

ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИНИ ФЕТАЛЬНОЇ НИРКИ НА ПЕРЕБІГ СИНДРОМУ СПАСТИЧНОСТІ ТА ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТРАВМІ СПИННОГО МОЗКУ

¹Цимбалюк В.І., ²Медведєв В.В., ³Сенчик Ю.Ю., ¹Татарчук М.М.,
¹Драгунцова Н.Г., ¹Дичко С.М.

¹ ДУ “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України”, Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

³ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна

yavo2010@gmail.com

Рецензенти: проф. Мельник В.С. доц. Лузан Б.М.

Актуальність. Створення засобів впливу на ангиогенез у зоні травми є перспективним, хоча і дискусійним напрямком нейроінженерії. Експресія тканиною травмованого спинного мозку ангиогенних факторів корелює зі станом спастичності. У тканині фетальної нирки наявні стовбурові клітини мезенхімальної генеалогії, ангиогенні фактори росту.

Мета. Дослідити вплив аlogenної трансплантації тканини фетальної нирки (ТТФН) на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому на моделі травми спинного мозку.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на самцях білих безпородних шурів (n=31), вік 5,5 міс, маса 300 г. Було сформовано 3 групи: 1) контрольна (n=16), тваринам якої моделювали травму спинного мозку – лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку на рівні T₁₁; 2) ТТФН (n=8), тваринам якої одразу після травми здійснювали гомотопічну трансплантацію фрагменту фетальної нирки (E18); 3) інтактна група (n=7). Спастичність задньої іпсилатеральної (щодо зони травми спинного мозку) кінцівки на рівні над'яtkово-гомількового та колінного суглобів оцінювали за шкалою *B. Ashworth* та в електронейрофізіологічному дослідженні. Для цього проводили імпульсну стимуляцію (5 мс, 0,2 Гц) сидничного нерву на відстані 5 мм від місця виходу нерва з малого тазу. Електричне збудження реєстрували у товщі литкового м'язу. Розраховували співвідношення амплітуд Н- та М-хвилі у міограмі. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакету STATISTICA 10.0.

Результати. Вплив ТТФН на динаміку синдрому спастичності характеризується значущим потенціюванням протягом перших двох тижнів, а в подальшому стабілізацією на рівні, що недостовірно поступається значенням контрольної групи (1,9±0,3 проти 2,6±0,4 бала *Ashworth*; 24 тиждень). Протягом другого місяця після ТТФН відмічали додатну кореляцію динаміки показника функції та спастичності ЗІК, а протягом 1–2 та 9–24 тижнів – від'ємну. Співвідношення амплітуд Н- та М-хвилі у 1 і 2 групах стосовно обох задніх кінцівок достовірно перевищували значення групи інтактних тварин (для інтактних – 34,1±3,2 %, контрольних – 66,8±9,8 %, для тварин групи ТТФН – 67,8±10,0 %). При зрівнянні між обома експериментальними групами та між обома задніми кінцівками в межах кожної групи показники відрізнялися недостовірно.

Висновок. Негайна ТТФН потенціює прояви синдрому спастичності у ранньому періоді травми, надалі – послаблює його прогрес, зменшує ймовірність розвитку хронічного больового синдрому.

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

Актуальність. Більшість відомих інвалідизуючих уражень головного та спинного мозку супроводжуються класичним дефіцитом рухової активності – центральним парезом, асоційованим із синдромом спастичності. У випадку спінальної травми частка хворих з вираженими проявами спастичності сягає 78 % [18, 24]. Іншим поширеним неврологічним ускладненням є хронічний больовий синдром, характерний для 60–80 % випадків спінальної травми [21]. Обидва патологічні стани суттєво знижують якість життя спінальних хворих, демотивують прагнення до відновного лікування, знижують його результативність.

Клітинним електрофізіологічним корелятом спастичності є здатність мотонейронів незалежно від суп-

распінальних серотонін- та норадреналінергічних впливів генерувати платоподібні деполаризаційні потенціали, найімовірніше, у відповідь на глутаматергічну стимуляцію сегментарними сенсорними аферентами спинного мозку [22]. В нормі плато-потенціали значно підсилюють ефект збуджуючих синаптичних входів, завдяки чому мотонейрон протягом багатьох секунд зі значною частотою генерує потенціали дії (ПД), формуючи необхідний електричний вплив на волокна м'язу. У звичних умовах ключову роль у активації плато-потенціалів відіграють супраспінальні серотонін- та норадреналінергічні впливи [22]. Встановлено, що у мотонейронах інтактного спинного мозку у певних сайтах пре-мРНК серотонінового рецептора 5-HT_{2C} та норадреналінового рецептора β₁

фермент деаміназа *ADAR2* (*adeninedeaminaseacting RNA*) перетворює аденозин у інозин, який системою трансляції розпізнається як гуанозин, що означає зміну амінокислотної послідовності, відтак – специфікацію функції рецептора. В умовах розвитку запального процесу у тканині травмованого спинного мозку рівень експресії *ADAR2* знижується [10]; передаговані форми вказаних рецепторів володіють значною конституційною активністю, що обумовлює появу незалежних від супраспінальних впливів платопотенціалів та неконтрольованої ПД-продукуючої активності мотонейронів [22, 25].

Вивчення впливу сучасних нейроінженерних втручань на перебіг синдрому спастичності [8] та хронічного больового синдрому [13, 15, 20] становить міноритарну частку робіт, присвячених відновленню лікуванню спінальної травми. Одним із перспективних напрямків нейроінженерії вважають створення засобів впливу на ангиогенез у зоні травми та перифокальній ділянці [14, 19], хоча ефективність проангіогенних впливів при різноманітних ураженнях мозку, зважаючи на ряд даних [11], залишається дискусійною. Експресія тканиною травмованого спинного мозку внутрішньоклітинних молекулярних факторів ангиогенного каскаду корелює зі станом спастичності [23].

Серед засобів традиційної тканинної експериментальної нейротрансплантології фетальна нирка тривалий час використовувалася у якості референтного трансплантату. Результати наших досліджень [4], численні дані щодо наявності у тканині фетальної нирки стовбурових клітин мезенхимальної генеалогії [12], експресії ангиогенних факторів росту [26] переконують у необхідності ґрунтовного дослідження впливу трансплантації цього тканинного матеріалу на перебіг експериментальної спінальної травми, формування синдрому спастичності і хронічного больового синдрому.

Мета: дослідити вплив алогенної трансплантації тканини фетальної нирки (ТТФН) на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому на моделі травми спинного мозку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконали на базі ДУ “Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України”. Використали самців білих безпородних щурів (n=31) віком 5,5 міс, масою ~300 г, утримуваних у стандартних умовах за звичного харчування. Дотримувалися діючих норм біоетики. З цих тварин було сформовано 3 групи:

1) контрольна група (n=16), тваринам якої моделювали травму спинного мозку – лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку (ЛПП) на рівні T₁₁[2]. В подальшому з цих 16 тварин у елект-

ронеїроміографічне (ЕНМГ) дослідження залучено 9 особин;

2) група ТТФН (n=8), тваринам якої одразу після моделювання аналогічної травми спинного мозку здійснювали гомотопічну трансплантацію тканини фетальної нирки. В подальшому з цих 8 тварин у електронеїроміографічне дослідження залучено 7 особин;

3) інтактна група (n=7) для порівняння даних ЕНМГ дослідження.

Протокол ТТФН включав наркотизацію вагітної самки щура (E18) внутрішньоочеревинним введенням суміші розчинів ксилазину, 15 мг/кг (*Sedazin*, *Biowet*, Польща) та кетаміну, 70 мг/кг (*Calypsol*, Гедеон Ріхтер А.О., Угорщина), видалення матки з плодами, вилучення нирок плода, розділення кожної з них на два рівновеликі фрагменти розміром ~1,5 мм³, їх трансплантацію у сформовану рану спинного мозку [2]. Після шовного закриття рани травмованої тварини у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5, ~150-200 тис ОД на 1 тварину (ПАТ Київмедпрепарат), внутрішньоочеревинно – розчин дексаметазону, 6 мг/кг (*KRKA*, Словенія). Тварин протягом 2-4 годин утримували у приміщенні з підвищеною температурою повітря (30° С), надалі – у клітках по 3-6 особин при середній температурі 21-24° С.

Показник спастичності задньої іпсилатеральної (щодо зони травми спинного мозку) кінцівки на рівні надп'ятково-гомількового та колінного суглобів оцінювали згідно із загальновідомою шкалою, запропонованою *B. Ashworth*, яка градуально відображає ступінь спротиву щодо розтягу м'язів на рівні тестованого суглобу: від стану атонії (0 балів) до стану контрактури суглоба (4 бали)[3]. У зв'язку з асинхронним тестуванням окремих когорт тварин експериментальних груп, у даному та попередніх дослідженнях [1, 2, 3, 5] первинні дані для кожної експериментальної тварини шляхом рандомізованої інтерполяції методом ковзного середнього приводили до стандартної часової шкали, відображеної у роботі. ЕНМГ-дослідження Н-рефлексу (*Hoffmann's-reflex*) проводили на 26-му тижні експерименту [3], протокол включав знеболення (див. вище), виділення та мобілізацію основного стовбуру сідничого нерва, імпульсну стимуляцію (тривалість імпульсу 5 мс, частота 0,2 Гц, автоматичне скачкоподібне збільшення амплітуди кожного наступного імпульсу на 1 мА до зникнення Н-хвилі) на відстані 5 мм від місця виходу нерва з малого тазу за допомогою біполярного платиного гачкоподібного електроду, під'єданого до цифрового електронеїроміографа “Нейро-МВП-Мікро” (ТОВ НЕЙРОСОФТ, Росія), реєстрацію електричного збудження концентричним голковим електродом у товщі литкового м'язу. Після проведення дослідження глибоко анестезовану тварину виводили з експерименту шляхом каудо-капітальної

тракції. Розраховували співвідношення амплітуд Н- та М-хвилі у міограмі з максимальною амплітудою Н-хвилі, яке подавали у відсотках.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного пакету STATISTICA10.0 на персональному комп'ютері. Для оцінки результатів моніторингу рівня спастичності паретичної кінцівки на стандартизованих термінах спостереження використовували непараметричний U-тест Манна-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*), додатково верифікували порівнянням первинних даних на спільних для основних когорт термінах спостереження. Достовірність різниці середнього по групі рівня спастичності паретичної кінцівки на вказаних термінах оцінювали за Уїллкоксоном (*Wilcoxon matchedpairs test*). Статистичний аналіз результатів ЕНМГ здійснювали за Уїллкоксоном та Манном-Уїтні. Достовірність різниці ризику розвитку тяжкого больового синдрому між різними групами встановлювали за допомогою непараметричного точного критерію Фішера. Результати оцінки достовірності представляли у вигляді значень показника "р" зі звичним трактуванням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл рівня спастичності паретичної кінцівки у 1 і 2 групах свідчить про суттєву відмінність розвитку цього ускладнення за умов ТТФН (рис. 1).

Динаміка рівня спастичності паретичної кінцівки у групах контроль та ТТФН суттєво відрізняється (рис. 2). Найбільший та достовірний приріст значень показника у контрольній групі спостерігали протягом перших чотирьох тижнів (до $1,8 \pm 0,3$ бала *Ashworth*), у подальшому реєстрували значущий приріст спастичності до $2,6 \pm 0,4$ бала *Ashworth* (20-й тиждень).

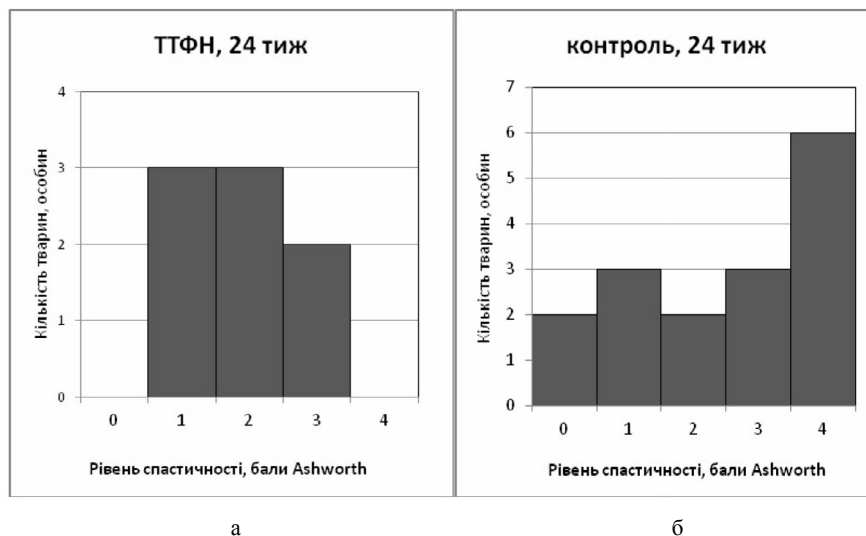


Рис. 1. Розподіл рівня спастичності паретичної кінцівки у групах ТТФН (а) і контроль (б) на 24 тижні спостереження

У групі ТТФН динаміка спастичності двофазна (рис. 2). Для першої фази (1-2 тиждень) характерне достовірне ($p < 0,05$) збільшення показника з $0,8 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,3$ бала *Ashworth*; для другої фази (3–24 тиждень) – відсутність значущих змін ($p > 0,05$) при порівнянні рівня спастичності паретичної кінцівки у тварин групи на різних термінах вказаного часового проміжку. Достовірну різницю зі значенням групи контроль виявляли протягом перших двох тижнів експерименту на користь групи ТТФН ($p < 0,05$), рівновеликі значення спастичності у тварин обох груп – на четвертому тижні. Найбільшу фактичну, однак недостовірну, різницю значень рівня спастичності між вказаними групами виявляли на другому ($p = 0,01$), сьомому ($p = 0,11$) та двадцятим тижнях ($p = 0,08$).

Аналіз результатів ЕНМГ не виявив істотних відмінностей значень амплітуди М- та Н-відповіді для лівої (ЗІК) та правої кінцівки в обох експериментальних групах (рис. 3). Достовірну ($p < 0,05$) різницю виявлено для амплітуд М- та Н-відповідей, а також для співвідношення Н/М лівої та правої задніх кінцівок тварин груп контроль та ТТФН при порівнянні з групою інтактних тварин, за виключенням амплітуди М-відповіді для правої задньої кінцівки тварин групи контроль. Співвідношення Н/М для групи інтактних тварин склало $34,1 \pm 3,2$ %, для ЗІК тварин групи контроль – $66,8 \pm 9,8$ %, для ЗІК тварин групи ТТФН – $67,8 \pm 9,95$ %. Достовірних цифрових відмінностей ЕНМГ-показників при прямому зрівнянні груп контроль та ТТФН не виявлено, що відповідає результатам оцінки рівня спастичності за шкалою *Ashworth* на аналогічному терміні спостереження.

Важливим експериментальним корелятом хронічного больового синдрому є аутологічна активність, спрямована на усунення вогнища болю, яка у тяжких клінічних випадках переростає у аутофагічну поведінку [3]. У групі контроль доконана аутофагія виявлена у 18,8 % тварин ($p < 0,05$), у групі ТТФН – відсутня ($p > 0,05$). При цьому летальність у групі ТТФН протягом експерименту відповідала показникам групи контроль.

Потребує пояснення двофазність динаміки синдрому спастичності у групі ТТФН: ранній дебют і константність протягом усього наступного періоду спостереження.

У випадку ТТФН спостерігають активну резорбцію трансплантату з формуванням імуногенної реакції з ти-

повими ознаками запалення [4]. Реакції такого роду регулюються низкою цитокінів та прозапальних факторів, часто – з екзальтаційними (збуджуючими) та нейротоксичними властивостями [6, 17]. Вірогідно, нейротоксичний вплив ряду прозапальних цитокінів (*tumor necrosis factor 6*, *interleukin 16*, *interleukin 6*, *macrophage inflammatory protein 16*) реалізується лише за тривалої експозиції у тканині; за короткотривалої їх експресії виявляють нейропротекторні ефекти [9]. У випадку ТТФН, завдяки реалізації гострого реперфузійного, віддаленого ангіогенного та імуногенного механізмів альтерації [4], продукція прозапальних цитокінів, найбільш ймовірно,

триває, щонайменше, протягом 1 місяця після трансплантації. Крім того, на моделях фокальної церебральної ішемії встановлено [16], що за умов реперфузії (проангіогенний вплив тканини фетальної нирки продемонстровано нами раніше [4]) в ураженій ділянці зменшується час функціонального обороту глутамін-синтетази на тлі ймовірного зростання її активності; підвищена продукція глутаміну астроцитами призводить до утворення надміру глутамату нейронами, відтак – до екзальтації локальних нейрональних мереж, що сприяє ураженню нейронів [16]. Нарешті, відомо, що дія прозапальних факторів (у тому числі *tumor necrosis factor 6*) на мотонейрони

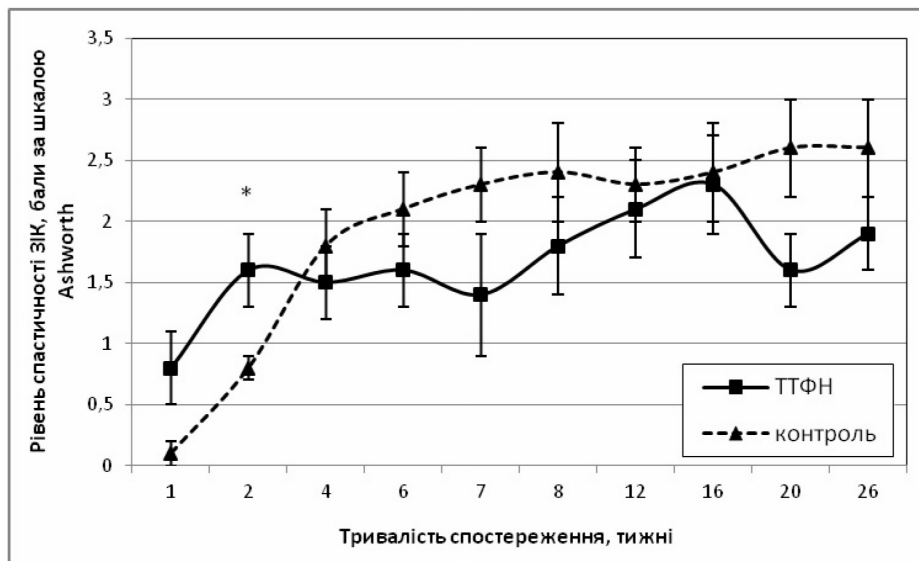


Рис. 2. Динаміка рівня спастичності паретичної кінцівки у тварин експериментальних груп.

* Примітка: різниця між значеннями показника груп ТТФН та контроль достовірна ($p < 0,05$), верифікована порівнянням когорт значень обох груп на даному терміні

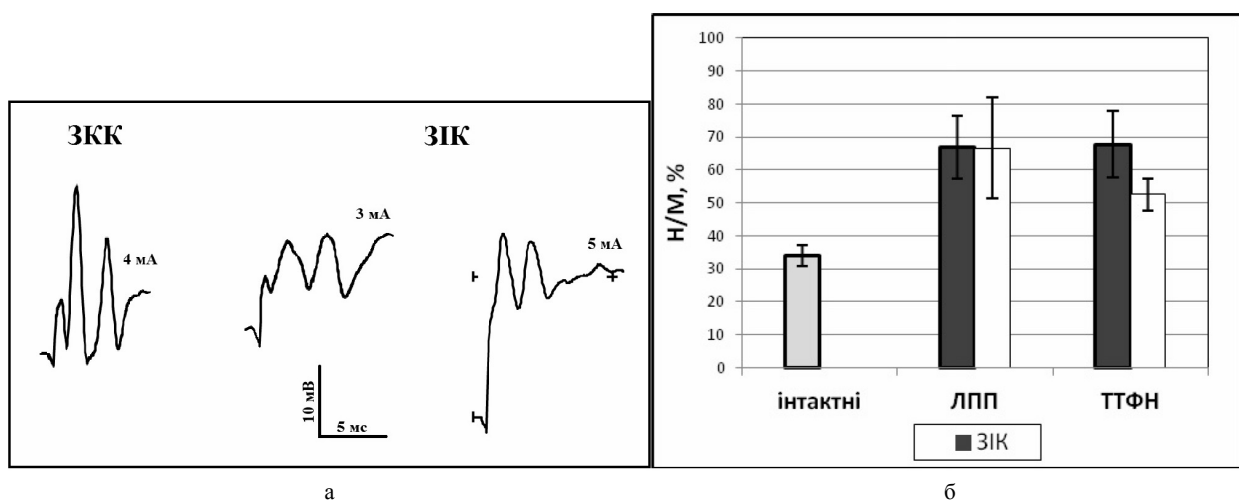


Рис. 3. ЕНМГ-дослідження наприкінці 26 тижня спостереження: а) електронейроміограми литкового м'язу задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) та задньої контрлатеральної кінцівки (ЗКК) тварин групи ТТФН; (б) Н/М-індекс для ЗІК тварин: інтактних, контрольних (ЛПП), та групи ТТФН.

Примітка: показники груп контроль і ТТФН (з одного боку) відрізняються від показників групи інтактних тварин (з другого боку) на рівні $p < 0,05$; різниця показників у межах кожної з груп, а також між групами контроль та ТТФН недостовірна ($p > 0,05$).

є важливим елементом патогенезу глутамат-опосередкованої спастичності при бічному аміотрофічному склерозі [7].

Виходячи з означених літературних даних, двофазність ПС ЗІК за умов ТТФН отримує досить просте пояснення. Протягом перших тижнів після трансплантації можлива реалізація екзальтуючого впливу на мотонейрони, що обумовлює швидке зростання ПС ЗІК. Відмітимо, що протягом перших тижнів експерименту у деяких тварин групи ТТФН відмічали флекційну установку у кульшовому та колінному суглобі ЗІК, що свідчить про збільшення збудливості мотонейронів L_1-L_3 – найближче розташованих до зони ТТФН. Відсутність достовірних змін ПС ЗІК протягом 3-26 тижнів експерименту, а також рівнове-лике значення частоти тяжкого больового синдрому у групах ТТФН та контроль, незважаючи на вірогідну присутність проальгогенних сенситизуючих запальних процесів у тканині спинного мозку [5], можна інтерпретувати як результат інтенсивної елімінації мотонейронів та спіноталамічних нейронів нижче рівня травми внаслідок реалізації низки перелічених цитокінових, екзальтаційних та аутоімунних нейротоксичних впливів.

Отримані дані потребують поглибленої інтерпретації з урахуванням клітинного та факторного складу трансплантату, імунологічних особливостей перебігу трансплантаційного процесу, свідчать про його нейротропні ефекти.

ВИСНОВКИ

ТТФН змінює перебіг синдрому спастичності та не впливає на частоту розвитку хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку.

Вплив ТТФН на динаміку синдрому спастичності характеризується двофазністю: значущим потенціюванням протягом перших двох тижнів та стабілізацією на рівні, що до кінця періоду спостереження недостовірно поступається контрольним значенням ($1,9 \pm 0,3$ проти $2,6 \pm 0,4$ бала *Ashworth*, відповідно).

Враховуючи потенціюючий вплив ТТФН на перебіг одного з ускладнень спінальної травми – синдрому спастичності, використання цього виду тканинної трансплантації, незважаючи на ангиогенний та прогеніторний потенціал тканини фетальної нирки, можливе лише в умовах експериментального дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, Ю.Ю. Сенчик, Н.Г. Драгунцова, С.М. Дичко // Наука і практика. – 2016. – № 1-2 (7-8). – С. 103-114.
2. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. I. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, В.М. Семенова [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. – 2016. – № 2. – С. 18-27.
3. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. II. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, Н.Я. Гридіна [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. – 2016. – № 3. – С. 9-17.
4. Цимбалюк В.І. *Se.re.bellum*, або мозочок: монографія / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, Ю.Ю. Сенчик. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 272 с.
5. Цимбалюк, В.І. Спинной мозг. Элегия надежды: монографія / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 944 с.
6. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitivedys function by evoking microglia activation and neuronal apoptosis / X. Zhang, H. Dong, N. Li [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2016. – Vol. 13, No. 1. – P.1-15. – Mode of access: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0592-9>
7. Centonze D. Advance sintheman agement of multiples clerosiss pasticity: multiples clerosiss pasticity nervous pathways / D. Centonze // Eur. Neurol. – 2014. – Vol. 72, Suppl. 1. – P. 6-8.
8. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury / J. Wu, T. Sun, C. Ye [et al.] // Cell. Transplant. – 2012. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 33-37.
9. Cytokine signaling by grafted neuroectodermals tem cells rescues motoneurons destined todie / K. Pajer, G. Feichtinger, G. Mörton [et al.] // Exp. Neurol. – 2014. – Vol. 261. – P. 180-189.
10. Decrease of mRNA editing after spinal cordin juryis caused by down-regulation of ADAR2 that is triggered by inflammatory response / A.F. DiNarzo [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5, Article 12615. – P. 1-15. – Mode of access: www.nature.com/articles/srep12615.
11. Delayed inhibition of VEGF signaling after stroke attenuates blood-brain barrier breakdown and improves functional recovery in a comorbidity-dependent manner / P. Reeson, K.A. Tennant, K. Gerrow [et al.] // J. Neurosci. – 2015. – Vol. 35, No. 13. – P. 5128-5143.
12. Each niche has an actor: multiple stem cell niches in the preterm kidney / D. Fanni, A. Sanna, C. Gerosa [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2015. – Vol. 41, Article 78. – P. 1-8. – Mode of access: <https://jponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-015-0187-6>
13. 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 / S. Watanabe, K. Uchida, H. Nakajima [et al.] // *Stem Cells*. – 2015. – Vol. 33, No. 6. – P. 1902-1914.
14. Evidence for proangiogenic cellular and humoral systemic response in patients with acute onset of spinal cord injury / E. Paczkowska, D. Roginska, E. Pius-Sadowska [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* – 2015. – Vol. 38, No. 6. – P. 729-744.
15. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model / M. Yousefifard, F. Nasirinezhad, H.S. Manaheji [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2016. – Vol. 7, Article 36. – P. 1-14. – Mode of access: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-016-0295-2>.
16. Jeitner, T.M. Critical evaluation of the changes in glutamine synthetase activity in models of cerebral stroke / T.M. Jeitner, K. Battaile, A.J.L. Cooper // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, No. 12. – P. 2544-2556.
17. Lack of TNF-alpha receptor type 2 protects motor neurons in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis and in mutant SOD1 mice but does not affect disease progression / M. Tortarolo, A. Vallarola, D. Lidonici [et al.] // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 135, No. 1. – P. 109-124.
18. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury / M. Hwang, K. Zebracki, K.M. Chlan, L.C. Vogel // *J. Spinal Cord Medicine.* – 2014. – Vol. 37, No. 2. – P. 171-178.
19. Ng, M.T.L. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury / M.T.L. Ng, A.T. Stammers, B.K. Kwon // *Transl. Stroke Res.* – 2011. – Vol. 2, No. 4. – P. 474-491.
20. Pain with no gain: Allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury / M.Y. Macias, M.B. Syring, M.A. Pizzi [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 201, No. 2. – P. 335-348.
21. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study / N.B. Finnerup, C. Norrbrink, K. Trok [et al.] // *J. Pain.* – 2014. – Vol. 15, No. 1. – P. 40-48.
22. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity / J.M. D'Amico, E.G. Condliffe, K.J.B. Martins [et al.] // *Front. Int. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8, Article 36. – P. 1-24. – Mode access: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2014.00036/full>.
23. Signaling proteins in spinal parenchyma and dorsal root ganglion in rat with spinal injury-induced spasticity / H.K. Skalnikova, R. Navarro, S. Marsala [et al.] // *J. Proteomics.* – 2013. – Vol. 91. – P. 41-57.
24. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured / S. Malhotra, A.D. Pandyan, C.R. Day [et al.] // *Clin. Rehabil.* – 2009. – Vol. 23, No. 7. – P. 651-658.
25. The time course of serotonin 2 C receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study / L.-Q. Ren, J. Wienecke, M. Chen [et al.] // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 236. – P. 31-46.
26. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli / L. Gnudi, S. Benedetti, A.S. Woolf, D.A. Long // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2015. – Vol. 129, No. 12. – P. 1225-1236.

Отримано: 18.03.2017

ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНИ ФЕТАЛЬНОЙ ПОЧКИ НА ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА СПАСТИЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА

¹Цымбалюк В.И., ²Медведев В.В., ³Сенчик Ю.Ю., ¹Татарчук М.М., ¹Драгунова Н.Г., ¹Дичко С.Н.

¹ГУ “Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины”, Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

³Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина

Актуальность. Создание средств влияния на ангиогенез в зоне травмы является перспективным, хотя и дискуссионным направлением нейроинженерии. Экспрессия тканью травмированного спинного мозга ангиогенных факторов коррелирует с состоянием спастичности. В ткани фетальной почки есть стволовые клетки мезенхимальной генеалогии, ангиогенные факторы роста.

Цель. Исследовать влияние аллогенной трансплантации ткани фетальной почки (ТТФН) на течение синдрома спастичности и хронического болювого синдрома на модели травмы спинного мозга.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах белых беспородных крыс (n=31), возраст 5,5 мес, масса 300 г. Было сформировано 3 группы: 1) контрольная (n=16), животным которой моделировали травму спинного мозга – левосторонне-неполовинное пересечение спинного мозга на уровне T₁₁; 2) ТТФН (n=8), животным которой сразу после травмы осуществляли гомотопическую трансплантацию фрагмента фетальной почки (E18); 3) интактная группа (n=7). Спастичность задней ипсилатеральной (по отношению к зоне травмы спинного мозга) конечности на уровне голеностопного и коленного суставов оценивали по шкале В. Ashworth и в электронейромиографическом исследовании. Для этого проводили импульсную стимуляцию (5 мс, 0,2 Гц) седалищного нерва на расстоянии 5 мм от места выхода нерва из малого таза. Электрическое возбуждение регистрировали в икроножной мышце. Рассчитывали соотношение амплитуд Н- и М-волн миограммы. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета STATISTICA 10.0.

Результаты. Влияние ТТФП на динамику синдрома спастичности характеризуется потенцированием в течении первых двух недель, а в дальнейшем стабилизацией на уровне, недостоверно уступающем значениям контрольной группы ($1,9 \pm 0,3$ против $2,6 \pm 0,4$ балла Ashworth; 24-я неделя). В течении второго месяца после ТТФП отмечали положительную корреляцию динамики показателя функции и спастичности ЗИК, в течении 1-2 и 9-24 недель – отрицательную. Соотношение амплитуд Н- и М-волн в обеих группах относительно обеих задних конечностей достоверно превышали значения группы интактных животных (для интактных – $34,1 \pm 3,2$ %, контрольных – $66,8 \pm 9,8$ %, для животных группы ТТФП – $67,8 \pm 10,0$ %). При сравнении между обеими экспериментальными группами и между обеими задними конечностями в пределах каждой группы показатели отличались недостоверно.

Вывод. ТТФП потенцирует синдром спастичности в раннем периоде травмы, в дальнейшем – ослабляет его прогресс, уменьшает вероятность развития хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: травма спинного мозга, трансплантация ткани фетальной почки, регенерация спинного мозга, синдром посттравматичной спастичности, хронический болевой синдром.

EFFECT OF FETAL KIDNEY TISSUE TRANSPLANTATION ON THE COURSE OF THE SPASTICITY AND CHRONIC PAIN SYNDROME AFTER EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY

¹Tsybaliuk V.I., ²Medvediev V.V., ³Senchik Yu. Yu., ¹Tatarchuk M.M., ¹Draguntsova N.G., ¹Dychko S.M.

¹The state institution “Acad. A.P. Romodanov Institute of neurosurgery of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Kyiv city clinical emergency hospital, Kyiv, Ukraine

Relevance. Creating the means of influence on angiogenesis in the area of injury is a promising, though a controversial direction of neuroengineering. The expression by tissue of injured spinal cord of angiogenic factors correlates with spasticity. In the tissue of the fetal kidney there are stem cells of mesenchymal genealogy, angiogenic growth factors.

Objective. To examine the effect of fetal kidney tissue transplantation (FKTT) on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after experimental spinal cord injury.

Materials and methods. Animals — albino male rats (5.5 months, 300 grams, inbred line, the original strain — Wistar). There were three experimental groups formed: 1) control group ($n=16$), the animals of which were modelled by the spinal cord injury – left-side spinal cord hemisection at T₁₁ level; 2) FKTT ($n=8$), where the animals after the spinal cord injury were immediately made a homotopical implantation of a fragment of the fetal (E18) kidney; 3) intact group ($n = 7$).

The spasticity of the posterior ipsilateral (relative to the area of the trauma of the spinal cord) limb at the level of the adnexal and tibia and knee joints was evaluated after the Ashworth scale and by the electroneuromyography. For this, impulse stimulation (5 ms, 0.2 Hz) of the sciatic nerve was performed at a distance of 5 mm from the place of the nerve output from the small pelvis. Electrical excitation was recorded in the thickness of the calf muscle. The ratio of amplitudes of the H- and M- waves in the myogram was calculated. Statistical data was processed using the STATISTICA 10.0 package.

Results. The effect of the FKTT on the dynamics of spasticity syndrome is characterized by a two-phase: significant potentiation during the first two weeks and stabilization on the level that is insignificantly less than control group value ($1,9 \pm 0,3$ vs. $2,6 \pm 0,4$ Ashworth points; 24th week). During the 2nd month after FKTT it was noted a positive correlation of the IHL function indicator and spasticity value, on the 1st–2nd and 9th–24th week – negative correlation. Without FKTT similar trend in the control group have been observed at the 1st–4th (positive correlation) and 5th–24th (negative correlation) weeks. The H/M ratio in both groups and with respect to both hind limbs significantly exceeded the value of the intact animals group (for the intact animals group – $34,1 \pm 3,2$ %, for the IHL of the control group animals – $66,8 \pm 9,8$ %, for the IHL of the “FKTT” group – $67,8 \pm 10,0$ %), by the comparison between the two experimental groups and between the two hind limbs within each group – differed insignificantly.

Conclusion. Immediate FKTT potentiates symptoms of spasticity syndrome during early period of injury, further attenuates its progression, reduces the incidence of chronic pain syndrome.

Keywords: spinal cord injury, fetal kidney tissue transplantation, spinal cord regeneration, posttraumatic spasticity syndrome, chronic pain syndrome.