

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2018.02>
УДК 616.831-001-097.3+543.635.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КАРБАЦЕТАМУ НА СТАН ТКАНИН ГІПОТАЛАМУСУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

¹Зяблицев С.В., ¹Панова Т.І., ¹Стародубська О.О., ²Дядик О.О.

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна
zsv1965@gmail.com

Рецензент: проф. Івнев Б.Б.

Актуальність. Ключову роль у патогенезі черепно-мозкової травми (ЧМТ) відіграють деструктивні зміни нейроендокринних клітин гіпоталамусу. Для корекції таких порушень перспективним є карбацетам, який має антигіпоксичний, протинабряковий та протишоковий ефекти.

Мета: дослідити вплив карбацетама на процеси нейродеструкції у паравентрикулярному і супраоптичному ядрах гіпоталамусу при експериментальній ЧМТ.

Матеріали та методи. ЧМТ моделювали, за моделлю В.М. Єльського, С.В. Зяблицева, на білих безпородних щурах-самцях масою 200±10 г. Тварини дослідної групи (n=10) отримували внутрішньочеревні ін'єкції карбацетама у дозі 5 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину протягом 7 діб після травми. У контрольній групі (n=10) вводили 1 мл фізіологічного розчину. На мікропрепаратах тканин гіпоталамусу здійснювали морфологічну та імуногістохімічну оцінку нейродегенеративних змін при забарвленні гематоксилином та еозином та імуногістохімічно для виявлення нейромаркерів NSE, S-100 і GFAP.

Результати. Карбацетам зменшував дегенеративні процеси у нервовій тканині паравентрикулярного і супраоптичного ядер гіпоталамусу, що проявлялося відновленням нормальних морфологічних ознак, на відміну від щурів, які не отримували препарату. Імуногістохімічно спостерігалось зниження рівня експресії гліальних маркерів GFAP та S-100, що відбивало зменшення дегенеративних змін у нервовій тканині. Експресії маркера нейронів NSE зростала, що відбивало високу метаболічну активність нейронів.

Висновки. Виявлені зміни експресії маркерів нейронів і глії свідчили про відновлення нормальної нейрональної активності внаслідок введення карбацетама.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, карбацетам, нейроспецифічні білки S-100B, NSE, GFAP.

Актуальність. Проблема лікування наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) представляє високу актуальність у сучасній медицині, тому що цей тип пошкодження головного мозку характеризується високою летальністю та виступає причиною інвалідизації осіб працездатного віку серед усіх інших травматичних пошкоджень. Особливо небезпечні травми середнього та важкого ступеня. Крім того, навіть після травми легкого ступеня можуть формуватися остаточні явища. Небезпечність ЧМТ проявляється в широкому діапазоні негативних наслідків – від фізичного пошкодження тканин до психологічних і когнітивних проблем [5].

Ключову роль у патогенезі ЧМТ відіграють деструктивні зміни нервової тканини головного мозку, які полягають у пошкодженні нервових та гліальних клітин. Морфологічні порушення елементів нервової тканини спряжені з функціональними порушеннями, зокрема, з дисфункцією міжклітинних взаємодій, що лежить в основі різних захворювань [6]. Зважаючи на високу небезпечність наслідків ЧМТ, на сьогоднішній день інтенсивно розробляються і досліджуються різноманітні лікарські препарати, які розглядаються в перспективі корекції та відновлення функціонального стану мозку.

Одним з таких препаратів є карбацетам, який чинить антиамнестичний, антигіпоксичний, анксиолітичний та антишоковий ефекти, тому цей препарат розглядається як перспективний засіб для попередження нейрогенної дисфункції при ЧМТ [4].

У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення впливу карбацетама на морфологічні та імуногістохімічні особливості нервової тканини різних ділянок ушкодженого внаслідок ЧМТ мозку. Тому представляє важливість вивчення морфології нервової тканини та експресії маркерів нейронів (NSE) та астроцитів (GFAP і S-100) у гіпоталамічних ядрах щурів з ЧМТ при введенні карбацетама. Варто зауважити, що досліджувані нейромаркери є досить інформативними при дослідженні захворювань, що супроводжуються нейродегенеративними процесами, що має місце при ЧМТ. Крім того, вказані маркери нейронів і астроцитів дозволяють об'єктивно оцінити терапевтичний ефект досліджуваного препарату і виявити функціональні зміни в нервовій тканині [10].

Мета: дослідити вплив карбацетама на процеси нейродеструкції у паравентрикулярному і супраоптичному ядрах гіпоталамусу при експериментальній черепно-мозковій травмі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти здійснені на 20 білих безпородних щурах-самцях, яким наносили ЧМТ середньоважкого ступеня, за моделлю В.М. Єльського, С.В. Зяблицева [3]. Під час патологоанатомічного макроскопічного дослідження було встановлено, що ЧМТ характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток скеліття черепа без зсуву середньоважкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневи часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневи часток (у зоні протиудару). У тканині головного мозку були наявні дифузні дрібноточкові крововиливи.

Тваринам дослідної групи (n=10) щодобово, починаючи з першої доби після травми, внутрішньочеревно вводили карбацетам у дозі 5 мг/кг у 1 мл фізіологічного розчину протягом 7 діб після травми. У контрольній групі (хибнотравмовані щурі, n=10) при тих самих умовах вводили 1 мл фізіологічного розчину. Вітчизняний препарат карбацетам був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) [2]. Карбацетам належить до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β -карболіну та представляє собою карболіновий ізостер (1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло[2,3-с]хінолін); β -карболінова структура є основою для алкалоїдів (β -карболінів), які виділені з квітки – гармали звичайної (*Peganum harmala*).

На 7 добу головний мозок, який отримали при декапітації під загальною анестезією, поміщали в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін за стандартною методикою. Зрізи завтовшки 3-4 мікрони отримували на ротатійних мікротомах МПС-2 та Microm HM 335 E. Надалі зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Використовували світлооптичний мікроскоп «Olimpus BX 40» із циф-

ровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та C2000 ZOOM, «Olimpus BX 43» з цифровою камерою «Olimpus SC100» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft» і світлооптичний мікроскоп Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (ФРН) із системою опрацювання даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива Ч5, Ч10, Ч20, Ч40, біокулярної насадки Ч1,5 та окуляра Ч10. Зрізи забарвлювали гематоксином та еозином. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розміщували на покритих адгезивом скельця Super Frost Plus (Menzel, ФРН). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи термічно обробляли в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія), із використанням мікрохвильової печі. Потім зрізи ферментативно обробляли протеїназою К (DAKO) протягом 5 хвилин. Надалі здійснювали блокування ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком і блоком неспецифічного зв'язування – протеїновим блоком (DAKO). Після цього наносили первинні антитіла – білок S-100 (багатофункціональний, code z0311), нейроспецифічну енолазу (NSE; code N1557), гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP; code IS 524). Візуалізацію первинних антитіл виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Poly Vue HRP/DAV.

РЕЗУЛЬТАТ И ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Паравентрикулярне ядро гіпоталамуса. Паравентрикулярне ядро (ПВЯ) гіпоталамуса належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. У щурів контрольної групи ПВЯ представлене нейронами та гліальними клітинами, які тісно контактують між собою. Нейронам притаманні крупні світлі ядра круглої чи овальної форми. В деяких ядрах помітні невеликі глибокі хроматину, які розподілені дифузно з певною концентрацією під ядерною мембраною. Гліальні клітини характеризуються меншим розміром, порівняно з нейронами. Вони розташовані навколо нейронів та суттєво переважають їх за

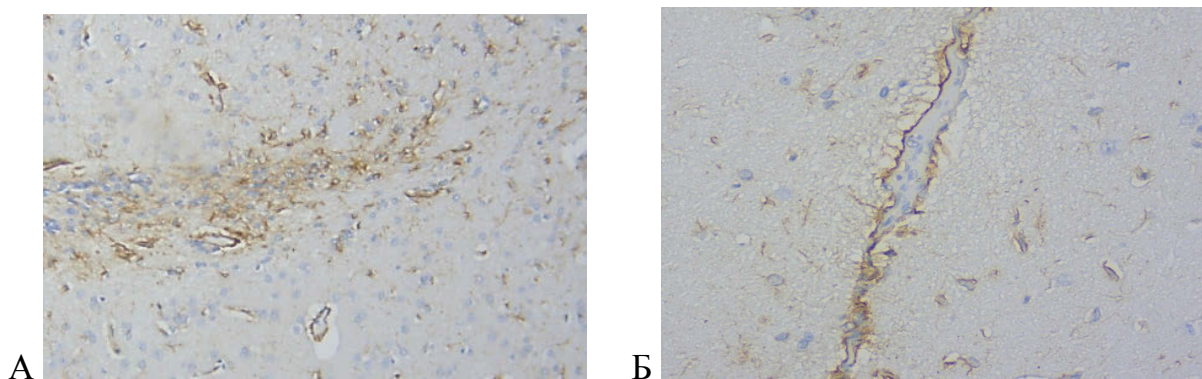


Рис. 1. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

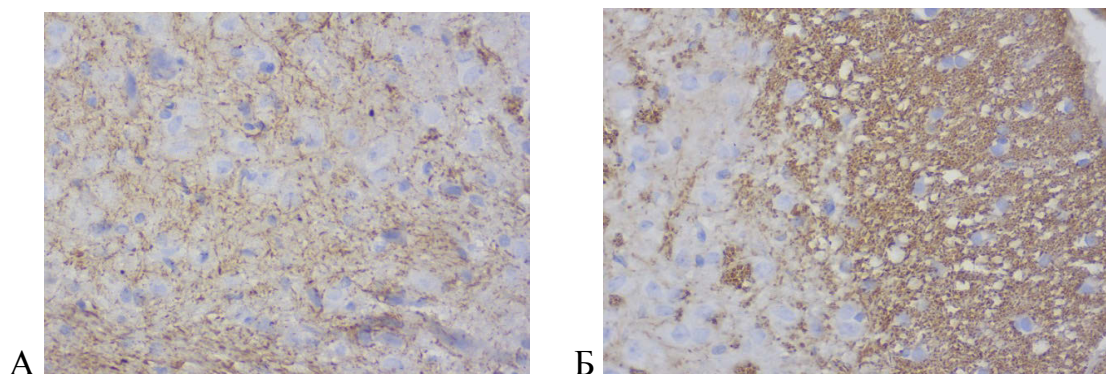


Рис. 2. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

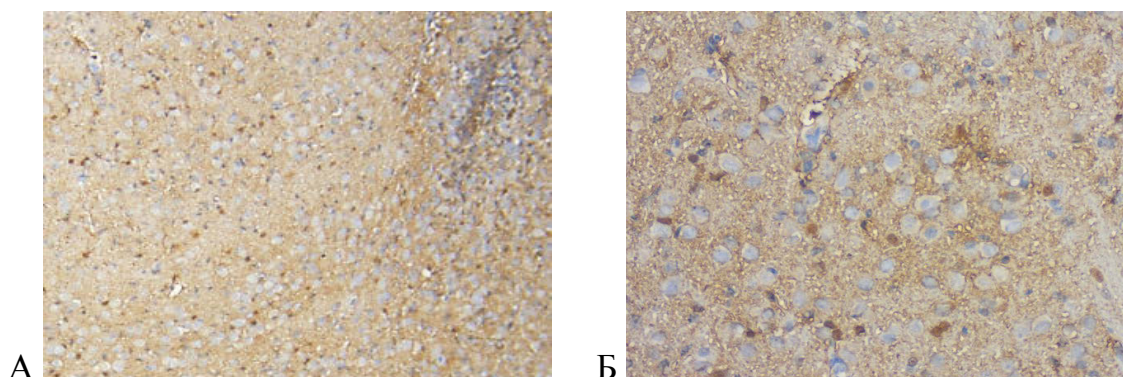


Рис. 3. Мікрофотографія ПВЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

кількістю (рис. 1А). Аналогічні морфологічні характеристики ПВЯ зустрічаються в інших авторів [7].

Найбільш поширеним типом гліальних клітин є астроцити, які добре виявляються імуногістохімічними методами, оскільки маркером цих клітин виступає GFAP. У даній групі тварин ступінь експресії GFAP не досить виражений, що свідчить про наявність нетяжкого ушкодження нервової тканини. Морфологічно це підтверджується переважною кількістю нормальних нейронів, без дегенеративних ознак. Лише незначна частина нервових клітин має гіперхромні ядра неправильної форми (рис. 1А), що відображає порушення функціональної активності аж до повної втрати функцій. В цілому в ПВЯ щурів контрольної груп спостерігаються морфологічні та імуногістохімічні ознаки деструктивних змін нервової тканини.

ПВЯ щурів з ЧМТ при введенні карбацетаму загалом зберігає ті ж морфологічні риси, як і у тварин контрольної групи. В даній групі щурів зустрічаються гетерогенні нейрони: як овальні зі світлими ядрами, так і клітини неправильної форми з гіперхромними ядрами. Показовою ознакою астроцитів щурів даної групи є значно менший ступінь експресії GFAP, ніж у тварин контрольної групи (рис. 1Б). Такі зміни можуть бути пов'язані з коригую-

чим впливом карбацетаму на деструкційні зміни нервової тканини внаслідок ЧМТ, зокрема, на гліальний компонент [12].

При дослідженні експресії NSE в ПВЯ гіпоталамуса щурів спостерігається невисокий рівень експресії даного нейромаркера в контрольній групі (рис. 2А). Оскільки NSE вважається маркером метаболічно активних нейронів, незначний рівень його експресії можна розглядати як ознаку низького енергообміну в нервовій тканині [11].

Після введення карбацетаму в ПВЯ гіпоталамуса щурів спостерігається високий рівень експресії NSE, порівняно з контрольною групою (рис. 2Б), що ілюструє підвищення метаболічної активності нейронів у результаті дії даного препарату.

При імуногістохімічному дослідженні експресії S-100 в ПВЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи були виявлені астроцити, які виділяють цей білок (рис. 3А). Порівняно невелика кількість таких клітин свідчить про незначний ступінь ураження нервової тканини після ЧМТ та збереження здатності нейронів та глії до регенерації.

У щурів, які отримували карбацетам, у ПВЯ гіпоталамуса також виявлялися клітини, що експресують білок S-100 (рис. 3Б). Ступінь експресії S-100 в даній групі щурів незначно зменшується порівня-

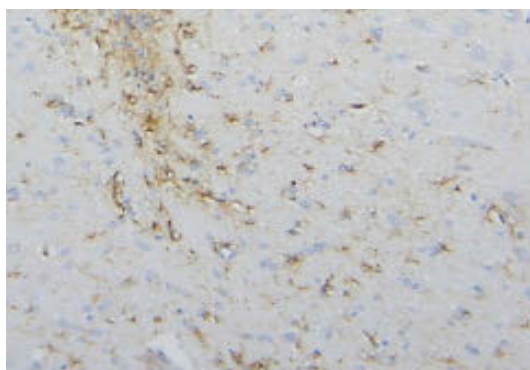
но з контролем, тобто карбацетам спричинив певне зниження експресії цього нейромаркера. Відповідно, під впливом карбацетаму відбулося відновлення астроцитарної функції внаслідок ЧМТ.

Супраоптичне ядро гіпоталамуса. Супраоптичне ядро (СОЯ) гіпоталамуса, як і ПВЯ, належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. В контрольній групі щурів СОЯ представлено нейронами та більш дрібними гліальними клітинами, що оточують нейрони. Такий опис узгоджується з даними інших дослідників [7]. У частини нейронів відмічаються крупні округлі світлі ядра з невеликими глибокими хроматину, які зміщені переважно на периферію ядра, що відображає високу функціональну активність клітин. Але у значної частини нервових клітин переважає гетерохроматин, через що ядра набувають темного забарвлення (рис. 4А). Так проявляється низька функціональна активність клітин. Крім того, ядрам нейронів притаманна певна зморшкуватість (відхилення від характерної круглої чи овальної форми), що вказує на дегенеративні процеси в клітині. Крім того, в даній групі щурів навколо нейронів помітний високий рівень експресії GFAP, що притаманне для загибелі клітин і підтверджується морфологічними даними. Інтенсивне виділення

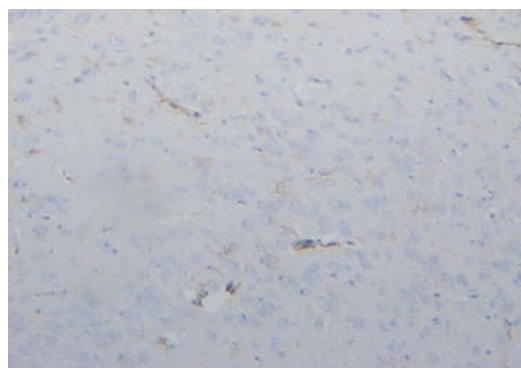
GFAP пояснюється тим, що у випадку пошкодження нейронів астроцити максимально підсилюють свою функціональну активність для компенсації частини втрачених нейрональних функцій, що необхідно для забезпечення нормальної життєдіяльності клітин ураженої ділянки мозку.

Після введення карбацетаму в СОЯ гіпоталамуса щурів спостерігається зниження експресії GFAP порівняно з контролем, що свідчить про зменшення дегенеративних уражень нервової тканини внаслідок ЧМТ. Крім того, нормальний функціональний стан нейронів тварин цієї групи тварин підтверджується морфологічно – більшості нервових клітин притаманна округла форма ядер та велика кількість еухроматину (ознака інтенсивності синтетичних процесів) (рис. 4Б). Таким чином, в СОЯ гіпоталамуса щурів під впливом карбацетаму спостерігалось відновлення дегенеративних змін нервової тканини, причинених ЧМТ, що проявлялося як морфологічно, так і в зміні рівня експресії GFAP.

Результати дослідження експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи показали невисокий рівень експресії даного нейромаркера (рис. 5А), що можна пов'язати з низькою метаболічною активністю більшості нейронів.

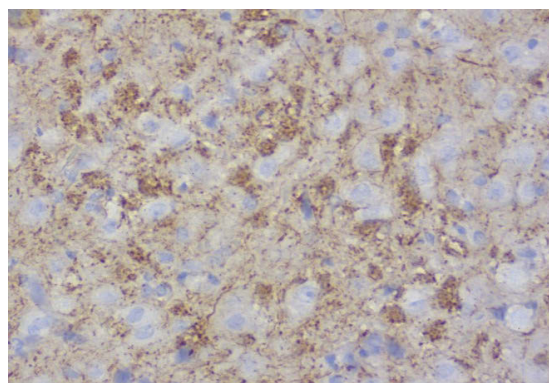


А

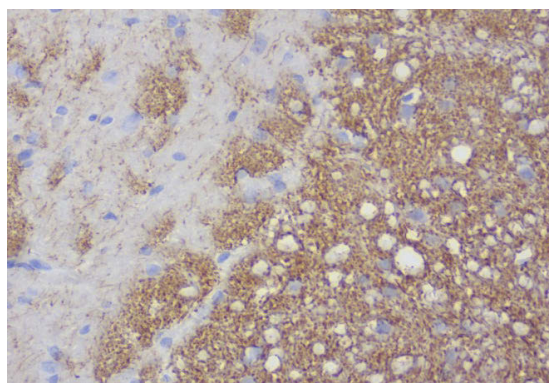


Б

Рис. 4. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення GFAP. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму



А



Б

Рис. 5. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення NSE. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

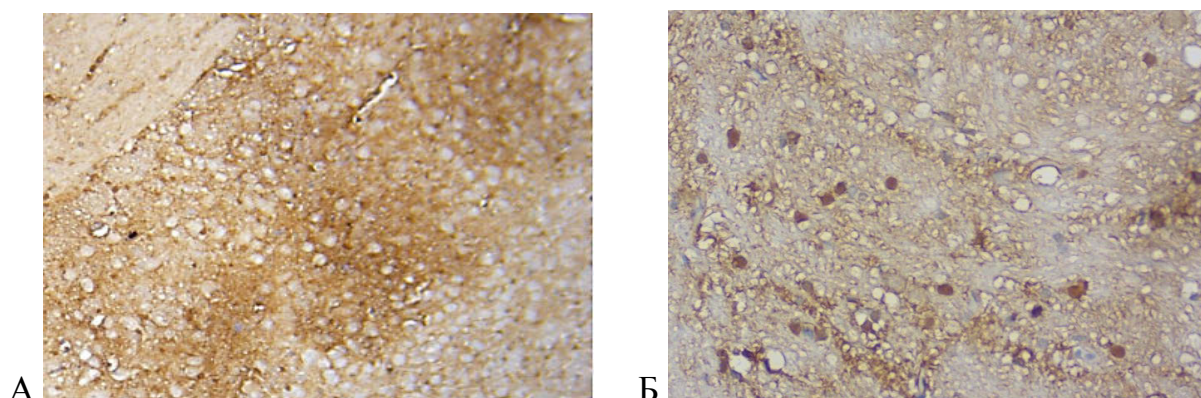


Рис. 6. Мікрофотографія СОЯ гіпоталамуса щура при ЧМТ. Імуногістохімічне виявлення S-100. Ч400. А) контрольна група; Б) при введенні карбацетаму

У щурів, яким вводили карбацетам, спостерігається експресія NSE в усіх нейронах даної ділянки мозку. Тобто введення цього препарату спричинило зростання рівня експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса щурів, порівняно з контролем (рис. 5Б). Такі зміни в рівні експресії даного нейромаркера можна пояснити підсилюючим впливом карбацетаму на метаболізм у нейронах [8].

Імуногістохімічне виявлення S-100 в СОЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи показало, що даний нейромаркер експресується в багатьох астроцитах цієї ділянки гіпоталамуса (рис. 6А), що вказує на значний рівень пошкодження нервової тканини внаслідок ЧМТ.

У щурів, яким вводили карбацетам, ступінь експресії S-100 в СОЯ гіпоталамуса незначно відрізняється від контрольної групи в бік зменшення (рис. 6Б). Тому можна зазначити, що препарат у певній мірі пригнічує інтенсивність дегенеративних процесів у даній ділянці гіпоталамуса після ЧМТ.

В цілому дослідження морфології нервової тканини СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса показало, що при ЧМТ частина нейронів даних ділянок мозку має виражені в різній ознаки пошкодження: неправильну форму та темний колір ядер, скупчення гетерохроматину тощо. Імуногістохімічне виявлення нейромаркерів GFAP, NSE та S-100 підтверджує наявність дегенеративних змін у нервовій тканині при ЧМТ. В нервовій тканині GFAP та S-100 експресуються астроцитами, а S-100 – нейронами. В свою чергу, в СОЯ та ПВЯ гіпоталамуса тварин з ЧМТ спостерігалися високі рівні експресії GFAP та S-100, що свідчить про порушення нейрон-гліальних взаємодій та всіх процесів, які залежать від скоординованої роботи нейронів і астроцитів. А експресія NSE була незначна, що пов'язано з порушенням метаболізму в нейронах внаслідок ЧМТ. Тобто в досліджуваних гіпоталамічних ділянках щурів з ЧМТ прослідковуються морфологічні та імуногістохімічні ознаки пошкодження нервової тканини,

що відображається у порушенні функціональних можливостей нервових і гліальних клітин.

У щурів, які отримували карбацетам, нейрони СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса мали морфологічні ознаки клітин з нормальними функціональними можливостями: округла чи овальна форма ядер, високий вміст еухроматину, відсутність дистрофічних ознак. При дослідженні експресії нейромаркерів спостерігається зниження рівня експресії GFAP та S-100, що ілюструє зменшення/зникнення дегенеративних змін у нервовій тканині. Крім того, зростання рівня експресії цих маркерів, особливо GFAP, відображає активацію астроцитів, які виконують ряд важливих функцій, пов'язаних з забезпеченням нейрональної активності. Зростання рівня експресії маркерів астроцитів пов'язане з певними порушеннями в нервовій тканині, в даному дослідженні з ЧМТ, внаслідок чого порушується нейрональна функція. Астроцити, в свою чергу, активуються для максимальної компенсації функцій пошкоджених нейронів, що має місце при ЧМТ [1]. Експресія нейромаркера NSE, в свою чергу, спостерігалася в усіх нейронах СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса щурів, що демонструє високу метаболічну активність у нервових клітинах [9].

ВИСНОВКИ

Комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса щурів при ЧМТ показало, що карбацетам корегує дегенеративні зміни в нервовій тканині внаслідок ушкодження мозку. Причому препарат діє як на нейрони, так і на глію, покращуючи метаболізм нейронів та активуючи астроцитарну функцію, що має ключову роль у підтриманні нормального функціонального стану нервової тканини. Вплив карбацетаму проявляється як в морфологічних змінах нейронів, так і в імуногістохімічних показниках експресії нейромаркерів, які відображають стан нервової тканини. В

цілому даний препарат зменшує дегенеративні зміни в нервовій тканині тварин з ЧМТ.

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

Джерела фінансування. Робота виконана у рамках держбюджетної НДР кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Механізми нейрогормональних та імунних порушень при черепно-мозковій травмі і шляхи їх патогенетичної корекції», № держреєстрації 0116U004319, строки виконання: 2016–2017 р.р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chvatal A., Anderova M., Neprasova H. Pathological Potential of Astroglia // *Physiol. Res.* 2008. Vol. 57, Suppl. 3. P. 101-110.
2. Dulenko, V.I., Komissarov, I.V., Doljenko, A.T., & Nikolukin, U.A. в-Carbolini. *Himia i neurobiologia [в-Carbolines. Chemistry and Neurobiology]*. Kiev: Nauk. Dumka. 1992. [in Russian].
3. Elskyy, V.N., & Ziablitsev, S.V. *Modelirovanie cherepno-mozgovoј travmy [Design of brain injury]*. Donetsk: Publishing by "New World". 2008. [in Russian].
4. Kibalny A.V., Dulenko V.I., Khabarov K.M. New high-effective neuroprotector – carbacetam // *Drugs of the future. Brussel. Suppl. A.* 2010. Vol. 35. P. 198.
5. Li M., Zhao Z., Yu G., Zhang J. Epidemiology of Traumatic Brain Injury over the World: A Systematic Review // *Gen. Med. (Los Angel)*. 2016. Vol. 4, № 5. P. 1-13.
6. Maia P.D., KutzJ.N. Reaction time impairments in decision-making networks as a diagnostic marker for traumatic brain injuries and neurological diseases // *J. Comput. Neurosci.* 2017. Vol. 42, № 3. P. 323-347. doi: 10.1007/s10827-017-0643-y.
7. Semenov S.N., Polyakova N.D., Dolgopolova T.V. Ultrastrukturnaya harakteristika krupnokletochnyih yader gipotalamusa i neyrogirofiza kryis pri prolongirovannoy alkogolnoy intoksikatsii i vvedenii б-tokoferola // *Zhurnal anatomii i gistopatologi.* 2012. T. 1, № 1. S. 65-73 [in Russian].
8. Singh H.V., Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit // *Clin. Chim. Acta.* 2013. Vol. 419. P. 136-138. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.014.
9. Vedunova M.V., Terentieva K.A., Shchelchikova N.A. et al. Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron specific Enolase in the blood of Newborns with Central Nervous system Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics // *CTM.* 2015. Vol. 7, № 2. P. 25-30.
10. Wolf H., Frantal S., Pajenda G.S. et al. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article // *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 118, № 6. P. 1298-1303. doi: 10.3171/2013.1.JNS121181.
11. Yardimoglu M., Ilbay G., Dalcik C. et al. Immunocytochemistry of neuron specific enolase (NSE) in the rat brain after single and repeated epileptic seizures // *Int. J. Neurosci.* 2008. Vol. 118, № 7. P. 981-993. doi: 10.1080/00207450701769232.
12. Ziablitsev S.V., Starodubska O.O. Condition of neurohormonal systems in traumatic brain injury and influence of Carbacetam // *Kiev: Pathology*, 2017 [in Ukrainian].

Отримано: 05.12.2017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРБАЦЕТАМА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

¹Зяблицев С.В., ¹Панова Т.И., ¹Стародубская А.А., ²Дядик Е.А.

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Актуальность. Ключевую роль в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) играют деструктивные изменения нейроэндокринных клеток гипоталамуса. Для коррекции таких нарушений перспективным является карбацетам, который имеет антигипоксический, противоотечный и противошоковый эффекты.

Цель: исследовать влияние карбацетама на процессы нейродеструкции в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса при экспериментальной ЧМТ.

Материал и методы. ЧМТ моделировали по В.Н. Ельскому, С.В. Зяблицеву, на белых беспородных крысах-самцах массой 200±10 г. Животные опытной группы (n=10) получали внутривентрикулярные инъекции карбацетама в дозе 5 мг/кг в 1 мл физиологического раствора в течение 7 суток после травмы. В контрольной группе (n=10) вводили 1 мл физиологического раствора. На микропрепаратах тканей гипоталамуса осуществляли морфологическую и иммуногистохимическую оценку нейродегенеративных изменений при окраске гематоксилином и эозином и иммуногистохимическом для выявления нейромаркеров NSE, S-100 и GFAP.

Результаты. Карбацетам уменьшал дегенеративные процессы в нервной ткани паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, что проявлялось восстановлением нормальных морфологических признаков, в отличие от крыс, не

получавших препарата. Иммуногистохимически наблюдалось снижение уровня экспрессии глиальных маркеров GFAP и S-100, что отражало уменьшение дегенеративных изменений в нервной ткани. Экспрессия маркера нейронов NSE возростала, что отражало высокую метаболическую активность нейронов.

Выводы. Выявленные изменения экспрессии маркеров нейронов и глии свидетельствовали о восстановлении нормальной нейрональной активности вследствие воздействия карбацетама.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, карбацетам, нейроспецифические белки S-100B, NSE, GFAP.

EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON CARBACETAM INFLUENCE ON HYPOTHALAMUS TISSUE IN BRAIN INJURY

¹Ziablytsev S.V., ¹Panova T.I., ¹Starodubskaya O.O., ²Dyadik O.O.

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Relevance. A key role in the pathogenesis of the brain injury is played by destructive changes in the hypothalamus neuroendocrine cells. For the correction of such disorders, promising is carbacetam, which has antihypoxic, anti-edema and anti-shock effects.

Objective: to investigate the effect of carbacetam on the processes of neurodegeneration in the paraventricular and supraoptical nuclei of the hypothalamus in the experimental brain injury.

Material and methods. Brain injury were modeled on the V.M. Elskyy & S.V. Ziablytsev model on white non-breeding male rats weighing 200±10 g. Experimental animals (n=10) received intraabdominal injection of carbacetam at a dose of 5 mg/kg in 1 ml of physiological saline during the seven days after injury. In the control group (n=10), 1 ml of physiological saline was injected. Hypothalamic tissue microparticles performed a morphological and immunohistochemical evaluation of neurodegenerative changes when stained with hematoxylin and eosin and immunohistochemically to detect NSE, S-100 and GFAP neuromarkers.

Results. Carbacetam reduced the degenerative processes in the nervous tissue of the paraventricular and supraoptical nuclei of the hypothalamus, which was manifested by the restoration of normal morphological features, in contrast to rats that did not receive the drug. Immunohistochemically, GFAP and S-100 glial markers exhibited reduced, reflecting a reduction in degenerative changes in the nerve tissue. Expressions of the neurons marker NSE increased, reflecting high metabolic activity of the neurons.

Conclusions. Revealed changes in the expression of markers of neurons and glia showed a restoration of normal neuronal activity due to the introduction of carbacetam.

Key words: brain injury, carbacetam, neurospecific proteins S-100B, NSE, GFAP.