



# МОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ КЕТАМИНОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПИННО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

С.Г. Волков<sup>1</sup>, Е.И. Верещагин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

**Цель исследования.** Оценка экспериментальной модели травматического повреждения спинного мозга и эффективности применения кетамина для нейропротекции в комплексной терапии острого периода спинальной травмы.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 60 кроликах, у которых моделировали острое повреждение спинного мозга. Наносили стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму на нижнегрудном уровне. Для нанесения травмирующего воздействия использовали ударное устройство с дозированной силой и площадью удара. Далее проводили комплексную терапию. Оценивали двигательную функцию, рефлексы, функцию тазовых органов, кожную чувствительность. Экспериментальные животные были разделены на несколько групп с различным временем начала терапии кетамином.

**Результаты.** Представлена модель травмы спинного мозга, которая является воспроизводимой, дозированной, однотипной и близкой к клиническому течению травмы спинного мозга. Модель позволяет отработать мероприятия лечения последствий спинно-мозговой травмы. Способ прост для изучения, выполнения и не требует сложного оборудования. Получено достоверное различие в улучшении восстановления моторной функции при раннем начале терапии кетамином.

**Заключение.** Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде при раннем использовании.

**Ключевые слова:** травма спинного мозга, экспериментальная модель, кетамин.

Для цитирования: Волков С.Г., Верещагин Е.И. Модель экспериментальной травмы спинного мозга и эффективность нейропротекции кетамином в остром периоде спинно-мозговой травмы // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 4. С. 90–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.4.90-93>.

EXPERIMENTAL MODEL OF TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY AND NEUROPROTECTIVE EFFECT OF KETAMINE IN ACUTE PHASE OF INJURY

S.G. Volkov<sup>1</sup>, E.I. Vereshchagin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Russia

**Objective.** To present experimental model of traumatic spinal cord injury and to assess the efficacy of ketamine for neuroprotection in multimodal treatment for spinal cord injury in acute phase.

**Material and Methods.** The study was performed in 60 rabbits with modeled acute spinal cord injury. The standard open spinal cord injury was inflicted in the lower thoracic spine with graduated impact strength and area using impact device. Further, the multimodal therapy was conducted. Motor function, reflexes, pelvic organ function, and skin sensitivity were assessed. Experimental animals were divided into several groups depending on ketamine therapy start time.

**Results.** The presented model of spinal cord injury is reproducible, graduated, same-type and similar to clinical injury. The model enables mastering the treatment for spinal cord injury sequelae. The method is easy to study and use, and does not require complex equipment. The study showed significantly better recovery of the motor function after early beginning of ketamine therapy.

**Conclusion.** Ketamine is an effective neuroprotectant in spinal injury, and its administration in the acute phase of traumatic spinal cord injury improves the results of treatment and prognosis.

**Key Words:** spinal cord injury, experimental model, ketamine.

Please cite this paper as: Volkov SG, Vereshchagin EI. Experimental model of traumatic spinal cord injury and neuroprotective effect of ketamine in acute phase of injury. *Hir. Pozvonoc.* 2016;13(4):90–93. In Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.4.90-93>.

Травматическое повреждение спинного мозга является одной из актуальных проблем нейробиологии и нейрохирургии, поскольку данный вид повреждения, помимо страданий

больного, приводит к серьезным социальным и экономическим последствиям. Позвоночно-спинальная травма составляет не самую многочисленную группу, но в силу исключительной зна-

чимости структурных повреждений, сложности и тяжести их последствий, трудности лечения, реабилитации, высокого уровня и степени инвалид-

ности пострадавших приобретает особое значение [1].

Развитие новых методов терапии и реабилитации спинальной травмы невозможно без создания воспроизводимой экспериментальной модели. При этом идеальная модель должна соответствовать следующим требованиям:

- 1) моделировать повреждение, аналогичное получаемому пострадавшим с травмой спинного мозга;
- 2) быть управляемой, воспроизводимой и стабильно работающей;
- 3) основываться на методике, простой для изучения;
- 4) оборудование, используемое для создания модели, должно быть несложным, с возможностью стандартизации [6].

В настоящее время существует ряд экспериментальных моделей травмы спинного мозга, которые можно объединить в следующие группы:

- 1) модели с использованием ишемии – реперфузии (путем пережатия или окклюзии аорты) [8, 13, 15];
- 2) модели повреждения путем нанесения травмирующего воздействия:
  - травмирование падающим предметом определенной массы [6];
  - улучшенные модели, со стандартизацией наносимого травмирующего воздействия [16];
  - модели с использованием пневматических [19], электромагнитных устройств;
  - тракционные модели [2, 17];
  - другие варианты механического воздействия на спинной мозг (пальцем, ручкой скальпеля, зажимом Кохера, хирургическим пинцетом, надувным баллоном, помещенным в эпидуральное пространство) [11, 12];
- 3) модели с транссекцией спинного мозга [9];
- 4) фотохимически индуцированное поражение спинного мозга [18].

В обзорах указывается на наличие у каждой модели положительных и отрицательных особенностей и отмечается необходимость адекватной, воспроизводимой и технически соответствующей требованиям модели.

Морфологическое изучение травмированного спинного мозга свидетельствует о том, что разрушение ткани не ограничивается областью воздействия разрушающей силы, а продолжается во времени, захватывая первично интактные участки мозга и приводя к образованию большего очага повреждения, чем начальная травма. Современная концепция патогенеза травматического повреждения спинного мозга рассматривает два основных взаимосвязанных механизма гибели клеток: апоптоз и некроз. Морфологическое изучение поврежденного спинного мозга и поиск путей его восстановления выявили, что оба типа клеточной смерти встречаются и в травмированном спинном мозге. В настоящее время апоптоз рассматривается как наиболее распространенный тип клеточной смерти и как один из важнейших путей клеточного обмена при травме. Апоптоз запускается непосредственно в момент травмы, продолжается на протяжении длительного времени после первичного повреждения и распространяется на значительные расстояния от некротического контузионного очага вдоль спинного мозга. Проявлением этого процесса является дегенерация нервных волокон на значительном протяжении нервной системы. Апоптоз нейронов приводит к прогрессирующей потере числа активных клеток, а апоптоз глии препятствует выживанию и прорастанию оставшихся волокон, что выражается в отсутствии полноценной регенерации в спинном мозге [5].

При повреждении спинного мозга повышается уровень эксцитотоксических аминокислот вне клетки [7]. Существует пять подтипов рецепторов, активизируемых глутаматом, среди них в спинном мозге основным подтипом, участвующим в реализации нейротоксических процессов, является подтип NMDA (N-метил-D-аспаратат-рецепторы). Блокирование данных рецепторов препятствует открытию соответствующего канала для ионов кальция и может в определенной степени защитить нейро-

ны спинного мозга от вторичного повреждения. Перспективным препаратом для проведения эффективной нейропротекторной терапии сразу после повреждения спинного мозга является кетамин – неконкурентный блокатор NMDA-рецепторов глутамата. Доказано, что кетамин и его метаболит норкетамин способны блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга и спинного мозга с высокой степенью аффинности. Также проводились исследования, свидетельствующие о том, что кетамин блокирует механизмы апоптоза и при травматическом поражении головного мозга [10, 14].

Цель исследования – оценка экспериментальной модели травматического повреждения спинного мозга и эффективности применения кетамина для нейропротекции в комплексной терапии острого периода спинальной травмы.

## Материал и методы

Исследование выполнено на 60 кроликах массой 2500–3400 г, у которых моделировали острое повреждение спинного мозга. Наносили стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму на нижнегрудном уровне. Для этого проводили ламинэктомию одного позвонка на нижнегрудном уровне, твердую мозговую оболочку оставляли интактной. Для нанесения травмирующего воздействия использовали ударное устройство с дозированной силой и площадью удара, устанавливаемое перпендикулярно к спинному мозгу [4]. Все инвазивные процедуры проводили под адекватным обезболиванием согласно требованиям положения «Хельсинкской декларации» Всемирной медицинской ассоциации.

Анестезия при проведении вмешательства включала в себя внутривенное введение пропофола через дозатор шприца со скоростью 16–40 мг/кг/ч, промедола внутримышечно 7 мг/кг.

После травмирующего воздействия проводили комплексную терапию (гормональную, антибактериальную,

Таблица

Динамика показателей двигательной активности животных на этапах эксперимента, баллы ( $M \pm m$ )

Группы	1-е сут	7-е сут	14-е сут
Контрольная	0,600 ± 0,470	0,860 ± 0,360	1,360 ± 0,500
K2	0,640 ± 0,497	1,100 ± 0,267	1,900 ± 0,470*
K16	0,600 ± 0,480	1,000 ± 0,300	1,670 ± 0,490

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

инфузионную). Наблюдение включало оценку двигательной функции, рефлексов, функции тазовых органов, кожной чувствительности.

Экспериментальных животных разделили на несколько групп: контрольную — моделировали острое повреждение спинного мозга, рану ушивали послойно, специфического лечения не проводили; основную K2 — через 2 ч после травмы начинали терапию блокатором NMDA-рецепторов (кетамин в субнаркотических дозах дробно в течение 72 ч); основную K16 — терапию начинали через 16 ч после травмы.

В качестве критерия состояния спинного мозга использовали мышечную силу по 6-балльной шкале [3], проводили оценку тактильной и глубокой чувствительности, функции тазовых органов, трофических нарушений.

## Результаты и их обсуждение

При решении задачи получена модель травмы спинного мозга, которая является воспроизводимой, дозированной, однотипной и близкой к клиническому течению травмы. Модель позволяет отработать патогенетически обусловленный комплекс мероприятий для профилактики и лечения последствий спинно-мозговой травмы. Спо-

соб прост в выполнении, не требует дополнительных затрат, позволяет избежать высокой летальности лабораторных животных.

Способ моделирования травмы спинного мозга помогает получить клинические данные у кроликов: нижний парапарез, нарушение функции тазовых органов, признаки многоочагового повреждения оболочек и вещества спинного мозга соответственно уровню нанесенной травмы, что позволяет максимально быстро диагностировать травму, незамедлительно назначить лечение, снизить риск возникновения осложнений.

При моделировании травматического повреждения по данной методике у животных после прекращения действия препаратов для анестезии отмечали грубую неврологическую симптоматику в виде нижнего грубого пареза до параплегии, нарушения чувствительности, функции тазовых органов по типу задержки. Состояние всех животных было тяжелым: вялые, адинамичные, плохо принимали корм, быстро теряли в весе.

При сравнении регресса неврологического дефицита (восстановление моторной функции) контрольной группы с группой, в которой введение кетамина было начато через 2 ч после травмы, получен уровень значи-

мости различий  $p = 0,043$  (метод Пирсона  $\chi^2$ ),  $p = 0,039$  ( $\chi^2$ ). Таким образом, различия достоверны ( $p < 0,05$ ). В группах с более поздним введением кетамина в терапию отмечается лучшее восстановление моторной функции, но для этих данных различия недостоверны ( $p > 0,05$ ). Наши результаты обосновывают технологию коррекции патофизиологического состояния при травматическом поражении спинного мозга включением в терапию блокаторов NMDA-рецепторов и показывают, что оптимальным является более раннее начало данной терапии (табл.).

При анализе данных других функций (функции тазовых органов, поверхностной и глубокой чувствительности, трофических нарушений) выявлены различия в группах, получавших специфическую терапию по отношению к контрольной группе. Однако данные различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

При оценке динамики изменения массы тела выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение массы тела у животных в группе с ранним включением в терапию кетамина по сравнению с контрольной группой.

## Выводы

1. Предложенная модель острой спинальной травмы соответствует требованиям, предъявляемым к экспериментальным моделям, и может быть рекомендована для исследований методов лечения спинальной травмы.

2. Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, при раннем использовании достоверно улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде.

## Литература/References

1. **Гринь А.А.** Проблемы организации и лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой (комментарий к статье А.Н. Барина и Е.Н. Кондакова: Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области) // Нейрохирургия. 2011. № 3. С. 79–81. [Grin AA. Problems of organization and treatment of patients with spinal trauma (Comment to the paper of Barinov

AN., Kondakov EN. «Health care organization for patients with spinal trauma in the Arkhangelsk Region»). Russian journal of neurosurgery. 2011;(3):79–81. In Russian].

2. **Ларкин И.И., Преображенский А.С., Любавина А.Е., Пак А.И.** Экспериментальная модель травматической тракционной миелопатии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Т. V. № 2. С. 367–371. [Larkin

- II, Preobrazhensky AS, Lyubavina AE, Pak AI. The experimental model of traumatic traction myelopathy. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;(2):367–371. In Russian].
3. **Леонтьев М.А.** Реабилитологический осмотр спинального пациента // Методические рекомендации для реабилитологов, врачей и методистов ЛФК. Новокузнецк, 2002. [Leontjev MA. Rehabilitation examination of a patient with spinal lesion. In: *Guideline for Recreational Therapists, Physicians, and Exercise Physiologists*. Novokuznetsk, 2002. In Russian].
  4. Патент 2414005 Российская Федерация, МПКG09B 23/28 (2006.01). Устройство для моделирования очагового поражения головного мозга / Самохин А.Г., Кузьмин А.В., Ступак В.В., Васильев И.А., Плотнокова И.В.; патентообладатель ФГУ «НИИТО Росмедтехнологий». № 2009129577/14, заявл. 31.07.2009; опубл. 2010.03.2011, Бюл. № 7. [Samokhin AG, Kuz'min AV, Stupak VV, Vasil'ev IA, Plotnikova IV. Device for modelling focal lesions of brain. Patent RU 2414005. Appl. 31.07.2009; publ. 10.03.2011. Bull. 7. In Russian].
  5. **Шульга А.Е., Норкин И.А., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Зарецков В.В., Коршунова Г.А., Островский В.В., Смолькин А.А.** Современные аспекты патогенеза травмы спинного мозга и стволов периферических нервов // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2014. № 2. С. 145–160. [Shul'ga AE, Norkin IA, Ninel' VG, Puchin'yan DM, Zaretskov VV, Korshunova GA, Ostrovskii VV, Smol'kin AA. Modern aspects of pathogenesis of the trauma of the spinal cord and trunks of peripheral nerves. *Ros Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2014;(2):145–160. In Russian].
  6. **Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB.** Animal models in spinal cord injury: a review. *Rev Neurosci*. 2008;19:47–60.
  7. **Ankarcrona M, Dyrbukt JM, Bonfoco E, et al.** Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*. 1995; 15(4):961–973.
  8. **Awad H, Ankeny DP, Guan Z, Wei P, McTigue DM, Popovich PG.** A mouse model of ischemic spinal cord injury with delayed paralysis caused by aortic cross-clamping. *Anesthesiology*. 2010;113:880–891. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ec61ee.
  9. **Battistuzzo CR, Callister RJ, Callister R, Galea MP.** A systematic review of exercise training to promote locomotor recovery in animal models of spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:1600–1613. DOI: 10.1089/neu.2011.2199.
  10. **Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, Hutzler P, Kochs E.** The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003;96:524–531. DOI: 10.1097/00000539-200302000-00041.
  11. **Hukuda S, Wilson CB.** Experimental cervical myelopathy: effects of compression and ischemia on the canine cervical spinal cord. *J Neurosurg*. 1972;37:631–652.
  12. **Janssen I, Hanscomb RR.** Pathogenesis of spinal cord injury and never treatments. A review. *Spine*. 1989;14:23–32.
  13. **Lee JS, Hong JM, Kim YJ.** Ischemic preconditioning to prevent lethal ischemic spinal cord injury in a swine model. *J Invest Surg*. 2008;21:209–214. DOI: 10.1080/08941930802262249.
  14. **Shapira Y, Artru AA, Lam AM.** Ketamine decreases cerebral infarct volume and improves neurological outcome following experimental head trauma in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992;4:231–240.
  15. **Vaquero C, Arce N, Agudo J, Martinez R, Garjal C, Diago MV.** [Evaluation of ischemic injury of the spinal cord following endoprosthesis implantation in the thoraco-abdominal aorta on a rat model]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2007;14:33–37. In Portuguese.
  16. **Vijayaprakash KM, Sridharan N.** An experimental spinal cord injury rat model using customized impact device: A cost-effective approach. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4:211–213. DOI: 10.4103/0976-500X.114607.
  17. **Wang W, Yang T, Lei M, Pei F, Liu L.** [Establishment of tractive spinal cord injury model in rats with a novel spinal distractor]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2011;25:705–710. In Chinese.
  18. **Watson BD, Prado R, Dietrich WD, Ginsberg MD, Green BA.** Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Res*. 1986;367:296–300. DOI: 10.1016/0006-8993(86)91606-9.
  19. **Yeo SJ, Hwang SN, Park SW, Kim YB, Min BK, Kwon JT, Suk JS.** Development of a rat model of graded contusive spinal cord injury using a pneumatic impact device. *J Korean Med Sci*. 2004;19:574–580.

**Адрес для переписки:**

Волков Сергей Георгиевич  
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,  
Новосибирский НИИТО,  
vsereg@ngs.ru

**Address correspondence to:**

Volkov Sergey Georgyevich  
NIITO, Frunze str., 17, Novosibirsk, 630091, Russia,  
vsereg@ngs.ru

*Статья поступила в редакцию 09.06.2016*

*Рецензирование пройдено 21.06.2016*

*Подписана в печать 10.07.2016*

*Received 09.06.2016*

*Review completed 21.06.2016*

*Passed for printing 10.07.2016*

*Сергей Георгиевич Волков, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, vsereg@ngs.ru;*

*Евгений Иванович Верещагин, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет, Россия, eivv1961@gmail.com.*

*Sergey Georgyevich Volkov, junior researcher, Intensive Care Unit, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyvan, Novosibirsk, Russia, vsereg@ngs.ru;*

*Evgeny Ivanovich Vereshchagin, MD, DMSc, Prof, Head of a Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, eivv1961@gmail.com.*