

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

БАРАНЕНКО БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616-089.843:591.88:591.3:591.481.1:577.11:616- 0010036.17-092.9

**ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ ФЕТАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ОБМЕН НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В МОЗГЕ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в Республиканском травматологическом центре Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики (РТЦ МЗ ДНР)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич,
РТЦ МЗ ДНР, зав. отделом координации научных исследований и прогнозирования

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук (14.03.03), доцент
Соболев Дмитрий Васильевич,
старший научный сотрудник отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака МЗ ДНР

кандидат медицинских наук (14.03.03)
Фабер Анна Ивановна,
ассистент кафедры патологической физиологии
Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО)

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ ЛНР, г. Луганск

Защита состоится 02 июля 2021 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан мая 2021 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) - одна из наиболее распространенных причин инвалидизации и смертности населения молодого и среднего возраста (Потапов А.А. и соавт., 2015; Шнякин П.Г. и соавт., 2016; Егизарян К.А., 2017; Гайдар Б.В. и соавт., 2018; Ахметжанов К.К., 2017; Никифоров Н.В., Королев А.А., 2020). ЧМТ вызывает первичные локальные и вторичные генерализованные органические изменения в нервной ткани, которые становятся фактором риска развития разнообразных отдаленных посттравматических осложнений в ЦНС и в организме в целом (Лихтерман Л.Б., 2009; Лихтерман Л.Б., 2014; Талыпов Ф.Э. и соавт. 2013; Лихтерман Л.Б. и соавт., 2016; Крылов В.В., Пурас Ю.В., 2013; Пурас Ю.В. и соавт. 2012; Reed A.R., Welsh D.G., 2002). Доказано, что их причиной является тканевый дефицит, который возникает в результате непосредственного разрушения нервной ткани в месте удара, и вторичный тканевый дефицит, который развивается в результате нарушения метаболических процессов и после ЧМТ. Наиболее значимыми расстройствами при этом дефиците являются нарушения энергетического метаболизма (Кармен Н.Б. 2011; Siesjo B.K., 2007; Мороз В.В. и соавт., 2011), интенсификация перекисления липидов и протеолиза (Меньшикова Е.Б. и соавт., 2006; Hong Y. Et al., 2010; Ansari M.A. et al., 2008; Талыпов А.Э. и соавт., 2018). Расстройства метаболизма инициируют апоптоз и некроз (Крылов В.В. и соавт., 2009; Бэр М., 2011; Потапов А.А. и соавт., 1998; Пурас Ю.В. и соавт., 2012; Кармен Н.Б. и соавт., 2011; Candelario-Jalil E., 2009; Greve M.W., Zink B.J., 2009; Трофимов А.О., Кравец Л.Я., 2010) и протекают они как в нейронах, так и в глиальных клетках (Кармен Н.Б. и соавт., 2011; Barros L.F., Deitmer J.W., 2010; Pertusa M. et al., 2007). Прогнозировать объем и локализацию вторичных повреждений невозможно, но наиболее чувствительны к разрушению дофаминергические нейроны среднего мозга и серотонинергические связи ядер шва (Henry J.M. et al., 1997; J.W. Bales et al., 2009). Из-за таких нейронных повреждений в отдаленном периоде после травмы часто развиваются вторичные патологические процессы и заболевания: психические, иммунные, эндокринные нарушения, эпилепсия, болезнь Паркинсона и другие (Салій З.В., Шкробот С.І., 2015; Gardner R.C., Yaffe K., 2015; Vincent A.S. et al., 2014; Кондратьева Е.А., 2014; Легостаева Л.А. и соавт., 2017; Van Eyr W. Et al., 2014).

Именно на предупреждении вторичных последствий ЧМТ сегодня врачи обращают внимание. В арсенале лечебных мероприятий у них - оксигенация, гипотермия, антиоксидантная и седативная терапия. Однако эти мероприятия полного восстановления ЦНС обеспечить не могут (Пурас Ю.В. и соавт., 2012; Крылов В.В. и соавт., 2010; Потапов А.А. и соавт., 2003; Рекомендации по ведению..., 2007; Сайко Ю.В., Андрушко Л.С., 2016). Поэтому не прекращается поиск передовых технологий лечения ЧМТ, которые могли бы предотвратить развитие вторичных отдаленных последствий этой травмы.

Степень разработанности темы. Неврологический дефицит при тяжелой ЧМТ (тЧМТ) формируется в результате гибели клеток после

воздействия травмирующего фактора, а также в связи с активацией воспаления, ишемии и апоптоза клеток (Епифанцева Н.Н. и соавт., 2009; Кадыков А.С. и соавт., 2009). Этот дефицит обуславливает значительные посттравматические изменения в организме, поскольку ведет к выпадению интеграционных взаимодействий и формированию разнообразных отдаленных последствий травмы (Никонов В.В. и соавт., 2013). Ему способствует нарушение обмена фосфолипидов, входящих в структуру клеточных мембран и вторичных мессенджеров (Гайдар Б.В., 2018). Особенно чувствительны ко всем видам повреждения нейроны интегрирующих – дофаминергической, норадренаминергической и серотонинергической систем мозга (Теряева Н.Б. и соавт., 2016; Зайчик А.Ш., 2001; Qiu J. et al., 2002; Коновалов А.Н. и соавт., 2009). Выборочная стимуляция экспрессии генов нейротрофических факторов и активация репарационных процессов, таких как нейрогенез и синаптогенез, способствуют восстановлению функций ЦНС после ЧМТ (Сайко Ю.В., Андрушко Л.С., 2016). В настоящее время патогенетическая значимость апоптоза нейронов и нарушения фосфолипидного обмена в формировании неврологического дефицита при тяжелой черепно-мозговой травме изучена недостаточно.

В основе многих неврологических расстройств сознания при ЧМТ лежит разобщение полушарий большого мозга, ствола и подкорковых структур (Коновалов А.Н. и соавт., 2009; Бывальцев Б.А. и соавт., 2018). В ряде работ доказано наличие выраженной дисфункции различных нейромедиаторных систем мозга при ЧМТ (Мороз В.В. и соавт., 2011; Талыпов А.Э. и соавт., 2018). Важное значение приобретает изучение выраженности и направленности нейротрансмиттерной дисфункции мозга для характеристики неврологических и психических функций, а также оценки эффективности медицинской помощи в динамике ЧМТ. Для оценки тяжести нейротрансмиттерной дисфункции важно знать содержание в коре левого (травмированного) и правого полушария, в гиппокампе, стриатуме, среднем мозге, гипоталамусе и продолговатом мозге количества дофамина (ДА), его метаболита гомованилиновой кислоты (ГВК), норадреналина (НА), серотонина (Сер), его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Перспективным методом для предупреждения вторичных последствий ЧМТ является трансплантация фетальной нервной ткани. Этот метод открывает возможность снижения тканевого и клеточного дефицита (Селедцов В.И. и соавт., 2006). Доказано, что трансплантированная фетальная ткань тесно взаимодействует с нервной тканью реципиента (Балябин А.В., Мухина А.И., 2015; Пальцев М.А., 2009). Проведенные исследования с использованием 6-гидроксидофаминовой модели болезни Паркинсона свидетельствуют, что в результате трансплантации фетальной нервной ткани может быть достигнуто полное восстановление двигательных поведенческих реакций (Миронов Н.В. и соавт., 1996; Семченко В.В. и соавт., 2000). Одной из причин этого позитивного результата трансплантации является уменьшение дефицита дофаминергических и ГАМК-эргических клеток в стриатуме (Nakamura T., 2001; Lindvall O., 2000).

Воздействие фетальной ткани на нервную ткань реципиента происходит также через нейротрофические факторы, которые формируют сетку из отростков нервных клеток реципиента, идущих к трансплантированным клеткам (Брюховецкий А.С., 2003).

Клиническое применение трансплантации фетальной нервной ткани при лечении некоторых нейродегенеративных заболеваний дают основание надеяться на эффективность этого метода и при лечении ЧМТ для замещения тканевого дефицита и профилактики нарушений интеграционных связей (Александрова Е.В., 2003; Рабинович С.С. и соавт., 2004).

В патогенетическом плане вопросы влияния фетальной нервной и мышечной ткани на нейромедиаторный обмен в головном мозге изучены недостаточно, как и сроки оптимальной трансплантации стволовых клеток. Содержание нейромедиаторов дофамина и норадреналина в диэнцефально-стволовом отделе и коре головного мозга после трансплантации фетальной нервной и мышечной ткани в раннем и позднем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы имеет важное практическое значение и требует тщательного изучения.

Таким образом, влияние трансплантации аллогенной фетальной нервной ткани на обмен нейромедиаторов в мозге при экспериментальной тяжелой черепно-мозговой травме представляет важную научную и социальную задачу и служит побудительным мотивом для выполнения данной работы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом НИР РТЦ МЗ ДНР, клиники восстановительной нейрохирургии и отдела нейробиохимии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины. Соискатель являлся соисполнителем темы НИР РТЦ МЗ ДНР «Специализированная медицинская помощь пострадавшим с травматическими повреждениями позвоночника и спинного мозга в условиях локального военного конфликта».

Цель исследования: установить патогенетическое значение расстройств нейросекреции катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты и их метаболитов в коре поврежденного полушария и отдаленных структурах головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы и оценить эффективность их коррекции с помощью трансплантата сенсомоторной коры 18 - дневных эмбрионов крыс в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Изучить выраженность апоптоза нейронов и структуру фосфолипидов коры поврежденного мозга, содержание нейромедиаторов дофамина, норадреналина, серотонина, гама-аминомасляной кислоты и их производных 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в функциональных структурах головного мозга (коре правого и левого полушарий, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме, продолговатом и среднем мозге и в диэнцефально- ствольном отделе) и установить их патогенетическое значение при тЧМТ;
2. Изучить особенности влияния ФНТ, вводимой через 2 часа после тЧМТ, на выраженность апоптоза нейронов и структуру фосфолипидов коры

поврежденного мозга, а также обмен нейромедиаторов в функциональных структурах головного мозга;

3. Изучить особенности влияния трансплантации диссоциированной ФНТ, вводимой через 2 часа после тЧМТ, на обмен нейромедиаторов в головном мозге.
4. Изучить влияние мышечной фетальной ткани, вводимой через 2 часа после тЧМТ, на обмен нейромедиаторов в головном мозге;
5. Исследовать влияние трансплантата и суспензии фетальной нервной, фетальной мышечной ткани, вводимых через 5 суток после тЧМТ, на обмен нейромедиаторов в головном мозге.

Объект исследования: апоптоз нейронов и структура фосфолипидов коры поврежденного мозга, метаболизм нейромедиаторов в головном мозге крыс при тяжелой ЧМТ и его коррекция с помощью трансплантации фетальной нервной и мышечной ткани 18-дневных плодов крыс.

Предмет исследования: экспрессия проапоптического гена Вах, содержание фосфолипидов, показатели метаболизма катехоламинов - дофамина, норадреналина и гомованилиновой кислоты; индоламинов - серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гама-аминомасляной кислоты в структурах головного мозга крыс (коре правого и левого полушарий, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме, продолговатом и среднем мозге и диэнцефально-стволовом отделе) после тЧМТ и влияние на него трансплантата фетальных тканей 18 - дневных плодов крыс в эксперименте.

Научная новизна полученных результатов. Усовершенствована методика и устройство для моделирования дозированной тЧМТ у крыс, предложен способ трансплантации фетальной нервной ткани в эксперименте.

Проведенные исследования освещают в патогенезе тЧМТ вопрос влияния на выраженность неврологического дефицита при тЧМТ апоптоза нейронов, нарушения состава фосфолипидов в коре (травмированного) левого полушария, а также метаболических изменений нейромедиаторов в разных отделах головного мозга животных и дают оценку эффективности трансплантации фетальной нервной и мышечной ткани. Проведенные исследования доказали, что в результате дегенеративных изменений в травмированном полушарии, стриатуме, гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге снижается содержание нейромедиаторов дофамина, серотонина, ГАМК и норадреналина. Введение трансплантата в левое (травмированное) полушарие стимулирует восстановительные процессы в головном мозге, что приводит к повышению уровня нейромедиаторов в месте нанесения травмы и в отдаленных участках головного мозга экспериментальных животных. ФНТ сенсомоторной коры 18-дневных плодов крыс, введенная в раннем периоде тЧМТ, восстанавливает, в частности, количество дофамина, норадреналина и ГАМК и почти не влияет на содержание серотонина. Клетки этой ткани способны дифференцироваться и интегрироваться в нейронные сети реципиента, а также производить необходимые трофические факторы. В позднем периоде тЧМТ трансплантация ФНТ уровень катехоламинов в поврежденном полушарии мозга не восстанавливает, а в отдаленных отделах мозга вызывает дисбаланс. Фетальная

мышечная ткань во всех периодах тЧМТ неэффективна. В виду высокой пластичности ФНТ является идеальным источником клеток для трансплантации.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

В работе установлено значение расстройств нейросекреции катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты и их метаболитов в коре поврежденного полушария и отдаленных структурах головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы и дана оценка эффективности их коррекции с помощью трансплантата сенсомоторной коры 18 - дневных эмбрионов крыс в эксперименте. Уточнено патогенетическое значение апоптоза нервных клеток в развитии неврологического дефицита при тяжелой ЧМТ.

Полученные результаты относительно восстановления содержания нейромедиаторов в функциональных отделах головного мозга при трансплантации ткани сенсомоторной коры после тЧМТ являются основанием для апробации метода нейротрансплантации при тяжелой ЧМТ в клинической практике.

Сведения о восстановлении содержания катехоламинов и веса левого (травмированного) полушария, а также восстановления норадреналина и дофамина в диэнцефально-ствольном отделе, стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе, среднем и продолговатом мозге создают теоретическую базу для прогнозирования ожидаемых результатов от трансплантации ФНТ и показаний для использования такого метода лечения в клинике.

Методы исследования: использованы для достижения поставленной цели и выполнения научных задач: моделирования тяжелой ЧМТ, трансплантация фетальных тканей; трансплантация суспензии нервных клеток; исследование экспрессии проапоптического гена Вах, содержания фосфолипидов, катехоламинов (норадреналина и дофамина) и продукта их метаболизма гомованилиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); исследование содержания серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты методом ВЭЖХ; исследование содержания гама-аминомасляной кислоты методом флуориметрии; определение белка; статистические методы обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжелая ЧМТ сопровождается увеличением числа апоптических нейронов в коре травмированного головного мозга, изменением состава фосфолипидов и глубокими нарушениями обмена нейромедиаторов дофамина, норадреналина, серотонина, гама-аминомасляной кислоты и их производных 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты в функциональных структурах головного мозга (коре правого и левого полушарий, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме, продолговатом и среднем мозге и в диэнцефально- ствольном отделе);
2. Нарушения нейромедиаторного обмена в головном мозге после тЧМТ коррелируют с нейродегенерацией нейронов и расстройствами функции головного мозга;

3. В раннем периоде тЧМТ ФНТ способна восстанавливать обмен нейромедиаторов во всех структурах головного мозга, а в позднем периоде она неэффективна.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного экспериментального материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику консультативной поликлиники РТЦ МЗ ДНР, нейрохирургического отделения Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, в хирургических клиниках Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины и Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, а также в педагогический процесс кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Личный вклад соискателя. Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Диссертантом персонально проанализирована научная литература по исследуемой проблеме и проведен патентный поиск. В соответствии с поставленной руководителем диссертации целью работы для ее достижения соискателем сформулированы задачи и составлен план исследований. Диссертант самостоятельно моделировал тЧМТ у крыс, выделял для исследования нейромедиаторов необходимые структуры головного мозга, получал эмбриональную нервную и мышечную ткани, вводил трансплантат в поврежденные зоны мозга. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и внедрение результатов в практику. Им также самостоятельно написаны главы диссертации и автореферат. Диссертантом в работе не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании общества травматологов-ортопедов МЗ ДНР, на совместном заседании кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета и отдела координации научных исследований и прогнозирования РТЦ МЗ ДНР. Основные положения диссертации были представлены на 15 конгрессе СФУЛТ В (2014 г.); XI - Українському біохімічному конгресі (2014 г.); на международной научно-практической конференции в г. Львове (2014 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе восемь статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (две из них – без соавторов), четыре статьи в других журналах (одна из них – без соавторов) и две работы в материалах съездов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из вступления, обзора

литературы, главы материалов и методов исследований, пяти глав описания экспериментальных исследований, обобщения и анализа полученных результатов, выводов, списка использованных источников литературы, который содержит 159 наименований (45 кириллицей и 112 латиницей). Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 6 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 98 беспородных половозрелых крысах весом 180-220 г. ТЧМТ у 56 крыс моделировали по методике. Удар стандартной силы наносили с помощью пружинного ударника по области черепа с повреждением левой доли коры головного мозга. Травма вызывала разрушение ткани коры головного мозга, повреждение аксонов, ушиб мозга и дисфункцию гематоэнцефалического барьера и по гистологическим критериям и клинической картине соответствовала тяжелой ЧМТ. Для исследования экспрессии гена Вах и содержания фосфолипидов в поврежденной коре головного мозга использовали 20 крыс. Фетальную нервную ткань (ФНТ) получали из мозга 18-ти дневных эмбрионов крыс. Для трансплантации применяли 2 мм³ фетальной нервной ткани из сенсомоторной области коры мозга. В первой группе (n=12) использовали цельную ткань головного мозга, во второй 2 мм³ суспензии клеток из сенсомоторной области коры мозга (n=12). В третьей группе в качестве контроля в область травмированного мозга вводили 2 мм³ фетальной мышечной ткани взятой из бедра крысят (n=12). Каждая группа была поровну разделена на две подгруппы. В первой подгруппе трансплантацию фетальных клеток проводили через 2 часа после моделирования тЧМТ, во второй подгруппе – через 5 суток.

В сериях опыта, в которых изучали эффективность трансплантации фетальных клеток 10 крыс составляли группу сравнения (моделирование ЧМТ) и 10 крыс – контрольную группу.

Всех травмированных животных под гексеналовым наркозом декапитировали через 30 суток после тЧМТ. Из тканей головного мозга выделяли левое (травмированное), правое полушарие и диэнцефально-стволовой отдел. Полученный материал помещали в жидкий азот для хранения и последующего биохимического анализа. Концентрацию дофамина и норадреналина в нервной ткани головного мозга крыс определяли с помощью хроматографического анализа и электрохимической детекции.

В работе использованы следующие методы исследования: моделирование тяжелой ЧМТ, трансплантация фетальных тканей; трансплантация суспензии нервных клеток; исследование экспрессии проапоптического гена Вах, отражающего активность апоптоза нервных клеток, содержание фосфолипидов, катехоламинов (норадреналина и дофамина) и продукта их метаболизма гомованиловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); исследование содержания серотонина и 5-

гидроксииндолуксусной кислоты методом ВЭЖХ; исследование содержания гама-аминомасляной кислоты методом флуориметрии; определение белка.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». За уровень статистической значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения патогенетической значимости апоптоза и нарушения фосфолипидного обмена в формировании неврологического дефицита при тяжелой черепно-мозговой травме в исследовании использовали две группы крыс: контрольная группа и экспериментальная группа животных с тяжелой ЧМТ (по 10 животных в каждой).

Установлено, что у животных опытной группы через 30 сут после ЧМТ масса травмированного полушария достоверно уменьшалась по сравнению с таковой у интактных животных на 33%, $p < 0,05$. Уменьшение массы мозга после травматического повреждения связано с процессами первичной и вторичной альтерации нейронов.

Активность апоптического процесса в нейронах и глиальных клетках в коре травмированного полушария через 30 сут после тЧМТ в 2,3 раза ($p < 0,001$) превышала уровень контрольных животных. В это же время в коре левого полушария головного мозга происходило перераспределение основных фракций фосфолипидов: достоверно снижался уровень фосфатидилхолина на 13% ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле, повышался уровень фосфатидилэтаноламина на 22% ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и сфингомиелина изменялось менее значительно. Изменение спектра фосфолипидов приводило к нарушению структурно-функционального состояния биомембран. Перераспределение отдельных фракций фосфолипидов, обеспечивающих избирательную проницаемость и транспортную функцию клеточных мембран, приводило также к нарушению плотности поверхностного заряда мембран и изменению активности некоторых ферментов.

Таким образом, рост величины апоптоза нейронов и нарушение обмена фосфолипидов в коре (травмированного) левого полушария определяют выраженность неврологического дефицита при тЧМТ.

Для определения патогенетической значимости изменений нейромедиаторов при тЧМТ изучено содержание в коре левого (травмированного) и правого полушария, в гиппокампе, стриатуме, среднем мозге, гипоталамусе и продолговатом мозге количества дофамина (ДА), его метаболита гомованилиновой кислоты (ГВК), норадреналина (НА), серотонина (Сер), его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Установлено, что через 30 дней после ЧМТ в коре левого (травмированного) полушария, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и продолговатом мозге имеет место снижение содержания нейромедиаторов. По выраженности нарушений наиболее чувствительными к повреждению структурами головного мозга являлись стриатум и гипоталамус.

В контрлатеральном (правом) полушарии головного мозга после тяжелой ЧМТ имело место компенсаторное повышение норадреналина и ГАМК.

В дальнейшей работе мы изучили влияние трансплантации фетальной нервной ткани на вес коры травмированного полушария большого мозга, апоптоз и липидный ее состав через 1 мес после нанесения экспериментальной ЧМТ. В исследовании использовали самцов 10 беспородных половозрелых крыс массой тела 180-220 г, а также 10 беременных самок с 18-дневными эмбрионами. Трансплантацию ФНТ проводили через 2 часа после травмы. Операцию выполняли под нембуталовым наркозом - 4 мг/ 100г живого веса.

Исследования массы левого полушария животных после тЧМТ и трансплантации ФНТ показали, что вес левого полушария мозга увеличился на 50 мг ($p < 0,05$), хотя уровня контрольных значений он не достиг (рис.1).

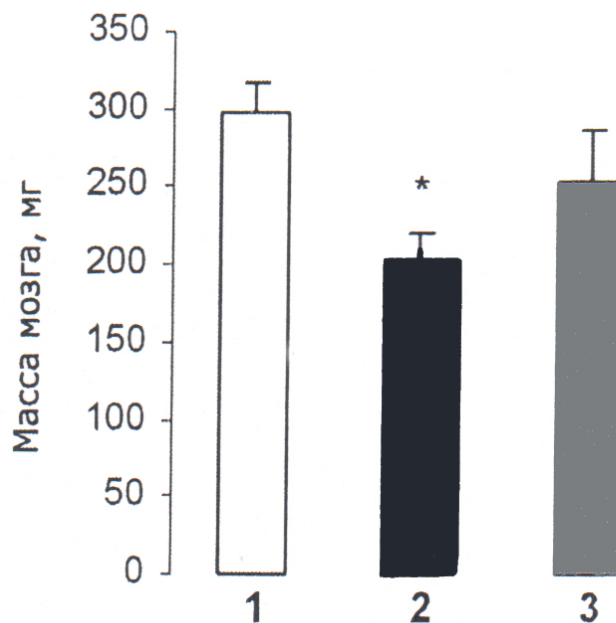


Рис. 1. Масса коры левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ: 1 – контроль; 2 – тЧМТ; 3 – тЧМТ и ТФНТ, (* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой)

Увеличение массы травмированного отдела мозга после трансплантации ФНТ свидетельствовала о приживлении трансплантата ФНТ.

Изучение процесса апоптоза нейронов и глиальных клеток посредством определения экспрессии гена Вах, являющегося показателем активности апоптических процессов, свидетельствовали о положительном влиянии трансплантации ФНТ на этот показатель (рис.2). У животных, которым после тЧМТ произведена трансплантация ФНТ, в коре левого (травмированного) полушария отмечено замедление активности процессов апоптоза. По сравнению с уровнем экспрессии Вах животных с травмой без трансплантации оно уменьшилось на 70% ($p < 0,05$). Такое замедление свидетельствовало о нормализации (но не полной) уровня экспрессии Вах (апоптоза).

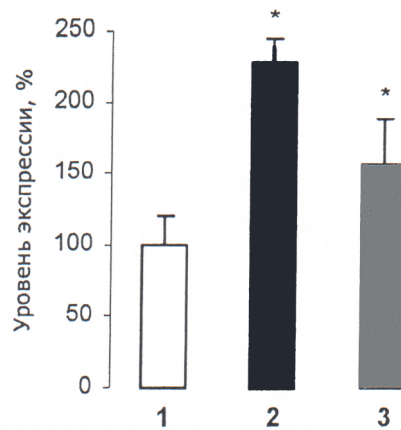


Рис. 2. Уровень экспрессии гена Вах в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ (* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Результаты изучения соотношения основных фракций фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноамина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина) в ткани травмированного полушария большого мозга крыс после трансплантации ФНТ (рис. 3) показали, что достоверно снижался уровень фосфатидилхолина на 13% ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контроле, повышался уровень фосфатидилэтаноламина на 22% ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и сфингомиелина изменялось менее значительно. Вследствие изменения спектра фосфолипидов нарушалось структурно-функциональное состояние биомембран. В целом, трансплантация ФНТ травмированным животным способствовала сохранению соотношения липидных фракций на уровне контрольных значений.

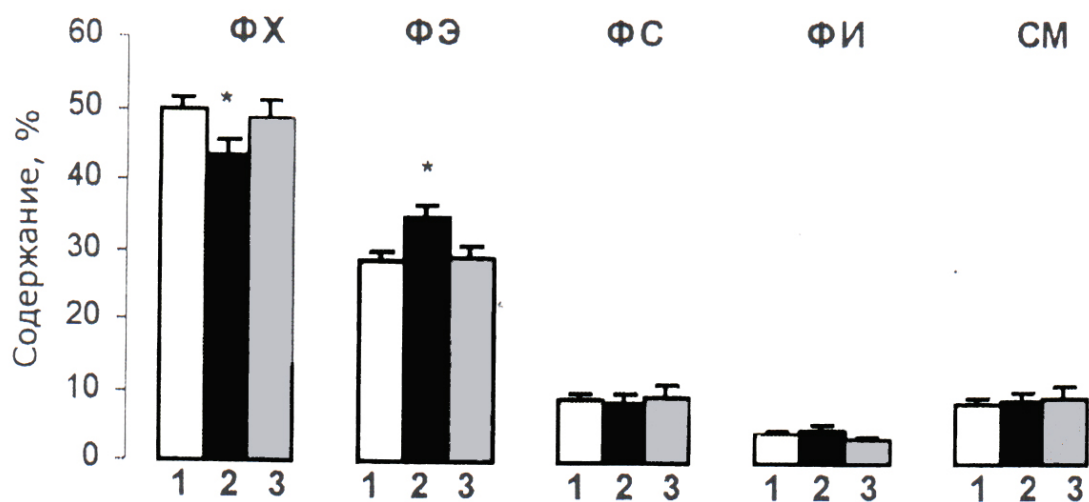


Рис. 3. Содержание фракций фосфолипидов (ФХ – фосфатидилхолин, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозитол, СМ – сфингомиелин) в нервной ткани левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ (* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Одним из механизмов положительного влияния трансплантации ФНТ на течение тЧМТ является опосредованное некоторыми факторами роста фетальной нервной ткани антиапоптотическое воздействие на нейроны поврежденного полушария, а также в связи с этим изменение топологических и функциональных свойств нейрональной сети мозга, то есть активности его медиаторных систем, путем повышения нейрональной пластичности.

Для оценки влияния трансплантации фетальных нервных клеток на нейросекрецию катехоламинов, γ -аминомасляной кислоты и их метаболитов в коре и отдаленных структурах головного мозга исследования были продолжены.

Сначала мы изучали содержание нейромедиаторов (дофамина и норадреналина) в коре левого полушария (ЛП), правого полушария (ПП) и диэнцефально-стволовом отделе (ДСО) мозга через 30 дней после ЧМТ в сравниваемой группе и в группах после введения фетальных клеток в раннем периоде ЧМТ (таблица 1).

Установлено, что при тЧМТ (в сравниваемой группе) содержание дофамина в коре левого (травмированного) полушария мозга относительно уровня интактных животных снижалось на 23% ($p < 0,05$), а норадреналина на 14%. Введение суспензии ФНТ и гомологичного участка этой ФНТ восстанавливало уровень дофамина в коре левого полушария мозга. Между тем, вводимая суспензия количество норадреналина не увеличивала (он оставался на 24% меньше, чем у интактных крыс), а введение в область травмированного мозга гомологичного участка ФНТ – уровень норадреналина восстановило ($p < 0,05$). Введение животным с ЧМТ суспензии фетальных мышечных клеток не способствовало восстановлению в коре величины обоих нейромедиаторов.

Таблица 1

Содержание нейромедиаторов в коре и диэнцефально-стволовом отделе головного мозга в сравниваемой группе и после введения фетальной ткани в область поврежденного мозга в раннем периоде ЧМТ ($M \pm D$) в % от уровня контроля.

Наименование серии опытов	Содержание нейромедиаторов					
	Дофамин			Норадреналин		
	ЛП	ПП	ДСО	ЛП	ПП	ДСО
1. тЧМТ (сравниваемая группа)	77 $\pm$ 8*	108 $\pm$ 10	77 $\pm$ 5*	86 $\pm$ 14*	131 $\pm$ 13*	104 $\pm$ 8
2. тЧМТ + суспензия ФНТ	115 $\pm$ 27	165 $\pm$ 19*	85 $\pm$ 8	76 $\pm$ 12*	108 $\pm$ 23	93 $\pm$ 3
3. тЧМТ + гомологичный участок ФНТ	110 $\pm$ 11	120 $\pm$ 14	107 $\pm$ 8	106 $\pm$ 8	153 $\pm$ 4*	91 $\pm$ 12
4. тЧМТ + ФМТ	52 $\pm$ 14*	109 $\pm$ 15	93 $\pm$ 3	71 $\pm$ 7*	122 $\pm$ 13	98 $\pm$ 3

Примечание: * – обозначена достоверность различий по сравнению с данными интактных животных ($p < 0,05$).

Содержание дофамина в коре правого полушария мозга после ЧМТ в сравниваемой группе не изменялось, а норадреналина увеличивалось на 31% ($p < 0,05$). Введение суспензии ФНТ повышало содержание дофамина на 65% ($p < 0,05$), а уровень норадреналина не изменялся. После введения гомологичного участка ФНТ содержание дофамина не увеличивалось, а норадреналина повышалось на 53% ($p < 0,05$). Введение фетальной мышечной ткани уровень нейромедиаторов не изменяло.

Содержание дофамина в диэнцефально-стволовом отделе после ЧМТ в сравниваемой группе было на 23% ($p < 0,05$) меньше, чем у интактных животных, а уровень норадреналина был как у интактных животных. Введение суспензии фетальной нервной ткани значения исследованных нейромедиаторов не увеличило. Использование с лечебной целью гомологичного участка ФНТ нормализовало величину нейромедиаторов. Применение фетальных мышечных клеток оставило значения дофамина и норадреналина в прежних пределах.

Из приведенных результатов исследования следовало, что при тяжелой ЧМТ имеет место глубокое нарушение содержания нейромедиаторов в коре головного мозга, причем больше в травмированном левом полушарии. Содержание дофамина и норадреналина в диэнцефально-стволовом отделе головного мозга не изменялось. Уровень медиаторных нарушений фетальной мышечной тканью не корректируется. Только введение в зону поражения мозга суспензии или гомологичного участка фетальной нервной ткани позволяет восстанавливать содержание нейромедиаторов в левом и правом полушарии головного мозга. Наиболее эффективное восстановление этих показателей наблюдалось после применения гомологичных участков ФНТ.

Большая эффективность гомологичных участков ФНТ по сравнению с суспензией ткани указывает на то, что трансплантированная ФНТ устанавливает контакты с клетками хозяина. Возможность установления синаптических связей в процессе трансплантации ФНТ обусловлено идентичностью контактов между клетками мишенями и интактными клетками ФНТ. Процесс приживания ФНТ существенно тормозится, если в зоне поврежденной нервной ткани имеют место глубокие нарушения микроциркуляции и обмена, в частности, при усилении перекисного окисления липидов. Введение в такое клеточное окружение фрагментов ФНТ подвергается апоптозу и некрозу.

В литературе имеются сообщения, которые объясняют, что после трансплантации ФНТ и ее приживлении происходит блокада ретроградной дегенерации дофаминэргических волокон и стимулирование функционирования тел нейронов среднего мозга. Это способствует поддержанию уровня катехоламинов как у интактных животных.

Содержание нейромедиаторов (дофамина и норадреналина) в коре ЛП, ПП и ДСО через 30 дней после ЧМТ в сравниваемой группе и в группах после введения фетальных клеток в позднем периоде ЧМТ (через 5 суток после травмы) показало, что ни суспензия ФНТ, ни ФМТ не восстанавливали сниженный уровень дофамина и норадреналина в ЛП (таблица 2).

Таблица 2

Содержание нейромедиаторов в коре и диэнцефально-стволовом отделе головного мозга в сравниваемой группе и после введения фетальной ткани в область поврежденного мозга в позднем периоде ЧМТ ($M \pm D$ в %) от уровня контроля.

Наименование серии опытов	Содержание нейромедиаторов					
	Дофамин			Норадреналин		
	ЛП	ПП	ДСО	ЛП	ПП	ДСО
1. тЧМТ (сравниваемая группа)	77 $\pm$ 8	108 $\pm$ 10	77 $\pm$ 5	86 $\pm$ 14	131 $\pm$ 13	104 $\pm$ 8
2. тЧМТ + суспензия ФНТ	60 $\pm$ 12	105 $\pm$ 11	115 $\pm$ 5	82 $\pm$ 10	110 $\pm$ 10	105 $\pm$ 8
3. тЧМТ + гомологичный участок ФНТ	65 $\pm$ 13*	120 $\pm$ 14	204 $\pm$ 7*	95 $\pm$ 3	153 $\pm$ 4*	115 $\pm$ 6
4. тЧМТ + ФМТ	70 $\pm$ 10*	105 $\pm$ 18	85 $\pm$ 10	85 $\pm$ 13	115 $\pm$ 14	108 $\pm$ 7

Примечание: см. табл. 1.

Суспензия ФНТ и ФМТ не изменяли значения нейромедиаторов в ПП и ДСО.

Пересадка гомологичного участка ФНТ в позднем периоде ЧМТ также не изменяла уровень дофамина в левом и правом полушариях, но увеличивала этот уровень в ДСО в 2,0 раза ($p < 0,05$). Величина норадреналина после пересадки в травмированную зону мозга ФНТ в левом полушарии и ДСО не изменялась, но в правом увеличивалась на 53% ($p < 0,05$).

Увеличение показателей дофамина и норадреналина в неповрежденных зонах мозга, вероятно, следует объяснить действием нейротрофических факторов, содержащихся в участке ФНТ. Однако такой стимулирующий эффект оказывался недостаточным для восстановления значений нейромедиаторов в травмированном левом полушарии головного мозга.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе автором решена важная научная проблема современной патофизиологии: установлено значение расстройств нейросекреции катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты и их метаболитов в коре поврежденного полушария и отдаленных структурах головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы и дана оценка эффективности их коррекции с помощью трансплантата сенсомоторной коры 18 - дневных эмбрионов крыс в эксперименте.

1. Масса травмированного большого мозга экспериментальных животных через 30 сут после тЧМТ по сравнению с контролем уменьшается на 33% ($p < 0,05$). При этом уровень экспрессии проапоптического гена Вах в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс увеличивается в 2,3 раза ($p < 0,001$).
2. После тЧМТ нарушается фосфолипидный состав ткани коры

травмированного полушария мозга; в наибольшей степени снижается уровень фосфатидилхолина (на 13%, $p < 0,05$), а уровень фосфатидилэтаноламина повышался (на 22%, $p < 0,05$). Рост величины апоптоза нейронов и нарушение обмена фосфолипидов в коре (травмированного) левого полушария определяют выраженность неврологического дефицита при тЧМТ.

3. Через 30 дней после ЧМТ в коре левого (травмированного) полушария, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и продолговатом мозге происходит снижение содержания нейромедиаторов. По выраженности изменений нейромедиаторов наиболее чувствительными к повреждению структурами головного мозга являются стриатум и гипоталамус. В контрлатеральном (правом) полушарии головного мозга после тяжелой ЧМТ имеет место компенсаторное повышение норадреналина и ГАМК. Показатели моноаминергической системы мозга при тяжелой ЧМТ целесообразно использовать в качестве критериев эффективности проводимой экспериментальной фармакотерапии и трансплантации фетальной нервной ткани.
4. Трансплантация аллогенной фетальной нервной ткани способствует сохранению массы травмированного полушария на контрольном уровне; нормализации (но не полной) уровня экспрессии Вах; восстановлению фосфолипидного состава ткани коры травмированного полушария мозга. ФНТ в раннем периоде тЧМТ имеет специфическое влияние на поддержание содержания дофамина и норадреналина в ткани травмированного полушария и дофамина в диэнцефально-стволовом отделе на уровне величин, присущих для интактных животных. При тЧМТ в коре левого (травмированного) полушария, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и продолговатом мозге имеет место снижение содержания нейромедиаторов. Однако ФНТ во всех изученных структурах головного мозга через 30 дней после трансплантации восстанавливала концентрацию почти всех (за исключением ГАМК) нейромедиаторов.
5. В наиболее чувствительной к повреждению структуре головного мозга (в стриатуме) такое восстановление было частичным – без восстановления уровня НА. Повышение концентрации нейромедиаторов, вызванное введением трансплантата ФНТ, как правило, происходит с избытком, что указывает о большом лечебном потенциале ФНТ. Введение эмбрионального материала в виде суспензии клеток в раннем периоде тЧМТ имеет такое же влияние на возобновление уровня дофамина и норадреналина в травмированном полушарии и диэнцефально-стволовом отделе, как и целостный трансплантат. Трансплантация фетальной мышечной ткани не имеет позитивного влияния на динамику изменений катехоламинов в мозге после тЧМТ. Трансплантация ФНТ, проведенная через 5 суток после травмы, не влияет на уровень дофамина и норадреналина в травмированном полушарии, но способствует их увеличению в правом полушарии и диэнцефально-стволовом отделе головного мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І., Васильева І.Г., Чопик Н.Г. Вплив трансплантації фетальних тканин на серотонінергічні системи головного мозку експериментальних тварин після черепно-мозкової травми // Український нейрохірургічний журнал. – 2012. – №2. – С. 18-22.
2. Бараненко Б.О. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на дегенеративні процеси в дофамінергічних системах головного мозку щурів, спричинені тяжкою черепно-мозковою травмою // Международный неврологический журнал. – 2013. – №8(62). – С. 45-48.
3. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І., Васильева І.Г., Чопик Н.Г., Олексенко Н.П. Дослідження відновлювального ефекту фетальної нервової тканини на катехоламінергічні системи головного мозку щурів у післятравматичному періоді // Український журнал екстремальної медицини. – 2013, Т.14. – №4. – С. 19-22.
4. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І. Вплив фетальної нервової тканини на катехоламінергічні системи головного мозку щурів після тяжкої черепно-мозкової травми // Український біохімічний журнал. – 2014, Т.86. – №5. – С. 40.
5. Бараненко Б.О. Дослідження дегенеративних процесів у норадреналінергічних системах головного мозку щурів з тяжкою черепно-мозковою травмою та вплив на них трансплантації фетальної нервової тканини // Международный неврологический журнал. – 2014. – №2(64). – С. 64-67.
6. Бараненко Б.А., Цымбалюк В.И., Васильева И.Г., Чопик Н.Г. особенности метаболизма в травмированном полушарии большого мозга после экспериментальной черепно-мозговой травмы и трансплантации фетальной нервной ткани// Український нейрохірургічний журнал. – 2014. – №1. – С. 26-31.
7. Бараненко Б.А., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н. Особенности содержания нейромедиаторов, фракций фосфолипидов и экспрессии гена Вах в коре травмированного полушария большого мозга после трансплантации фетальных нервных клеток при тяжелой черепно-мозговой травме в эксперименте // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т.18. – №2. – С. 12-19.
8. Бараненко Б.А., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Титов Ю.Д. Эффективность фетальной нервной и мышечной ткани и нейромедиаторный обмен в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме в эксперименте // Вестник гигиены и эпидемиологии, 2021. – Т. 25, № 1. – С. 51-54.

Публикации в других изданиях:

9. Бараненко Б.А., Шпаченко Н.Н. Особенности коррекции дегенеративных процессов головного мозга фетальными стволовыми клетками при тяжелой черепно-мозговой травме в эксперименте // Травматология, ортопедия и

военная медицина. – 2020. – №1. – С. 31-34.

10. Бараненко Б.А., Золотухин С.Е. Изменение состава фосфолипидов и нейромедиаторов коры травмированного полушария большого мозга после трансплантации фетальных стволовых клеток при тяжелой черепно-мозговой травме в эксперименте // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – №1. – С. 25-30.
11. Бараненко Б.А. Влияние фетальной нервной и мышечной ткани на содержание дофамина и норадреналина в диэнцефально-стволовом отделе и коре головного мозга в раннем и позднем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы в эксперименте // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – №2. – С. 5-9.
12. Бараненко Б.А., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Титов Ю.Д., Кравченко А.И. Патогенетические механизмы повреждения нервной ткани и трансплантация фетальных клеток в лечении неврологических расстройств при травматической болезни головного мозга (обзор литературы) // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – №2. – С. 41-51.

Материалы конференций, конгрессов, форумов:

13. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г. Вивчення особливостей терапевтичного ефекту трансплантату на відновлення нейромедіаторного складу головного мозку тварин при експериментальній черепно-мозковій травмі // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст. / Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 30-31 травня 2014 р.): – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2014. С. 94-96.
14. Бараненко Б.О., Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Чопик Н.Г. Дегенеративні процеси в нейромедіаторних системах головного мозку в віддалений період тяжкої черепно-мозкової травми та вплив на них трансплантації фетальної нервової тканини // Українські Медичні Вісті. – 2014. – Т.11, №1-4. – С. 168. (XV конгресс СФУЛТ, м. Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р.)

АННОТАЦИЯ

Бараненко Борис Александрович. Влияние трансплантации аллогенной фетальной нервной ткани на обмен нейромедиаторов в мозге при экспериментальной тяжелой черепно-мозговой травме. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк, 2021.

Диссертация посвящена установлению патогенетического значения расстройств нейросекреции катехоламинов, гамма-аминомасляной кислоты и их метаболитов в коре поврежденного полушария и отдаленных структурах головного мозга после тяжелой черепно-мозговой травмы и оценке эффективности их коррекции с помощью трансплантата сенсомоторной коры 18 - дневных эмбрионов крыс в эксперименте.

Исследования выполнены на 76 беспородных половозрелых крысах весом

180-220 г. тЧМТ у 56 крыс моделировали, нанося удар стандартной силы с помощью пружинного ударника по области черепа с повреждением левой доли коры головного мозга. Травма вызывала разрушение ткани коры головного мозга, повреждение аксонов, ушиб мозга и дисфункцию гематоэнцефалического барьера и по гистологическим критериям и клинической картине соответствовала тяжелой ЧМТ. Для исследования экспрессии гена Вах и содержания фосфолипидов в поврежденной коре головного мозга использовали 20 крыс. Фетальную нервную ткань (ФНТ) получали из мозга 18-ти дневных эмбрионов крыс. Для трансплантации применяли 2 мм³ фетальной нервной ткани из сенсомоторной области коры мозга. В первой группе (n=12) использовали цельную ткань головного мозга, во второй 2 мм³ суспензии клеток из сенсомоторной области коры мозга (n=12). В третьей группе в качестве контроля в область травмированного мозга вводили 2 мм³ фетальной мышечной ткани взятой из бедра крысят (n=12). Каждая группа была поровну разделена на две подгруппы. В первой подгруппе трансплантацию фетальных клеток проводили через 2 часа после моделирования тЧМТ, во второй подгруппе – через 5 суток.

Установлено, что масса травмированного большого мозга экспериментальных животных через 30 сут после тЧМТ по сравнению с контролем уменьшается на 33% ($p<0,05$). При этом уровень экспрессии проапоптического гена Вах в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс увеличивается в 2,3 раза ($p<0,001$). После тЧМТ нарушается фосфолипидный состав ткани коры травмированного полушария мозга; в наибольшей степени снижается уровень фосфатидилхолина (на 13%, $p<0,05$), а уровень фосфатидилэтаноламина повышался (на 22%, $p<0,05$). Рост величины апоптоза нейронов и нарушение обмена фосфолипидов в коре (травмированного) левого полушария определяют выраженность неврологического дефицита при тЧМТ. Через 30 дней после ЧМТ в коре левого (травмированного) полушария, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и продолговатом мозге происходит снижение содержания нейромедиаторов. По выраженности изменений нейромедиаторов наиболее чувствительными к повреждению структурами головного мозга являются стриатум и гипоталамус. Трансплантация аллогенной фетальной нервной ткани способствует сохранению массы травмированного полушария на контрольном уровне; нормализации (но не полной) уровня экспрессии Вах; восстановлению фосфолипидного состава ткани коры травмированного полушария мозга. При тЧМТ в коре левого (травмированного) полушария, гипоталамусе, гиппокампе, стриатуме и продолговатом мозге имеет место снижение содержания нейромедиаторов. Однако ФНТ во всех изученных структурах головного мозга через 30 дней после трансплантации восстанавливала концентрацию почти всех (за исключением ГАМК) нейромедиаторов. Введение эмбрионального материала в виде суспензии клеток в раннем периоде тЧМТ имеет такое же влияние на возобновление уровня дофамина и норадреналина в травмированном полушарии и диэнцефально-стволовом отделе, как и целостный трансплантат. Трансплантация фетальной мышечной ткани не имеет

позитивного влияния на динамику изменений катехоламинов в мозге после тЧМТ. Трансплантация ФНТ, проведенная через 5 суток после травмы, не влияет на уровень дофамина и норадреналина в травмированном полушарии, но способствует их увеличению в правом полушарии и диэнцефально-стволовом отделе головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейро-трансмиссерная дисфункция, трансплантация фетальной нервной и мышечной ткани

ABSTRACT

Baranenko Boris Alexandrovich The effect of allogeneic fetal nerve tissue transplantation on the exchange of neurotransmitters in the brain in experimental severe traumatic brain injury. - As a manuscript.

PhD Thesis, Specialty 14.03.03-Pathological Physiology. - Republican Trauma Center of the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2021.

Thesis is devoted to establishing the pathogenetic significance of disorders of catecholamine, gamma-aminobutyric acid and metabolites neurosecretion in the cortex of the damaged hemisphere and distant brain structures after severe traumatic brain injury and evaluating the effectiveness of their correction using a sensorimotor cortex transplant of 18-day-old rat embryos in an experiment.

The 76 sexually mature mongrel rats 180-220 g were included in this study. Traumatic brain injury (56 rats) was modeled by a standard force impact using a spring hammer on the skull area with damage to the left lobe of the cerebral cortex.

It was found the mass of the injured large brain of experimental animals decreases by 33% ($p < 0.05$) 30 days after TBI compared to the control. And the level of expression of the Pro-apoptotic Bax gene in the cortex of the left (injured) hemisphere of the rat brain increases 2.3 times ($p < 0.001$). The phospholipid composition of the cortical tissue of the injured brain hemisphere is disturbed after TBI; the level of phosphatidylcholine (by 13%, $p < 0.05$) decreases to the greatest extent, and the level of phosphatidylethanolamine increased (by 22%, $p < 0.05$). An increase in the value of apoptosis of neurons and a violation of phospholipid metabolism in the cortex of the (injured) left hemisphere determine the severity of neurological deficit in TBI. The severity of neurological deficit in TBI is determined by an increase in the value of apoptosis of neurons and a violation of phospholipid metabolism in the cortex of the (injured) left hemisphere. A decrease in the content of neurotransmitters in the left (injured) hemisphere cortex, hypothalamus, hippocampus, striatum, and medulla oblongata occurs 30 days after TBI. The striatum and hypothalamus are the most sensitive structures of the brain to damage. Transplantation of allogeneic fetal neural tissue helps to maintain the mass of the injured hemisphere at the control level; normalize (but not completely) the level of Bax expression; restore the phospholipid composition of the cortical tissue of the injured hemisphere of the brain. A decrease in the content of neurotransmitters in the cortex of the left (injured) hemisphere, hypothalamus, hippocampus, striatum and medulla oblongata occurs in TBI. However, FNT restored the concentration of almost all (except GABA) neurotransmitters in all studied brain structures 30 days after transplantation. The introduction of embryonic material in the form of a cell

suspension in the early period of PMT has the same effect on the resumption of dopamine and norepinephrine levels in the injured hemisphere and diencephalic stem as a complete transplant. Fetal muscle tissue transplantation does not have a positive effect on the dynamics of changes in catecholamines in the brain after TBI. FNT transplantation performed 5 days after the injury does not affect the level of dopamine and norepinephrine in the injured hemisphere, but it contributes to increase of mediators in the right hemisphere and the diencephalic brain stem.

Keywords: traumatic brain injury, neuro-transmitter dysfunction, fetal nerve and muscle tissue transplantation.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЧМТ - черепно-мозговая травма
 тЧМТ- тяжелая черепно-мозговая травма
 ФНТ – фетальная (эмбриональная) нервная ткань
 тФНТ – трансплантация фетальной нервной ткани
 НА-норадреналин
 ДА- дофамин
 ГАМК – γ -аминомасляная кислота
 5-ГОИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота
 ГВК - гомованилиновая кислота
 АТФ- аденозинтрифосфорная кислота
 GDNF - глиальный фактор роста нервов
 FGF - фактор роста фибробластов
 NGF - фактор роста нервов
 BDNF - мозговой фактор роста нервов
 NT - 3 - нейротрофин- 3
 NT - 4 - нейротрофин- 4