

## Оригінальна стаття

УДК 577.11:591.481.1:616-001-092.9-089.843:591.3:591.88

**Бараненко Б.А.<sup>1</sup>, Цымбалюк В.И.<sup>2</sup>, Васильева И.Г.<sup>3</sup>, Чопик Н.Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Нейрохирургическое отделение №2, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, Украина

<sup>2</sup> Отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup> Отдел нейробиохимии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

### Особенности метаболизма в травмированном полушарии большого мозга после экспериментальной черепно-мозговой травмы и трансплантации фетальной нервной ткани

**Цель** исследования — изучение фосфолипидного и нейромедиаторного состава коры левого (травмированного) полушария большого мозга крыс через 1 мес после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), а также влияния на эти показатели трансплантации фетальной нервной ткани (ФНТ).

**Методы.** Тяжелую ЧМТ моделировали у самцов беспородных половозрелых крыс. Трансплантацию ФНТ 18-дневных эмбрионов осуществляли через 2 ч после травмы. Содержание индол- и катехоламинов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; ГАМК — методом конденсации с ортофталевым альдегидом; фракций фосфолипидов — методом тонкослойной хроматографии; уровень экспрессии гена Вах — методом цепной реакции с полимеразой с обратной транскрипцией.

**Результаты.** Установлено, что при тяжелой ЧМТ уменьшаются масса травмированного полушария и содержание нейромедиаторов дофамина, норадреналина, серотонина, отмечено перераспределение фракций фосфолипидов, а также повышение уровня проапоптотического гена Вах в травмированном полушарии, что свидетельствует о деструктивных процессах в отдаленный период после травмы. Трансплантация ФНТ способствовала нормализации большинства исследованных показателей.

**Выводы.** Трансплантация ФНТ экспериментальным животным при тяжелой ЧМТ способствует нормализации нейромедиаторного и фосфолипидного состава травмированного полушария.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, трансплантация фетальной нервной ткани, катехоламины, индоламины, ГАМК, апоптоз, эксперимент.

**Укр. нейрохирург. журн. — 2014. — №1. — С.26-31.**

Поступила в редакцию 23.09.13. Принята к публикации 04.12.13.

**Адрес для переписки:** Чопик Наталия Григорьевна, Отдел нейробиохимии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, 04050, Киев, Украина, e-mail: pcr07@mail.ru.

Дефицит тканей, возникающий вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы (тЧМТ), обуславливает нарушения физиологических и метаболических процессов, значительные посттравматические изменения в организме в целом [1]. Такой дефицит, в свою очередь, может быть следствием как непосредственного разрушения нервной ткани в месте ушиба (первичный), так и нарушения метаболических процессов в ней (вторичный). По данным литературы, ведущую роль в длительных необратимых процессах после ЧМТ играют гипоксия, энергодефицит, интенсификация перекисного окисления липидов и протеолиза, выброс возбуждающих нейромедиаторов, обуславливающих нарушение нейродинамики, инициирование апоптоза и некроза [2, 3]. Эти процессы приводят к разрушению нервных клеток, их выпадению из интеграционных взаимодействий, формированию разнообразных отдаленных последствий травмы. Особенно чувствительны к влиянию ЧМТ нейроны интегрирующих дофаминергической, норадреналинергической и серотонинергической систем мозга [4–6]. Повреждение этих нейромедиаторных систем лежит в основе значительной части отдаленных последствий ЧМТ [7, 8].

Методы нейропротекции, основанные на угнетении каскадных механизмов гибели нейронов и компонентов нейроглии, могут быть наиболее перспективными для защиты нейронов [9]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что восстановление функций ЦНС после ЧМТ происходит с привлечением особых компенсаторных ресурсов нервной ткани — нейропластичности и нейрогенеза [10, 11].

Результаты многолетних исследований нейрогенераторной системы зрелого мозга млекопитающих, в том числе человека, свидетельствуют о возможности постнатального формирования и функциональной интеграции нейронов лишь в двух участках головного мозга: обонятельной луковице и гиппокампе. Роль этой системы в восстановлении популяций нейронов других участков зрелого мозга минимальна [12, 13]. Предполагают, что причиной такой ситуации является невозможность воспроизведения сложной архитектуры связей нейронов головного мозга в постнатальных условиях. С этим связана и низкая эффективность трансплантации нейрогенных (или других видов) стволовых клеток в ткань мозга при различных его заболеваниях: лишь небольшая часть трансплантированных

клеток выживают в неестественном для них тканевом окружении, единичные клетки дифференцируются по нейрональному пути, а новообразованные нейроны, как правило, не воспроизводят структуру связей, характерных для той или иной области мозга [14]. Решение этой кардинальной задачи — задачи тканевой нейроинженерии — может быть достигнуто лишь путем сочетанного с трансплантацией нейрогенных клеток использования некоторых вспомогательных факторов, которые способствовали бы выживаемости и нейрональной дифференцировке прогениторов в ткани реципиентного мозга, а в будущем — позволяли бы формировать нормальные в топологическом отношении связи между их нейрональными потомками и нейронами поврежденного мозга [15]. На данном этапе развития биотехнологий возможно решение лишь небольшого круга указанных задач. Перспективным является применение так называемых «матриксом» — синтетических ячеистых пространственных структур, искусственных аналогов тканевого межклеточного вещества, химический состав и клеточное наполнение которых можно формировать *in vitro*, то есть до момента трансплантации. Так появляется возможность трансплантации нейрогенных клеток в комплексе с генетически модифицированными клетками — продуцентами факторов роста, поддерживающими выживание трансплантата в условиях реципиентной ткани. Поскольку идеальным матриксом для нейрогенных клеток является ткань незрелого мозга, результативность таких трансплантационных вмешательств при различных нарушениях мозга сравнима с трансплантацией фетальной нервной ткани (ТФНТ), изучение эффективности которой в настоящее время актуально.

Учитывая низкие показатели выживаемости и нейрональной дифференцировки трансплантированных в ткань мозга стволовых или прогениторных клеток, важно изучение природы их положительного влияния на течение различных патологических процессов в мозге [15]. Наиболее вероятным механизмом такого влияния является повышение пластичности нейрональных сетей поврежденного мозга и, таким образом, облегчение их компенсаторной перестройки в условиях нейронального дефицита с достижением максимального функционального результата. Видимо, в основе такого эффекта трансплантации нейрогенных или мезенхимальных клеток лежит продукция ими факторов роста, повышающих пластичность синапсов, отдельных частей аксонального древа, дендритов. Это подтверждает актуальность изучения эффективности ТФНТ, поскольку ткань фетального мозга является существенным природным источником таких факторов [16], следовательно, ТФНТ следует рассматривать как обязательный вариант сравнения для оценки эффективности любого апробируемого способа влияния на пластичность нейрональных сетей мозга.

Учитывая важное значение целостности липидной организации биомембран для сохранения интегративных свойств нервной ткани, а также нейромедиаторного обеспечения ее функций, целью исследования было изучение липидного и нейромедиаторного состава коры травмированного полушария большого мозга через 1 мес после нанесения экспериментальной ЧМТ, а также влияния на эти показатели ТФНТ.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании использовали самцов беспородных половозрелых крыс массой тела 180–220 г, а также беременных самок с 18-дневными эмбрионами. Для оценки результатов эксперимента выделены контрольная группа (10 интактных животных) и две экспериментальные группы: 10 животных с тЧМТ и 10 животных с тЧМТ, у которых применяли ТФНТ.

Экспериментальную тЧМТ моделировали с использованием пружинного ударника по методике О.В. Копьева [17]. Учитывали результаты тензографического контроля ударной силы [18], которые позволяли утверждать, что воспроизведенная модель тЧМТ основана на использовании высокооднородного, квантифицированного травмирующего фактора. Удар наносили в левую теменно-височную область без фиксации головы животного, что позволяло максимально приблизить экспериментальную травму к естественным условиям возникновения ЧМТ. Наличие ушиба регистрировали при вскрытии черепа. Размеры зоны повреждения примерно 5×5 мм, наблюдали характерные кровоизлияния.

ТФНТ проводили через 2 ч после травмы, использовали гомологичные участки сенсомоторной коры 18-дневных эмбрионов крыс. Ткань выделяли и хранили в стерильных условиях не более 40 мин в среде 199. Перед трансплантацией удаляли тканевую детрит, образовавшийся в травмированном участке. В образовавшуюся полость после хирургической обработки вводили 2 мм<sup>3</sup> фетальной нервной ткани. Животных экспериментальных групп декапитировали через 30 сут после травмы и трансплантации одновременно с животными контрольной группы. Ткань коры большого мозга замораживали в жидком азоте.

Для анестезии животных применяли нембутал (4 мг / 100 г массы тела).

Содержание индол- и катехоламинов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором [19] на микроколонном хроматографе «Миллихром» (Россия). Для расчета содержания биогенных аминов в образцах определяли отношение высоты их пиков к высоте пика соответствующего стандарта известной концентрации. Содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) определяли методом конденсации с ортофталевым альдегидом [20] после предварительной хроматографической очистки на колонках с Dowex-50. Флюоресценцию измеряли при 335/455 нм.

Содержание фракций фосфолипидов определяли методом тонкослойной хроматографии на пластине фирмы «Хийа Келур» (Эстония) [21]. Для определения содержания липидных фракций пластины сканировали на денситометре «Камаг» (США).

Для определения уровня экспрессии гена Вах осуществляли экстракцию РНК фенольным методом в присутствии детергентов и ингибиторов нуклеаз [22]. кДНК синтезировали с использованием 1–2 мкг РНК и 100 нг олиго(дТ)<sub>12–18</sub> в 10 мкл раствора, содержащего 50 ммоль Трис-НСl, рН 8,3, 75 ммоль КCl, 3 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 50 ммоль дитиотрейтола, смесь дНТФ (1 ммоль каждого) и 200 ед M-Miv обратной транскриптазы (рекомбинантной). Для определения экспрессии гена Вах использовали праймеры — 5'-CACAGCTCTGAACAGATCATGA -3' и

5'-TCAGCCCATCTTCTCCAGATGGT-3' [23], продукт амплификации составил 541 п.н., 35 циклов амплификации осуществляли при температуре отжига 55°C. Визуализацию продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

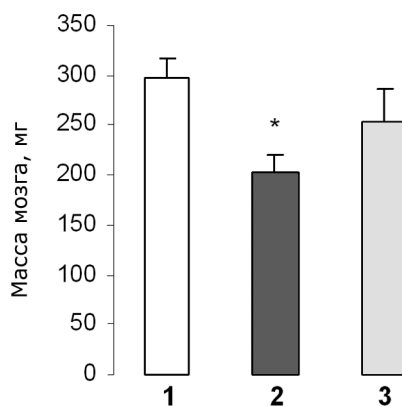
Статистическая обработка данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В патогенезе тЧМТ важное значение имеют нарушения, возникающие в месте механического размозжения ткани, поэтому наше исследование посвящено изучению основных показателей деструктивных процессов именно в травмированном (левом) полушарии большого мозга экспериментальных животных при тЧМТ, а также влиянию на эти показатели ТФНТ.

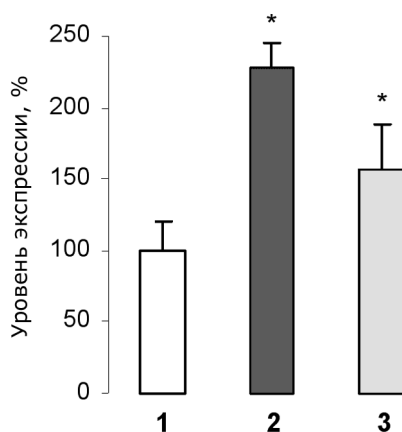
Перспективность применения ТФНТ для лечения пострадавших при тЧМТ зависит от возможности ее заместительного действия в месте повреждения тканей, а также регуляторного и трофического влияния на функционирование всего мозга. Вопрос приживления трансплантата ФНТ тщательно изучен в предыдущих исследованиях сотрудников Института. Проведенные нами наблюдения коры большого мозга травмированных животных аналогичны ранее описанным [24] и свидетельствовали о восстановлении архитектоники нервной ткани. Эти наблюдения подтверждали результаты исследования массы левого полушария животных после тЧМТ, а также ТФНТ травмированным животным. Так, у животных опытной группы через 30 сут после ЧМТ масса травмированного полушария достоверно уменьшалась по сравнению с таковой у интактных животных. После ТФНТ наблюдали соответствие этого показателя контрольным величинам (**рис. 1**).

По данным литературы, механизмы гибели клеток головного мозга после травматического повреждения различны, при этом их отсроченную гибель связывают больше с процессами апоптоза нейронов и глиальных клеток. Полученные нами результаты исследования экспрессии гена Вах, являющегося показателем активности апоптотических процессов, свидетельствовали о повышении ее уровня в коре травмированного полушария большого мозга в 2,3 раза через 30 сут после тЧМТ по сравнению с таковой у контрольных животных. У животных, которым после тЧМТ произведена ТФНТ, в ткани коры левого (травмированного) полушария отмечено замедление активности процессов апоптоза (**рис. 2**).

Учитывая липидную природу нервной ткани, характеризующуюся высоким содержанием и разнообразием липидных соединений, в значительной мере определяющих ее морфологическую гетерогенность, метаболизм и функциональную активность, одним из наиболее важных компонентов которой являются фосфолипиды — ключевые компоненты клеточных мембран, предшественники вторичных мессенджеров и биологически активных соединений, участвующие в механизмах синаптической трансмиссии, процессах адаптации и патогенезе различных заболеваний ЦНС [25, 26], мы исследовали соотношение основных фракций фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина) в ткани травмированного полушария большого мозга крыс



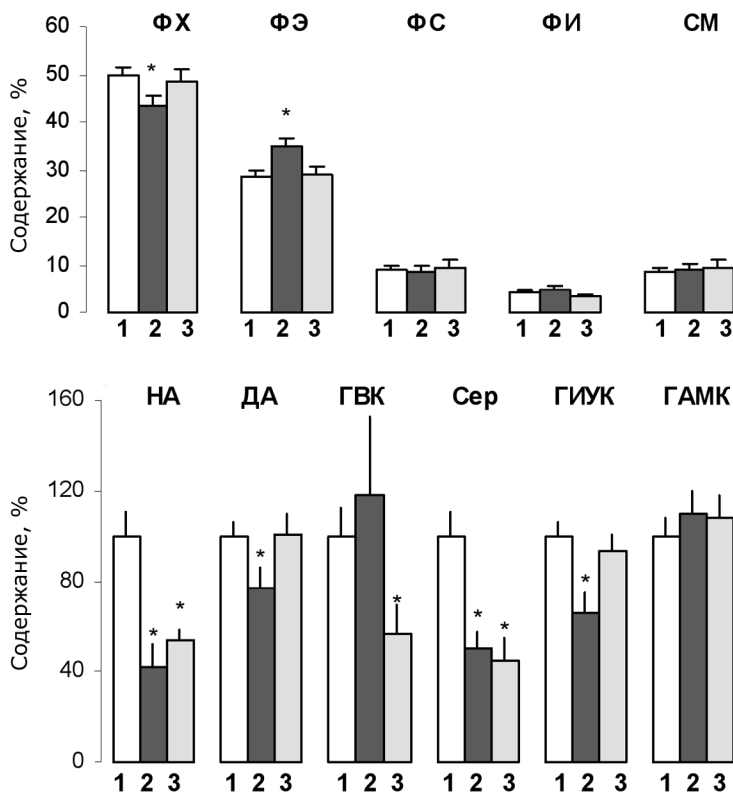
**Рис. 1.** Масса коры левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ: 1 — контроль; 2 — тЧМТ; 3 — тЧМТ и ТФНТ (\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). То же на рис 2–4.



**Рис. 2.** Уровень экспрессии гена Вах в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ.

(**рис. 3**). Через 30 сут после тЧМТ отмечали перераспределение основных фракций фосфолипидов: достоверное снижение уровня фосфатидилхолина на 13% по сравнению с таковым в контроле, повышение уровня фосфатидилэтаноламина на 22%. Содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и сфингомиелина изменялось менее значительно. Вследствие изменения спектра фосфолипидов нарушается структурно-функциональное состояние биомембран. Перераспределение отдельных фракций фосфолипидов, обеспечивающих избирательную проницаемость и транспортную функцию клеточных мембран, обусловило изменение плотности поверхностного заряда мембран и нарушение активности некоторых ферментов. ТФНТ травмированным животным способствовала сохранению соотношения липидных фракций на уровне контрольных значений.

Важными факторами межклеточной интеграции в нервной ткани являются нейромедиаторные системы, в частности, биогенные амины (катехол- и индоламины), а также ГАМК. Для изучения метаболизма нейромедиаторов после тЧМТ и ТФНТ определяли содержание дофамина, норадреналина, серотонина, 5-гидроксииндолилуксусной, гомованилиновой кислот, а также ГАМК в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс (**рис. 4**).



**Рис. 3.** Содержание фракций фосфолипидов (ФХ — фосфатидилхолин, ФЭ — фосфатидилэтанолламин, ФС — фосфатидилсерин, ФИ — фосфатидилинозитол, СМ — сфингомиелин) в нервной ткани левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ.

**Рис. 4.** Содержание нейромедиаторов (НА — норадреналин, ДА — дофамин, Сер — серотонин) и их основных метаболитов (ГВК — гомованилиновая кислота, ГИУК — 5-гидроксииндолилуксусная кислота) в нервной ткани левого (травмированного) полушария большого мозга крыс после тЧМТ и ТФНТ.

Содержание дофамина в коре левого полушария составило 867 нг/г ткани, что соответствует данным литературы; через 30 сут после травмы этот показатель снижался и составил 76,7% от уровня контроля. У животных, которым после ЧМТ проведена ТФНТ, содержание дофамина сохранялось на уровне контроля. Содержание гомованилиновой кислоты, которая является продуктом метоксилирования дофамина, в коре травмированного полушария интактных животных составило 2045 нг/г ткани. Через 30 сут после ЧМТ этот показатель несколько увеличивался, но статистически недостоверно, у животных, которым проводили ТФНТ, уровень этого продукта метаболизма дофамина был ниже такового в контроле в 1,8 раза.

Содержание норадреналина в коре левого полушария животных контрольной группы составляло 395 нг/г ткани, в посттравматическом периоде оно было значительно (в 2,3 раза) меньше контрольного, а после ТФНТ — несколько увеличивалось и составляло 54,2% от уровня у интактных животных, что, по нашему мнению, отражает замедление деструктивных процессов после ЧМТ под влиянием ТФНТ.

Уровень серотонина в ткани левого полушария животных после моделирования тЧМТ через 30 сут был ниже такового в контрольной группе в 2 раза (у интактных животных — 74 нг/г ткани). После ТФНТ нормализацию уровня этого нейромедиатора не наблюдали. Содержание 5-гидроксииндолилуксусной кислоты — продукта дезаминирования серотонина — у контрольных животных составило 204 нг/г ткани, через 30 сут ее уровень, как и уровень серотонина, был значительно (в 1,5 раза) снижен, у животных после ТФНТ — близок к контрольному.

Содержание ГАМК в ткани левого полушария у контрольных животных составило 2 мкмоль/г ткани.

После травмы и травмы с ТФНТ значимые различия содержания ГАМК по сравнению с таковым в контроле не наблюдали.

Уменьшение массы травмированного полушария, содержания основных нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина) на фоне повышения уровня экспрессии гена апоптоза Вах, а также изменения соотношения липидных фракций свидетельствовали о возникновении существенных дегенеративных процессов в травмированном полушарии большого мозга экспериментальных животных в отдаленном (через 30 сут) периоде после тЧМТ. Следствием этих процессов являются также изменения содержания нейромедиаторов в отдаленном посттравматическом периоде, которые участвуют в формировании новой, отличной от интактной, нейрохимической организации интегративных взаимодействий в головном мозге. Одной из особенностей этой новой нейрохимической организации мозга является межполушарная асимметрия, что обуславливает возникновение и увеличение выраженности сдвигов в функционировании мозга в целом.

У животных, которым после тЧМТ осуществляли ТФНТ сенсомоторной коры, в ткани коры левого полушария отмечены замедление процессов апоптоза, нормализация массы и фосфолипидного состава нервной ткани травмированного полушария, а также увеличение содержания норадреналина и дофамина в этой структуре мозга.

Приведенные результаты подтверждают ранее полученные данные относительно положительного влияния ТФНТ на течение тЧМТ [27–30], одним из механизмов которого является опосредованное некоторыми факторами роста фетальной нервной ткани антиапоптотическое воздействие на нейроны поврежденного полушария, а также изменение топологичес-

ких и функциональных свойств нейрональной сети мозга, то есть активности его медиаторных систем, путем повышения нейрональной пластичности.

**Выводы.** 1. При экспериментальной тЧМТ масса травмированного полушария большого мозга экспериментальных животных уменьшается через 30 сут после ее нанесения.

2. Уровень экспрессии проапоптотического гена Вах в коре левого (травмированного) полушария большого мозга крыс через 30 сут после тЧМТ превышает таковой в контроле в 2,3 раза.

3. После тЧМТ уменьшается содержание нейромедиаторов норадреналина, дофамина и серотонина в травмированном полушарии через 30 сут после травмы — соответственно в 2,4, 1,3 и 2 раза.

4. Трансплантация алогенной фетальной нервной ткани способствует:

а) сохранению массы травмированного полушария и содержания дофамина в нем на контрольном уровне;  
б) восстановлению фосфолипидного состава ткани коры травмированного полушария мозга;

в) нормализации (но не полной) уровня экспрессии Вах, а также содержания норадреналина и серотонина в коре левого (травмированного) полушария большого мозга экспериментальных животных через 30 сут после тЧМТ.

#### Список литературы

- Freire M.A. Pathophysiology of neurodegeneration following traumatic brain injury / M.A. Freire // *West Indian Med. J.* — 2012. — V.61, N7. — P.751-755.
- Heath D.L. Secondary mechanisms in traumatic brain injury: a nurse's perspective / D.L. Heath, R. Vink // *J. Neurosci. Nurs.* — 1999. — V.31, N2. — P.97-105.
- Трофимов А.О. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме / А.О.Трофимов, Л.Я. Кравец // *Соврем. технологии в медицине.* — 2010. — №3. — С.92-97.
- Correlation between catecholamine levels and outcome in patients with severe head trauma / F. Salehpoor, A.M. Bazzazi, R. Estakhri, M. Zaheri, B. Asghari // *Pak. J. Biol. Sci.* — 2010. — V.13, N15. — P.738-742.
- Kobori N. Altered adrenergic receptor signaling following traumatic brain injury contributes to working memory dysfunction / N. Kobori, B. Hu, P.K. Dash // *Neuroscience.* — 2011. — V.172. — P.293-302.
- Traumatic brain injury reduces striatal tyrosine hydroxylase activity and potassium-evoked dopamine release in rats / S.S. Shin, E.R. Bray, C.Q. Zhang, C.E. Dixon // *Brain Res.* — 2011. — V.1369. — P.208-215.
- Шевага В.Н. Ранние и отдаленные последствия черепно-мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции / В.Н. Шевага // *Здоров'я України.* — 2009. — №5. — С.45.
- Patt S. Neuropathological sequelae of traumatic injury in the brain. An overview / S. Patt, N. Brodhun // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1999. — V.51, N2. — P.119-123.
- Kanelos S.K. Neural transplantation: potential role in traumatic brain injury / S.K. Kanelos, J.T. Mc Deavitt // *J. Head Trauma Rehabil.* — 1998. — V.13, N6. — P.1-9.
- Hattiangady B. Neural stem cell grafting counteracts hippocampal injury-mediated impairments in mood, memory, and neurogenesis / B. Hattiangady, A.K. Shetty // *Stem Cells Transl. Med.* — 2012. — V.1, N9. — P.696-708.
- Elder G.A. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders / G.A. Elder, R. De Gasperi, M.A. Gama Sosa // *Mt. Sinai J. Med.* — 2006. — V.73, N7. — P.931-940.
- Richardson R.M. Neurogenesis after traumatic brain injury / R.M. Richardson, D. Sun, M.R. Bullock // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2007. — V.18. — P.169-181.
- Bonfanti L. Adult neurogenesis in mammals — a theme with many variations / L. Bonfanti, P. Peretto // *Eur. J. Neurosci.* — 2011. — V.34. — P.930-950.
- Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord / S. Karimi-Abdolrezaee, E. Eftekharpour, J. Wang, D. Schut, M.G. Fehlings // *J. Neurosci.* — 2010. — V.30, N5. — P.1657-1676.
- Цимбалюк В.І. Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії / В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв // *Журн. НАМН України.* — 2011. — Т.17, №1. — С.76-80.
- Нейротрофические факторы в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации / В.И. Цимбалюк, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик, Е.С. Галанта, О.И. Цюбко, Н.П. Олексенко, Т.Н. Вашуленко // *Материалы III съезда нейрохирургов Украины (Алушта, 23-25 ноябр. 2003 г.).* — К., 2003. — С.199.
- Копьев О.В. Ультраструктурный и ультрацитохимический анализ экспериментального сотрясения мозга: автореф. дис... д-ра мед. наук / О.В. Копьев. — К., 1988. — 46 с.
- Патоморфологічні характеристики моделі дозованого травматичного ушкодження півкулі мозочку в експерименті / В.І. Цимбалюк, В.М. Семенова, Ю.Ю. Сенчик, В.В. Медведєв // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2010. — №1. — С.24-31.
- Бонецкий А.А. Определение катехоламинов плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколонном хроматографе «Миллихром» / А.А. Бонецкий, В.И. Федоров // *Лаб. дело.* — 1989. — №4. — С.21-25.
- Lingren S. Fluorimetric method for determination of GABA in tissue following cation exchange chromatography and condensation with o-phthalaldehyde / S. Lingren, M.E. Andrem, M.A. Grabovska-Andren // *J. Neur. Transmis.* — 1989. — V.55. — P.243-252.
- Kates M. Techniques of lipidology / M. Kates. — Amsterdam, New-York: Oxford, 1986. — 464 p.
- Клеменс М. Выделение эукариотической матричной РНК (мРНК) / М. Клеменс // *Транскрипция и трансляция. Методы: пер.с англ.; под ред. Б. Хеймса, С. Хиггинса.* — М.: Мир, 1987. — С.254-275.
- Benyi L. Bax degradation by the ubiquitin/proteasome-dependent pathway: Involvement in tumor survival and progression / L. Benyi, Q. Ping Dou // *PNAS USA.* — 2000. — V.97, N8. — P.3850-3855.
- Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы / И.Г. Васильева, А.Н. Васильев, М.Р. Костюк [и др.]; под ред. Е.Г. Педаченко. — К.: ТОВ «Задруга», 1996. — 282 с.
- Farooqui A.A. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders / A.A. Farooqui, L.A. Horrocks, T. Farooqui // *Chem. Phys. Lipids.* — 2000. — V.106, N1. — P.1-29.
- Реброва Т.Ю. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза / Т.Ю. Реброва, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев // *Сиб. мед. журн.* — 2011. — Т.26, №1. — С.131-134.
- Влияние трансплантации эмбрионального неокортекса на выживаемость крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы / А.П. Ромоданов, О.В. Копьев, В.И. Цимбалюк [и др.] // *Материалы III междунар. симпозиума «Функциональная нейрохирургия» (Тбилиси, 28-30 мая 1990 г.).* — Тбилиси, 1990. — С.247.
- Цимбалюк В.И. Влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани на динамику отека головного мозга при экспериментальной черепно-мозговой травме / В.И. Цимбалюк, И.Н. Щерба, О.В. Гордиенко // *Нейрофизиология.* — 1998. — Т.30, №3. — С.206-211.
- Влияние нейротрансплантации на содержание катехоламинов в структурах головного мозга крыс после черепно-мозговой травмы / В.И. Цимбалюк, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик [и др.] // *Нейрофизиология.* — 1998. — Т.30, №1. — С.36-40.
- Нейромедіатори головного мозку шурів у післятравматичному періоді та вплив на них трансплантації нервової тканини сенсомоторної кори 18-денних ембріонів / В.І. Цимбалюк, І.Г. Васильєва, Н.Г. Чопик [та ін.] // *Трансплантологія.* — 2001. — Т.2, №1. — С.48-53.

**Бараненко Б.О.<sup>1</sup>, Цимбалюк В.І.<sup>2</sup>, Васильєва І.Г.<sup>3</sup>, Чопик Н.Г.<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Нейрохірургічне відділення № 2, Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання, Донецьк, Україна<sup>2</sup> Відділення відновної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>3</sup> Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна**Особливості метаболізму в травмованій півкулі великого мозку після експериментальної черепно-мозкової травми та трансплантації фетальної нервової тканини**

**Мета** дослідження — вивчення фосфоліпідного та нейромедіаторного складу кори лівої (травмованої) півкулі великого мозку щурів через 1 міс після черепно-мозкової травми (ЧМТ), а також впливу на ці показники трансплантації фетальної нервової тканини (ФНТ).

**Методи.** Тяжку ЧМТ моделювали у самців безпородних статевозрілих щурів. Трансплантацію ФНТ 18-денних ембріонів здійснювали через 2 год після травми. Вміст індол- та катехоламінів визначали методом високоефективної рідинної хроматографії; ГАМК — методом конденсації з ортофталевим альдегідом; фракцій фосфоліпідів — методом тонкошарової хроматографії; рівня експресії гену Bax — ланцюгової реакції з полімеразою з зворотною транскрипцією.

**Результати.** Встановлено, що за тяжкої ЧМТ зменшуються маса травмованої півкулі та вміст нейромедіаторів дофаміну, норадреналіну, серотоніну, відзначають перерозподіл фракцій фосфоліпідів, а також підвищення рівня проапоптотичного гену Bax у травмованій півкулі, що свідчить про деструктивні процеси у віддаленому періоді після травми. Трансплантація ФНТ сприяла нормалізації більшості досліджених показників.

**Висновки.** Трансплантація ФНТ експериментальним тваринам за тяжкої ЧМТ сприяє нормалізації нейромедіаторного та фосфоліпідного складу травмованої півкулі.

**Ключові слова:** тяжка черепно-мозкова травма, трансплантація фетальної нервової тканини, катехоламіни, індоламіни, ГАМК, апоптоз, експеримент.

Укр. нейрохірург. журн. — 2014. — №1. — С.26-31.

Надійшла до редакції 23.09.13. Прийнята до публікації 04.12.13.

**Адреса для листування:** Чопик Наталія Григорівна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: pcr07@mail.ru.

**Baranenko B.A.<sup>1</sup>, Tsybalyuk V.I.<sup>2</sup>, Vasilyeva I.G.<sup>3</sup>, Chopick N.G.<sup>3</sup>**<sup>1</sup> 2<sup>nd</sup> Neurosurgery Department, Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, Ukraine<sup>2</sup> Restorative Neurosurgery Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine<sup>3</sup> Neurobiochemistry Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine**Metabolism features in the injured hemisphere after experimental traumatic brain injury and transplantation of fetal neural tissue**

**Objective** — to determine the phospholipid and neurotransmitter composition of the left (injured) hemisphere cortex in rats in a month after traumatic brain injury (TBI), and impact of fetal neural tissue (FNT) transplantation on these indexes.

**Methods.** Severe TBI was modeled in inbred male adult rats. Transplantation of 18-day-old embryos FNT was performed 2 hours after TBI. Indole- and catecholamines were detected by high performance liquid chromatography; GABA — by condensation with ortho-phthalaldehyde; phospholipid fractions — by thin layer chromatography; Bax gene expression — by polymerase chain reaction with reverse transcription.

**Results.** It was found that severe TBI reduced mass of the injured hemisphere and content of dopamine neurotransmitters, norepinephrine, serotonin, redistribution of phospholipids fractions was noted, as well as increase of level of pro-apoptotic Bax gene in the injured hemisphere, indicating destructive processes in the remote period after TBI. FNT transplantation promoted normalization of most parameters investigated.

**Conclusions.** FNT transplantation in experimental animals with severe TBI contributes to the normalization of neurotransmitter and phospholipid composition of the injured hemisphere.

**Key words:** severe traumatic brain injury, transplantation of fetal neural tissue, catecholamines, indolamines, GABA, apoptosis, experiment.

Ukr Neyrokhir Zh. 2014; 1: 26-31.

Received, September 23, 2013. Accepted, December 4, 2013.

**Address for correspondence:** Natalia Chopick, Neurobiochemistry Department, Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: pcr07@mail.ru.