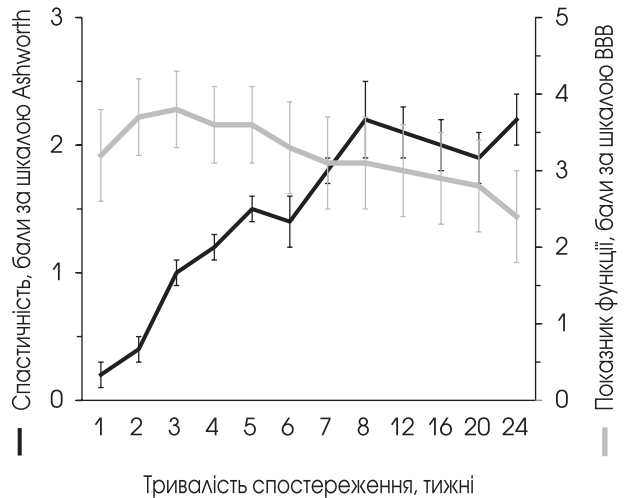
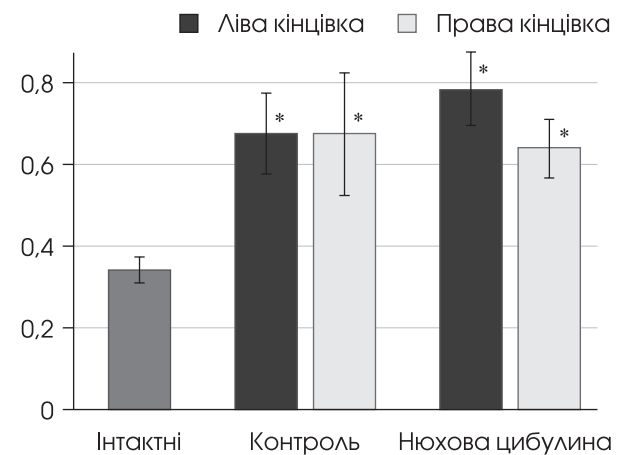


Рис. 3. Зіставлення у часі динаміки показника функції та показника спастичності задньої іпсилатеральної кінцівки у групі «нюхова цибулина»



* Різниця щодо групи інтактних тварин статистично значуща.

Рис. 4. Відношення Н-відповіді до М-відповіді для задніх кінцівок станом на 24-й тиждень спостереження

привідну згинальну контрактуру в кульшовому, меншою мірою — у колінному суглобі (до 24-го тижня). Натомість у литковому м'язі та на рівні над'яtkово-гомількового суглоба протягом цього періоду переважали явища периферичного парезу, які поступово протягом 3-го місяця трансформувалися у типову спастичність. Виявлена особливість цікава з огляду на розташування мотонейронів, які іннервують зазначені групи м'язів, щодо зони травми: мотонейрони литкового м'яза (з найбільшою концентрацією у сегментах L_4-S_2), розташовані каудальніше, ніж мотонейрони передньої та бічної (L_1-L_4 ; приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі) і навіть задньої (L_4-S_1 ; згинання у колінному суглобі, розгинання стегна¹) групи м'язів стегна,

¹ У нашому випадку задіяні меншою мірою: розгинання стегна у тварин не спостерігали, спастичність згиначів колінного суглоба виражена помірно.

тому спроби пояснити цей феномен у контексті розвитку тканинних реакцій та змін гемоперфузії у перифокальній зоні травми є малопродуктивними і, окрім прямих заперечень, не узгоджуються з фактом відсутності подібної поведінки в усіх досліджуваних нами раніше експериментальних ситуацій з використанням аналогічної моделі травми.

В інших тварин групи «нюхова цибулина» ($n = 14$) до кінця першого місяця експерименту відзначено явища спастичності у надп'яtkово-гомiлковому суглобі ($n = 7$) або розгинальні автоматизми у межах надп'яtkово-гомiлкового та колінного суглобів при різкому піднятті тазового кінця тулуба тварини за хвостовий кінець ($n = 7$; проба lift up).

За даними попередніх досліджень [1], практично в усіх тварин після модельованого варіанта травми спинного мозку виявляють спінальну дизрефлексію у вигляді посилення простих рухових відповідей кінцівок на температурні та механічні подразники. Це не слід ототожнювати з хронічним больовим синдромом, його алодинічним виявом. Найбільш надійним корелятом останнього у випадку спінальної травми у тварини є, як і у людини, поведінкова активність, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю. Ймовірно, при легкому та середньої тяжкості больовому синдромі це виявляється підвищеною увагою тварини до вогнища болю, однак апарату об'єктивної ідентифікації таких поведінкових девіацій не розроблено. Тяжкий больовий синдром можна ідентифікувати за наявністю автофагічної поведінки або докраної автофагії з передвісниками у вигляді дистрофічних змін кінцівки [1].

У нашому дослідженні у тварин групи «контроль» докраної автофагії виявлено у 3 (18,75%) тварин: в однієї — на 10-му тижні експерименту, у двох — на 22-му тижні. Жодного випадку трофічних змін кінцівки без автофагії протягом періоду спостереження не виявлено. Водночас у групі «нюхова цибулина» протягом експерименту виявлено 5 (14,7%) випадків докраної автофагії (один — наприкінці 2-го місяця, решта — у період до 22-го тижня), 4 (11,8%) випадки виразних трофічних змін паретичної кінцівки, характерних для передавтофагічного стану (усі випадки верифіковано на 22-му тижні). У віддалений період у групі «нюхова цибулина» зафіксовано 3 (8%) летальні випадки, у групі «контроль» — 2 (12,5%) випадки. Таким чином, у тварин групи «нюхова цибулина» ідентифіковано 9 (26,5%) випадків, які можна трактувати як стан середньої тяжкості та тяжкого больового синдрому. Більшість випадків автофагії та характерних дистрофічних змін, а також усі випадки летальності у віддалений період виявлено у тварин, для яких характерна описана вище динаміка рухових розладів протягом перших 2 міс експерименту: в'ялий парез у дистальних відділах ЗІК та спастичний — у проксимальних.

Отримані дані складно трактувати у контексті сучасної парадигми патофізіології спінальної травми. Існують фрагментарні, часом — контраверсій-

ні дані щодо впливу трансплантації клітин різного походження та ступеня диференціювання на формування хронічного больового синдрому при спінальній травмі, зокрема проалгічного впливу алогенних нейральних стовбурових клітин (НСК) спинного мозку [7] та ксеногенних фетальних НСК лінії С17.2 [14] на моделі забиття спинного мозку дорослого щура; відсутності впливу ксеногенних НСК на розвиток термальної та механічної гіперрефлексії [18]; антигіпералгетичного ефекту трансплантації НСК на моделі повного перетину спинного мозку [22]; зменшення проалгогенного ефекту трансплантації огортаючих гліоцитів на моделі повного перетину нижньогрудного відділу спинного мозку при їх котрансплантації з НСК [13]; антиалгогенного ефекту прекомітованих прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів [12] та нейрогенних прогеніторів — похідних ембріональних стовбурових клітин на моделі ексайтотоксичного ураження спинного мозку [6]; антиалгогенний ефект мезенхімальних стовбурових клітин на моделі компресійної травми нижньогрудного відділу спинного мозку щура [20, 23], половинного перетину нижньогрудного відділу спинного мозку щура [19] та у клініці [8]. Дані щодо впливу нейротрансплантації на розвиток синдрому спастичності при спінальній травмі — фрагментарні [21]. Добре верифікованим є факт міграції незрілих клітин уздовж осі спинного мозку, рostrально та каудально від зони трансплантації [10, 18]. Антиалгогенний ефект трансплантованих клітин пов'язують із впливом незрілих клітин на той сегмент тканинних реакцій у спинному мозку, який визначає специфіку патологічної перебудови мереж заднього рогу [7, 14], а також на розвиток проалгогенних молекулярних каскадів [20], експресію окремих цитокінів, наприклад NGF [13] або BDNF [22].

На нашу думку, ранній вияв продуктивних рухових розладів у групах м'язів, які іннервуються мотонейронами близьких до вогнища трансплантації сегментів спинного мозку (L_1 — L_3), може бути пов'язаний з персистенцією нейронів у тканині трансплантата, особливо її центральних відділів, серед яких провідне місце посідають потужні глутаматергічні мітральні та пучкові (tufted) клітини [17]. Однак у популяції нейронів НЦ наявні також численні ГАМК-ергічні інтернейрони гранулярного шару — похідні нейрогенних прогеніторів субвентрикулярної зони бічних шлуночків. Співвідношення між продукцією медіаторних систем НЦ у разі трансплантації її фрагмента невідоме. Однак слід урахувати, що популяція ГАМК-ергічних клітин НЦ швидко утилізується і потребує постійного поповнення протягом усього життя [17]. З огляду на умови, в які потрапляє популяція нейрогенних прогеніторів або комітованих прекурсорів НЦ після трансплантації, а також той факт, що частина з них обов'язково мігрує у тканину спинного мозку, можна припустити, що основною медіатор-продуку-

вальною популяцією фрагмента НЦ під час поступового утилізування протягом 1-го місяця [3] є група глутаматергічних проєктивних нейронів НЦ, а найсуттєвішим періодом їх глутамат-опосередкованого впливу на прилеглу ділянку спинного мозку є перші два тижні експерименту.

Міграція нейрональних прекурсорів із вогнища трансплантації [10, 18] може бути причиною колонізації каудальніше розташованих сегментів спинного мозку ГАМК-ергічними нейронами, що визначає їх антиспастичний вплив на мотонейрони, незважаючи на можливе серотонінергічне диференціювання міноритарної фракції прекурсорів (і проспастичний їх вплив). Трансплантовані у спинний мозок незрілі клітини з тією самою інтенсивністю мігрують і у ростральному напрямку [10, 18], однак тут, за наявності всього спектра супра- та інтраспінальних зв'язків, їх вплив, імовірно, значною мірою компенсується. Його неможливо верифікувати, оскільки методичного арсеналу виявлення рухової активності міжреберних м'язів у експериментальних тварин немає.

З огляду на коротке життя новоутворених нейронів — нащадків незрілих клітин НЦ — слід очікувати виснаження описаного спекулятивного механізму їх антиспастичної дії, що означатиме спряжене у часі наростання м'язового тону у дистальних відділах ЗІК, яке ми реєстрували протягом експерименту. Враховуючи, що у запропонованій патофізіологічній моделі ГАМК-ергічні прекурсорі чинять водночас антиалгічний вплив [12], зменшення їх популяції неодмінно позначатиметься на маніфестації больового синдрому у тих тварин, в яких спостерігали зазначений сценарій, тобто у тварин з виявленою нами особливою динамікою синдрому спастичності у дистальних відділах ЗІК протягом перших місяців після травми.

За відсутності локальних чинників, які гальмують формування больового синдрому, проалгічні

реакції на рівні травми спинного мозку спричиняють активацію антиалгічних (насамперед проєктивних супраспінальних) систем. На нашу думку, за наявності раннього локального антиалгічного впливу ГАМК-ергічних нащадків прекурсорів НЦ цей компонент залучається меншою мірою, що у подальшому унеможлиблює адекватну швидку компенсацію за його участю наслідків природної утилізації цих ГАМК-ергічних нейронів і зумовлює відтермінований у часі розвиток тяжкого больового синдрому саме у цієї підгрупи тварин.

Запропоноване трактування отриманих результатів є, безумовно, умоглядним і спекулятивним, не враховує низку інших механізмів, насамперед імунологічного характеру, та потребує подальшого емпіричного підтвердження у контексті дослідження результативності сучасних нейроінженерних втручань.

Висновки

Трансплантація тканини нюхової цибулини суттєво впливає на перебіг регенераційного процесу, розвиток хронічного больового синдрому та синдрому спастичності при спінальній травмі.

Трансплантація тканини нюхової цибулини зменшує вираженість синдрому спастичності у каудальних відділах еферентної частини рухової системи протягом перших 2 тиж, меншою мірою — перших 6 тиж експерименту, а також стимулює розвиток цього синдрому у прилеглих каудальних сегментах спинного мозку в ці терміни спостереження.

Можливий антиалгічний та верифікований антиспастичний ефект трансплантації тканини нюхової цибулини, ймовірно, пов'язаний з міграцією прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів транспланта у каудальні відділи спинного мозку, має тимчасовий характер, що є причиною частоті маніфестації тяжкого больового синдрому у віддалений період травми за таких експериментальних умов.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та дизайн дослідження — В. Ц., В. М.; моделювання травми — В. М., Ю. С., Н. Г., С. Д.; електронейроміографічне дослідження — В. М., М. Т.; статистичне опрацювання даних — Н. Д.; моніторинг рухової функції, первинна обробка цифрових даних, інтерпретація отриманих результатів, написання та редагування тексту — В. М.

Література

1. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Грідіна Н. Я. та ін. Модель поперечного перетину спинного мозку. II. Стан нерво-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром // Укр. нейрохірург. журн. — 2016. — № 3. — С. 9—17.
2. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості // Укр. нейрохірург. журн. — 2016. — № 2. — С. 18—27.
3. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. *Se.re.bellum*, або мозочок: монографія. — Вінниця: Нова Книга, 2013. — 272 с.
4. Christensen M. D., Hulsebosch C. Chronic central pain after spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. — 1997. — Vol. 14, N 8. — P. 517—537.
5. Finnerup N. B., Norrbrink C., Trok K. et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study // *J. Pain*. — 2014. — Vol. 15, N 1. — P. 40—48.
6. Hendricks W. A., Pak E. S., Owensby J. P. et al. Predifferentiated embryonic stem cells prevent chronic pain behaviors and restore sensory function following spinal cord injury in mice // *Mol. Med.* — 2006. — Vol. 12, N 1—3. — P. 34—46.
7. Hofstetter C. P., Holmström N. A. V., Lilja J. A. et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome // *Nature Neurosci.* — 2005. — Vol. 8, N 3 — P. 346—353. — doi: 10.1038/nn1405.

8. Hua R., Li P., Wang X. et al. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy // *Pain Physician*. — 2016. — Vol. 19. — P. 659—667. — PMID: 27228535.
9. Hwang M., Zebracki K., Chlan K. M., Vogel L. C. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury // *J. Spinal Cord Med.* — 2014. — Vol. 37, N 2. — P. 171—178. — doi: 10.1179/2045772313Y.0000000150.
10. Karimi-Abdolrezaee S., Eftekharpour E., Wang J. et al. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord // *J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, N 5. — P. 1657—1676. — doi: 10.1523/JNEUROSCI.3111-09.2010.
11. Lee B. B., Cripps R. A., Fitzharris M., Wing P. C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate // *Spinal Cord*. — 2014. — Vol. 52, N 2. — P. 110—116. — doi: 10.1038/sc.2012.158.
12. Lee J. W., Jergova S., Furmanski O. et al. Predifferentiated GABAergic neural precursor transplants for alleviation of dysesthetic central pain following excitotoxic spinal cord injury // *Front. Physiol.* — 2012. — Vol. 3, Article 167. — P. 1—12. — doi: 10.3389/fphys.2012.00167.
13. Luo Y., Zou Y., Yang L. et al. Transplantation of NSCs with OECs alleviates neuropathic pain associated with NGF downregulation in rats following spinal cord injury // *Neurosci. Lett.* — 2013. — Vol. 549. — P. 103—108. — doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.005.
14. Macias M. Y., Syring M. B., Pizzi M. A. et al. Pain with no gain: Allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury // *Exp. Neurol.* — 2006. — Vol. 201. — P. 335—348. — doi: 10.1016/j.expneurol.2006.04.035.
15. Malhotra S., Pandyan A. D., Day C. R. et al. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured // *Clin. Rehabil.* — 2009. — Vol. 23, N 7. — P. 651—658. — doi: 10.1177/0269215508101747.
16. Maynard F. M., Karunas R. S., Waring W. P. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1990. — Vol. 71, N 8. — P. 566—569. — PMID: 2369291.
17. Nagayama S., Homma R., Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits // *Front. Neural. Circuits*. — 2014. — Vol. 8, Art. 98. — P. 1—19. — doi: 10.3389/fncir.2014.00098.
18. Piiltilä K., Salazar D., Uchida N. et al. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury // *Stem Cell. Transl. Med.* — 2013. — Vol. 2. — P. 961—974. — doi: 10.5966/sctm.2013-0064.
19. Roh D. H., Seo M. S., Choi H. S. et al. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats // *Cell. Transplant.* — 2013. — Vol. 22, N 9. — P. 1577—1590. — doi: 10.3727/096368912X659907.
20. Watanabe S., Uchida K., Nakajima H. et al. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment // *Stem. Cells*. — 2015. — Vol. 33, N 6. — P. 1902—1914. — doi: 10.1002/stem.2006.
21. Wu J., Sun T., Ye C. et al. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury // *Cell. Transplant.* — 2012. — Vol. 21, suppl. 1. — P. 33—37. — doi: 10.3727/096368912X633743.
22. Yao Z.-G., Sun X.-L., Li P. et al. Neural stem cells transplantation alleviate the hyperalgesia of spinal cord injured (SCI) associated with down-regulation of BDNF // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8, N 1. — P. 404—412. — PMID: 25785011.
23. Youseffard M., Nasirinezhad F., Manaheji H. S. et al. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model // *Stem. Cell. Res. Ther.* — 2016. — Vol. 7, Art. 36. — P. 1—14. — doi: 10.1186/s13287-016-0295-2.

В. И. ЦЫМБАЛЮК¹, В. В. МЕДВЕДЕВ², Ю. Ю. СЕНЧИК³, Н. Я. ГРИДИНА¹,
М. М. ТАТАРЧУК¹, Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹, С. Н. ДИЧКО¹

¹ ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

² Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

³ Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Влияние трансплантации ткани обонятельной луковицы на течение синдрома спастичности и хронического болевого синдрома при травме спинного мозга в эксперименте

Цель — изучить влияние аллогенной трансплантации ткани обонятельной луковицы (ТОЛ) на течение синдрома спастичности и хронического болевого синдрома в денервированной задней ипсилатеральной конечности (ЗИК) на модели левостороннего половинного пересечения спинного мозга зрелой крысы.

Материалы и методы. Животные — белые крысы-самцы (возраст — 5,5 мес, масса тела — 300 г, инбредная линия, производная породы Wistar). Основные экспериментальные группы: 1-я — травма спинного мозга + немедленная гомотопическая трансплантация фрагмента ткани обонятельной луковицы (n = 34), 2-я — травма спинного мозга (n = 16). Группу зрелых (3 мес) интактных животных (n = 14) с аналогичными биометрическими показателями использовали для сравнения данных электронейромиографии. Модель травмы — левостороннее половинное пересечение спинного мозга на уровне T11. Верификацию спастичности проведено по шкале Ashworth и с помощью электронейромиографии.

Результаты. ТОЛ статистически значимо уменьшает выраженность синдрома спастичности в каудальных отделах эфферентной части двигательной системы (голеностопный сустав ЗИК) в течение первых 2 нед и стимулирует его развитие в прилежащих каудальных сегментах спинного мозга (коленный и тазобедренный сустав ЗИК). В отдаленный период травмы (в течение 5—6-го месяца после ТОЛ) в отличие от группы сравнения зафиксировали существенное увеличение частоты тяжелого регионарного болевого синдрома (дистальные отделы ЗИК), который сопровождался явлениями аутофагии. Возможный ранний антиалгический и верифицированный антиспастический эффект ТОЛ, вероятно, связаны с миграцией прекурсоров ГАМК-эргических нейронов

трансплантата в каудальні відділи спинного мозгу, носить тимчасовий характер, що є причиною маніфестації важкого болювого синдрому в віддалений період травми.

Висновки. Ефективність негайної ТОЛ обмежується першими тижнями після моделювання спинальної травми. Її механізми потребують подальшого дослідження.

Ключові слова: травма спинного мозгу, трансплантація тканини обонятельної луковиці, регенерація спинного мозгу, синдром посттравматичної спастичності, хронічний болювий синдром.

V. I. TSYMBALIUK¹, V. V. MEDVEDIEV², Yu. Yu. SENCHYK³, N. Ya. GRYDINA¹,
M. M. TATARCHUK¹, N. G. DRAGUNTSOVA¹, S. M. DYCHKO¹

¹SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

³Kyiv City Clinical Emergency Hospital

Effect of the olfactory bulb tissue transplantation on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after spinal cord injury in experiment

Objective — to examine the effect of allogeneic transplantation of olfactory bulb tissue (TOBT) on spasticity and chronic pain syndrome in ipsilateral hindlimb (IH) on the mature rat left-side spinal cord hemisection model.

Methods and subjects. Animals: albino male rats (5.5 months, 300 grams, inbred line, the original strain — Wistar); main experimental groups: 1 — spinal cord injury + immediate homotopical implantation of a fragment of the olfactory bulb tissue (n = 34), 2 — spinal cord injury only (n = 16). The group of mature (3 mo) intact animals (n = 14) with the same biometric data were used for electroneuromyography data comparing. Model of injury — left-side spinal cord hemisection at T11 level; verification of spasticity — by the Ashworth scale and by the electroneuromyography.

Results. TOBT significantly reduces the severity of spasticity syndrome in caudal region of the motor system efferent part (IH ankle joint) during the first 2 weeks, stimulates its development in the adjacent caudal spinal cord segments (IH knee and hip). In the remote period of injury (within 5—6 months after the first TOBT) a significant increase in the frequency of severe regional pain syndrome (distal part of IH) was reported in comparison with the control group, which was accompanied by the phenomena of autophagy (self mutilation). Possible early antialgesic and verified antispastic effect of the TOBT is probably related to the caudal migration of transplanted GABAergic neurons precursors, it is temporary and causes the severe pain manifestation in the remote period of injury.

Conclusions. The effectiveness of immediate TOBT is limited to the first weeks after spinal cord injury, its mechanisms require further investigation.

Key words: spinal cord injury, transplantation of olfactory bulb tissue, motor function recovery, posttraumatic spasticity syndrome, chronic pain syndrome.