

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНСУЛЬТІ ТА ЇХ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

Савосько С.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: повторний інсульт, гострий період, структурні зміни, пластичність.

Вступ. Судинні захворювання головного мозку є важливою та актуальною медико-соціальною проблемою сучасності. У світі понад 9 млн. людей страждають від гострих та хронічних цереброваскулярних захворювань, останнє місце серед яких займають інсульти. Саме це визначає актуальність пошуку нових підходів до терапії цереброваскулярної патології різного генезу в цілому, та геморагічного інсульту зокрема [4].

Від загальної кількості випадків гострої недостатності мозкового кровообігу первинні інсульти складають у середньому 75%, повторні - близько 25%. За останні десятиліття спостерігається подвоєння частоти інсультів у віковій групі після 45 років. Після перенесеного інсульту спостерігаються тяжкі ускладнення, що супроводжуються моторними, мовних та мнестичними розладами, а до активного способу життя повертається лише 10-15% реконвалесцентів, близько 60% осіб стають інвалідами [6].

У зв'язку з цим актуальним питанням клінічної на фундаментальній нейронауки залишається дослідження патогенезу захворювання з метою підвищення ефективності лікування і подальшого удосконалення системи нейрореабілітації пацієнтів, особливо в гострий період інсульту [1,3].

Метою роботи було вивчення структурних змін кори великого мозку при експериментальному повторному інсульті за умов застосування лікарських засобів.

Матеріали та методи.

Експериментальне дослідження проведено на 40 щурів-самках (середня маса $203,1 \pm 7,5$ г), яким моделювали повторний інсульт. Модель гострого геморагічного інсульту полягала у відтворенні локальної посттравматичної гематоми в ділянці внутрішньої капсули (capsula interna) правої півкулі головного мозку щурів [2].

Спосіб моделювання повторного інсульту виконували шляхом послідовної реалізації декількох операцій. Перший етап включав проведення перев'язки правої загальної сонної артерії щура (a. carotis communis dextra). Для цього тварин наркотизували (1% розчин тіопентал-натрію, 60 мг/кг, внутрішньочеревно), потім щурам в положенні "на спині" в ділянці середньої частини шиї здійснювали надріз довжиною 1,5-2 см. Відділивши підшкірно-жирову тканину та м'язи, здійснювали доступ до правої загальної сонної артерії і підводили під неї дві лігатури. Остаточну перев'язку загальної сонної артерії проводили на рівні 18-

20 мм до її біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки, використовуючи шовкові нитки 6/0 (Ethicon Ltd., Edinburgh, UK). Рану наглухо зашивали поліамідними нитками 2 USP (Олімп, Україна), а ділянку розрізу і найближчі до неї ділянки шкіри обробляли 5% спиртовим розчином йоду.

Другий (відтермінований) етап моделювання повторного інсульту полягав у відтворенні локальної гематоми через 10 днів після оклюзії правої загальної сонної артерії в ділянці правої внутрішньої капсули головного мозку щурів шляхом її механічного руйнування (capsula interna dextra, L=3,5-4,0; H=6,0; AP=0,6-1,0) [8]. Після завершення проведення оперативного втручання рану в ділянці мозкового черепа зашивали наглухо поліамідними нитками 2 USP (Олімп, Україна) і обробляли 5% спиртовим розчином йоду.

Прооперовані тварини розділили на чотири підгрупи, трьом із яких вводили лікарські засоби: церебролізин (Ebeve, Австрія) інтраперитоніально в дозі 100 мг/кг, кортексин (Герофарм, Росія) - внутрішньом'язово в дозі 2,5 мг/кг, церебрал ("Дніпрофарм", Україна) - інтраназально в дозі 0,1 мг/кг. Лікарські засоби вводили тваринам впродовж 10 днів після моделювання повторного інсульту.

Через 10 днів після моделювання локального гострого геморагічного інсульту (в ділянці С.І. dextra) та через 10 днів після моделювання повторного інсульту (тобто відповідно через 20 днів після оклюзії правої загальної сонної артерії) у дослідних щурів проведено забір ділянок кори великого мозку іпсилатеральної та контралатеральної півкулі на рівні ділянки введення канюлі. Зразки кори великого мозку фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду з наступним фіксуванням в 1% розчині осміевої кислоти на фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і заливали в суміш епоксидних смол епон-аралдит. Із епоксидних блоків виготовляли ультратонкі зрізи на ультратомі Рейхарт. Для підвищення контрастності ультратонкі зрізи забарвлювали розчином уранілацита та цитратом свинцю і досліджували в електронному мікроскопі JEM-100B (Японія).

Результати та обговорення. При дослідженні кори великих півкуль головного мозку щурів на тлі повторного інсульту встановлено набряк цитоплазми пірамідних нейронів та їх нейритів, деструкція синапсів та редукція органел. В пресинаптичних закінченнях реєструються окремі

везикули, вони зберігали свою форму, проте елементів цитоскелету в них не реєстрували (Рис. 1). В апікальних дендритів нейронів реєстрували лише поодинокі мікротрубочки та виражений кристоліз мітохондрій, що свідчить про значну руйнацію цитоскелету нейритів в наслідок моделювання повторного інсульту. Одночасно зустрічали нешкоджені синапси.

При застосуванні церебралу було відмічено збереження ультраструктурної організації синапсів (Рис. 2). В постсинаптичних закінченнях реєстрували поодинокі філаменти, везикул та нешкоджені мітохондрії. В пресинаптичних закінченнях локалізувались значна кількість синаптичних везикул. Активні зони характеризувались наявністю електроннощільного матриксу помірної площі, що свідчить про збереження достатнього рівня активності синапсів (Рис. 3).

При введенні тваринам церебраліну на тлі повторного інсульту встановлено значну кількість ушкоджених синаптичних контактів з ознаками деструкції мікротрубочок в дендритах та аксонах. В синаптичних закінченнях

зустрічали ушкоджені мітохондрії із деструкцією крист та значну кількість щільно розташованих синаптичних везикул (Рис. 4, 5).

При застосуванні кортексину при повторному інсульті відмічено поліморфний характер структурний порушень кори великих півкуль головного мозку. В цереброкортексі зустрічались нешкоджені апікальні дендрити пірамідних нейронів, значна кількість мікротрубочок, розподіл та організацію яких можна вважати інтактними. В інших реєструвались значні ультраструктурні порушення. В деяких дендритах відсутні системи мікротрубочок, присутні змінені мітохондрії. Одночасно із цим в пресинаптичних закінченнях реєструються групи щільно розташованих везикул, що може свідчити про порушення організації цитоскелету, та функціонування пресинаптичних закінчень (Рис. 6).

Як свідчать отримані нами дані, основним чинником незадовільної фармакотерапії є деструктивні зміни кори

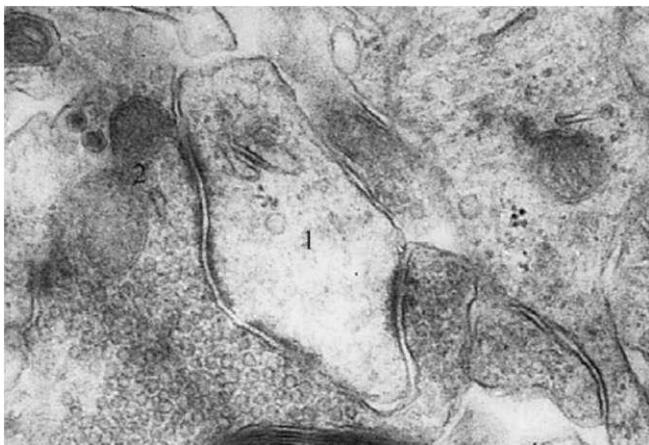


Рис. 1. Аксошиповий синапс. Набряк шипикового апарату (1). Зменшення активних зон синапсу, ушкоджені мітохондрії. Запропонована експериментальна модель повторного інсульту. Електронограма: 20000.

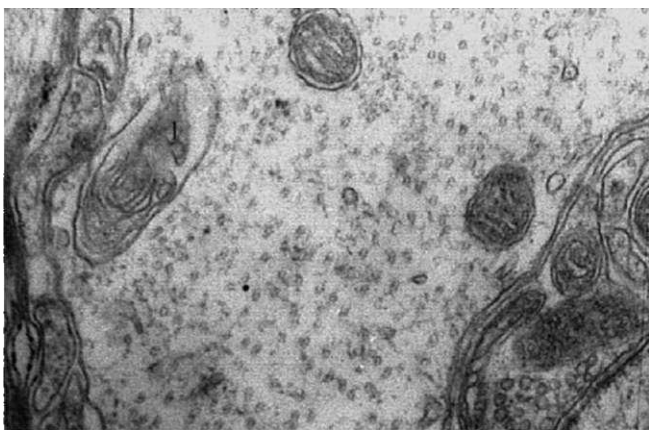


Рис. 2. Поперечних зріз апікального дендриту. Нерівномірний розподіл мікротрубочок, нешкоджені мітохондрії з кристами. Окремі ламелоподібні везикули (1). Запропонована експериментальна модель повторного інсульту за умов застосування церебралу. Електронограма: 20000.

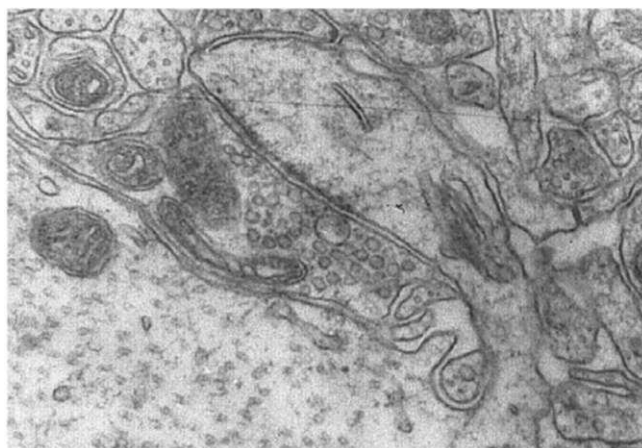


Рис. 3. Аксодендритичний синапс. Групи везикул, збереження цитоскелету в дендриті, нешкоджені мітохондрії із кристами. Запропонована експериментальна модель повторного інсульту за умов застосування церебралу. Електронограма: 20000.

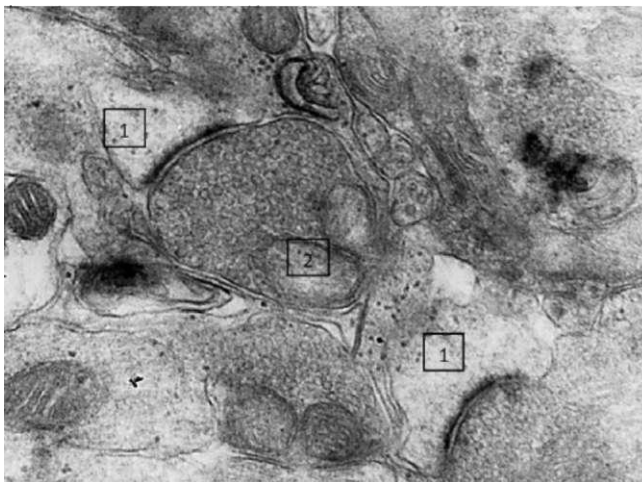


Рис. 4. Аксодендритичні синапси сенсомоторного цереброкортексу щурів при повторному інсульті на тлі використання церебраліну. Деструкція цитоскелету дендритів (1), ушкоджені мітохондрії (2). Електронограма: 20000.

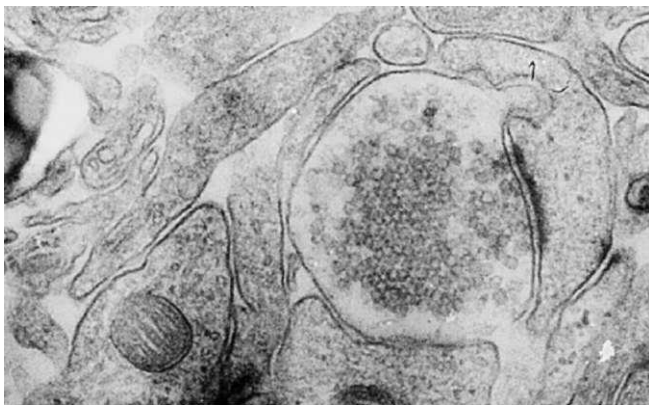


Рис. 5. Порушення організації розташування синаптичних везикул в аксональних закінченнях. Неушкоджена мітохондрія. Запропонована експериментальна модель повторного інсульту за умов застосування кортексину. Електронограма: 22000.

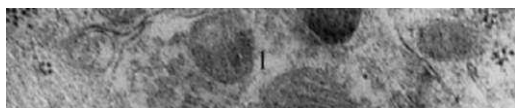


Рис. 6. Поздовжній зріз апікального дендриту. Організація мікротрубочок без порушень, неушкоджені мітохондрії із кристами (1). Скупчення синаптичних везикул в аксональних закінченнях (2). Запропонована експериментальна модель повторного інсульту за умов застосування кортексину. Електронограма: 20000.

мозку на тлі набряку нейронів та їх нейритів. Це спричинює виражені структурні зміни в корі мозку та неврологічні розлади. Застосування пептидних лікарських засобів в різній мірі попереджає порушення міжнейрональних контактів та забезпечує процеси пластичності в ушкодженій корі мозку [5,7,9].

Таким чином, стимуляція нейропластичності за допомогою лікарських засобів видається перспективним підходом. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити оптимальні параметри фармакотерапії (схема, терміни і тривалість лікування), які дозволять поліпшити відновлення порушених функцій у пацієнтів після інсульту.

Висновки.

1. Встановлено, що курсове введення церебралу, церебролізіну і кортексину запобігає розвитку деструкції міжнейрональних синапсів на тлі набряку при експериментальному повторному інсульті.

2. Збереження та відновлення міжнейрональних синапсів забезпечує пластичні зміни в основі яких ремодування або зміна архітектури нервових волокон.

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у вивченні за допомогою фізіологічних методів показників функціонального відновлення уражених відділів мозку при інсульті за умов застосування терапевтичних міроприємств.

Рецензент: д.мед.н., проф. Макаренко О.М.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гамалій Т. П. Особливості перебігу раннього відновного періоду у хворих з півкульовим ішемічним інсультом, який супроводжується внутрішньомозковими ускладненнями // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Харків., 2005. - 19 с.

2. Макаренко А.Н., Косицын Н. С., Пасекова Н. В., Свинов М. М. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных // Журн. высш. нервн. деятельн. - 2002. - Т.52, №6. - С. 765-768.

3. Міщенко В. М. Постінсультні стани у хворих на ішемічні порушення мозкового кровообігу // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Харків., 2006. - 18 с.

4. Творогова Т. В. Влияние нейропептидов производных тафтина на динамику формирования внутримозговой гематомы и функциональное восстановление в условиях экспериментального геморрагического инсульта у крыс // Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. - М., 2009. - 25с.

5. Chollet F., Tardy J., Albucher J.F. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10(2). - P. 123-130.

6. Garcia-Alloza M., Gregory J., Kuchibhotla K., Fine S., Wei Y., Ayata C., Frosch M., Greenberg S., Bacskai B. Cerebrovascular lesions induce transient α -amyloid deposition // Brain. - 2011. - Vol. 134, N12. - P. 3697-3707.

7. Luft A.R., Hafer-Macko C., Schallert T. Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke // Stroke recovery and rehabilitation / edited by Stein J., Harvey R.L., Macko R.F., Winstein C.J., Zorowitz R.D. - New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009. - P. 145-152.

8. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press, 2008. - 400p.

9. Zhang C., Chopp M., Cui Y. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // J. Neurosci Res. - 2010. - Vol. 88. - P. 3275-3281.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРИ БОЛЬШОГО
МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНСУЛЬТЕ
И ИХ ФАРМАКОКОРЕКЦИЯ**

Савосько С.И.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Резюме. В экспериментальном исследовании показано развитие структурных изменений коры головного мозга крыс при повторном инсульте. В остром периоде инсульта наблюдается развитие отека нейронов и деструкция синапсов в цереброкортексе обоих полушарий. Применение пептидных препаратов церебрал, кортексин и церебролизин предупреждает деструкцию синапсов и обеспечивает пластичность пораженным участкам мозга.

Ключевые слова: повторный инсульт, острый период, структурные нарушения, пластичность.

**STRUCTURAL DISTURBANCES IN BRAIN CORTEX
AT EXPERIMENTAL STROKE PHARMACOTHERAPY**

Savosko S.I.

*Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine*

Abstract. In experimental study we showed the development of the structural changes in rat cerebral cortex during the second stroke. In the acute phase of stroke we observed edema of neurons and destruction of synapses in cerebral cortex both hemispheres. The using of peptide drugs cerebral, cortexin and cerebrolysin prevents destruction of synapses and provides plasticity of brain injured area.

Key words: recurrent stroke, acute phase, structural damage, plasticity.