

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ СПИННОГО МОЗГА У КРЫС ПОСЛЕ ТРАВМЫ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ДОСТАВКЕ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА С СОПОЛИМЕРОМ

Балтин М.Э.^{1,2}

¹ Поволжский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма

² Казанский (Приволжский) федеральный университет
Казань, Россия

Аннотация. Наблюдается интерес к использованию полимерных систем в качестве систем доставки лекарственных средств в спинной мозг при травме. Целью настоящего исследования было оценить электромиографические ответы мышц крысы в остром периоде после травмы спинного мозга при локальном введении метилпреднизолона с три-блок-сополимером. Регистрировали моторные ответы мышц голени крысы при эпидуральной стимуляции спинного мозга. Проводили оригинальный математический анализ кривых рекрутирования двигательных единиц исследуемых мышц. Интенсивность стимуляции, для вызова пороговых ответов, а также для достижения плато кривой рекрутирования, были выше в камбаловидной мышце. Анализ пороговой интенсивности, максимального наклона кривых рекрутирования, а также интенсивности и величины точки плато показал, что использование локальной доставки метилпреднизолона с сополимером облегчало рекрутирование двигательных единиц мышц голени у крыс. Максимальный наклон кривых рекрутирования варьировал в зависимости от мышц.

Введение. Одной из задач реабилитации после травмы спинного мозга (ТСМ) является восстановление двигательных функций независимо от тяжести, времени после травмы и возраста пострадавшего на момент травмы [1]. В настоящее время единственным официальным препаратом, с нейропротекторным действием, которое рекомендовано для применения в клинике после, является метилпреднизолон (МП). Однако в последние годы были проведены исследования, которые поставили под сомнение эффективность и рациональность использования МП в клинике. За счет нецелевого распределения и нестабильной структуры молекулы МП его действие приводит к угнетению гипофиза, потере калия, артериальной гипертензии, диабетогенному эффекту. Тем не менее, МП может быть доставлен с использованием биоматериалов, что приводит к существенному улучшению эффективности его применения и снижению потенциальных побочных эффектов [2].

Целью настоящего исследования было оценить электромиографические ответы мышц крысы в остром периоде после травмы спинного мозга при локальном введении метилпреднизолона с три-блок-сополимером.

Материалы и методы исследования. В ходе экспериментов были обследованы не линейные лабораторные крысы обоего пола, массой 160–240 граммов. Все эксперименты были выполнены с соблюдением биоэтических

норм и одобрены Локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» протокол №30 от 28.06.2021г.

Все процедуры выполнялись под комбинированной внутримышечной анальгезией с использованием золетила («Zoletil 50» «Virbac», Франция), 1 мг/кг и ксилавета инъекционного (XylaVET, «Pharmamagist Ltd», Венгрия) 0,05 мл/кг – 0,10 мл/кг. Эвтаназия животных осуществлялась путем декапитации на гильотине. Хирургические процедуры, приготовление и введение препаратов описано в ранее представленном исследовании [3].

Регистрацию вызванных ответов мышц голени проводили через каждый час на протяжении 6 часов после ТСМ. Стимуляцию, отведение, усиление и регистрацию ответов проводили с использованием стимулятора и усилителя «А-М systems» (США). Эпидуральную стимуляцию на уровне L1 проводили одиночными стимулами длительностью 0,5 мс, при интенсивности стимуляции в диапазоне от 0,5 до 10 В. Проводили анализ кривых рекрутирования двигательных единиц для каждой мышцы.

Математический обсчет кривых рекрутирования. Для оценки угла наклона кривой рекрутирования использовалось две точки: А начальная и В – точка, предшествующая плато (рисунок 1):

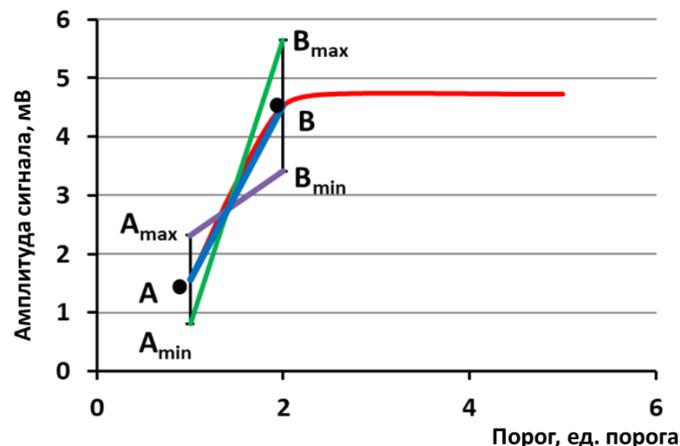


Рисунок1 – Схематично представлена кривая (красная линия), линейный участок – синяя линия и отмечены точки А и В. Так же указаны точки (A_{min}; B_{max}) и (A_{max}; B_{min}) и соответствующие им линейные участки – зеленая и фиолетовая линии соответственно

Величина угла наклона кривой определялась по соотношению (1):

$$\alpha = \arctg \frac{B_y - A_y}{B_x - A_x} \quad (1)$$

Для оценки размаха углов отдельно были рассчитаны углы для пар точек (A_{min}; B_{max}) и (A_{max}; B_{min}), где индекс max и min обозначает нижнее и верхнее отклонения от среднего соответственно. Оценивали четыре параметра:

пороговая интенсивность, максимальный угол наклона, интенсивность точки плато и величина точки плато.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ кривых рекрутирования двигательных единиц (ДЕ) мышц на эпидуральную стимуляцию в различных группах показал, что интенсивность нарастания кривой, достижение плато и амплитуда ответов отличалась в разных группах и мышцах (рисунок 2). Так, в группе с аппликацией метилпреднизолона (МП) и в группе с травмой спинного мозга (ТСМ) увеличение интенсивности стимуляции характеризовались быстрым увеличением амплитуды вызванных ответов камбаловидной мышцы в первый час после нанесения ТСМ (рисунок 2 А). Через 6 часов эта тенденция сохранялась. Однако в группе с нанесением метилпреднизолона в комплексе с сополимером (МП+L6M) и группе с аппликацией полимера (L6M) амплитуда ответов была ниже, чем в контроле, через 6 часов отмечали повышение амплитуды в группе МП+L6M, в среднем на 2 мВ.

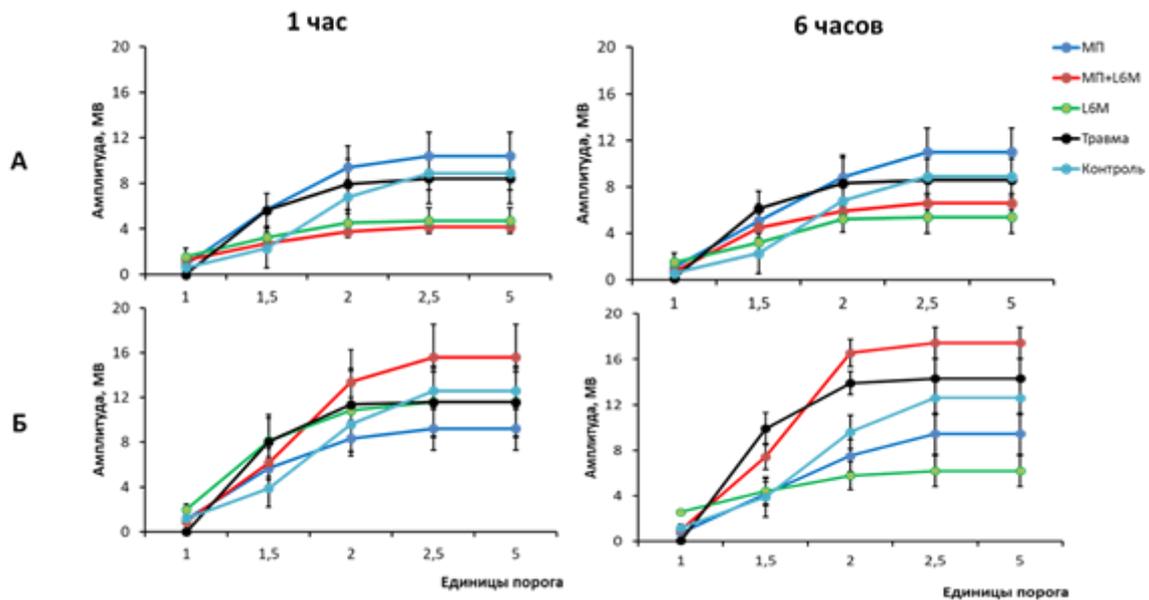


Рисунок 2 – Кривые рекрутирования двигательных единиц (А) камбаловидной мышцы и (Б) икроножной мышцы при эпидуральной стимуляции спинного мозга через 1 час и 6 часов в различных группах животных. Группа – контроль без оперативных вмешательств, травма – группа животных с травмой спинного мозга, МП – экспериментальная группа, получавшая лечение метилпреднизолоном в остром периоде, L6M – группа с аппликацией сополимера, МП+ L6M – группа с аппликацией комбинации метилпреднизолона и полимера

В икроножной мышце наблюдалась обратная ситуация. Увеличение интенсивности стимуляции характеризовалась быстрым увеличением амплитуды ответов в группе МП+ L6M (рисунок 2Б).

Анализ интенсивности для достижения точек плато показал отличие только для группы ТСМ ($p < 0,05$) для обеих исследуемых мышц (рисунок 3).

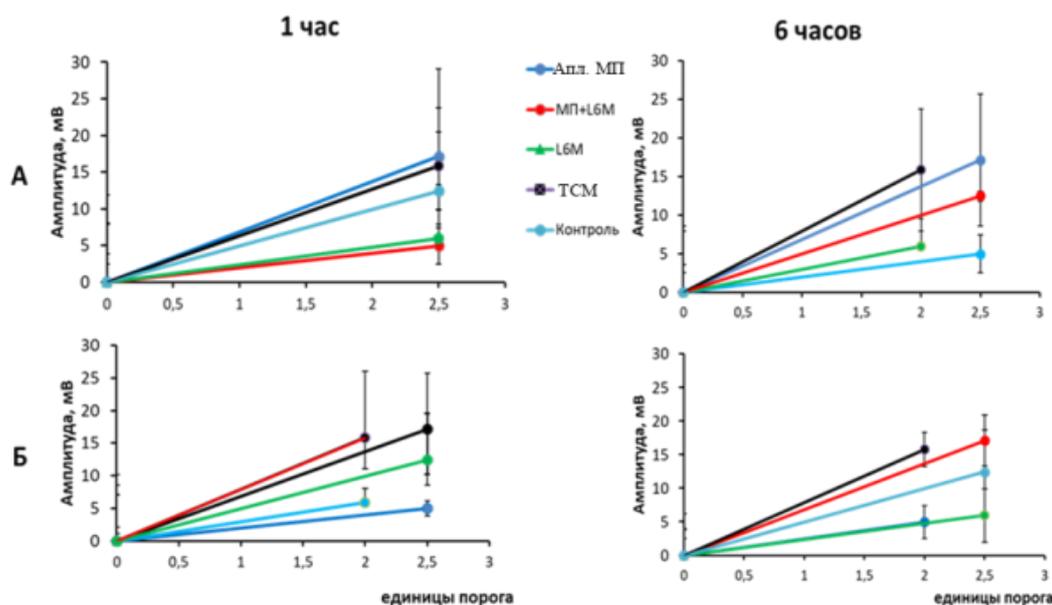


Рисунок 3 – Достижение точек плато и угла наклона кривой рекрутирования двигательных единиц вызванного ответа камбаловидной (А) и икроножной (Б) мышц при эпидуральной стимуляции спинного мозга. Обозначения как на рисунке 2

Из рисунка 3 видно, что интенсивность стимуляции, необходимая для достижения точки плато, через 6 часов были ниже в группе L6M для камбаловидной мышцы и МП для икроножной мышцы.

Минимальный наклон отмечен через 1 час для кривой МП+L6M и L6M для камбаловидной мышцы ($63,5 \pm 5,9^\circ$, $p < 0,05$), через 6 часов для группы L6M как для камбаловидной, так и для икроножной мышц ($p < 0,05$), так и для группы МП для угла наклона кривой рекрутирования икроножной мышцы. Наклон кривой рекрутирования был достоверно больше для икроножной мышцы в группах ТСМ и МП+L6M ($85,7 \pm 4,1^\circ$ и $85,4 \pm 3,7^\circ$ соответственно) по сравнению с группой МП и L6M ($66,4 \pm 8,9^\circ$ и $63,8 \pm 7,7^\circ$; $p < 0,05$).

Таким образом, анализ кривых рекрутирования ДЕ исследуемых мышц показал снижение возбудимости нейронов двигательных центров камбаловидной мышцы и повышение в центрах икроножной мышцы в остром периоде ТСМ. Согласно имеющимся данным, снижение возбудимости альфа-МН при спинальном шоке обусловлена острой потерей супраспинальных возбуждающих входов, приводящей к гиперполяризации альфа-МН [4]. Предположительно увеличение угла наклона кривой рекрутирования указывает на частоту афферентного рекрутирования Ia [5]. Разница в максимальном наклоне кривой рекрутирования также может зависеть от тонического уровня пресинаптического торможения Ia-афферентов [6]. Известно, что характеристики спинальных рефлексов зависят от нисходящих и сегментарных состояний, уровня мышечной активности и от выполняемой задачи [7]. Возможно, аппликация комплекса МП+L6M привела к изменениям интернейронного аппарата сегментов спинного мозга. Пространственно-

временное представление спинальной моторной активации может иметь важное клиническое, а также электрофизиологическое значение, особенно когда есть необходимость воздействовать на определенные двигательные нейронные сети.

Выводы. Локальная аппликация метилпреднизолона в комплексе с блоксополимером оказывает облегчающее действие на двигательные центры спинного мозга икроножной мышцы и тормозное – камбаловидной мышцы в первые 6 часов после контузионной травмы. Интенсивность стимуляции, для вызова пороговых ответов, а также для достижения плато кривой рекрутирования, были выше в камбаловидной мышце. Анализ пороговой интенсивности, максимального наклона кривых рекрутирования, а также интенсивности и величины точки плато показал, что использование локальной доставки метилпреднизолона с сополимером облегчало рекрутирование двигательных единиц мышц голени у крыс. Максимальный наклон кривых рекрутирования варьировал в зависимости от мышц.

Список литературы:

1. Ditunno, J.F. Wrist extensor recovery in traumatic quadriplegia/J.F. Ditunno, M.L. Sipski, E.A. Posuniak [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2008. – V. 68. – P. 287–290.
2. Lin, Y. NEP1-40-modified human serum albumin nanoparticles enhance the therapeutic effect of methylprednisolone against spinal cord injury/ Y. Lin, C. Li, J. Li [et al.] // J. Nanobiotechnology. – 2019ю – V. 17, № 12. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0449-3>.
3. Baltin M.E Comparison of systemic and localized carrier-mediated delivery of methylprednisolone succinate for treatment of acute spinal cord injury/ M.E Baltin, D.E. Sabirova, E.I. Kiseleva, [et al.] // Experimental Brain Research. – 2021. – V.239. – P.627–638.
4. McBride R., Developing a predictive model for spinal shock in dogs with spinal cord injury/ R. McBride, E. Parker, B. Garabed [et al.]// J. Vet. Intern. Med. – 2022. – V.36, №2. – P. 663-671.
5. Sekiguchi, H. Recruitment gain of antagonistic motoneurons is higher during lengthening contraction than during shortening contraction in man/H. Sekiguchi, K. Nakazawa, M. Akai//Neurosci. Lett. – 2003. – V. 342. – P. 69–72.
6. Pierrot-Deseilligny, E. The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders/ E. Pierrot-Deseilligny, D. Burke. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005. – 642p.
7. Gerasimenko, Y. Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans/ Y. Gerasimenko, R. Gorodnichev, A. Puhov, T. Moshonkina, A. Savochin, V. Selionov, R.R. Roy, D.C. Lu, V.R. Edgerton//J. Neurophysiol. – 2015. – V.113. – P. 834-842.