

Savitskiy I. V., Myronov A. A., Miastkovskaja I. V. Эндотелиальные дисфункции при посттравматической эпилепсии = Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):245-252. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55357> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3573>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).

755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2016. Revised 25.05.2016. Accepted: 10.06.2016.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN POST-TRAUMATIC EPILEPSY

И. В. Савицкий, А. А. Миронов, И. В. Мясковская
I. V. Savitskiy, A. A. Myronov, I. V. Miastkovskaja

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Abstract

The aim of this study was to design a method for determining endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy experiment using Vilenbrant factor activity, INR, 2,3 dyfosfohliteratu red blood cells, interleukin 1 β enabling a high degree of accuracy to detect the presence of endothelial dysfunction and the degree of hypoxia in each case and can be used for early diagnosis of hypoxia in patients with PTE, which will prevent additional ischemic brain injury patients and negative effects of hypoxia. The problem is solved by the proposed activity in animals reveal Vilenbrant factor, INR, 2,3 dyfosfohliteratu red blood cells, interleukin 1 β modeled after TBI and after the introduction konvulsantu (pikrotoksynu) and at values above indicators above the threshold established between endothelial dysfunction and epileptic focus formation. Today there is no experimental model that provides research of the problem of endothelial dysfunction in TBI and its relationship with the formation of epileptic focus. The data that will be receiving through the study of this problem will assist with TBI treatment. Also, using these data will be found new approaches to disease prevention in PTE patients.

Key words: endothelial dysfunction, post-traumatic epilepsy, experiment, traumatic brain injury, brain.

ПТЭ — это хроническое заболевание, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушения двигательных, чувствительных, вегетативных и психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов [1].

В связи с частой распространенностью черепно-мозговых травм (ЧМТ) необходимость исследования различных патофизиологических аспектов влияющих на ее исходы трудно переоценить. Так одним из результатов ЧМТ является формирования у пациента посттравматической эпилепсии (ПТЭ).

Условия, в которых находится сегодня Украина, и данные эпидемиологии ПТЭ в мире говорят о тенденции к увеличению численности как ЧМТ так и ПТЭ. По данным современных исследований известно, что на долю ПТЭ приходится 20% всех симптоматических форм эпилепсии. Наиболее распространена она среди пациентов 15—24 лет. Вероятность развития ПТЭ колеблется от 1,9 до 37% и зависит от тяжести и характера ЧМТ [2, 3].

Другие исследования указывают, что частота развития ПТЭ в течение 30 лет при легкой травме (утрата сознания до 30 мин) составляет 2,1%, при среднетяжелой (утрата сознания от 30 мин до 24 ч, либо повреждение черепа) — 4,2%, при тяжелой (утрата сознания, либо посттравматическая амнезия >24 ч, либо внутричерепная гематома, либо верифицированный ушиб мозга) — 16,7% [4].

В условиях ведения боевых действий, росте преступности и высокой террористической угрозе частота встречаемости ЧМТ увеличивается. Тяжелая ЧМТ повышает риск развития эпилепсии в 29 раз по сравнению с общепопуляционным, тогда как легкая — в 1,5 раза [5]. ПТЭ в 40% случаев дебютирует в первые 6 месяцев после травмы, в 50% — в первый год и в 80% — в первые 2 года [6]. Однако период повышенного риска развития ПТЭ является значительно более длительным и зависит от тяжести ЧМТ: после легкой травмы он составляет от 5 до 10 лет, после среднетяжелой — около 10 лет, а после тяжелой — до 20 лет [4].

Наши предыдущие исследования показывают особенности эпидемиологии ПТЭ и связь эпилептических приступов в остром периоде ЧМТ с тяжестью ЧМТ в Одесском регионе. Так все женщины (100%), которые отмечали приступы в остром периоде ЧМТ, имели тяжелую ЧМТ и были в возрасте от 47 до 73 лет. Среди мужчин 10 (90,9%) имели тяжелую ЧМТ, 1 (9,1%) — ЧМТ средней степени тяжести, мужчины находились в возрастной группе от 32 до 62 лет. В остром периоде ЧМТ эпилептические приступы у больных с посттравматической эпилепсией возникали чаще (92,9%) при тяжелой ЧМТ, чем при легкой и средней степени тяжести (7,1%). [7,8]

Понимание механизмов патофизиологических изменений при ПТЭ даст четкое представление о том, как следует лечить данных больных и позволит корректировать лечение.

В современной практике необходимо оценивать данную патологию не только с точки зрения неврологических признаков, а также следует углубиться в механизмы, возникающие при травме и процессы, возникающие в эпилептическом очаге.

На наш взгляд следует уделить особое внимание роли сосудистых факторов в формировании этих процессов. Ранее не было исследовано взаимосвязь ПТЭ и эндотелиальной дисфункции. Нам представляется целесообразным проведение данного исследования, т.к. ЧМТ, как и другие виды травматизма, зачастую сопровождается кровотечениями, при которых нарушается гомеостаз сосудистой системы. Эндотелиальная дисфункция - дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают целостную работу системы кровообращения [9]

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид

[10]

Выявление эндотелиальной дисфункции на ранних этапах после ЧМТ позволит не только повлиять на трофику, стабилизировав и улучшив кровоснабжение тканей мозга, но и предотвратить риск возникновения у пациентов ПТЭ и заболелеваний ССС. Мультифакториальный (мультивекторный) подход обеспечит более полное изучение проблемы, что поможет сделать лечение пациентов комплексным и более эффективным.

Для решения данной проблемы следует провести исследования в виде острого либо хронического эксперимента. Однако следует оценить экспериментальные модели которые могут быть применены для данного исследования.

Одесский национальный медицинский университет решает проблемы экспериментальных моделей эпилепсии еще с 80-х годов прошлого столетия. Так проф. Шандра А. А. и проф. Годлевский Л. С. предложили экспериментальную модель по способу моделирования посттравматической эпилепсии у крыс. Данный способ заключается в использовании лизированной гомокрови, которую вводили крысам билатерально в мозговую ткань в дозе 10-15 мкл. Затем раз в день проводились внутривентрикулярные инъекции пикротоксина в дозе 0,9-1,1 мг/кг.

На фоне регулярного введения конвульсанта, крысам на 17-26 день инъекций у крыс возникали генерализованные клонико-тонические припадки. В дальнейшем такие припадки возникают после каждого введения а также после окончания введения пикротоксина через 6,5 мес после последней инъекции эпилептогена. Таким образом, у крыс воспроизводилась модель посттравматической эпилепсии имеющей хронический прогрессирующий характер эпилептиформных проявлений.[11]

На современном этапе исследований посттравматической эпилепсии ОНМедУ также проводит исследования выдвигающие понимание эпилептических процессов на новый уровень. Так был разработан патент по новому способу моделирования посттравматической эпилепсии. Суть патента заключается в использовании механического воздействия на экспериментальное животное в комбинации с введением каиновой кислоты.

Так, для симуляции черепно-мозговой травмы использовалось падение на неповрежденный череп на теменно-затылочную область груза массой 45-65 г, свободно скользящего по полой металлической цилиндрической трубке с высоты 65 см. Затем через 60 мин после черепно-мозговой травмы крысам, фиксированным в стереотаксическом аппарате, под эфирным наркозом производят введение в боковые желудочки мозга каиновую кислоту в дозе 0,005-0,01 мкг в объеме 2 мкл фосфатного буферного раствора (рН 7,4) со скоростью 2 мкл/мин. Результатами данных манипуляций явилось развитие у всех животных (100%) генерализованных судорожных припадков. [12]

На сегодняшний день встала необходимость создания и усовершенствования экспериментальной модели, которая учитывала бы не только корректность воспроизведения у экспериментальных животных посттравматической эпилепсии, но и

давала бы данные для исследования эндотелиальной дисфункции. Так как результатом любой ЧМТ является гемостаз, который может привести к формированию эндотелиальной дисфункции. В свою очередь эндотелиальная дисфункция может оказывать свое влияние на формирование эпилептического очага.

Планируется ПТЭ у крыс воспроизводить одноразовым ежедневным введением пикротоксина в дозах 0,9-1,1 мг/кг. Механическая ЧМТ воспроизводится через падение груза массой 45-65г. на теменную часть черепа при фиксации за четыре конечности на столике для фиксации мелких лабораторных животных.

Для определения наличия или отсутствия эндотелиальной дисфункции планируется забор крови из хвостовой вены на 1 день эксперимента, после возникновения первого генерализованного клонико-тонического припадка и через 28 суток после первого припадка.

Биохимические маркеры выбора:

1. Фактор Виллебранда – общепризнанный маркер эндотелиальной дисфункции [13]. Определение фотоэлектроколориметрическим методом по ристоцитиновому времени. [14].

2. МНО – индекс свертываемости крови, который основывается на расчете соотношения плазмогенных факторов свертывания [14].

3. 2,3-дифосфолипид эритроцитов – показатель гипоксии [15]. Содержание 2, 3 ДФГ будет определено спектрофотометрическим методом [16].

4. Интерлейкин 1 β – медиатор острого и хронического воспаления. Определение иммуноферментным методом. Основываясь на данных о его уровне в сравнении с группой контроля мы сможем судить о включении воспаления, как отягощающего фактора при ПТЭ или же о его отсутствии.

Данные о гипоксии в экспериментальной модели могут послужить для ранней диагностики гипоксии у пациентов с ПТЭ, что позволит предотвратить дополнительные ишемические повреждения мозга пациентов и негативное влияние гипоксии на организм в целом. Гипоксия, как известно, является общим ключевым фактором в генезе различных заболеваний [17,18].

Выводы:

Исследование эндотелиальной дисфункции при ПТЭ является новым направлением в изучении данной патологии. Будет проводиться с помощью ряда маркеров выбора, эффективность и информативность которых ранее доказана [19]. Данное направление позволит взглянуть на проблему не только узконаправленно с

точки зрения неврологии, а и оценить состояние сосудистой системы, что в дальнейшем позволит сделать лечение ПТЭ более багатоплановым, и повысит уровень жизни пациентов, профилируя ряд осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Список использованной литературы:

1. Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;(78):835—40.
2. Зайцев О.С., Потапов А.А, Шагинян Г. И др. Эпилептический синдром у больных с огнестрельными ранениями. *Вопр нейрохир* 2000;(2):21—5.
3. Englander J., Bushnik T., Duong T.T. et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;(84):365—73.
4. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P. et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;(38):20—4.
5. Herman S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002;59(Suppl. 5).
6. Beghi. E. Overview of Studies to Prevent Posttraumatic Epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 10).
7. Миронов А.А., Дроздова А.В, Златева Г.И. Влияние эпилептичных приступов в остром периоде черепно-мозговой травмы на развитие посттравматической эпилепсии. Научно-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» 2015; с. 167.
8. Myronov A., Drozdova A., Zlateva G. The Influence of Seizures in Acute Phase of Traumatic Brain Injury in the Genesis of Posttraumatic Epilepsy. *International Congress for Medical Students and Young Doctors «Congresis 2015»*. p.134.
9. А. В. Бабушкина . L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // *Український медичний часопис*- 2009. - № 6. - С. 43-48
10. Лишнева В. Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? // *Здоров'я України*-2010.-№7- С. 2
11. Заявка на патент № 4325191, от 10.11.1987 Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М. «Способ моделирования посттравматической эпилепсии»

12. Патент №19180 от 25.12.1997, Годлевський Л. С., Волохова Г. О., Серветський К. Л., Шандра О. А., Мазараті А. М. «Спосіб моделювання посттравматичної епілепсії»
13. Харламова У.В., Ильичева О. Е. Диагностическое значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия у больных на программном гемодиализе// Клиническая лабораторная диагностика.- 2012.- № 7.-С.39-41.
14. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.. М. Изд. «Ньюдиамед». 2001. 296 с.
15. Шугалей И.В., Целинский И.В., Долматов В.Ю. Влияние нитробензойных кислот на содержание метгемоглобина в крови и активность антиокислительных ферментов эритроцитов// Укр. биохим. журнал. 1992. Т. 64.-№4.-С. 98-101.
16. Мранова И.С. Определение 2,3 ДФГ и АТФ в эритроцитах// Лабораторное дело. 1975. - N 7. – С. 652 - 654
17. Пікуль К.В. Стан здоров'я школярів, які мешкають в умовах нітратного навантаження організму // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2004.-№2.-С. 39-43.
18. Славина Н.Г. Влияние фенольных пигментов винограда на течение нитритной интоксикации: (эксперим. исслед.): дис. ... канд. биол. наук: 14.03.08 / Н.Г. Славина ; Укр. НИИ медицины транспорта МЗ Украины. - О. : [б. и.], 1996. - 218 с. - Библиогр.: с. 198-218.
19. Мясковская И. В., Тимофеева Д. Р., Якушкин Е. Ю. Исследование влияния нитратного повреждения на эндотелий сосудов Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» 2016; с. 35.

Referces:

1. Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. Arch Phys Med Rehabil 1997;(78):835—40.
2. Zajzev O.S., Potapov A. A, Shaginian G. I etc. Epietcheskij sindrom u boljnyh s ognestrelnymi ranenijami. Voprosy nijrochirurgii 2000;(2):21—5.
3. Englander J., Bushnik T., Duong T.T. et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. Arch Phys Med Rehabil 2003;(84):365—73.
4. Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P. et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med 1998;(38):20—4.
5. Herman S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. Neurology 2002;59(Suppl. 5).
6. Beghi. E. Overview of Studies to Prevent Posttraumatic Epilepsy. Epilepsia 2003;44(Suppl. 10).

7. Myronov A., Drozdova A., Zlateva G. The Influence of Seizures in Acute Phase of Traumatic Brain Injury in the Genesis of Posttraumatic Epilepsy. International Scientific Conference of Students and Young Scientists "Modern theoretical and practical aspects of clinic medicine" 2015; p. 167.
8. Myronov A., Drozdova A., Zlateva G. The Influence of Seizures in Acute Phase of Traumatic Brain Injury in the Genesis of Posttraumatic Epilepsy. International Congress for Medical Students and Young Doctors «Congress 2015». p.134.
9. A. V. Bbushkina. L-arginin s točki zrenia dokaztel'noj medicyny// Ukrajin'skij medychnyj chasopys- 2009. - № 6. - p. 43-48
10. Lishnevskya V. Ju. Endotelilnyaja disfunkkcija: chno neobchodimo znat prakticheskomu vrachu? // Zdorovj Ukrainy-2010.-№7- p. 2
11. Zayvka na patent № 4325191, ot 10.11.1987 Shandra A. A., Godlevski L. S., Mazarati A. M. «Sposob modleirovania posttravmaticheskoy epilepsii»
12. Patent №19180 ot 25.12.1997, Godlevski L. S., Volochova G. O., Servetskij K. L., Shandra A. A., Mazarati A. M. «Sposib modeljuvannja posttravmatchnoji epilepsii»
13. Charlamova U. V., Iljicheva O. E. Diagnosticheskoe znachenie laboratornykh markerov povrejdenia endotelija u bolnykh na programnom gemodialize// Klinicheskaja laboratornaia diagnostik.- 2012.- № 7.-p.39-41.
14. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaja terapia narshenij gemostaza. M. Izd. «Njudiametr». 2001. 296 p.
15. Shugaev I.V., Celinskij I.V., Dolmatov V.Ju. Vlijanie nutriabenzojnoj kislot na sodержanie metgemoglobina v krovi i aktivnst antiokislitenykh fermntov eritrocytov// Ukr. biochim. jurnal. 1992. v. 64.-№4.-p. 98-101.
16. Mranov I.S. Opredilenije 2,3 DFG i ATF v eritrocytov// Lavboratoe delo. 1975. - N 7. – p. 652 - 654
17. Pikulj K.V. Stan zdorovja shkolariv, jaki meshkajut v umovach nitratnogo navantajennia organizmu // Pediatria, akusherstvo ta genikologia.-2004.-№2.-p. 39-43.
18. Slavina N.G. Vlianie fenolnykh pigmentov vinograda na techenie nitratnoj intoksikacii: (eksperiment. isledovania.): dis. kand. bio. nauk: 14.03.08 / N.G. Slavina; Ukr. NII medicyny trnsporta MZ Ukrainy. - 1996. - 218 p. - Bibliograph.: p. 198-218.
19. Miastkovskaja I. V., Timofeevna D. R., Yakushkin E. Ju. Isledovanie vlijanija nitratnogo povrejdenia na endoteij sosudov Научково-практична конференція з міжнародною участю International Scientific Conference of Students and Young Scientists "Modern theoretical and practical aspects of clinic medicine" 2016; p. 35.