

УДК 616.831-001.3-092.9-091.8:615.4

## ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

*Мамытова Э.М.*

Кыргызская государственная медицинская  
академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Автор описывает результаты экспериментальных исследований, целью которых является изучение влияния Церебролизина на патогистологические изменения структур мозга в раннем посттравматическом периоде.

**Ключевые слова:** Церебролизин, черепно-мозговая травма, патогистологические нарушения, структуры мозга.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛДУУ МЭЭНИН ЖАБЫРКООСУНДА ЦЕРЕБРОЛИЗИН КОЛДОНГОНДОН КИЙИН ЖУРГОН ПАТОГИСТОЛОГИЯЛЫК ОЗГОРУШТОР

И. К. атындагы КММА, Бишкек, Кыргыз  
Республикасы

Автор церебролизиндин мээнин тузулушторунун травмадан кийинки алгачкы мезгилдеги патологиялык-гистологиялык озгоруулоруно берген таасирин изилдоо максатында жургузулгон тажрыйбалык изилдоолордун жыйынтыгын сунуштайт.

**Негизги создөр:** Церебролизин, баш-мээ травмасы, патологиялык-гистологиялык озгоруулор, мээнин тузулуштору.

**Актуальность.** Лечение травм головного мозга является одной из важнейших проблем современной медицины. Это объясняется устойчивой тенденцией к росту черепно-мозговых травм (ЧМТ) как по частоте, так и по тяжести, достигая 30-50% от всех видов травм в мирное время [1,3,11,13]. Ежегодно во всем мире на каждый миллион населения регистрируется от 5000 до 7000 ЧМТ, подавляющее большинство из них (85-90%) – легкие [2,14].

В 50-90% случаев после перенесенной травмы мозга сохраняется неврологическая патология или формируются новые неврологические синдромы, что приводит к потере трудоспособности в 45% случаев, причем большинство пострадавших составляют лица молодого трудоспособного возраста [2,14]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что при ЧМТ возникают патологические изменения в различных участках головного мозга, которые сохраняются в течение многих месяцев после травмы, что является

причиной длительных посттравматических расстройств. Указанные обстоятельства определяют проблему последствий ЧМТ не только как медицинскую, но и как социально-экономическую.

При выборе адекватной восстановительной (в частности лекарственной) терапии при ЧМТ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. В настоящее время традиционная терапия ЧМТ включает ноотропные, нейропротекторные, вазоактивные, реопозитивные, антиоксиданты, анксиолитики и витамины.

В связи с этим представляется перспективным поиск новых препаратов, обладающих многоуровневым воздействием на основные патологические процессы, возникающие при ЧМТ, а также способных оказывать нейромодулирующий и нейропротекторный эффект.

Одним из препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами, является Церебролизин. Его мультимодальное нейроспецифическое действие установлено в экспериментальных исследованиях, а клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых клинических испытаний [8-15]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что Церебролизин способен увеличивать плотность синапсов и индуцировать нейрогенез в области гиппокампа [4,5,6,7], при этом у экспериментальных животных отмечено существенное улучшение выполнения тестов, оценивающих мнестические функции и навыки к обучению.

Данный препарат был допущен к применению во многих странах. Изучение терапии с использованием Церебролизина при ЧМТ представляет интерес, поскольку препарат хорошо переносится и эффективен при ряде других заболеваний.

Получение данных о процессах повреждения и регенерации головного мозга человека является крайне сложным, вследствие невозможности экспериментального выполнения подобной травмы. Изучение секционного материала клинических случаев острой травмы головного мозга также затруднено в связи с быстротечностью процессов повреждения и необходимостью проведения исследований в первые часы после смерти. Поэтому ведущее значение принадлежит, в первую очередь, экспериментальным исследованиям на животных.

С учетом важности морфологических изменений в определении характера и выраженности посттравматических проявлений целью настоящей работы явилось изучение влияния препарата Церебролизин на морфофункциональные изменения структур головного мозга экспериментальных животных в раннем посттравматическом периоде.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в условиях хронического эксперимента на 24 половозрелых



белых крысах массой от 180 до 220 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 % и его температурой  $22 \pm 1$  °C, со свободным доступом к воде и пище. С целью приручения крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные исследования с животными. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Данная работа была одобрена комиссией по этическому проведению экспериментальных исследований. Для моделирования ЧМТ применяли пружинный ударник, который экспериментальным путем (по подсказкам) откалиброван для нанесения крысам средне-тяжелой ЧМТ. В момент нанесения травмы животное кратковременно прижимали к поролоновой прокладке, чем добивались горизонтального расположения поверхности свода черепа. Животным с помощью ударника наносили средне-тяжелую ЧМТ в теменно-затылочной области правого полушария головного мозга. После нанесения удара крысы, как правило, падали на бок с выпрямленными конечностями и отмечались тонико-клонические судороги продолжительностью 20–30 с, наблюдалось бессознательное состояние сознания в течение промежутка времени от 30 секунд до 3 минут. Затем крысы поднимались, имел место в половине случаев левосторонний гемипарез. В течение нескольких минут крысы оставались заторможенными, дезориентированными, вялыми. Затем в течение 1–3 суток их состояние улучшалось.

Экспериментальные наблюдения проводили на следующих группах животных. Животных контрольной группы ( $n = 12$ ) фиксировали, наносили травму. Этим животным в течение 10 дней один раз в день утром внутривентриально (в/в) вводили 0,1 мл 0,9% физиологического раствора. Животным основной группы ( $n = 12$ ) с ЧМТ в течение тех же 10 дней в/в вводили Церебролизин в дозе 0,1 мл (21,5 мг/кг) (Ever Neuro Pharma, Австрия) также как и животным контрольной группы 1 раз в день утром. Церебролизин вводился через 30 минут после нанесения травмы.

Декапитацию крыс с последующим патоморфологическим изучением ткани мозга проводили на 14 сутки с момента нанесения ЧМТ (по 12 крыс из каждой группы в отмеченные временные интервалы). Забой животных осуществляли внутривентриальным введением тиопентала натрия (100 мг/кг).

После декапитации быстро вскрывали череп, удаляли головной мозг, который промывали в физиологическом растворе и помещали в 5–10 % нейтральный забуференный раствор формалина при pH 7,2–7,4. Приготовленные при помощи микротомы фронтальные срезы головного мозга площадью 0,5–1 см<sup>2</sup>, взятые на уровне брегмы сначала подвергали действию спиртов с возрастающей концентрацией

(70°, 80°, 90°, 96°, 100°), после чего их заливали в парафин в соответствии с требованиями по стандартной методике для световой микроскопии. Из приготовленных блоков готовили в дальнейшем срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Наличие качественных морфологических изменений в тканях головного мозга оценивали при помощи светового микроскопа МБИ-15. При этом в коре головного мозга оценивали структурные изменения нейронов четырех основных структурно-функциональных типов.

#### Результаты и их обсуждение.

По данным гистологического исследования ткани головного мозга крыс группы Контроль на 14-е сутки на значительном протяжении как конвексимальной, так и базальной поверхности мозга определяли участки фрагментарного отслоения мягких оболочек головного мозга, их набухание и расслоение диффузно-очаговыми, нередко массивными скоплениями измененных эритроцитов. Местами в надоболочечном и подоболочечном пространствах обнаруживали геморрагические массы с наличием глыбок гемосидерина. Субарахноидальные кровоизлияния выявляли и по ходу мягких оболочек головного мозга, они проникали в переднюю межполушарную щель, а также по ходу борозд и извилин.

Местами скопления крови располагались в поверхностных отделах коры и подлежащего белого вещества мозга, образуя небольшие очаги геморрагического инфарктирования, чаще клиновидной формы или более протяженные плоскостные — в пределах коры мозга.

На основании мозга местами обнаружены сливные очаги геморрагического пропитывания его ткани.

Вокруг очагов полной или частичной деструкции вещества мозга видна перифокальная зона некробиотических изменений нервных клеток на фоне снижения плотности их распределения с появлением очагов опустошения вследствие гибели части нейроцитов. В сохранившихся нейронах обнаруживали деформацию и сморщивание цитоплазматических тел, уменьшение их объема, патологическую (штопорообразную) извитость отростков, признаки кариопикноза и хроматолиза субстанции Ниссля, гомогенизацию цитоплазмы в некоторых нейронах с интенсификацией их окрашивания вследствие повышения проницаемости клеточных мембран. Среди таких патологически измененных нейроцитов часто выявляли тени погибших клеток (рис. 1).

Наряду с этим, вокруг очагов травматического повреждения в смежных и отдаленных отделах вещества мозга постоянно выявляли целевидные расширения периваскулярных и перинейрональных пространств, что свидетельствовало о наличии диффузного отека ткани мозга. Признаки гидроцистического набухания выявляли также в цитоплазме астроцитов и олигодендроцитов, миелиновых волокнах белого вещества мозга.





**Рис 1.** Кора головного мозга крысы. ЧМТ средней степени. Без лечения церебролизином на 14 сутки. Гидропическая дистрофия нейронов и ткани головного мозга. Сморщивание и фрагментация ядер нейронов. Периваскулярный отек. Полутонкие срезы. Окраска гематоксилин и эозином. X 1500.

Кроме того, на всем протяжении ткани головного мозга животных группы Контроль отмечены признаки дистонического расширения сосудов микроциркуляторного русла с переполнением их элементами крови и стазом.

При морфологическом исследовании ткани мозга леченых животных (группа Опыт) по сравнению с контрольными на 14-е сутки после травмы структурные изменения были значительно менее выражены.

При этом мягкие оболочки головного мозга на его конвексальной поверхности и основании на большем протяжении сохраняли обычную структуру. Лишь местами отмечено их незначительное отслоение с небольшим количеством эритроцитов. Субарахноидальные пространства свободны от форменных элементов крови и лишь местами содержат небольшое количество неизмененных эритроцитов.

Общая микроструктура коры и вещества мозга сохраняла характерную архитектуру при отсутствии распространенных очагов деструкции и геморрагического инфарктирования. Лишь местами обнаруживали небольшие остаточные зоны геморрагического размягчения вещества мозга, вокруг которых цитоструктура большинства нейроцитов сохранена (рис. 2).

В отдельных из них отмечена гипохромия ядер и гомогенизация вещества цитоплазмы, что отражает обратимые дистрофические изменения. Наряду с этим, в ткани мозга опытных животных, по сравнению с контрольными, выявлена меньшая выраженность и распространенность реактивного отека-набухания вещества мозга. Проведенные исследования показали, что применение у экспериментальных животных с средне-тяжелой закрытой ЧМТ Церебролизина в ранние сроки после травмы, оказывает протекторное действие на сосудистую систему и паренхиму мозга,



**Рис 2.** Кора головного мозга крысы. ЧМТ средней степени. После лечения церебролизином на 14 сутки. Явления гидропической дистрофии нейронов отсутствуют. Олигодендроциты с хорошо выраженными ядрами. Полутонкие срезы. Окраска гематоксилин и эозином. X 1500.

предотвращая образование зон вторичной дезинтеграции в травмированном мозге. Об этом свидетельствует значительное уменьшение (до следов) выраженности признаков нарушения проницаемости капилляров и повреждения клеток паренхимы мозга, реактивного отека мозга животных.

С учетом вышесказанного наши результаты свидетельствуют об эффективности применения Церебролизина при лечении ЧМТ и подтверждают перспективность использования нейропротекторной терапии при травматическом повреждении мозга, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

#### **Выводы:**

1. Анализ морфологических изменений в головном мозге при повреждении и образовании дефекта головного мозга показал, что в ранние сроки после экспериментальной ЧМТ преобладают деструктивные процессы во всех структурах нервной паренхимы и стромы, что позволяет характеризовать течение процесса до 2 недель после травмы как деструктивно-дегенеративную стадию травматической болезни головного мозга.
2. Нейропротекторная терапия Церебролизином является перспективным методом лечения ЧМТ в эксперименте. Ежедневное введение Церебролизина (21,5 мг/кг в/б) крысам с ЧМТ способствовало качественной и количественной нормализации морфологической структуры мозга животных.

#### **Литература**

1. Живолупов С.А. травматические невропатии и плексопатии (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис... д-ра мед.наук. Ст-Петербург 2000; 43.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Коломенцев С.В. Опыт применения препарата «Аксамон» в комплексной терапии больных с черепно-мозговыми травмами в восстановительном периоде. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 16-й: Материалы. М 2009;100-101.



3. Жулев Н.М., Яковлев Н.А. легкая черепно-мозговая травма и ее последствия. М 2004;23-25.
4. Фраерман А.П. проблема черепно-мозговой и сочетанной травмы на современном этапе. Актуальные проблемы нейрохирургии: сборник трудов, посвященный 40-летию Нижегородского нейрохирургического центра. Нижний Новгород 2003; 23-47.
5. Beneke M, Rasmus W. Clinical global impressions (EDCEU): Some critical comments. Pharmacopsychiatry 1992; 25: 172-6.
6. Dillingham T.R., Spellman N.T., Braverman S.E. et al. Analysis of casualties referred to Army physical medicine services during the Persian Gulf conflict. Am J Phys Med Rehabil 1993;72:214-218.
7. Erzigkeit H. SKT, ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual. 4. Aufl. Beltz, Weinheim, 1989.
8. Golden Z, Golden CJ. Impact of brain injury severity on personality dysfunction. Int J Neurosci 2003;113:733-45.
9. Haninec P, Houstava L, Stejskal L, Dubovy P. Rescue of rat spinal motoneurons from avulsion-induced cell loss by intrathecal administration of IGF-I and Cerebrolysin. Ann Anat 2003; 185: 233-.
10. Haninec P, Dubovy P, Samal F, Houstava L, Stejskal L. Reinnervation of the rat musculocutaneous nerve stump after direct reconnection with the C5 spinal cord segment by the neuronal graft following avulsion of the ventral spinal roots: a comparison after intrathecal administration of brain-derived neurotrophic factors in Cerebrolysin. Exp Brain Res 2004; 159: 425-32.
11. Marin R. Physical medicine and Rehabilitation in the military: Operation Iraqi Freedom. Milit Med 2006;34-45
12. Markgraf CG, Velayo NL, Johnson M P, McCarty DR, Medhi S, Koehl JR, Chmielewski PA, Linnik MD, Clemens JA. Six-hour window of opportunity for calpain inhibitors in focal cerebral ischemia in rats. Stroke 1998; 29: 152-8.
13. National Institute of Mental Health. 12-CGI. Clinical global impressions. In: Guy W (ed). EDCEU Assessment in psychopharmacology. Rev ed. Chevy Chase, Rockville, Maryland, 1970; 217-22.
14. Overall JE, Schaltenbrand R. The SKT neuropsychological test battery. J Geriatr Psychiatry Neurol 1992;5:220-7.
15. Ponsford J, Olver J, Ponsford M, Nelms R. Long-term adjustment of families following traumatic brain injury where comprehensive rehabilitation has been provided. Brain Inj 2003; 17: 453-68.

**PATHOHISTOLOGICAL CHANGES OF THE BRAIN TISSUE AFTER TREATMENT WITH CEREBROLYSIN IN CONDITION OF EXPERIMENTAL HEAD INJURY**

E.M. Mamytova

**KSMA named after I.K. Achunbaev,  
Bishkek, Kyrgyz Republic**

Authors described results of experimental research. The aim of this work was to study Cerebrolysin's influence on brain structure pathological changes in the earliest posttraumatic period.

**Key words:** Cerebrolysin, traumatic brain injury, pathohistological changes, brain

УДК616.831-005.4036.11:616.831.71]-073.756.8

**НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА МОЗЖЕЧКА**

*Мусабекова Т.О., Батыров М.А.*

**Кыргызско- Российский Славянский Университет  
Кафедра неврологии и нейрохирургии  
г. Бишкек, Кыргызская Республика.**

В статье представлены данные 36 пациентов, перенесшие ишемический инсульт в мозжечке различной локализации в остром и подостром периоде. Выявлено, что в острейшем и в остром периоде ишемического инсульта возможны наибольшие диагностические трудности, так как неврологическая симптоматика, характерная для непосредственного поражения мозжечка на этом этапе может отсутствовать или маскироваться.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт мозжечка, мозжечок, магнитно-резонансная томография, диагностика.

**НЕВРОЛОГИЯЛЫК ЖАНА МАГНИТТИК-РЕЗОНАНСТЫК ТОМОГРАФИЯ АРКЫЛУУ КАРАКУШ МЭЭНИН ИШЕМИЯЛЫК ИНСУЛЬТУНУН ДАРТЫН АНЫКТОО**

**Кыргызстан-Россия Славян Университети,  
неврология жана нейрохирургия кафедрасы,  
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы.**

Макалада каракуш мээнин ишемиялык инсульту менен жабыркаган 36 оорулуунун маалыматтары берилген. Каракуш мээнин ишемикалык инсультунун ото кескин жана курч кармаган мезгилинде дарт аныктоонун ото чон кыйынчылыктары кездешуусу мумкун, себеби каракуш мээнин бул этаптагы жабыркоосунун муноздоо белгилери жок болушу же билинээр-билинбес жашыруун болушу мумкун.

**Негизги сөздөр:** каракуш мээнин ишемикалык инсульту, каракуш мээ, магниттик резонанстык томография, дарт аныктоо.

**Актуальность.** Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5.6 до 6.6 млн. человек и уносящие 4.6 млн. жизней [6]. В России ежегодно инсульт переносят около 450 000 человек, летальность в остром периоде достигает 35%, и еще 12-15% погибают к концу первого года. Около 80% больных, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность в связи с сохраняющимся неврологическим дефицитом, из них, более 10% становятся тяжелыми инвалидами и