

Стан нейроендокринних систем при активації та гальмуванні центральних холінергічних систем при черепно-мозковій травмі

С.В. Зяблицев¹, С.О. Худолій²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; e-mail: zsv1965@gmail.com;

²Медичний центр сучасної аддиктології «MedicoMente», Київ

Метою дослідження було визначення стану нейроендокринних систем при активації та гальмуванні центральних холінергічних систем (ЦХС) при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) у самців щурів лінії Вістар. ЧМТ моделювали завдяки вільному падінню вантажу. Тварин розподілили на три групи: щурам 1-ї групи до травми внутрішньобрюшинно вводили 0,5 мл розчину Рінгера (контроль), 2-ї – розчин холіну альфосцерату у дозі 6 мг/кг (активація ЦХС), 3-ї – біперидену гідрохлориду у дозі 0,6 мг/кг (блокада ЦХС). Неврологічний дефіцит оцінювали за 100-бальною шкалою Тодда. У крові визначали вміст адренкортикотропного (АКТГ) та тиреотропного гормонів, кортикостерону, вільних тироксину і трийодтироніну (fT3) імуноферментним методом. Встановлено, що у гострому періоді ЧМТ формувалася посттравматичний стресовий центральний гіперкортицизм із збільшенням вмісту у крові АКТГ і кортикостерону та центральний гіпотиреоз з переважним зниженням fT3. Активація ЦХС суттєво знижувала летальність та неврологічний дефіцит, що супроводжувалося помірним збільшенням вмісту АКТГ і кортикостерону, а також відсутністю впливу на тиреоїдну систему. Блокада ЦХС призводила до пригнічення посттравматичної реакції АКТГ і кортикостерону та розвитку глибокого центрального гіпотиреозу на тлі значного неврологічного дефіциту. Таким чином, встановлена важлива роль ЦХС у реалізації посттравматичної стресової реакції нейроендокринної системи та обґрунтована можливість застосування фармакологічної стимуляції ЦНС при ЧМТ холіноміметиками центрального типу дії.

Ключові слова: центральна холінергічна система; експериментальна черепно-мозкова травма.

ВСТУП

Серед осіб працездатного віку черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце в структурі летальності, що в Україні в 2-3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн. Щорічно у світі від неї гинуть 1,5 млн. осіб, а 2,4 млн. стають інвалідами [1]. Травма головного мозку в загальній структурі смертності в Україні становить 3,14%, але післяопераційна смертність зростає до 26,7% [2]. Незважаючи на варіабельність частоти ЧМТ у різних містах України, загалом спостерігається зростання частоти черепно-мозкових ушкоджень [3, 4].

Послідовність подій, що відбуваються після травми мозку, складається з некрозу,

© С.В. Зяблицев, С.О. Худолій

аксонального пошкодження, гліозу/мікрогліозу, апоптозу, демієлінізації та нейрогенерациї [5]. Найбільше значення для формування адекватної відповіді має перший гострий період [6]. Саме в цей час закладаються основні причинно-наслідкові відносини, які визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість, що дає підставу акцентувати увагу не тільки на клінічному, але і на патогенетичному значенні цього періоду [7].

При ЧМТ у популяції нейронів виникає комплекс взаємозалежних екстра- і внутрішньоклітинних процесів, що запускаються ішемією тканини [8]. Остання служить тригерним механізмом подій, які

зрештою призводять до дегенерації і загибелі нейронів. Безпосередньою причиною первинної фази є механічне пошкодження, яке має необоротний характер, включає руйнування клітин; проявляється контузією мозку, внутрішньочерепними крововиливами, дифузним аксональним пошкодженням [5]. Ключова роль на цьому етапі належить кальпаїну (сімейство цитозольних нейтральних Ca^{2+} -активованих цистеїнових протеаз), який запускає нейродегенерацію і апоптоз [9]. Вторинна фаза включає каскади нейрохімічних і нейрометаболических подій, апоптоз нейронів у відділених ділянках мозку; опосередковується каспазами і проявляється внутрішньочерепною гіпертензією, набряком і гіпоксією мозку [9, 10].

Одним з основних медіаторів ЦНС є ацетилхолін, який опосередковує свою дію через мускаринові (М) та нікотиніві (N) рецептори, які широко експресуються в головному мозку [11, 12]. Перші пов'язані з G-білками і мобілізують внутрішньоклітинний кальцій або знижують вміст циклічного аденозинмонофосфату. Другі являють собою Na^{+} -, K^{+} - і, інколи, Ca^{2+} -канали. Саме останні мають велике значення в реалізації нейропластичності, когнітивних процесах, нейропротекції [13, 14]. З самого початку пошкоджуючої дії при ЧМТ знижується активність центральних холінергічних систем (ЦХС) і вивільнення ацетилхоліну, зменшується експресія холінергічних рецепторів та активується ацетилхолінестераза [15, 16]. Введення холіноміметика цитидин-5'-дифосфату холіну при ЧМТ покращує когнітивні здібності в експерименті і вивільнення ацетилхоліну [17]. Нейропротекторну дію препарату пов'язують з індукцією активації нікотинівих $\alpha 7$ -рецепторів [18]. З іншого боку, дослідження з використанням блокатора ацетилхолінестерази донепезилу мали неоднозначні результати. Так, показано, що він підсилює нейрогенез і покращує когнітивні функції після ЧМТ [19], що не

знайшло підтвердження в інших працях [20].

Дослідження, присвячені ендокринним порушенням, які виникли при ЧМТ, підтверджують їх суттєвий вплив на виживаність і якість життя [7]. Відновлення дефіциту глюкокортикоїдів має особливе значення для її лікування [21, 22]. В експерименті виявлено підвищення вмісту АКТГ у перші 10 діб при тяжкій ЧМТ з максимальною концентрацією на 5-ту добу оксикортикостероїдів (11-ОКС) і кортизону, зміну секреції соматотропіну й інсуліну, а також розвиток гіпотиреозу [23]. Нерозпізнаний та невиліковний посттравматичний гіпопітuitarизм може призвести до затримки одужання, порушення реабілітації та стійких нервово-психічних симптомів [24].

Метою нашого дослідження було визначення стану нейроендокринних систем при активації та гальмуванні ЦХС при ЧМТ та їх впливу на летальність і неврологічний дефіцит.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–215 г, віком 6 міс ($n = 161$). Строго дотримувалися умов Гельсінкської декларації (Генеральна асамблея Всесвітньої медичної асоціації, 2008 р.), норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких й інших наукових цілей.

Холінергічний і холінолітичний вплив на ЦНС моделювали введенням центральних холіноміметика та холіноблокатора. Для цього використовували сертифіковані фармацевтичні препарати: холіну альфосцерат («Гліатілін»), «Фармакор ПРОДАКШЕН», РФ; холіноміметик центральної дії, який посилює передачу імпульсів у холінергічних нейронах, поліпшує нейропластичність клітин, функцію рецепторів та синаптичну передачу) та біперидену гідрохлорид («Акинетон», «Laboratorio PHARMACEUTICO SIT, s.r.l.», Італія; антихолінергічний препарат цент-

ральної дії, який знижує активність холінергічних нейронів ЦНС). Для досягнення ефективної концентрації речовин у структурах головного мозку та максимального холіномодулюючого впливу на ЦНС, а також з урахуванням періодів накопичення активної речовини та напіврозпаду, кліренсу виведення, допустимої добової дози і з розрахунку на середню масу тварини була розроблена така схема введення препаратів. За 24, 12, 6 та 1 год до моделювання ЧМТ внутрішньоочеревинно вводили: в 1-й групі розчин Рінгера 0,5 мл (контроль); у 2-й групі – розчин Рінгера 0,47 мл та 0,03 мл холіну альфосцерат (доза препарату становила 6 мг/кг); у 3-й групі – розчин Рінгера 0,44 мл та 0,06 мл біперидену гідрохлориду (доза препарату становила 0,6 мг/кг).

ЧМТ завдавали стандартним методом при вільному падінні металевого вантажу на фіксовану голову тварини [25]. Вантаж являв собою круглий металевий стрижень масою 50 г, який вільно пересувався вздовж металевій трубки довжиною 65 см, фіксованою 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 та симетрично йому на 5 мм вперед від інтраурикулярної лінії. Вантаж вільно падав подовж трубки та здійснював одномоментний удар по склепінню черепа. За нашими попередніми даними ця модель давала змогу отримати чітко стандартизовану ЧМТ середнього ступеня [25]. Патологоанатомічне дослідження показало, що у тварин моделювалася закрита ЧМТ за наявності підшкірної гематоми, без зсуву головного мозку та з розтрощенням кори скроневої і тим'яних часток у зоні удару та у зоні протиудару – основи лобових і скроневої часток. У речовині головного мозку спостерігали численні дифузні дрібно-точкові крововиливи.

Для оцінки тяжкості ЧМТ була обрана

100-бальна шкала визначення неврологічного дефіциту [25], за якою проводили окрему оцінку рівня свідомості – 0–20 балів; стану рефлекторної сфери, що включав ширину і реакцію зіниць на світло, рогівковий рефлекс, слух, м'язовий тонус тулуба та кінцівок – 0–28 балів; дихання – 0–12 балів; рух та локомоторні функції – 0–25 балів, а також деякі поведінкові реакції зі здатністю виконувати елементарні функції – 0–15 балів.

У плазмі крові, отриманій через 3, 24, 48 і 72 год після ЧМТ, визначали вміст гормонів гіпофізарно-кортикоадреналової системи (ГКАС) – адренкортикотропного (АКТГ) та кортикостерону, та гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГТС) – тиреотропного (ТТГ), вільного тироксину (fT4) і вільного трийодтироніну (fT3) за інструкцією до наборів реактивів від компанії-виробника (DSL; США). Кількісно інтенсивність забарвлення досліджуваних зразків оцінювали на імуноферментному аналізаторі Multiscan EX («Thermo Electron Corp.»; Фінляндія). 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 ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом усього гострого періоду ЧМТ летальність була визначена тільки у перші три години, коли загинуло: у 1-й групі – 25,0% тварин, у 3-й групі 12,5% тварин. У 2-й групі летальності не спостерігалось. Таким чином, у разі активації ЦХС була відсутня летальність, при цьому результат був вірогідним порівняно зі значеннями інших груп. Блокада ЦХС супроводжувалася летальністю на рівні 12,5%, що було удвічі менше, ніж при їх активації ($P = 0,040$). Різниця за рівнем летальності між контролем та групою з блокадою ЦХС була не достовірною ($P = 0,204$). Отже, як активація, так і блокада ЦХС призводила до

зниження летальності, що статистично було підтверджено тільки для їх активації.

Ступінь неврологічного дефіциту тварин до травми становив $5,4 \pm 0,76$ бала, що відображало, на наш погляд, фізіологічні особливості гризунів. Так, у деяких тварин були відзначені незначні порушення рефлекторної сфери (від 4 до 8 балів), які відображалися послабленням реакції зіниць на світло і рогівкового рефлексу, спастичним тонусом м'язів тулуба і зниженням реакції на біль. Цей показник був нами розцінений як початковий при наступних порівняннях у динаміці гострого періоду ЧМТ.

Слід відмітити загальну тенденцію до збільшення неврологічного дефіциту в гострому періоді ЧМТ (табл. 1). Так, у 1-й групі ступінь неврологічного дефіциту дворазово збільшився за час спостереження ($P < 0,05$), що відображало прогресію патологічних змін головного мозку. У 2-й групі ступінь він був меншим, ніж в інших групах, але все-таки статистично значимо зростав з 48-ї години після травми. Можливо, початкова активація ЦХС попереджувала неврологічні порушення відразу після ЧМТ, однак надалі неврологічний дефіцит мав позитивну динаміку. У 3-й групі його ступінь також збільшився у 1,3 раза ($P < 0,05$) через 48 год щодо рівня на 3-тю годину. Гальмування ЦХС призводило до різкого зростання неврологічного дефіциту відразу після травми. Це разом з високою летальністю вказувало на негативний ефект фармакологічного виключення холінергічних систем головного мозку при ЧМТ.

При аналізі вмісту гормонів ГКАС у крові тварин з ЧМТ була виявлена певна ди-

наміка (табл. 2). У контрольній групі вміст АКТГ мав максимальний підйом через 24 год з двократним збільшенням порівняно з рівнем до травми ($P < 0,05$) через 72 год він повертався до початкових значень. Це свідчило про активацію нейросекреції центральної ланки ГКАС після ЧМТ та пояснювалося посттравматичною стресовою реакцією [8].

Вміст кортикостерону через 3 год після травми перевищував контрольні значення у 1,3 раза, а через 24 год – у 2,4 раза ($P < 0,05$). Через 72 год він як і АКТГ відновлювався до початкового рівня (рис. 1). Таким чином, після ЧМТ була відзначена синхронна активація як центральної, так і периферичної ланок ГКАС.

У 2-й групі активація ЦХС характеризувалася більш стабільними показниками ГКАС порівняно з групою контролю (див. табл. 1). АКТГ мав односпрямовану з кортикостероном реакцію: максимальне збільшення вмісту обох гормонів через 24 год після травми з подальшим зниженням до початкового рівня. Вміст кортикостерону порівняно з контролем мав менший приріст (див. рис. 1). Так, через 24 год він був у 1,5 раза меншим. Це свідчило про помірну посттравматичну активацію ГКАС та, можливо, більшу збалансованість метаболічних процесів при активації ЦХС.

Таким чином, можна вважати, що центральний холіноміметик мав стабілізуючий протективний вплив на процес гіпоталамічної нейросекреції та периферичний синтез глюкокортикоїдів. Помірна активація ГКАС у динаміці ЧМТ зумовлена формуванням захисних компенсаторно-приспосувальних

Таблиця 1. Ступінь неврологічного дефіциту (бал) у щурів ($M \pm m$)

Схема досліджу	Час після травми, год			
	3	24	48	72
Контроль	$25,6 \pm 4,2$	$32,8 \pm 2,5$	$42,3 \pm 2,2$	$51,3 \pm 3,0$
Активация центральних холінергічних систем	$6,8 \pm 0,6^*$	$7,3 \pm 0,5^*$	$12,5 \pm 1,3^*$	$16,8 \pm 1,7^*$
Блокада центральних холінергічних систем	$41,4 \pm 1,9^*$	$46,1 \pm 1,3^*$	$51,3 \pm 1,2^*$	$52,9 \pm 1,1$

* $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 2. Вміст гормонів гіпофізарно-кортикоадrenalової системи у щурів ($M \pm m$)

Схема досліджу	До травми	Час після травми, год			
		3	24	48	72
Адренкортикотропний гормон, пмоль/л					
Контроль		37,7 ± 2,3*	57,2 ± 6,4*	32,3 ± 5,6	21,5 ± 2,7
Активация центральних холінергічних систем	28,3 ± 5,4	31,3 ± 3,2	42,2 ± 4,3***	37,3 ± 4,5	27,4 ± 3,8
Блокада центральних холінергічних систем		29,4 ± 4,3	33,7 ± 4,6***	21,2 ± 3,6	14,5 ± 2,2***
Кортикостерон, нмоль/л					
Контроль		354 ± 24*	621 ± 35*	424 ± 27*	241 ± 17
Активация центральних холінергічних систем	263 ± 13	285 ± 21**	403 ± 28***	314 ± 25**	262 ± 11
Блокада центральних холінергічних систем		284 ± 26**	310 ± 32**	231 ± 34**	250 ± 13

Примітки: тут і у табл. 3* $P < 0,05$ щодо значення до травми; ** $P < 0,05$ порівняно з контролем на відповідному терміні

реакцій, спрямованих на підтримку серцево-судинної діяльності, адекватної перфузії тканин киснем та енергозабезпечення [23].

Введення холіноблокатора центральної дії біпередену супроводжувалося послабленням

функціональної активності ГКАС (див. табл. 1). Реакція АКТГ виявлялася у незначному збільшенні тільки через 24 год після травми (у 1,2 раза порівняно з рівнем до травми; $P < 0,05$). Надалі вміст гормону був нижчим,

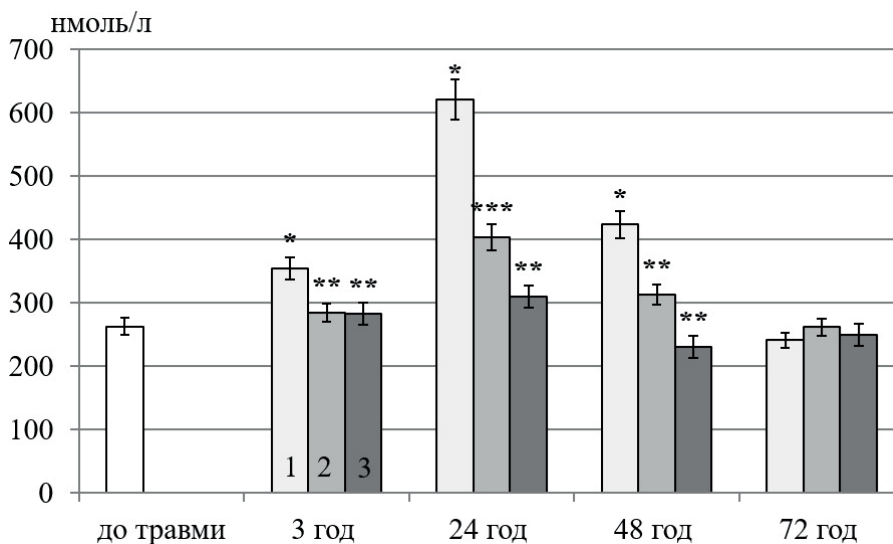


Рис. 1. Динаміка вмісту кортикостерону у щурів: 1 – контроль, 2 – активация, 3 – блокада. * $P < 0,05$ порівняно з рівнем до травми; ** $P < 0,05$ порівняно з контролем

ніж до травми (через 72 год – удвічі; $P < 0,05$). Вміст кортикостерону в усі терміни статистично не відрізнявся від такого до травми. Порівняно зі значеннями контрольної групи вміст АКТГ був істотно нижчим, особливо через 24 та 72 год після травми (у 1,7 та 1,5 раза відповідно; $P < 0,05$). Вміст кортикостерону був істотно нижчим від контролю через 3–48 год після травми у 1,2–2,0 раза ($P < 0,05$ для всіх термінів; див. рис. 1). Ці відмінності вказували на пригнічення посттравматичної активації ГКАС при блокаді ЦХС.

Таким чином, дослідження характеру реакції ГКАС при ЧМТ показало певну закономірність в умовах активації та блокади ЦХС. Посттравматична стресова активація центральної ланки ГКАС у гострому періоді ЧМТ тривала до 24 год, периферичної ланки – до 48 год. З огляду на досить високий рівень летальності тварин та зростання неврологічного дефіциту, таку реакцію можна було вважати гіперергічною та, по суті, – патологічною. В умовах активації ЦХС активація ГКАС була виражена помірно, що зважаючи на відсутність летальності в цій групі та низький ступінь неврологічного дефіциту, мало позитивний ефект. Блокада ЦХС призводила до пригнічення функціонування ГКАС, що супроводжувалося високою летальністю та вираженим неврологічним дефіцитом.

Ці результати дають змогу встановити, з одного боку, важливу роль ЦХС у реалізації посттравматичної стресової реакції ГКАС, а з іншого – вказують на можливість її фармакологічної корекції з використанням центрального холіноміметика, що обмежує надмірну активацію та зменшує летальність і неврологічний дефіцит.

Проведені дослідження показали, що ЧМТ у дослідних тварин супроводжувалась істотною гіпофункцією ГТС (табл. 3). Вміст гормонів у контрольній групі через 3–72 год після травми порівняно з рівнем до травми прогресивно знижувався, що свідчило про

розвиток посттравматичного центрального гіпотиреозу.

Динаміка вмісту ТТГ характеризувалася планомірним зниженням, через 72 год після травми він становив 50,4% від початкового значення. Цьому відповідали зміни вмісту тиреоїдних гормонів (див. табл. 2). Якщо динаміка fT_4 , в цілому відповідала такій ТТГ, то вміст fT_3 був трохи нижчим та через 72 год після травми сягав 43,8% від початкового значення. Це вказувало на центральний генез пригнічення функції щитоподібної залози (центрального гіпотиреоз), а, з іншого боку – на розвиток глибокої тиреоїдної недостатності, відомої як «синдром низького трийодтироніну» (low T3-state) [23]. У 2-й групі активація ЦХС істотно впливала на вміст гормонів ГТС не чинила (див. табл. 2). Зміни вмісту ТТГ мали односпрямований характер з тиреоїдними гормонами та ні в якісному, ні в кількісному відношенні не відрізнялися від контролю. Це свідчило про відсутність впливу активації ЦХС на функціонування ГТС при ЧМТ. У 3-й групі блокада ЦХС супроводжувалася деякими особливостями динаміки гормонів ГТС (див. табл. 2). Так, вміст ТТГ знижувався більш виражено, ніж у контрольній групі, що починалось уже через 3 год, а через 72 год він становив лише 19,0% від початкового значення ($P < 0,05$). Так само відрізнялась і динаміка fT_4 , вміст якого через 72 год сягав 29,7% ($P < 0,05$). Найбільшою мірою зниження стосувалося вмісту fT_3 – до 12,9% через 72 год після травми.

Таким чином, дослідження реакції ГТС у гострому періоді ЧМТ показало загальні закономірності: формування посттравматичного центрального гіпотиреозу з периферичною тиреоїдною недостатністю. Активація ЦХС не чинила впливу на реакцію ГТС, тоді як їх блокада поглиблювала і центральний, і периферичний гіпотиреоз. З урахуванням високого рівня летальності та неврологічного дефіциту у тварин 3-ї групи, такий ефект фармакологічної бло-

**Таблиця 3. Вміст гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи у щурів
(M ± m)**

Схема досліджу	До травми	Час після травми, год			
		3	24	48	72
Тиреотропний гормон, мМО/л					
Контроль		1,12 ± 0,09	0,94 ± 0,07	0,82 ± 0,06*	0,61 ± 0,04*
Активація центральних холінергічних систем	1,21±0,14	1,22 ± 0,11	1,09 ± 0,09	0,78 ± 0,05*	0,74 ± 0,06*
Блокада центральних холінергічних систем		1,08 ± 0,07	0,84 ± 0,05*	0,56 ± 0,03***	0,23 ± 0,01***
Вільний тироксин, пмоль/л					
Контроль		12,5 ± 0,9	9,5 ± 0,8*	8,3 ± 0,6*	7,0 ± 0,5*
Активація центральних холінергічних систем	12,8±1,1	13,7 ± 1,1	11,9 ± 1,0	8,0 ± 0,5*	7,2 ± 0,4*
Блокада центральних холінергічних систем		10,8 ± 0,8	6,7 ± 0,5***	4,9 ± 0,3***	3,8 ± 0,2***
Вільний трийодтиронін, пмоль/л					
Контроль		1,74 ± 0,18	1,43 ± 0,12*	1,05 ± 0,08*	0,88 ± 0,07*
Активація центральних холінергічних систем	2,01±0,12	1,88 ± 0,17	1,26 ± 0,10*	1,10 ± 0,07*	0,85 ± 0,06*
Блокада центральних холінергічних систем		1,19 ± 0,09***	0,67 ± 0,05***	0,42 ± 0,03***	0,26 ± 0,01***

кади можна було вважати негативним. Отримані результати також підтвердили важливість ЦХС у реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій нейроендокринної системи при ЧМТ.

ВИСНОВКИ

1. У гострому періоді ЧМТ формується виражена посттравматична стресова активація ГКАС (гіперкортицизм) та пригнічення ГТС (центрального гіпотиреоз та розвиток «синдрому низького трийодтироніну»).

2. Зниження летальності та неврологічного дефіциту при активації ЦХС супроводжувались помірною активацією ГКАС та відсутністю впливу на ГТС. Блокада ЦХС

призводила до пригнічення посттравматичної реакції активації ГКАС та розвитку глибокого гіпотиреозу.

3. Встановлено важливу роль ЦХС у реалізації посттравматичної стресової реакції нейроендокринної системи, а також можливість її фармакологічної стимуляції холіноміметиками центрального типу дії.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

С.В. Зяблицев, С.А. Худолей

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ ПРИ АКТИВАЦИИ И ТОРМОЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Целью исследования было определение состояния нейроэндокринных систем при активации и торможении центральных холинергических систем (ЦХС) при черепно-мозговой травме (ЧМТ) у крыс-самцов линии Вистар. ЧМТ моделировали при свободном падении груза. Животных распределили на три группы: крысам 1-й до травмы внутривенно вводили 0,5 мл раствора Рингера (контроль), 2-й – раствор холина альфосцерата в дозе 6 мг/кг (активация ЦХС), в 3-й – раствор биперидена гидрохлорида в дозе 0,6 мг/кг (блокада ЦХС). Неврологический дефицит оценивали по 100-балльной шкале Тодда. В крови определяли содержание аденокортикотропного (АКТГ) и тиреотропного гормонов, кортикостерона, свободных тироксина и трийодтиронина (fT3) иммуноферментным методом. Установлено, что в остром периоде ЧМТ формировался посттравматический стрессовый центральный гиперкортицизм с увеличением содержания в крови АКТГ и кортикостерона и центральный гипотиреоз с преимущественным снижением fT3. Активация ЦХС существенно снижала летальность и неврологический дефицит, что сопровождалось умеренным увеличением содержания АКТГ и кортикостерона, и отсутствием влияния на тиреоидную систему. Блокада ЦХС приводила к подавлению посттравматической реакции активации АКТГ и кортикостерона и развитию глубокого центрального гипотиреоза на фоне значительного неврологического дефицита. Таким образом, установлена важная роль ЦХС в реализации посттравматической стрессовой реакции нейроэндокринной системы, и обоснована возможность применения фармакологической стимуляции ЦНС холиномиметиками центрального типа действия.

Ключевые слова: центральные холинергические системы; экспериментальная черепно-мозговая травма.

S.V. Ziablitsev¹, S.O. Khudoley²

STATE OF NEUROENDOCRINE SYSTEMS DURING ACTIVATION AND INHIBITION OF CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEMS IN BRAIN INJURY

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: zsv1965@gmail.com;

²Medical Center for Modern Addictology "MedicoMente", Kyiv.

The aim of the study was to determine the state of the neuroendocrine systems during the activation and inhibition of the central cholinergic systems (CChS) in traumatic brain

injury (TBI) and their effect on mortality and neurological deficit. TBI was applied by the standard method with the free fall of metal weight on the fixed animal head. 161 white male Wistar rats were divided into three groups: in the 1st group, 0.5 ml of Ringer's solution was injected intraperitoneally before injury (control), in the 2nd – solution of choline alfoscerate at a dose 6 mg/kg (CChS activation), in the 3rd – solution of biperidene hydrochloride at a dose 0.6 mg/kg (CChS blockade). Neurological deficits were assessed using the 100-point Todd scale. In the blood was determined the content of Adrenocorticotrophic (ACTH) and Thyroid-Stimulating Hormones, Corticosterone (Cs), free Thyroxine and Triiodothyronine (fT3) by the enzyme immunoassay. It was established that in the acute period of TBI, post-traumatic stress central hypercortisolism is formed with an increase in blood levels of ACTH and Cs, and central hypothyroidism with a predominant decrease in blood fT3. The CChS activation significantly reduced mortality and neurological deficit, which was accompanied by moderate activation of ACTH and Cs and no effect on the thyroid system. The CChS blockade led to the suppression of the post-traumatic reaction of ACTH and Cs activation and the development of deep central hypothyroidism against the significant neurological deficit. Thus, the important role of CChS in the implementation of the post-traumatic stress reaction of the neuroendocrine system has been established, and the possibility of using pharmacological stimulation of the CNS with central cholinomimetics has been substantiated. Key words: central cholinergic systems, experimental traumatic brain injury.

REFERENCES

1. Pedachenko EG, Semisalov SYa, Elskyy VN, Kardash AM. Clinical epidemiology of traumatic brain injury. Donetsk: Apex; 2002. [Russian].
2. Levkin OA, Goldovsky BM, Serikov KV. Analysis of the provision of specialized (emergency) medical care by victims of severe traumatic brain injury. Med Urgent States. 2014;7:118-20. [Ukrainian].
3. Guk AP. Regularities of mortality from head injuries and craniocerebral injuries in Ukraine. Health Nation. 2010; 3:48-53. [Ukrainian].
4. Guk AP. Clinical and epidemiological characteristics of traumatic brain injury in Ukraine for 1999-2008. Ukraine. Health Nation. 2011;2:52-6. [Ukrainian].
5. Abou-El-Hassan H, Dia B, Choucair K, Eid SA, Najdi F, Baki L, Talih F, Eid AA, Kobeissy F. Traumatic brain injury, diabetic neuropathy and altered-psychiatric health: The fateful triangle. Med Hypotheses. 2017 Oct;108:69-80.
6. Elskyy VN, Kardash AM, Gorodnik GA. Pathophysiology, diagnosis and intensive care of severe traumatic brain injury. Ed. by prof. Cherniy V.I. Donetsk: New world, 2004. [Ukrainian].
7. Ziablitsev SV, Elskyy VM. Syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury. Kramatorsk: Kashtan, 2020. [Ukrainian].

8. Laurer HL, McIntosh TK. 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 MS, Jaffa AA, 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 MJ, Kobori N, Hood KN, Moore AN, Pramod K, Dash PK. Post-injury administration of galantamine reduces traumatic brain injury pathology and improves outcome. *J Neurotrauma.* 2018 Jan 15;35(2):362-74.
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 BI, Sun F, Johnson SR, Jin K, Uteshev VV. A positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nAChRs augments neuroprotective effects of endogenous nicotinic agonists in cerebral ischemia. *Br J Pharmacol.* 2013 Aug;169(8):1862-78.
15. Gorman LK, Fu K, Hovda DA, Murray M, Traystman RJ. Effects of traumatic brain injury on the cholinergic system in the rat. *J Neurotrauma.* 1996 Aug;13(8):457-63.
16. Shin SS, Dixon CE. 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 CE, Ma X, Marion DW. 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 RR, Buccafusco JJ. 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 TS, Kim A, Kernie SG. 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 KE, Bondi CO, Light SH, Massimino LA, McAloon RL, Monaco CM, Kline AE. 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. Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary.* 2019 Jun;22(3):296-304.
22. Martino EA, Baiardo Redaelli M, Sardo S, Lembo R, Giordano VF, Winterton D, Ruggeri L, Hajjar LA, Zangrillo A, Landoni G. Steroids and survival in critically ill adult patients: A meta-analysis of 135 randomized trials. *J Cardiothorac Vascul Anesth.* 2018 Oct;32(5):2252-60.
23. Elskyy VN, Ziablitsev SV. Neurohormonal regulatory mechanisms in traumatic brain injury. *Donetsk: New World; 2008. [Russian].*
24. Tritos NA, Yuen KC, Kelly DF; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State clinical review: a neuroendocrine approach to patients with traumatic brain injury. *Endocrinol Pract.* 2015 Jul;21(7):823-31.
25. Elskyy VN, Ziablitsev SV. Modeling of traumatic brain injury. *Donetsk: New World; 2008. [Russian].*

*Матеріал надійшов
до редакції 03.08.2020*