

УДК 616.714+616.831]-001:616.43-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216519>Худолій С.О.¹, Зяблицев С.В.²¹ Медичний центр сучасної адиктології MedicoMente, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Експериментальне моделювання холінореактивності головного мозку при черепно-мозковій травмі: вплив на центральну гемодинаміку

Резюме. Актуальність. Найбільше значення для адекватної відповіді на черепно-мозкову травму (ЧМТ) має первинна реакція медіаторних систем центральної нервової системи у гострий період, коли формуються основні патогенетичні зрушення. **Мета дослідження:** визначення впливу стану холінореактивності (активації або блокади центральних холінергічних систем; ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і стан центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ. **Матеріали та методи.** Травму моделювали при вільному падінні вантажу на фіксовану голову тварини. Для активації ЦХС щурам до травми вводили холіну альфосцерат (гліатилін; 6 мг/кг), для блокування — біперидену гідрохлорид (акінетон; 0,6 мг/кг). Неврологічний дефіцит оцінювали за 100-бальною шкалою Тодда. Параметри центральної гемодинаміки визначали методом тетраполярної імпедансної грудної реографії. **Результати.** Активація ЦХС у гострому періоді ЧМТ призводила до зменшення летальності й неврологічного дефіциту. Відмічено істотне збільшення серцевого викиду та зниження опору судин (гіпердинамічний тип). Блокада ЦХС супроводжувалася значним неврологічним дефіцитом, зниженням серцевого викиду й артеріального тиску на тлі збільшення опору судин (гіподинамічний тип). **Висновки.** Отримані результати підтвердили ключову роль ЦХС у реалізації реакції на ЧМТ та обґрунтували можливий напрямок подальших досліджень — застосування холіноміметиків центральної дії для корекції неврологічних порушень. Обмеженням активації ЦХС може бути перенавантаження міокарда з формуванням посттравматичної міокардіодистрофії.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; центральна гемодинаміка; холінореактивність

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце в структурі летальності серед осіб працездатного віку, її частка в Україні в 3 рази перевищує показники інших країн [1]. У загальній структурі смертності в Україні ЧМТ становить 3,14 %, а післяопераційна смертність зростає до 26,7 % [2]. Останнім часом спостерігається зростання частоти черепно-мозкових ушкоджень [3, 4].

Після ЧМТ у головному мозку розвивається каскад патологічних реакцій, які включають некроз, аксональне пошкодження, нейрозапалення, гліоз, демієлініза-

цію і нейрорегенерацію [5]. При цьому найбільше значення має первинна реакція регуляторних медіаторних систем мозку саме в гострий період, коли формуються причинно-наслідкові відношення, що визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість і результат [6, 7].

Первинна реакція головного мозку на ЧМТ включає ішемію тканин та активацію кальпаїну — основного представника родини цитозольних Ca^{2+} -активованих цистеїнових протеаз, що запускає нейрорегенерацію і апоптоз [8, 9]. Вторинна фаза включає каскади патохімічних реакцій, що проявляються поширенням набряку, гіпоксії і внутрішньочерепною гіпертензією [9,

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состо́яний»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Зяблицев Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри патолофізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: zsv1965@gmail.com, контактний тел.: +38 (050) 328 23 87.

For correspondence: Sergey Ziablytsev, MD, PhD, Professor at the Department of the pathophysiology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com, contact phone: +38 (050) 328 23 87.

10]. Ключова роль у процесах адаптації ЦНС належить центральним холінергічним системам (ЦХС) та ацетилхоліну, який діє через мускаринові (М-) і нікотинові (N-) рецептори [11, 12]. М-холінорецептори пов'язані з G-білками, які мобілізують внутрішньоклітинний кальцій, N-холінорецептори являють собою Na^+ -, K^+ - і Ca^{2+} -іонні канали. Останні (підтип альфа-7) має велике значення в реалізації нейропластичності, розвитку когнітивних порушень, ішемічної нейропротекції [13, 14]. Показано, що активність ЦХС при ЧМТ зменшується внаслідок зменшення вивільнення ацетилхоліну й активації ацетилхоліністерази [15, 16]. Введення холіноміметиків, наприклад цитидин-5'-дифосфату холіну, при експериментальній ЧМТ покращує когнітивні здібності й вивільнення ацетилхоліну [17, 18]. Також і блокада ацетилхоліністерази покращує когнітивні функції після ЧМТ [19], але існують і протилежні дані [20]. Отже, можна вважати, що патогенетичне значення холінореактивності ЦНС при ЧМТ потребує уточнення, що має значення для розробки адекватних лікувальних заходів.

Метою дослідження було визначення впливу стану холінореактивності (активації або блокади ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і стан центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ.

Матеріали та методи

У роботі використані білі шури-самці лінії Вістар масою 200–215 г ($n = 96$). При виконанні досліджень дотримувалися вимог Гельсінської декларації (2008), норм і принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, і діючого законодавства України.

Зміну холінореактивності ЦНС моделювали шляхом введення центральних холіноміметика та холіноблокатора. Для цього використовували сертифіковані фармацевтичні препарати: холіну альфосцерат (гліатилін, «Фармакор Продакшен», РФ; холіноміметик центральної дії, який посилює передачу імпульсів у холінергічних нейронах, покращує нейропластичність клітин, функцію рецепторів і синаптичну передачу) та біперидену гідрохлорид (акінетон, Laboratorio Pharmaceutico SIT, s.r.l., Італія; антихолінергічний препарат центральної дії, що знижує активність холінергічних нейронів ЦНС). Для досягнення ефектної концентрації речовин у структурах головного мозку й максимального холіномодуючого впливу на ЦНС, а також з урахуванням періодів накопичення активної речовини й напіврозпаду, кліренсу виведення, допустимої добової дози і з розрахунку на середню масу тварини була розроблена така схема введення препаратів. За 24, 12, 6 і 1 год до моделювання ЧМТ внутрішньоочеревинно вводили: у 1-й групі — розчин Рінгера 0,5 мл (контроль); у 2-й групі — розчин Рінгера 0,47 мл і холіну альфосцерату 0,03 мл (доза препарату становила 6 мг/кг); у 3-й групі — розчин Рінгера 0,44 мл і біперидену гідро хлориду 0,06 мл (доза препарату становила 0,6 мг/кг). Кількість тварин у кожній групі становила 32 особини.

ЧМТ завдавали стандартним методом при вільному падінні металевого вантажу на фіксовану голову тварини [21]. Вантаж являв собою круглий металевий стрижень масою 50 г, який вільно пересувався вздовж металевій трубки довжиною 65 см, фіксованої строго перпендикулярно на металевій станині. З використанням поверхневого ефірного наркозу голову тварини фіксували під вертикально розташованою металевією трубкою таким чином, щоб отвір трубки знаходився вздовж сагітального шва і симетрично йому на 5 мм вперед від інтраурикулярної лінії. Вантаж вільно падав уздовж трубки й здійснював одномоментний удар по склепінню черепа. За нашими попередніми даними, ця модель давала змогу отримати чітко стандартизовану ЧМТ середнього ступеня [21]. Патологоанатомічне дослідження показало, що у тварин моделювалася закрита ЧМТ за наявності підшкірної гематоми, без зсуву головного мозку та з розтрощенням кори скроневої і тім'яних часток у зоні удару, а в зоні протиудару — основи лобових і скроневої часток. У речовині головного мозку спостерігали численні дифузні дрібноточкові крововиливи.

Для оцінки тяжкості ЧМТ була обрана 100-бальна шкала визначення неврологічного дефіциту [21], за якою проводили окрему оцінку (у балах) рівня свідомості — 0–20 балів; стану рефлекторної сфери, що включав ширину й реакцію зіниць на світло, рогівковий рефлекс, слух, м'язів тонус тулуба й кінцівок — 0–28 балів; дихання — 0–12 балів; рух і локомоторні функції — 0–25 балів, а також деякі поведінкові реакції зі здатністю виконувати елементарні функції — 0–15 балів.

Через 3, 24, 48 і 72 години після травми у тварин проводили вимірювання параметрів центральної гемодинаміки методом тетраполярної імпульсної грудної реографії [22, 23] за допомогою реоплетизмографа РГ-2-01, аналогово-цифрового перетворювача й оригінальної програми оцінки реоплетизмограм. Визначали ударний і серцевий індекси (VI та CI), частоту серцевих скорочень (ЧСС), середньодинамічний тиск (СДТ) і питомий периферичний опір судин (ППОС).

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета ліцензованих програм для проведення прикладної статистики SPSS 11.0, MedStat, MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013).

Результати та обговорення

У гострому періоді ЧМТ летальність по групах становила: у 1-й групі — 25,0 % тварин, у 2-й групі — 0,0 %, у 3-й групі — 12,5 %. Отже, збільшення холінореактивності ЦНС запобігало летальним випадкам, тоді як її зниження супроводжувалася летальними випадками. Різниця за рівнем летальності між контролем і групою з активацією ЦХС за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Єтса була статистично значимою ($p = 0,003$).

Неврологічний дефіцит у тварин після ЧМТ прогресував, що по групах було виражено різною мірою (табл. 1). У контрольній групі він збільшився у 2 рази за час спостереження, що відображало поступове прогресування патологічних змін головного мозку.

У 2-й групі ступінь неврологічного дефіциту на всіх термінах був суттєво меншим, ніж в інших групах, що свідчило про запобігання неврологічним порушенням після ЧМТ на тлі збільшення холінореактивності ЦНС. У 3-й групі ступінь неврологічного дефіциту значно перевищував показники в інших групах, особливо відразу після ЧМТ. Протягом спостереження він ще збільшився (у 1,3 раза через 48 годин порівняно з рівнем 3 годин; $p < 0,05$). Отже, ЧМТ на тлі зниження холінореактивності ЦНС супроводжувалася різким зростанням неврологічного дефіциту й високою летальністю. Ці дані узгоджуються з іншими [15–19] і вказують на важливу роль стану холінореактивності ЦНС при ЧМТ.

Для оцінки ступеня серцево-судинних розладів критерієм було обрано СІ, що є основним високоінтегративним показником адекватності насосної функції міокарда [22]. Через 3 години після травми СІ мав різноспрямовану реакцію в групах тварин (табл. 2). Так, у 1-й групі величина показника була статистично значуще збільшена тільки через 24 години після травми. Це могло пояснюватися активацією симпатоадреналової системи й гіпердинамічною відповіддю серцево-судинної системи [24]. Таке припущення знаходило підтвердження при аналізі показників кардіогемодинаміки. Величини ЧСС порівняно з даними до травми були стабільні, тоді як приріст СІ реалізувався за

рахунок значущого збільшення УІ через 24–72 години (у 1,3–1,8 раза; $p < 0,05$). Це вказувало на збільшення сили серцевих скорочень унаслідок позитивного інотропного ефекту катехоламінів. З іншого боку, протягом спостереження відмічена тенденція до збільшення ЧСС порівняно з даними 3 годин після травми (через 24 і 48 годин) і зменшення УІ (через 48 годин), що свідчило про можливе пригнічення скоротливості міокарда, яке на цей час могло розвиватися внаслідок формування посттравматичної міокардіодистрофії [7].

ППОС через 3 години після травми дещо збільшився (на 8 %), що було статистично значущим ($p < 0,05$) і вказувало на підвищення тонуусу резистивних судин унаслідок дії катехоламінів у перші години після ЧМТ. Через 24–72 години ППОС був зниженим порівняно з даними до травми, що вказувало на гіпердинамічний характер зсувів кардіогемодинаміки в гострий період ЧМТ. У цілому функціонування серцево-судинної системи в контрольній групі можна було розцінювати як стабільне, оскільки СДТ був стабільним весь період спостереження.

У 2-й групі гіпердинамічна відповідь на травму, яка була характерна для 1-ї групи, реалізувалася вже з перших годин після травми, коли СІ перевищував початкові значення в 1,7 раза (рис. 1). Надалі показник дещо знижувався, але й через 24–48 годин значуще переви-

Таблиця 1. Динаміка ступеня неврологічного дефіциту (бали; $M \pm m$)

Час після травми (години)	Групи тварин		
	1-ша (контрольна)	2-га (активація ЦХС)	3-тя (блокада ЦХС)
3	25,6 ± 4,2	6,8 ± 0,6*	41,4 ± 1,9*
24	32,8 ± 2,5	7,3 ± 0,5*	46,1 ± 1,3*
48	42,3 ± 2,2	12,5 ± 1,3*	51,3 ± 1,2*
72	51,3 ± 3,0	16,8 ± 1,7*	52,9 ± 1,1

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 2. Показники центральної кардіогемодинаміки в групах, $M \pm m$

Час	Група	ЧСС, уд/хв	УІ, мл/кг	СІ, мл · хв/кг	СДТ, мм рт.ст.	ППОС
До травми		489 ± 4	0,536 ± 0,042	361,8 ± 18,8	94,9 ± 0,8	0,36 ± 0,01
3	1-ша	482 ± 7	0,639 ± 0,075	307,8 ± 36,9	97,5 ± 1,1	0,39 ± 0,01*
	2-га	504 ± 8 ^{&}	1,231 ± 0,025* ^{&}	618,6 ± 5,4* ^{&}	96,2 ± 2,3	0,16 ± 0,03* ^{&}
	3-тя	597 ± 6* ^{&}	0,412 ± 0,012* ^{&}	204,2 ± 5,3* ^{&}	92,2 ± 1,4 ^{&}	0,45 ± 0,02* ^{&}
24	1-ша	496 ± 3	0,941 ± 0,051* [#]	461,5 ± 27,2* [#]	95,6 ± 1,4	0,21 ± 0,02* [#]
	2-га	515 ± 4 ^{&}	0,982 ± 0,015* [#]	505,0 ± 6,1* [#]	95,1 ± 1,7	0,19 ± 0,01* [#]
	3-тя	506 ± 4 [#]	0,315 ± 0,006* ^{#, &}	159,1 ± 2,6* ^{#, &}	86,1 ± 0,8* ^{#, &}	0,54 ± 0,01* ^{#, &}
48	1-ша	508 ± 6 [#]	0,722 ± 0,036* [#]	365,8 ± 16,1	94,1 ± 1,1 [#]	0,23 ± 0,01* [#]
	2-га	517 ± 5	0,884 ± 0,012* ^{#, &}	456,0 ± 2,6* ^{#, &}	94,3 ± 1,2	0,21 ± 0,01* [#]
	3-тя	470 ± 4 ^{&}	0,134 ± 0,005* [#]	63,0 ± 2,4* ^{#, &}	82,3 ± 1,5* ^{#, &}	1,32 ± 0,02* ^{#, &}
72	1-ша	508 ± 4 [#]	0,712 ± 0,015*	362,2 ± 6,6	93,1 ± 0,2 [#]	0,28 ± 0,01* [#]
	2-га	520 ± 5	0,594 ± 0,008 ^{#, &}	308,5 ± 3,4* ^{#, &}	92,5 ± 0,8* [#]	0,30 ± 0,01* [#]
	3-тя	497 ± 3 ^{#, &}	0,216 ± 0,006* ^{#, &}	107,4 ± 2,8* ^{#, &}	81,5 ± 0,4* ^{#, &}	0,76 ± 0,02* ^{#, &}

Примітки: одиниці виміру ППОС — мм рт.ст. · кг/мл · хв; * — $p < 0,05$ порівняно з даними до травми; # — $p < 0,05$ при порівнянні в групі за термінами з даними 3 годин; & — $p < 0,05$ при порівнянні між групами за термінами.

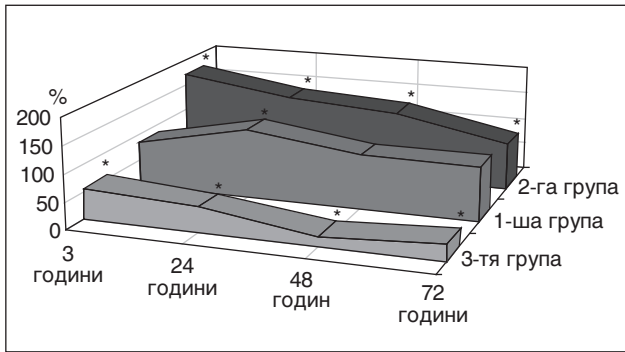


Рисунок 1. Динаміка СІ в гострому періоді ЧМТ у групах тварин (відсоток від початкового рівня); * — $p < 0,05$ порівняно з початковими показниками

щував початкові значення (у 1,3–1,4 раза; $p < 0,05$). Через 72 години виявилось зниження СІ порівняно з даними до травми (на 14,7 %; $p < 0,05$).

Протягом усього періоду спостереження визначалося збільшення ЧСС, але такі зсуви не набували статистичної значущості ($p > 0,05$ на всіх термінах). При цьому УІ порівняно з початковими значеннями був суттєво збільшеним: через 3 години — у 2,3 раза, через 24 години — у 1,8 раза, а через 48 годин — у 1,6 раза ($p < 0,05$ у всіх випадках). Отже, як і в 1-й групі, збільшення СІ пояснювалося відповідним збільшенням УІ, тобто скоротливості міокарда, що мало тенденцію до затухання протягом періоду спостереження.

Порівняно з 1-ю групою УІ був значуще більшим на ранніх термінах, а згодом — меншим, що підтверджувало можливе пригнічення скоротливості міокарда в 2-й групі після її попереднього значного підвищення внаслідок формування посттравматичної міокардіодистрофії [7]. Отже, зменшення УІ і СІ через 72 години свідчило про більш виражений розвиток кардіодистрофії, можливо, внаслідок перенавантаження міокарда в попередній період. Крім того, у даній групі намітилися тенденція до незначного зниження СДТ через 72 години (на 5,1 %; $p < 0,05$) порівняно з рівнем 3 годин. На наш погляд, ця тенденція має негативне значення для подальшого функціонування серцево-судинної системи й може обмежувати використання центральних холіноміметиків при ЧМТ. Значення ППОС у 2-й групі були зниженими порівняно з початковими, що дозволяло оцінити характер зсувів функціонування серцево-судинної системи в гострому періоді ЧМТ як гіпердинамічний.

Отже, було встановлено, що збільшення холіореактивності ЦНС при ЧМТ призводило до значного збільшення продуктивності серця, що супроводжувалося збільшенням СІ та, відповідно, кращою перфузією органів і тканин у гострому періоді ЧМТ завдяки збільшенню кровообігу. Останньому також могло сприяти й загальне зниження опору судин. Таку реакцію центральної кардіогемодинаміки можна було розцінювати як компенсаторну, що забезпечувало більшу стійкість до пошкодження й могло пояснювати відсутність летальності, низький ступінь неврологічного дефіциту при активації ЦХС.

У 3-й групі протягом усього періоду спостереження СІ був суттєво зменшеним (табл. 2, рис. 1). Уже через 3 години після травми порівняно з початковими даними показник був зниженим у 1,8 раза, через 24 години — у 2,3 раза, через 48 годин — у 5,7 раза і через 72 години — у 4,4 раза ($p < 0,05$ на всіх термінах). ЧСС була збільшеною тільки через 3 години після ЧМТ (у 1,2 раза; $p < 0,05$), на інших термінах суттєвої різниці виявлено не було.

Динаміці СІ відповідало прогресуюче зниження УІ, що дозволяло дійти висновку, що зниження серцевого викиду було обумовлене зниженням скоротливості міокарда. УІ протягом усього спостереження був найнижчим порівняно з іншими групами (табл. 2).

Відповідно до таких зсувів насосної функції серця СДТ був зниженим протягом усього спостереження, причому тенденція до його прогресуючого зниження мала статистичну значущість порівняно з даними 3 годин ($p < 0,05$). Порівняно з початковими даними СДТ через 72 години був зниженим на 14,1 % ($p < 0,05$). При цьому ППОС протягом періоду спостереження багаторазово збільшувався з максимумом через 48 годин (у 3,7 раза; $p < 0,05$).

Отримані результати вказували на розвиток гіподинамічного типу реакції центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ на тлі зниження холіореактивності ЦНС. Зниження серцевого викиду, артеріального тиску й збільшення опору судин зменшує перфузію органів і тканин і сприяє зниженню стійкості тварин до ЧМТ, що мало в цілому негативне значення. В основі такої реакції, на нашу думку, могло лежати виключення адаптивної ролі ЦХС при ЧМТ за рахунок їх фармакологічної блокади.

Отже, отримані дані підкреслили значну роль ЦХС у реалізації реакції на травму й обґрунтували можливий напрямок фармакологічної корекції в гострому періоді ЧМТ — застосування холіноміметиків центральної дії.

ВИСНОВКИ

1. Збільшення холіореактивності ЦНС у гострому періоді ЧМТ призводило до зниження летальності й неврологічного дефіциту. Відмічено збільшення продуктивності серця (УІ та СІ) і зниження опору судин (гіпердинамічний тип). Таку реакцію можна розцінювати як компенсаторну, що збільшує стійкість тварин до пошкодження.

2. Зменшення холіореактивності ЦНС супроводжувалося значним неврологічним дефіцитом, зниженням серцевого викиду й артеріального тиску на тлі збільшення опору судин (гіподинамічний тип), що підтвердило ключову роль ЦХС при ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати показали перспективність використання центральних холіноміметиків для корекції неврологічних порушень у гострому періоді ЧМТ. Необхідне з'ясування механізмів такого впливу. Обмеженням до їх застосування може бути перенавантаження міокарда й розвиток посттравматичної міокардіодистрофії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Список літератури

1. Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Ельський В.Н., Кардаш А.М. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы. Донецк: Анекс, 2002. 15б.
2. Льовкін О.А., Голдовський Б.М., Серіков К.В. Аналіз надання спеціалізованими бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги постраждалим з тяжкою черепно-мозковою травмою. Медицина невідкладних станів. 2014. 7. 118-120.
3. Гук А.П. Закономірності смертності від травм голови та черепно-мозкових травм в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2010. 3. 48-53.
4. Гук А.П. Клініко-епідеміологічні характеристики черепно-мозкової травми в Україні за 1999–2008 роки. Україна. Здоров'я нації. 2011. 2. 52-56.
5. Abou-El-Hassan H., Dia B., Choucair K., Eid S.A., Najdi F., Baki L., Talih F., Eid A.A., Kobeissy F. Traumatic brain injury, diabetic neuropathy and altered-psychiatric health: The fateful triangle. Med. Hypotheses. 2017 Oct. 108. 69-80.
6. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Гордник Г.А. Патофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми. Под ред. проф. В.И. Черниа. Донецк: Новый мир, 2004.
7. Зяблицев С.В., Ельський В.М. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі. Краматорськ: Каштан, 2020.
8. Laurer H.L., McIntosh T.K. Pharmacologic therapy in traumatic brain injury: update on experimental treatment strategies. Curr. Pharm. Des. 2001 Oct. 7(15). 1505-16.
9. Nokkari A., Abou-El-Hassan H., Mechref Y., Mondello S., Kindy M.S., Jaffa A.A., Kobeissy F. Implication of the kallikrein-kinin system in neurological disorders: quest for potential biomarkers and mechanisms. Prog. Neurobiol. 2018 Jun-Aug. 165-167. 26-50.
10. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma. Front. Immunol. 2018 Aug 16. 9. 1900.
11. Zhao J., Hylin M.J., Kobori N., Hood K.N., Moore A.N., Pramod K., Dash P.K. Post-injury administration of galantamine reduces traumatic brain injury pathology and improves outcome. J. Neurotrauma. 2018 Jan 15. 35(2). 362-374.
12. Belluardo N., Mudo G., Blum M., Amato G., Fuxe K. Neurotrophic effects of central nicotinic receptor activation. J. Neural. Transm. 2000. Suppl. 227-245.
13. Mudo G., Belluardo N., Fuxe K. Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. Progress in molecular mechanisms. J. Neural. Transm. (Vienna). 2007 Jan. 114(1). 135-47.
14. Kalappa B.I., Sun F., Johnson S.R., Jin K., Uteshev V.V. A positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nAChRs augments neuroprotective effects of endogenous nicotinic agonists in cerebral ischaemia. Br. J. Pharmacol. 2013 Aug. 169(8). 1862-78.
15. Gorman L.K., Fu K., Hoyda D.A., Murray M., Traystman R.J. Effects of traumatic brain injury on the cholinergic system in the rat. J. Neurotrauma. 1996 Aug. 13(8). 457-63.
16. Shin S.S., Dixon C.E. Alterations in cholinergic pathways and therapeutic strategies targeting cholinergic system after traumatic brain injury. J. Neurotrauma. 2015 Oct 1. 32(19). 1429-40.
17. Dixon C.E., Ma X., Marion D.W. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. J. Neurotrauma. 1997 Mar. 14(3). 161-9.
18. Jonnala R.R., Buccafusco J.J. Relationship between the increased cell surface $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and neuroprotection induced by several nicotinic receptor agonists. J. Neurosci Res. 2001 Nov 15. 66(4). 565-72.
19. Yu T.S., Kim A., Kermie S.G. Donepezil rescues spatial learning and memory deficits following traumatic brain injury independent of its effects on neurogenesis. PLoS One. 2015 Feb 25. 10(2). e0118793.
20. Shaw K.E., Bondi C.O., Light S.H., Massimino L.A., McAloon R.L., Monaco C.M., Kline A.E. Donepezil is ineffective in promoting motor and cognitive benefits after controlled cortical impact injury in male rats. J. Neurotrauma. 2013 Apr 1. 30(7). 557-64.
21. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир, 2008.
22. Gotshall Robert W., Breay-Pilcher Julie C., Boelcskevych Bence D. Cardiac output in adult and neonatal rats utilizing impedance cardiography. Amer. J. Physiol. 1987. 253. 5. Pt2. H1298-H1304.
23. Карпинский В.В., Словеснов С.В., Рерих П.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. Пат. физиол. и эксперим. терапия. 1986. 1. 74-7.
24. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме: Донецк: Новый мир, 2008.

Отримано/Received 05.08.2020

Рецензовано/Revised 17.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2020

Худолей С.А.¹, Зяблицев С.В.²¹ Медичинський центр сучасної аддиктології MedicoMente, г. Київ, Україна² Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Експериментальне моделювання холинореактивності головного мозку при черепно-мозговій травмі: вплив на центральну гемодинаміку

Резюме. *Актуальність.* Найбільше значення в формуванні відповіді на черепно-мозгову травму (ЧМТ) має первинна реакція медіаторних систем центральної нервової системи в гострий період, коли формуються основні патогенетичні зміщення. *Ціль дослідження:* визначення впливу холинореактивності (активації або блокади центральних холінергічних систем; ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і станостання центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ. *Ма-*

териали і методи. Травму моделювали при вільному падінні вантажу на фіксовану голову тварини. Для активації ЦХС миши до травми вводили холіна альфосцерат (гліатилін; 6 мг/кг), для блокування — біпериден гідрохлорид (акінетон; 0,6 мг/кг). Неврологічний дефіцит оцінювали по 100-бальному шкалі Тодда. Параметри центральної гемодинаміки визначали методом тетраполярної імпульсної грудної реографії. *Результати.* Активация ЦХС в гострому періоді ЧМТ приводила

к уменьшению летальности и неврологического дефицита. Отмечено существенное увеличение сердечного выброса и снижение сопротивления сосудов (гипердинамический тип). Блокада ЦХС сопровождалась значительным неврологическим дефицитом, снижением сердечного выброса и артериального давления на фоне увеличения сопротивления сосудов (гиподинамический тип). **Выводы.** Результаты подтвердили ключевую роль ЦХС в реализации реакции на

ЧМТ и обосновали возможное направление дальнейших исследований — применение холиномиметиков центрального типа действия для купирования неврологических нарушений. Ограничением активации ЦХС может быть перегрузка миокарда с формированием посттравматической миокардиодистрофии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; центральная гемодинамика; холинореактивность

S.A. Khudoley¹, S.V. Ziablitshev²

¹ Medical Center of Modern Addictology MedicoMente, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Experimental modeling of cholinoreactivity in traumatic brain injury: influence on central hemodynamic

Abstract. Background. The primary reaction of the central nervous mediator systems in the acute period of traumatic brain injury (TBI) when the main pathogenetic shifts are formed has greatest importance. The aim of the study was to determine the effect of cholinoreactivity (activation or blockade of the central cholinergic systems; CChS) on mortality, neurological deficit, and the state of central hemodynamics in the acute period of TBI. **Material and methods.** The trauma was simulated with the free fall of the load onto the fixed head. To activate the CChS, choline alfoscerate (gliatilin; 6 mg/kg) was administered to rats before injury, and biperiden hydrochloride (akinetone; 0.6 mg/kg) was used for blocking. Neurological deficits were assessed using the 100-point Todd scale. Central hemodynamic parameters were determined by tetrapolar impedance chest rheography. **Results.** The activation of the

CChS in the acute period of TBI led to a decrease in mortality and neurological deficits. There was a significant increase in cardiac output and a decrease in vascular resistance (hyperdynamic type). The CChS blockade was accompanied by a significant neurological deficit, a decrease in cardiac output and blood pressure against an increase in vascular resistance (hypodynamic type). **Conclusions.** The results confirmed the key role of CChS in the realization of the response to TBI and substantiated a possible direction for further research — the use of central cholinomimetics for the relief of neurological disorders. The limitation of CChS activation may be myocardial overload with the formation of post-traumatic myocardial dystrophy.

Keywords: traumatic brain injury; central hemodynamics; cholinoreactivity