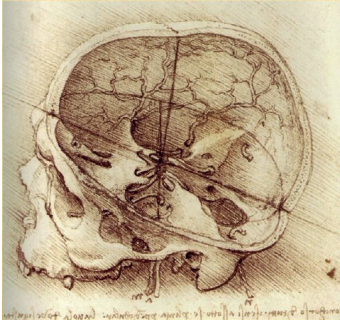
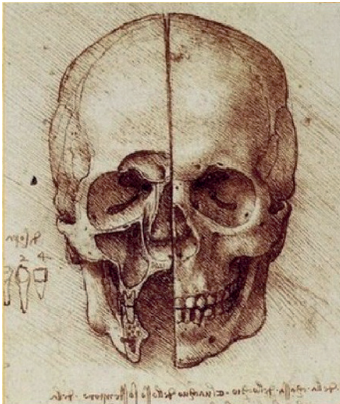




С. В. Зябліцев, В. М. Єльський

S. V. Ziablitsev, V. M. Yelskyy



СИНДРОМИ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

SYNDROMES OF TRAUMATIC DISEASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

Монографія / Monograph

Краматорськ • «Каштан» • 2020

УДК 616.831-001.4/.5-079

Зябліцев С.В., Єльський В.М.

Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі :
Монографія. — Краматорськ: Каштан, 2020. — 264 с.

Ziablitsev S.V., Yelsky V.M.

Syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury : Monograph. —
Kramatorsk: Kashtan, 2020. — 264 p.

ISBN 978-966-427-409-5

У монографії представлено подальший розвиток експериментального обґрунтування концепції індивідуальної реактивності в умовах травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі. Виділено основні синдроми розвитку хвороби (нейроендокринної дизрегуляції, ендогенної інтоксикації, запального, імунодефіцитного і аутоімунного, функціональних розладів ЦНС), представлений їх патогенез, динаміка розвитку, стадійність, критерії та методи діагностики. Обґрунтовано напрямок патогенетичної терапії за допомогою нейропротектора карбацетама.

Призначена для наукових співробітників, викладачів медичних ВНЗ, травматологів, реаніматологів, нейрохірургів та лікарів інших спеціальностей, а також студентів медичних вузів.

У книзі 182 ілюстрації (47 таблиць і 134 малюнка), список використаних джерел літератури включає 267 найменування.

The monograph presents the further development of the experimental substantiation of the concept of individual reactivity in conditions of traumatic disease in traumatic brain injury. The main syndromes of these disease development (neuroendocrine dysregulation, endogenous intoxication, inflammatory, immunodeficiency and autoimmune, CNS functional disorders) are highlighted, their pathogenesis, dynamic, stage, criteria and methods of diagnosis are presented. The direction of pathogenetic therapy with the help of a carbacetam neuroprotector is substantiated.

It is intended for researchers, teachers of medical universities, traumatologists, resuscitators, neurosurgeons and doctors of other specialties, as well as students of medical universities.

In the book is presenting 182 illustrations (47 tables and 134 figures), the list of sources used includes 267 titles.

Рецензенти / Reviewers:

Резніков О.Г. — д-р мед. наук, професор, член-кор. НАН і академік НАМН України (Київ);

Гоженко А.І. — д-р мед. наук, професор, Президент товариства патофізіологів України (Одеса).

Reznikov O.G. — MD, Professor, Corresponding Member of National Academy of Science of Ukraine and Academician of National Academy of Medical Science of Ukraine (Kyiv);
Gozhenko A.I. — MD, Professor, President of the Society of Pathophysiology of Ukraine (Odessa).

© С. В. Зябліцев, В. М. Єльський / © S. V. Ziablitsev, V. M. Yelsky
Київ / Kyiv, 2020

З М І С Т

Вступ	7
Розділ 1. Сучасні уявлення про травматичну хворобу при черепно-мозковій травмі	11
<i>(С. В. Зябліцев, В. М. Єльський, С. В. Піщуліна)</i>	
1.1. Черепно-мозкова травма як медико-соціальна проблема. Періодизація та основні патологічні процеси при травматичній хвороби за умов черепно-мозкової травми....	11
1.2. Механізми черепно-мозкової травми	20
1.3. Біомаркери при черепно-мозковій травмі	32
1.4. Передумови для патогенетичній корекції черепно-мозкової травми	35
1.5. Моделювання черепно-мозкової травми	40
Розділ 2. Синдром нейроендокринної дизрегуляції	44
<i>(С. В. Зябліцев, В. М. Єльський)</i>	
2.1. Гіпоталамо-нейрогіпофізарна система (ГНГС)	46
2.2. Гіпофізарно-кортикоадреналова (ГКАС) та гіпофізарно-тиреοїдна системи (ГТС)	60
2.3. Ренин-ангіотензин-альдостеронова система (РААС)	71
2.4. Гормональна регуляцію гомеостазу кальцію	75
2.5. Гіпофізарно-гонадна система	83
2.6. Концепція розвитку та патогенетична роль синдрому нейроендокринної дизрегуляції при ЧМТ	87
Розділ 3. Синдром ендогенної інтоксикації	94
<i>(С. В. Зябліцев, С. Я. Коровка, П. А. Чернобрівцев)</i>	
3.1. Метаболічні розлади: вуглеводний обмін	94
3.2. Метаболічні розлади: обмін речовин	100
3.3. Гіперферментемія і нагромадження у крові молекул середньої маси (МСМ)	104
3.4. Інтенсифікація перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) і виснаження антиоксидантних систем (АОС)	113
3.5. Прояви системних ознак запалення	118
3.6. Механізми та ключові ланки розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ)	129

Розділ 4. Запальний, імунодефіцитний та аутоімунний синдроми	141
<i>(С. В. Зяблицев, О. О. Стародубська, С. В. Піщуліна)</i>	
4.1. Розвиток запальних реакцій	141
4.2. Характеристика клітинних імунних реакцій	151
4.3. Демаскування нейрональних антигенів	155
4.4. Гуморальні аутоімунні реакції	158
4.5. Місцеві аутоімунні реакції	161
4.6. Механізми аутоімунного пошкодження головного мозку при ЧМТ (узагальнення отриманих результатів)	167
Розділ 5. Синдром функціональних порушень нервової системи та його морфологічні прояви	170
<i>(С. В. Зяблицев, С. Я. Коровка, О. О. Дядик, М. С. Кишеня)</i>	
5.1. Неврологічні розлади при ЧМТ	170
5.2. Морфологічні зміни головного мозку при ЧМТ	180
5.3. Імуногістохімічне дослідження нейромаркерів у головному мозку	184
Розділ 6. Можливості експериментальної терапії ЧМТ за допомогою нейропротектора карбацетама	192
<i>(С. В. Зяблицев, О. О. Стародубська, С. Л. Богза)</i>	
6.1. Характеристика умов експерименту із з'ясування ефективності карбацетама. Летальність тварин у групах	194
6.2. Корекція неврологічних порушень	200
6.3. Корекція порушень вищої нервової діяльності	203
6.4. Корекція порушень нейрогуморальної регуляції	208
6.5. Вплив карбацетама на експресію нейромаркерів у тканинах головного мозку	213
6.6. Концепція патогенетичного впливу карбацетама при ЧМТ	231
Основні здобутки проведеного дослідження	235
Література	241
Оригінальні наукові публікації авторів	259
Відомості про авторів	261

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	—	адренокортикотропний гормон
Алд	—	альдостерон
АОС	—	антиоксидантні системи
АРП	—	активність ренину плазми
АТ-ОБМ	—	антитіла до загального білку мієліну
АФЛ	—	антифосфоліпідні антитіла
ВЛ	—	восьмірукавий лабіринт
ВП	—	вазопресин
ГГС	—	гіпофізарно-гонадна система
ГЕБ	—	гемато-енцефалічний бар'єр
ГКАС	—	гіпофізарно-кортикоадреналова система
ГНГС	—	гіпофізарно-нейрогіпофізарна система
ГТС	—	гіпофізарно-тиреоїдна система
ДАП	—	дифузне аксональне пошкодження
ДГКТ	—	депротінізований гемодериват з крові телят (актовегин)
ДК	—	дієнові кон'югати
Е ₂	—	естрадіол
ІН	—	інсулін
КС	—	кортикостерон
КТ	—	кальцитонин
КФ	—	кисла фосфатаза
ЛГ	—	лютеотропний гормон
ЛФ	—	лужна фосфатаза
МДА	—	малоновий діальдегід
ММР-9	—	матрична металопротеїназа
МСМ	—	молекули середньої маси
НР	—	норковий рефлекс
ОРА	—	орієнтовно-рухова активність
ПВЯ	—	паравентрикулярне ядро гіпоталамусу
ПГЕ	—	перекісний гемоліз еритроцитів
ПМ	—	показник метаболізму
ПОЛ	—	перекісне окислення ліпідів

ПРЛ	—	пролактин
ПТГ	—	паратиреоїдний гормон
РААС	—	ренин-ангіотензин-альдостеронова система
СЕІ	—	синдром ендогенної інтоксикації
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОЯ	—	супраоптичне ядро гіпоталамуса
СПОН	—	синдром поліорганної недостатності
СРБ	—	С-реактивний білок
СТГ	—	соматотропний гормон
ТЗГ	—	тирксинзв'язуючий глобулін
Тс	—	тестостерон
ТТГ	—	тиреотропний гормон
ТХ	—	травматична хвороба
ФСГ	—	фолікулостимулюючий гормон
ЦІК	—	циркулюючі імунні комплекси
ЧМТ	—	черепно-мозкова травма
α -ТФ	—	альфа-токоферол
FT ₃	—	вільний трийодтиронин
FT ₄	—	вільний тироксин
GFAP	—	гліальний фібрилярний кислий протеїн
HMGB1	—	протеїн високої мобільності (High-mobility group protein B1)
НОМА-ІР	—	індекс інсулінорезистентності
НОМА-ФБК	—	індекс функції бета-клітин
ІЛ	—	інтерлейкін
КD	—	катепсин D
NF- κ B	—	ядерний фактор-каппа В
NSE	—	нейроспецифічна єнолаза
QUICKI	—	індекс чутливості до інсуліну
TIMP-1	—	тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1
TLR	—	толл-подібний рецептор
TNF α	—	фактор некрозу пухлин- α (Tumor Necrosis Factor- α)
TT ₃	—	загальний трийодтиронин
TT ₄	—	загальний тироксин

ВСТУП

В інтегративній реакції організму на травму важливе місце посідає система нейро-гормональної регуляції, включаючи центральні, залозисті і позазалозисті ланки. Саме за допомогою численних нейрогормонів, гормонів, інших біологічно активних речовин, які реалізують свою пряму й опосередковану дію через вторинні посередники, регуляцію експресії внутрішньоклітинних білків, іонні канали, у травмованому організмі формуються неспецифічні і специфічні реакції: захисні, компенсаторні, пристосувальні і патологічні.

Більшість із таких реакцій треба розглядати як біологічно доцільні, деякі ж з них (надлишкові або недостатні) є патологічними і здатні ускладнити перебіг і погіршити вихід ЧМТ. Участь і роль різних комплексів і ланок нейрогуморальних систем в інтегративній реакції організму на травму в різні періоди ЧМТ неоднакові. Вони залежать від тяжкості і характеру ушкодження, а також від реактивності і резистентності регуляторних і виконавчих функціональних систем організму, які визначають особливості клінічного перебігу і вихід захворювання.

При цьому травматична хвороба, що формується після дії чинника, що травмує, включає низку компенсаторно-пристосувальних реакцій, які можна об'єднати у декілька синдромів. Нашими попередніми дослідженнями встановлена роль нервової, ендокринної, імунної систем. У монографії В. Н. Ельського, С. В. Зяблицева «Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме» (2008) описано основні патогенетичні реакції нейрогуморальної регуляції, які сьогодні ми схильні розглядати як синдром нейро-гуморальної дизрегуляції. Дослідженнями останніх років була встановлена роль синдрому ендогенної інтоксикації, запального, імунодефіцитного та аутоімунного синдромів, синдрому функціональних посттравматичних порушень ЦНС. Крім того, було розглянуто можливість патогенетичної корекції синдромів травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі.

Безпосередньо після ЧМТ розвивається реактивно-метаболічна стадія, яка характеризується гіперергічною реакцією нейроендокринних систем з різким приростом вмісту катаболічних гормонів, гіперглікемією і гіперметаболізмом. Її змінює стадія розвитку запальних реакцій та наростання явищ інтоксикації з гіперферментемією, уш-

кодженням клітинних мембран, нагромадженням в крові токсичних продуктів, а також — генералізованими запальними реакціями. В цю стадію формується імунодефіцит та стає можливим розвиток аутоімунних реакцій, закладається основа процесів нейродегенерації. Надалі формується стадія системної ендогенної інтоксикації з прогресуванням інтоксикації та гіпоксії, нітрово-оксидативним пошкодженням клітинних структур, порушенням метаболізму та енергозабезпечення клітин; реакції пошкодження проявляються на клітинному і субклітинному рівнях і запускають електролітно-осмотичні, ацидотичні, метаболічні механізми пошкодження. Ці патологічні зміни призводять до ушкодження всіх органів і систем організму с формуванням останньої стадії — поліорганної недостатності. Саме характеристики цих процесів, їх часовій динаміці, виділенню можливих напрямків патогенетичної корекції й присвячена дана книга.

Отже, сподіваємося, що чергова монографія, що включає дослідження школи В. М. Єльського останніх років, зробить свій внесок у подальший розвиток концепції травматичної хвороби.

INTRODUCTION

In integrating the body's response to injury is important to the system of neuro-hormonal regulation, including the central, glandular and extraglandular links. With the help of numerous neurohormones, hormones, other biologically active substances which exercise their direct and indirect action through secondary mediators, the regulation of expression of intracellular proteins, ion channels, injured body formed of nonspecific and specific reactions: protective, compensatory, adaptive, pathological.

Most of these reactions need to be considered as biologically feasible, but some of them (excessive or insufficient) are pathological and may complicate the course and worsen the outcome of TBI. The participation and role of various complexes and links of neurohumoral systems in integrating reactions to trauma at different periods of craniocerebral trauma varies. They depend on the severity and nature of damage, as well as the reactivity and resistance of regulatory and executive functional systems of the organism, which determine features of clinical course and outcome of the disease.

Thus the traumatic disease that is formed after the action factor, traumatic, includes a number of compensatory-adaptive reactions, which can be grouped into several syndromes. Our previous studies established the role of the nervous, endocrine, immune systems. In our previous monograph (V. M. Elskey, S. V. Ziablicev «Neurohormonal regulatory mechanisms in traumatic brain injury», 2008) describes the main pathogenetic reaction of neurohumoral regulation, which today we tend to consider as a neurohormonal syndrome. Research in recent years has been established the role of the endogenous intoxication syndrome, inflammatory, autoimmune syndromes, post-traumatic functional disorders of the central nervous system. In addition, it was considered possible pathogenetic correction syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury.

Immediately after TBI develops reactive-metabolic stage, which is characterized by a hyperergic reaction of the neuroendocrine systems with a sharp increase of the content of catabolic hormones, hyperglycemia. It replaces the stage of development of the inflammatory response and increase of intoxication symptoms with performance, damage to cell membranes, accumulation in the blood of toxic products as well — generalized inflammatory reactions. This stage is the immune deficiency and it becomes possible the development

of autoimmune reactions are the basis of processes neurodegeneration. In the future, a stage of systemic endogenous intoxication is formed with the progression of intoxication and hypoxia, nitro-oxidative damage to cellular structures, impaired metabolism and energy supply of cells. Damage reactions occur at the cellular and subcellular levels and trigger electrolytic-osmotic, acidic, metabolic mechanisms of damage. These pathological changes lead to damage to all organs and systems of the body with the formation of the last stage — multiple organ failure. This book describes the characteristics of these processes, their temporal dynamics, and — the selection of possible directions of pathogenetic correction.

So, we hope that the next monograph, including the study of the Ylskyy science school in recent years, will contribute to the further development of the concept of traumatic disease.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ТРАВМАТИЧНУ ХВОРОБУ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

С. В. Зяблицев, В. М. Єльський, С. В. Піщуліна

1.1. Черепно-мозкова травма як медико-соціальна проблема. Періодизація та основні патологічні процеси при травматичній хвороби за умов черепно-мозковій травмі

Серед осіб працездатного віку черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце в структурі летальності, що в Україні в 2–3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн. Щорічно у світі від ЧМТ гинуть 1,5 млн. осіб, а 2,4 млн. стають інвалідами. Частота ЧМТ у середньому складає 3–4 на 1000 населення (Педаченко Е.Г. та співав., 2002).

Особливу актуальність ЧМТ отримала у зв'язку із антитерористичною операцією на сході України. За даними OSCE (Thematic report, 2015) на Донбасі більшість травм як у військовослужбовців, так і у мирного населення відносяться до вибухових пошкоджень. Вибуховий фронт, або передній край вибухової хвилі, переміщається в просторі з надзвуковою швидкістю 3000–8000 м/с, утворюючи область високого тиску, або позитивну фазу, звану «вітром вибуху». У міру просування вибухової хвилі від місця вибуху починає розповсюджуватися хвиля негативного тиску. Найбільш частіші і небезпечні наслідки вибухового пошкодження — це ЧМТ, яка займає перше місце з причин летальності та інвалідизації.

У США щорічно реєструється близько 50–75 тис. летальних наслідків ЧМТ, в країнах Європи госпіталізують з приводу ЧМТ 150–200 пацієнтів на 100 000 населення, 14–30 з яких гинуть (Черний Т.В., 2013; Langlois J.A. et alt., 2006; Lorente L. et alt., 2019). Економічні витрати, що обумовлені тимчасовою непрацездатністю, інвалідністю або смертністю при ЧМТ, набагато перевищують такі при багатьох інших захворюваннях.

Суттєво ускладнює перебіг ЧМТ похилий вік постраждалих (Hwang F. et alt., 2019; Maiden M.J. et alt., 2019). Так, летальність протягом шести місяців після травми у літніх людей (більше 65 років) серед госпіталізованих склала 84 %, а серед не госпіталізованих — 97 %. За даними R.G.F. Dolmans et alt. (2019) летальність пацієнтів з тяжкою ЧМТ протягом 30 днів склала 25,9 %, протягом трьох місяців — 56,1 %. Серед

пацієнтів відділення інтенсивної терапії (Утрехт, Нідерланди) з помірною або важкою ізольованою ЧМТ смертність в гострому періоді склала 33 % (Jochems D. et alt., 2018). За даними багатоцентрового японського дослідження (Shibahashi K. et alt., 2017), проведеного протягом 2004—2015 років (236 698 пацієнтів), з більш високою внутрішньолікарняною смертністю при ЧМТ незалежно були пов'язані: похилий вік, чоловіча стать, більш високий ступінь тяжкості травми, менший бал за шкалою коми Глазго, наявність супутніх захворювань (застійна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цироз печінки і гематологічні порушення), а також гіпотонія після прибуття до лікарні, субдуральний крововилив, контузії і перелом скеліт черепа.

Щорічна захворюваність на ЧМТ оцінюється в 50 мільйонів випадків в усьому світі (Khellaf A. et alt., 2019); приблизно половина населення Землі буде мати епізоди ЧМТ в своєму житті (Faul M. et alt., 2010). У Великобританії це найпоширеніша причина смерті та інвалідності серед людей у віці до 40 років (Maas A.I.R. et alt., 2017). Щорічно ЧМТ обходиться світовій економіці приблизно в 400 мільярдів доларів США, що становить 0,5 % від валового світового продукту. У Фінляндії за даними спеціального багатоцентрового дослідження протягом 2003—2013 років загальна однорічна виживаність склала 76 %, з яких 37 % стали інвалідами. Середня вартість медичного обслуговування за один рік склала 39 809 дол. США на пацієнта (Raj R. et alt., 2018).

За даними національної системи DSP Китаю смертність від ЧМТ збільшувалася з 13,23 в 2006 році до 17,06 в 2008 році; у 2013 році показник склав 12,99 на 100 000 населення (Cheng P. et alt., 2017). Смертність від ЧМТ значно збільшувалася з віком, а основними причинами смертельних випадків при ЧМТ були дорожньо-транспортні пригоди та падіння автомобілів. У Тайвані стандартизований показник смертності при ЧМТ склав 10,7 на 100.000 населення (Hsu I.L. et alt., 2018). Смертність збільшувалася з віком, її ризик був більше у чоловіків, осіб старше 54 років та тих, що проживали в сільській місцевості, мали менший місячний дохід, а також — серед пішоходів, які зіткнулися з транспортним засобом і при падінні з висоти.

У 2012 році у Євросоюзі було виявлено 1.375.974 випадків (дані з 24 країн) і 33.415 випадків смерті (25 країн), пов'язаних з ЧМТ (Majdan M. et alt., 2016). Сумарна скоригована за віком частота випадків ЧМТ склала 287,2 на 100 000, а сумарна скоригована за віком смертність склала 11,7 на 100 000. ЧМТ викликала 37 % всіх пов'язаних з травмами смертей в аналізованих країнах. Екстраполяція результатів показала 56 946 смертей, пов'язаних з ЧМТ і 1 445 526 випадків ЧМТ в 2012 році в Європейському Союзі (населення 508,5 млн. осіб) і близько 82 000 смертей

і близько 2,1 мільйона випадків ЧМТ у всій Європі (населення 737 мільйонів). За даними ізраїльського дослідження (Groswasser Z. & Peled I., 2018), постраждали з ЧМТ мають скорочення життя в середньому на 3,58 року, що особливо стосується середньої та тяжкої травми (відповідно — 4,11 і 13,77 років).

У Росії ЧМТ щорічно одержують близько 600 тис. осіб (4:1000), з яких 50 тис. гинуть, а ще 50 тис. стають офіційними інвалідами. Частота ЧМТ серед чоловіків удвічі вища, ніж серед жінок. Найбільш часто ЧМТ одержують чоловіки у віці 20–39 років. У структурі черепно-мозкового травматизму домінує побутовий (40–60 %), при цьому значне місце посідають навмисні нанесення ушкоджень (до 45 %) часто в стані алкогольного сп'яніння. Далі йде дорожньо-транспортний травматизм (20–30 %), половину якого становить автодорожня травма. Виробничий травматизм складає (4%-12%), спортивний травматизм — (1,5–2 %).

На думку Є. Г. Педаченка (2010), велика питома вага черепно-мозкового травматизму, висока летальність й інвалідизація потерпілих, фактичне зростання кількості нейротравм, зміна соціальної складу потерпілих і невтішні дані довгострокових прогнозів, безумовно, виводять дану проблему в Україні в розряд пріоритетних.

Травма головного мозку в загальній структурі смертності в Україні складає 3,14 %, але післяопераційна смертність зростає до 26,7 % (Льовкін О.А. та співав., 2014). Не зважаючи на варіабельність частоти ЧМТ у різних містах України, загалом спостерігається зростання частоти черепно-мозкових ушкоджень (Гук А.П., 2010; 2011).

Тяжкість стану хворого із ЧМТ у більшості країн світу визначається за шкалою ком Глазго. Шкала ком Глазго (ШКГ) оцінює стан хворого за сумою балів на основі трьох параметрів: відкривання очей (від 1 до 4 балів), рухова реакція (1–6 балів), словесна реакція (1–5 балів) (Молдованов М.А. и соавт., 2010). ЧМТ визнається як легка при сумі балів 13–15, середньої тяжкості — 9–12, тяжка — 3–8 балів. Така уніфікація дозволила виробити єдині підходи до побудови диференційованого лікувально-діагностичного комплексу залежно від тяжкості стану хворого, а також оцінити ефективність лікування ЧМТ в тому чи іншому лікувальному закладі. Зокрема, визначені середньостатистичні показники летальності залежно від тяжкості: при 15 балах за ШКГ летальність не повинна перевищувати 1 %, при 13–14 балах — 3–5 %, при 9–12 балах — 9 %, при 3–8 балах — 35–40 %.

Серед ускладнень у пацієнтів з ЧМТ, яки перебували у спеціалізованих відділеннях Індії (Goyal K. et alt., 2018) найчастішими були респіраторні ускладнення (61 %). Інші ускладнення в порядку убудування включали дізелектролітемію (46,1 %), серцево-судинні захворювання

(34,4 %), коагулопатії (33,1 %), сепсис (26 %), ускладнення з боку черевної порожнини (17,5 %) і гостру ниркову недостатність (ГНН; 3,9 %). Наявність системних ускладнень, крім ГНН, було значно пов'язано зі збільшенням перебування у відділенні. Більшість пацієнтів з ГНН померли у гострому періоді ЧМТ.

Системний підхід, заснований на категоріях загальної патологічної фізіології, таких як хвороба, патологічний процес, патологічний стан, реакції адаптивні і патологічні, симптоми і їхні сукупності — синдроми, завжди був сильною стороною вітчизняної медичної науки (Ельський В.Н., 2004).

Під хворобою сьогодні розуміють порушення життєдіяльності організму, тобто його звичайних взаємин із навколишнім середовищем, що виникає в результаті впливу екстремальних факторів або змін здатностей самого організму адекватно реагувати на впливи середовища (його реактивності), що виявляються у складному комплексі реакцій, які мають кінцевою метою збереження життя індивіда і відновлення порушених функцій і структур (Багненко С.Ф., 2001). Сучасна концепція травматичної хвороби (ТХ) включає всі процеси, що виникають при важких механічних ушкодженнях і розвиваються згодом, розглядає їх у взаємозв'язку і наступності, ранжирує і з'ясовує співвідношення між різними патологічними процесами, визначає ймовірний подальший розвиток ускладнень, як і ймовірність, і можливість їхньої ліквідації.

За визначенням С. О. Селезньова (1984, 2001), ТХ — це порушення життєдіяльності організму, що виникають у результаті впливу надмірного механічного агента (який викликає ушкодження) і виявляються у складному комплексі взаємозалежних розладів функцій, неоднаковому в різні її періоди, і сукупності адаптивних (приспосувальних) реакцій, спрямованих на збереження життя індивіда і відновлення порушених функцій і структур.

За визначенням І. І. Дерябіна й О. С. Насонкіна (1987), ТХ — це життя ушкодженого організму від моменту травми до видужання або загибелі. Воно характеризується наявністю рани, сукупністю викликаних нею місцевих і загальних патологічних і адаптаційних процесів, зниженням працездатності постраждалого.

Як і при інших видах ушкоджень, при ЧМТ формується ТХ, під якою, на думку Л. Б. Ліхтермана (2003), треба розуміти патологічний процес, який запускається ушкоджувальним впливом механічної енергії на головний мозок і характеризується — при розмаїтості клінічних форм — єдністю етіології, пато- і саногенетичних механізмів розвитку і виходів. Перебіг ТХ при ЧМТ — це розгорнутий у часі процес, різний за своїми пато- і саногенетичними механізмами, клінічними проявами,

варіантами можливих ускладнень, рівнем соціально-побутової адаптації. Відповідно до загальноприйнятої думки (Багненко С.Ф., 2001), у перебігу ТХ можуть бути виділені чотири періоди (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Періоди травматичної хвороби і найбільш типові для них патологічні процеси при неускладненому її перебігу
(за С. О. Селезньовим, Г. С. Худайбереновим, 1984)

Періоди травматичної хвороби	Патологічні процеси, що виникають на різних стадіях травматичної хвороби
I. Період гострої реакції на травму (до 2-х діб)	Гостра крововтрата. Травматичний шок. Травматичний токсикоз. Безпосереднє ушкодження органів (первинне). Ушкодження опорно-рухового апарату. Жирова емболія
II. Період ранніх проявів (до 14 діб)	Виражені порушення функцій найважливіших органів і систем: • зміни нервової й ендокринної регуляції, • залишкові розлади системного і регіонарного кровообігу, • печінково-ниркова недостатність, • зміни водного й електролітного балансу, • пригнічування імунологічної реактивності. Розвиток адаптивних і компенсаторних явищ, початок репаративних процесів
III. Період пізніх проявів	Репаративні і відновлювальні процеси, а при їхній недостатності: • розвиток явищ дистрофії і склерозу органів, • уповільнення консолідації переломів, • утворення несправжніх суглобів, • гіпотрофія м'язового апарату і т.д.
IV. Період реабілітації	Часткове або повне відновлення функцій і структур організму

Позначення першого періоду ТХ словом «гострий» саме по собі сигналізує про небезпеку і націлює на увагу до нього клініцистів (Ельський В.Н., 2002). З іншого боку, необхідно врахувати, що саме в цьому періоді закладаються основні причинно-наслідкові відношення, які визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість і виходи, що дає підставу акцентувати увагу не тільки на клінічному, але і на патогенетичному значенні цього періоду. Віддалений період ТХ при ЧМТ становить

окрему проблему саме тому, що недостатня неврологічна симптоматика в гострому періоді проявляється різноманітним симптомокомплексом через багато років після травми (Гельфанд В.Б., 1986). ЧМТ є фактором ризику розвитку низки неврологічних захворювань, включаючи епілепсію, інсульт і нейродегенерацію, яка є наслідком хронічної травматичної енцефалопатії (Wilson L. et al., 2017).

В. М. Єльський (2002) запропонував позначити перший період ТХ як «критичний». Оскільки ранні прояви ТХ починаються із самого початку її розвитку, тобто з початку дії механічного фактора на організм, другий період доцільно називати «посткритичним». Період пізніх проявів, що включає репаративні і відновлювальні процеси або явища їхньої недостатності, доцільно характеризувати як «реабілітаційний».

Періодизація перебігу ЧМТ включає оцінку клінічних, патофізіологічних і морфологічних критеріїв. Виділяють три базисних періоди: гострий, проміжний (або ранніх проявів) і віддалений.

Основу гострого періоду становить взаємодія травматичного субстрату, реакцій ушкодження і реакцій захисту; проміжного — розсмоктування й організація ділянок ушкодження і розгортання компенсаторно-приспосувальних процесів; віддаленого — завершення або співіснування місцевих і дистантних деструктивно-дистрофічних і репаративно-регенеративних процесів (Гизатуллин Ш.Х., 1999).

У загальному плані сутність ТХ у різні періоди складають певні патологічні процеси (рис. 1.1).

У першу чергу до них належить травматичний шок як найбільш грізне і часте ускладнення гострого періоду ТХ. Шок — типовий патологічний процес, який розвивається фазово, найбільш істотним моментом якого є неузгоджені зміни в обміні речовин і їхньому циркуляторному забезпеченні, неоднакові в різних органах; такі зміни виникають унаслідок розладів нейрогуморальної регуляції, викликані надзвичайним впливом і надалі підтримуються порушеннями гомеостазу. Як типовий патологічний процес шок, очевидно, є еволюційно закріпленим процесом, при якому найбільш виражені неспецифічні реакції на агресію (Ельський В.Н., 1988). У цьому виявляється однаковість принципів формування шоку в людини і ссавців, що дозволяє експериментальні дані прямо екстраполювати на людину (Ельський В.Н., 2004).

Травматичний шок при ізольованій ЧМТ зустрічається досить рідко (до 2 % випадків) (Черний Т.В. і соавт., 2012). Його розвитку сприяє наявність ран покривів голови, вдавлених переломів черепа, особливо у ділянці венозних синусів головного мозку, переломів основи черепа. Крім основних патологічних процесів, що викликають формування шоку (крововтрата, подразнення твердої мозкової оболонки і потуж-

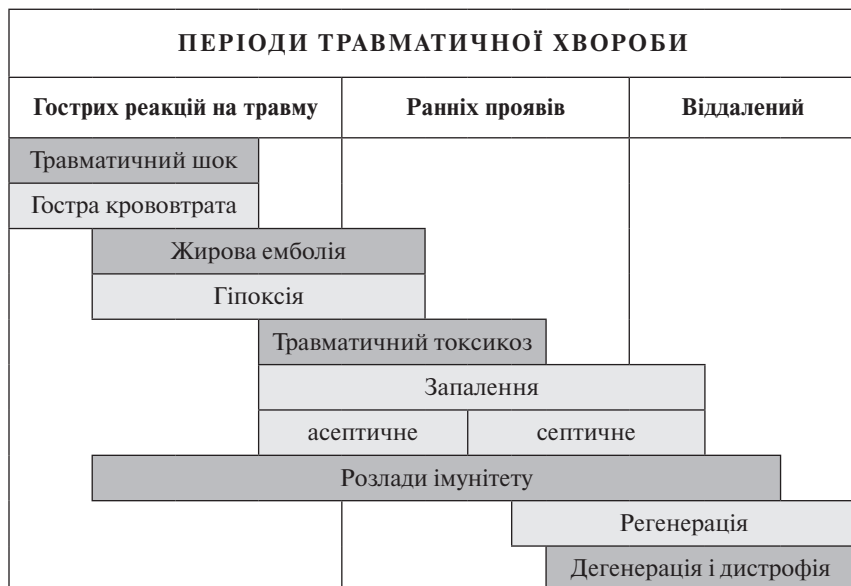


Рис. 1.1. Приблизні часові співвідношення основних типових патологічних процесів у різні періоди травматичної хвороби
(за І. В. Куршаковою, 2002)

на больова аферентація), важливе значення має безпосереднє ушкодження стовбурових відділів головного мозку внаслідок первинної їх травми або вторинної дислокації й обмеження стовбура при гострих внутрішньочерепних гематомах. Відмінностями шоку при ЧМТ є його перебіг на фоні порушеної свідомості, нормо- або брадикардії, розладів зовнішнього дихання, різної осередкової неврологічної симптоматики, нормо- або гіпертермії.

На думку О. П. Ромоданова і співав. (1991), виділяють такі періоди ТХ при ЧМТ: 1) інтенсифікація обмінних процесів — «пожежа обміну»; 2) розвиток енергетичного дефіциту в нервовій тканині; 3) розвиток процесів клітинної інтоксикації і вторинно зумовлених структурних змін; 4) становлення посттравматичного гомеостазу: а) у режимі сталого гомеостазу; б) у режимі напруги і наступного виснаження активності адаптаційних систем із формуванням віддалених прогресуючих наслідків.

Як робочу класифікацію гострого періоду тяжкої ЧМТ С. А. Кравцов и соавт. (1999) пропонують виділити наступні його фази: 1) стресові реакції; 2) первинну реперфузію; 3) патологічний набряк мозку;

4) повторну реперфузію і 5) стадію адаптації. Вираженість цих процесів залежить від тяжкості стану пацієнтів: компенсованого, субкомпенсованого, декомпенсованого, термінального.

Перша фаза ТХ при ЧМТ настає відразу після дії травматичного фактора і становить «вибух» катаболічних реакцій (Ромоданов А.П., 1990). Негайно відбуваються посилені викиди катехоламінів, глюкокортикоїдів, вазопресину, що приводить до збільшення витрат глюкози, глікогену, жирів і частково білків для покриття енергетичних потреб організму. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи забезпечує збереження позаклітинної рідини і її складу. У проміжну фазу відбуваються підвищення активності залоз внутрішньої секреції, збільшення діурезу, посилення перистальтики кишківника. Третя (анаболічна) фаза триває від 3 до 12 тижнів. Збільшується виділення анаболічних гормонів, стає позитивним баланс азоту і калію, збільшується м'язова маса. Однак, на думку Д. С. Саркісова (1982), якщо клінічна симптоматика при ЧМТ регресує значно раніше, то «морфологічного» видужання не відбувається, спостерігається лише часткова компенсація морфологічних порушень.

На думку В. Е. Масел & Д. С. ДеВіт (2010), ЧМТ — це хронічне захворювання, яке відповідає визначенню ВООЗ за однією або кількома з ознак: воно є постійним, викликаним незворотними патологічними змінами, вимагає спеціальної підготовки пацієнта до реабілітації і/або може зажадати тривалого періоду догляду та лікування. ЧМТ збільшує довгострокову смертність, скорочує тривалість життя, що пов'язано зі збільшенням числа епілептичних нападів, розладів сну, нейродегенеративних захворювань, нейроендокринної дисрегуляції і психічних захворювань, а також неврологічних розладів, таких як сексуальна дисфункція, нетримання сечового міхура і кишківника, а також системна метаболічна дисрегуляція. Отже, ЧМТ — це безперервний, можливо, довічний процес, який впливає на системи декількох органів і може бути причиною ТХ.

Пошкодження головного мозку складається з двох фаз: первинне і вторинне ушкодження. Первинне механічне пошкодження відбувається під час травматичного інциденту, вторинна фаза є багатфакторним процесом, який розпочинається під час впливу і розвивається протягом послідовних підгострих фаз до одужання (Vink R. & Nimmo A.J., 2009). Ця вторинна фаза включає в себе різноманітні клітинні реакції і складні каскади нейрохімічних і нейрометаболічних подій, спрямованих на відновлення гомеостазу (Nokkari A. et al., 2018).

Послідовність подій, що відбуваються після травми мозку, складається з некрозу, аксонального пошкодження, гліозу/мікрогліозу, апоптозу, демієлінізації та нейрорегенерації. Хоча ці події відбуваються

ся послідовно, деякі з них з часом перетинаються (Abou-El-Hassan H. et alt., 2017).

Безпосередньою причиною первинної фази є механічне пошкодження яке має необоротний характер, включає руйнування клітин й пошкодження судин; проявляється контузією мозку, внутрішньочерепними крововиливами, дифузним аксональним пошкодженням. Ключова роль на цьому етапі належить кальпаїну (член широкого сімейства цитозольних нейтральних Ca^{2+} -активованих цистеїнових протеаз), який розрізає внутрішньоклітинні білки і запускає, таким чином, нейродегенерацію і апоптоз. Дія кальпаїну практично необоротна, що й визначає кальцеві механізми нейронального пошкодження при ЧМТ. Вторинна фаза включає каскади нейрохімічних і нейрометаболических подій, апоптоз нейронів у відділених ділянках мозку; опосередковується каспазами і проявляється внутрішньочерепною гіпертензією, набряком і гіпоксією мозку (Nokkari A. et alt., 2018).

Для розуміння патофізіологічної сутності різноманітних явищ при ТХ суттєвим є виділення сприятливого (компенсованого) і несприятливого (декомпенсованого) перебігу ЧМТ (Барінов Э.Ф., Зяблицев С.В., 1991; Ельський В.Н., Зяблицев С.В., 2008). При сприятливому перебігу спостерігається повне або майже повне клінічне врівноважування зумовлених ЧМТ патологічних зрушень; при несприятливому — клінічні прояви спайкових, рубцевих, атрофічних, гемоліквороциркулярних, нейрогормональних, вегетовісцеральних, аутоімунних та інших процесів.

У класифікації наслідків ЧМТ виділяють 27 клінічних форм (Тайцлин В.И., 2002). Їх умовно можна поділити на дві категорії: 1) ті, які мають чітко окреслену нейроморфологічну основу і є об'єктом нейрохірурга — посттравматична хронічна гематома, субдуральна гідрома, гідроцефалія, кіста, оболонково-мозкові рубці, поренцефалія; 2) різні клінічні синдроми, що спостерігаються невропатологами — цереброваскулярні порушення, вегетативні дисфункції, лікворна гіпертензія або гіпотензія, епілептичний синдром. Остання категорія нерідко супроводжується неврозоподібними, психопатологічними і соматичними порушеннями. Так, синдром вегетативної дистонії зустрічається в 62 % хворих, вегетовісцеральні пароксизми — у 33 %, астеничний синдром — у 59 %, лікворна гіпертензія — у 48 %, вестибулопатії — у 26 %. Найбільш частотним клінічним симптомом є цефалгія, яка суттєвим образом не тільки змінює якість життя пацієнтів з ЧМТ, але й має певні труднощі щодо її лікування.

Таким чином, ЧМТ є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, оскільки призводить до усунення найбільш працездатної (в біль-

шій кількості випадків) частини суспільства на тривалий час, а в подальшому і — можливої інвалідації, навіть у дуже віддаленому після травматичного ушкодження періоді.

1.2. Механізми черепно-мозкової травми

Відповідно до класифікації закритих ЧМТ, запропонованої французьким хірургом J. Petit (1774), виділяють струс, забій і стискання. При струсі і забої ушкодження мозку зумовлене його вібрацією, що виникає в момент удару по голові (вібраційна молекулярна теорія). Вібрації концентруються також і в зоні протиудару, де викликають ушкодження мозку. Велике значення мають субмікроскопічні молекулярні зміни, які у деяких випадках, навіть за відсутності морфологічних змін, можуть спричинити смерть.

Комплекс таких первинних факторів, як ударна хвиля, що поширюється від місця ушкодження через мозок до протилежного полюса зі швидкими перепадами тиску в місцях удару і протиудару, гідродинамічний удар, явище кавітації, ударний ефект деформації черепа, переміщення і ротація масивних півкуль великого мозку відносно більш фіксованого стовбура за наявності енергії прискорення-уповільнення характеризують біомеханіку деструктивного впливу на тканини мозку при ЧМТ.

Згідно з сучасною клінічною класифікацією виділяють сім видів черепно-мозкової травми: струс мозку, забій мозку легкого, середнього та важкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження мозку та стиснення мозку на фоні його забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, вдавнені переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми) (Гуманенко Е.К. і соавт., 2000).

Оцінка механічних параметрів, які визначають тяжкість ушкодження (градієнт тиску рідини, що впливає на мозок, енергія удару, швидкість ударника, швидкість сил, які викликають прискорення/уповільнення голови), повинна чітко враховуватися для можливості проведення наступної кваліметрії. Тяжкість ушкодження повинна відповідати прикладеній до голови або головного мозку механічній силі і пропорційно зростати при її збільшенні (Morganti-Kossmann M.C. et al., 2010; Prieto R., 2010; Wang H.C. & Ma Y.B., 2010).

При ЧМТ до первинних структурно-функціональних ушкоджень мозку, що виникають безпосередньо в результаті дії травмуювального

фактора, на думку А.О. Потапова та співавт. (2003), треба віднести насамперед структурні зміни на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях, що виникають безпосередньо в результаті впливу на мозок механічної енергії. Відповідно до цього до первинних ушкоджень відносять вогнищевий забій, дифузійні аксональні ушкодження, первинні внутрішньочерепні крововиливи і розриви стовбура. При домінуванні ударно-протиударного механізму ЧМТ виникають осередкові ушкодження мозку (набряки, геморагічні забої, осередки розтрощення, внутрішньомозкові й оболонкові гематоми), при домінуванні механізму прискорення/уповільнення виникають дифузійні ушкодження мозку — натяг і розриви аксонів (Лихтерман Л.Б., 1994).

Первинні ушкодження є пусковим механізмом розвитку вторинних інтра- і екстракраніальних факторів ушкодження мозку (Лихтерман Л.Б., 1994). До інтракраніальних механізмів ушкодження мозку при ЧМТ відносять стискання мозку внутрішньочерепними гематомами (епісубдуральними і внутрішньомозковими); порушення гемо- і ліквороциркуляції, що зумовлені субарахноїдальними і внутрішньо-шлуночковими крововиливами; набухання мозку внаслідок набряку, гіперемії або венозного повнокров'я; внутрішньочерепну інфекцію (менінгіт, енцефаліт, абсцес); гідроцефалію (Unterberg A. et alt., 1994). До вторинних екстракраніальних механізмів відносять: гіпоксемію, артеріальну гіпотензію, анемію, порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), функціонування нейрогуморальних систем.

Підвищення внутрішньочерепного тиску викликає формування набряку і набухання головного мозку (Платонов И.А., 2001). Гідродинамічні розлади у свою чергу викликають розлади кровообігу, ліквороциркуляції, метаболізму і функціональної активності головного мозку, формується замкнуте порочне патологічне коло, характерне для ЧМТ (Лихтерман Л.Б., 1994). У ряді випадків після ЧМТ розвивається посттравматична енцефалопатія (Емельянов А.Ю., 2000). Тяжкість її не завжди залежить від ступеня тяжкості перенесеної ЧМТ — навіть струс мозку може приводити до розвитку атрофічних процесів, наростання неврологічної симптоматики, появи пароксизмальних розладів свідомості.

Як критерії тяжкості травми використовують ряд біохімічних, морфологічних і неврологічних критеріїв. Серед метаболітів, виявлених у плазмі крові методом газової хроматографії з мас-спектрометричною детекцією (Zheng F. et alt., 2017), зв'язок із ступенем неврологічного дефіциту при експериментальній ЧМТ (перкусійна модель) у гострому періоді (24 години після травми) мали вісім речовин: пролін, фосфорна кислота, β -гідроксібутірова кислота, галактоза, креатинін, L-валін,

лінолева і арахідонова кислоти (у міру убивання прогностичної значущості показника).

Украй несприятливим проявом зниження енергетики нейрона є порушення роботи енергоємної K^+-Na^+ -АТФази. У результаті відбувається вихід K^+ із клітини і внутрішньоклітинне входження Na^+ по градієнту концентрації, що сприяє посиленню набряку мозку. Проявами цих патологічних реакцій є збільшення концентрації K^+ і зменшення — Na^+ у крові, яка відтікає від головного мозку (Долгих В.Т., Захаров І.В., 2002).

За даними R. G. F. Dolmans et alt. (2019), низький рівень натрію у крові був значущим для 30-денної смертності постраждалих з тяжкою ЧМТ, а високий рівень натрію — для несприятливого результату через 3 місяці, з чого можна заключити, що коливання рівню у крові цього електроліту у обидві боки є несприятливими. Гіпохлоремія може бути важливим прогностичним фактором для визначення ризику смертності та покращення лікування у пацієнтів з тяжкою ЧМТ: існує значний зв'язок між гіпохлоремією і підвищеним ризиком смертності (Rodríguez-Triviño C.Y. et alt., 2019). За даними (Pin-On P. et alt., 2018) шанси післяопераційної смерті протягом 24 годин після ЧМТ збільшувалися при високому рівні глюкози в крові, гіпернатріємії та ацидозі. Найбільш поширеним електролітним дисбалансом при ЧМТ була гіпокаліємія.

Морфологічно досліджують стан судинного русла, наявність периваскулярних набряків, нейро-гліальні і нейро-васальні відношення. У нейронах і їхніх відростках виявляють ступінь структурних ушкоджень ядра, ядерця, елементів цитоплазми.

Особлива чутливість гіпоталамо-стовбурових відділів мозку до травматичного впливу пояснюється анатомо-топографічними особливостями цих відділів мозку (багатство капілярної сітки, більш висока проникність судин, близьке розташування ядерних утворень до ліквороносних шляхів, відносна фіксованість стовбурових відділів у порожнині черепа).

Ушкодження гіпоталамо-стовбурових структур спричиняє порушення функцій ретикулярної формації, гіпоталамуса, гіпофіза з розладами вегетативної, обмінної і нейроендокринної регуляції, що приводить до порушення діяльності багатьох органів і фізіологічних систем, до зрушення внутрішнього середовища організму. Гуморальні зрушення, впливаючи на периферійні і центральні елементи вегетативної нервової системи, на адрено-, холіно-, серотонінореактивні утворення ретикулярної формації стовбура мозку і гіпоталамуса, у свою чергу, відіграють роль факторів, що підтримують первинні неврогенні порушення і ви-

кликають вторинні розлади нервової діяльності (Ельський В.Н. и соавт., 2004; Емельянов А.Ю., 2000).

Розкриття ролі нейрогуморальних факторів у патогенезі ЧМТ дозволяє обґрунтувати напрямки диференційованої патогенетичної терапії. Зміни нейроендокринної регуляції визначають терміни і якість репарації кісткової тканини при сукупній ЧМТ.

При гострій закритій ЧМТ відбувається порушення діяльності обох відділів вегетативної нервової системи і розлад компенсаторних процесів убік як до гіпо-, так і до гіперкомпенсації (Ельський В.М. та співав., 2010). У результаті, діяльність центральних регуляторних механізмів вегетативної системи набуває хаотичного характеру. У фундаментальному комплексному дослідженні (А. И. Арутюнов, Н. Д. Лейбзон, 1969) докладно вивчені біохімічні і морфологічні зміни складу ліквору і крові при тяжкій ЧМТ; метаболічні процеси й енергетичний обмін у тканині головного мозку.

Установлено, що наростаючі зміни білкового й електролітного складу ліквору і крові є факторами, які сприяють порушенню осмотичної рівноваги не тільки в мозку, але й в організмі в цілому. Саме вони становлять підґрунтя гідродинамічних зрушень і, зокрема, набряку мозку. Протягом вже перших хвилин після травми різко знижується вміст у мозку креатинінфосфату й аденозинтрифосфату, падає спряженість процесів окисного фосфорилування при застосуванні у якості субстрату окиснення як бурштинової, так і глютамінової кислот. При цьому витрата макроергів значно підвищується, що приводить до швидкого виснаження енергетичних ресурсів і, внаслідок цього, до енергетичного голодування мозку.

Посттравматичне аксональне ушкодження є результатом персистуючого ушкодження ретроградного аксонального транспорту, яке починається вже в 1-й день після травми, а також прогресивного накопичення і дефосфорилювання нейрофіламентів в ушкоджених аксонах (Черний Т.В., 2013). Із перших хвилин травматичного впливу наявна експресія mRNA кальпаїну, що запускає протеоліз в аксональних фрагментах. Системна демієлінізація є наслідком валерівської або ретроградної дегенерації. Вона спостерігається у віддаленому періоді ЧМТ і складає морфологічну основу дифузійного аксонального ушкодження. Відзначено накопичення в аксонах специфічного білка — амілоїду-бета, що є наслідком посттравматичного посилення експресії гена APP695, що кодує синтез білка-попередника (Leclercq P.D. et alt., 2002).

Підвищення внутрішньочерепного тиску викликає формування набряку і набухання головного мозку (Платонов И.А., 2001). Дислокація мозку може привести до обмеження стовбура в отворі намету мо-

зочка або в потилично-шийній дуральній лійці. Гідродинамічні розлади, у свою чергу, викликають розлади кровообігу, ліквороциркуляції, метаболізму і функціональної активності головного мозку. Формується замкнуте порочне патологічне коло, характерне для ЧМТ. Порушення мозкового кровообігу в гострому періоді ЧМТ характеризуються поєднанням органічних і функціональних змін судин головного мозку.

Причиною формування травматичного набряку мозку при ЧМТ є підвищення судинної проникності ГЕБ і вихід плазми та її компонентів у міжклітинний простір (Черний В.И. и соавт., 1997). При цьому рух утвореної набрякової рідини спрямований з осередку ушкодження мозку (де тканинний тиск вище) в підлеглу білу речовину, в якій і відбувається її поширення. Патоморфологічно при вазогенному набряку виявляються дрібні точкові крововиливи, зумовлені ушкодженням ГЕБ. При поширенні перифокального вазогенного набряку може утворитися частковий або півкульний травматичний набряк мозку. Можливе поєднання процесів набрякання (гіперемії) мозку і вазогенного набряку при осередковій травмі.

Підвищення проникненості ГЕБ та набряк мозку пов'язаний із зменшенням експресії основних білків щільних міжклітинних контактів — окклюдіна, клаудина-5 і ZO-1 після експериментальної ЧМТ (Evran S. et al., 2019). Крім того, відмічено збільшення експресії проапоптотичного білка *Bax* і каспази 3, тоді як рівень антиапоптотичного білка *Bcl-2* знижується, що супроводжувалося збільшенням загального окислювального статусу і рівню окислювального стресу при зниженні загального антиоксидантного статусу. Ключову роль в патофізіології ЧМТ автори надають HMGB-1 (*High-mobility group protein B1*) — білку з групи ядерних негістонових білків, який грає роль у запаленні як цитокіновий медіатор. HMGB1 секретується активованими макрофагами і моноцитами і може вивільнятися при некрозі клітин і тканин та зв'язуватися з рецептором вродженого імунітету TLR4, що призводить до секреції цитокінів макрофагами і подальшої запальної реакції. Через високу токсичність при вивільненні з клітин при значному пошкодженні тканин білок HMGB1 розглядається як одна з можливих терапевтичних мішеней при сепсисі (Parrish W. & Ulloa L., 2007).

Механізмом виникнення цитотоксичного набряку є порушення осморегуляції клітин мозку, що залежить від функціонування Na^+/K^+ -насоса (Черний Т.В., 20013). Основу первинно-церебральної циркуляторної гіпоксії складає відсутність або зменшення мозкового кровообігу; вторинну гіпоксію зумовлює порушення мозкового кровообігу не тільки в зоні ушкодження, але і на віддаленні у ділянці мозкового стовбура внаслідок набряку мозку, підвищення внутрішньочереп-

ного тиску, дислокації мозку, порушень судиннорухового центра. При цій формі прогресує ацидоз мозкової тканини і внутрішньоклітинний набряк, виснажується пул макроергів. Усі ці процеси спричиняють інтенсифікацію процесів ушкодження клітинних мембран (Кармен Н.Б., 2001), і в першу чергу — перекісного окислення ліпідів (ПОЛ).

На думку Robicsek S.A. et alt. (2019), присутність крові, особливо гемоглобіну, а також продуктів його розпаду, ключових зв'язуючих білків і рецепторів, модулюючих їх кліренс, може в значній мірі сприяти токсичності у посттравматичному періоді. Гем, гемін і залізо, наприклад, викликають ПОЛ в мембрані, генерують активні форми кисню і підвищують чутливість клітин до шкідливих подразників, що призводить до набряку, загибелі клітин і збільшення захворюваності та смертності.

ЧМТ одночасно запускає два протилежно спрямовані процеси: дегенеративно-деструктивний і регенеративно-репараційний, які йдуть з постійною або змінною перевагою одного з них, що багато в чому визначає наявність або відсутність тих або інших клінічних проявів, а згодом — формування ускладнень (Куршакова І.В., 2002; Ельський В.Н. и соавт., 2004).

Травматичне ушкодження головного мозку та судин призведе до порушення ГЕБ та залучення імунних клітин (Gyoneva S., 2015).

Дія локальних факторів відображається на клітинному або тканинному рівнях, реалізація яких обумовлює розвиток вторинних ушкоджень мозку (Tomura S. et alt., 2012). Взаємодія локальних та системних факторів ушкодження представлена на рисунку 1.2.

Серед системних факторів, що є причиною поширення вторинної альтерації та погіршення перебігу основними є артеріальна гіпотензія та гіпоксія, внаслідок яких розвивається ішемія головного мозку та, згодом, загибель постраждалих від ЧМТ.

Нейрозапалення є одним із основних компонентів патогенезу ЧМТ; на сучасному етапі продовжуються дослідження реакцій імунної системи та пошук відповідних фармакологічних засобів лікування (Мамытова Э.Л. и соавт., 2013, 2014). До віддалених наслідків ЧМТ D. Lahner & G. Fritsch (2017) включають стійке нейрозапалення, яке сприяє подальшій нейродегенерації і підвищенню ризику хвороби Альцгеймера, ймовірно, через неправильне згортання Тау-протеїну (Тау-патія). Частими є інфекційні ускладнення внаслідок імуносупресії, що розвиваються після травми (Садова В.А. и соавт., 2015; Griffin G.D., 2011).

ЧМТ викликає виразну запальну відповідь, що сприяє погіршенню результатів у пацієнтів, включно із смертністю. При ЧМТ показана підвищена активність цитокінів IL-6, IL-8 і CCL2 (Rowland B. et alt., 2019). За даними чотирнадцяти незалежних досліджень, що було підсумовано

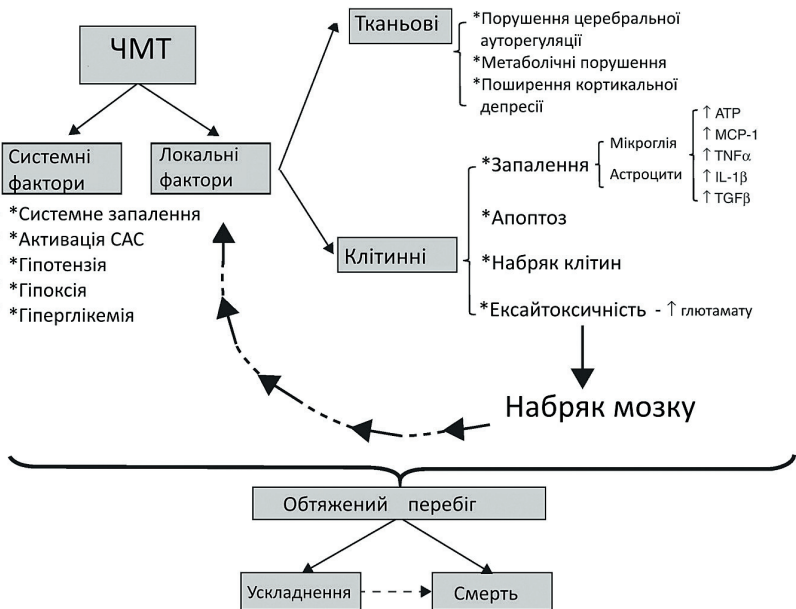


Рис. 1.2. Клітинні та молекулярні механізми ЧМТ за М. Rovegno (2012) у нашій модифікації.

MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, TGF- β — transforming growth factor- β , TNF α — tumor necrosis factor- α , IL-1 β — Interleukin-1 β

у огляді T. Rodney et al. (2018) підвищені рівні у крові IL-6, IL-1, IL-8, IL-10 і TNF α були пов'язані з гіршими наслідками тяжкої ЧМТ. Підвищення рівня IL-10 у сироватці крові корелює з несприятливим результатом при тяжкій ЧМТ (Deerika A. et al., 2018).

Залученню імунної системи при ЧМТ сприяє ряд механізмів, серед яких: 1) масивне вивільнення нейротрансмітерів, таких як аденозин, глутамат та інші; 2) активація системи комплементу; 3) активація мікро- та макроглії; 4) продукція цитокінів (Байкова Е.Е. и соавт., 2014; Дзяк Л.А. и соавт., 2015).

В той же час при ЧМТ може відбуватися і дизрегуляція імунної відповіді під впливом наступних чинників: 1) активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; 2) активації симпатичної нервової системи; 3) дисбалансу антиоксидантної та оксидантної систем (Ельський В.Н., 2015). Збільшення рівня катехоламінів та глюкокортикоїдів може призводити до зниження активності імунітетів, внаслідок

чого в подальшому спостерігається розвиток інфекційних ускладнень (Griffin G.D., 2011).

Первинне пошкодження нервової тканини при ЧМТ і наступні вторинні пошкодження призводять до локального і системного вивільнення ендогенних медіаторів у вигляді молекулярних фрагментів, асоційованих з пошкодженням — DAMPs (Lenz A. et alt., 2007; Hirsiger S. et alt., 2012; Zedler S. & Faist E., 2006). Розпізнавання DAMPs вродженою імунною системою викликає як інтенсивну прозапальну, так і супутню протизапальну імунні відповіді (Huber-Lang M. et alt., 2018; Lord J.M. et alt., 2014). У той час як надмірне запалення сприяє розвитку та поширенню вторинних ушкоджень нервової тканини за межами первинних травматичних вогнищ, протизапальна реакція призводить до системних порушень імунної системи, що призводить до поліорганної недостатності і смерті (Sauaia A. et alt., 2017).

Деякі з численних DAMPs, що вивільняються після травми, запускають збірку внутрішньоклітинних мультипротеїнових комплексів — інфламмасом, які беруть активну участь у розвитку ЧМТ (McKee C.A. & Lukens J.R., 2016) і активацію внутрішньоклітинних каспаз (Bortolotti P. et alt., 2018). Останні вивільняють IL-1 і IL-18 та викликають специфічну прозапальну загибель клітини, яка називається піроптозом. Інфламмасоми, головним чином NLRP3, NLRP1 і AIM2, беруть участь в генерації пошкодження тканин і імунної дисфункції після ЧМТ. Гіперпродукція активних форм кисню в процесі окислювального метаболізму призводить до модифікації ДНК, експресії і синтезу білків, зокрема *c-fos*, які спричиняють апоптоз. Однією з первинних реакцій генома у відповідь на стрес є індукція білка теплового шоку — *Heat shock proteins (Hsp)*. Вплив *Hsp* на стабілізацію індукованого гіпоксією фактора — *Hypoxia-inducible factor (HIF)* забезпечує активацію процесів проліферації, апоптозу, ангиогенезу в умовах ішемії (Черний Т.В., 2013).

Найбільш значущим етапом порушення діяльності клітини при падінні трансмембранного потенціалу мітохондрій є порушення проникності внутрішньої мембрани мітохондрій з утворенням комплексів «великої пори» і виходом ряду матріксних білків, багато з яких є індукторами програмованої клітинної загибелі (Kumar Sahel D. et alt., 2019; Dienel G.A. & Hertz L., 2011). Експресія генів раннього реагування і синтез стрес-білків також безпосередньо пов'язані з експресією генів індукторів апоптозу — одного з варіантів програмованої клітинної смерті (Itoh T. et alt. 2010). Активація апоптозу має певне відношення до визначення тяжкості ЧМТ. Так, встановлено, що рівень ефекторної каспази-3 в сироватці крові протягом першого тижня ЧМТ був нижчим

у тих постраждалих, що вижили і міг передбачити 30-денну смертність (Lorente L. et alt., 2019).

Ще одним шляхом активації апоптозу при ЧМТ є суперекспресія RIP3 в нейронах, що показано для гіпокампу мишей (Liu Z.M. et alt., 2018). RIP3 (протеїнкіназа, яка взаємодіє з рецептором — *Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3*) є компонентом сигнального комплексу рецептору TNF α , який може індукувати апоптоз та слабо активувати фактор транскрипції NF- κ B (Sun X. et alt., 1999). У мишей після ЧМТ спостерігалася когнітивна дисфункція і активація гліальних клітин, які були значно ослаблені за допомогою RIP3-нокауту, що супроводжувалося зниженням інтенсивності запалення, окислювального стресу, блокуванням NLRP3, каспази-1 та апоптозу.

Розвиток нейрозапалення має певні особливості та включає вивільнення клітинних та плазмових медіаторів, підвищення проникності судинної оболонки головного мозку, активацію та міграцію імунних клітин у зону ураження (Thelin E.P. et alt., 2017).

Особливостями головного мозку є наявність ГЕБ, який обмежує контакт клітин крові і нервової тканини, відсутність класичної лімфатичної системи та захист нейронних антигенів від імунного нагляду. Власними імунними клітинами ЦНС є мікроглія, але ж імунокомпетентні функції притаманні також іншим гліальним клітинам (астроцити та олігодендроцити), а також нейронам (Louveau A. et alt., 2015). Активовані резидентні клітини ЦНС у поєднанні з мігруючими запальними клітинами з периферичної крові утворюють складну імунну мережу (Helmy A. et alt., 2011), метою ініціації якої є захист мозку, але це може призвести й до шкідливих наслідків для ЦНС (Morganti-Kossmann M.C. et alt., 2002). Триваюча нейрозапальна реакція може сприяти посиленню набряку, клітинної загибелі та руйнуванню ГЕБ, розвитку нейродегенерації (Morganti-Kossmann M.C. et alt., 2001).

Збільшення проникності ГЕБ сприяє проникненню нейроспецифічних білків в кров. Втрата імунної толерантності до білкових компонентів мозку може спричиняти аутоімунну реакцію. На думку М.Б. Штарк (1989), терміни «нейроспецифічні білки» і «нейроспецифічні антигени» тотожні. Аутоантитіла можуть проникати в мозок через порушений ГЕБ і додатково порушувати функцію клітин головного мозку.

Ключовим моментом щодо розвитку аутоагресії при ЧМТ є порушення ГЕБ (рис. 1.3). Порушення ГЕБ призводить до лейкоцитарної інфільтрації, розвитку імуносупресії або надмірної активації імуніцитів (Das M. et alt., 2012; Arima Y. et alt., 2012; Shlosberg D. et alt., 2010). Підвищення його проникності, лейкоцитарна інфільтрація ушкоджених тканин мозку, генерація прозапальних цитокінів, метаболітів арахі-

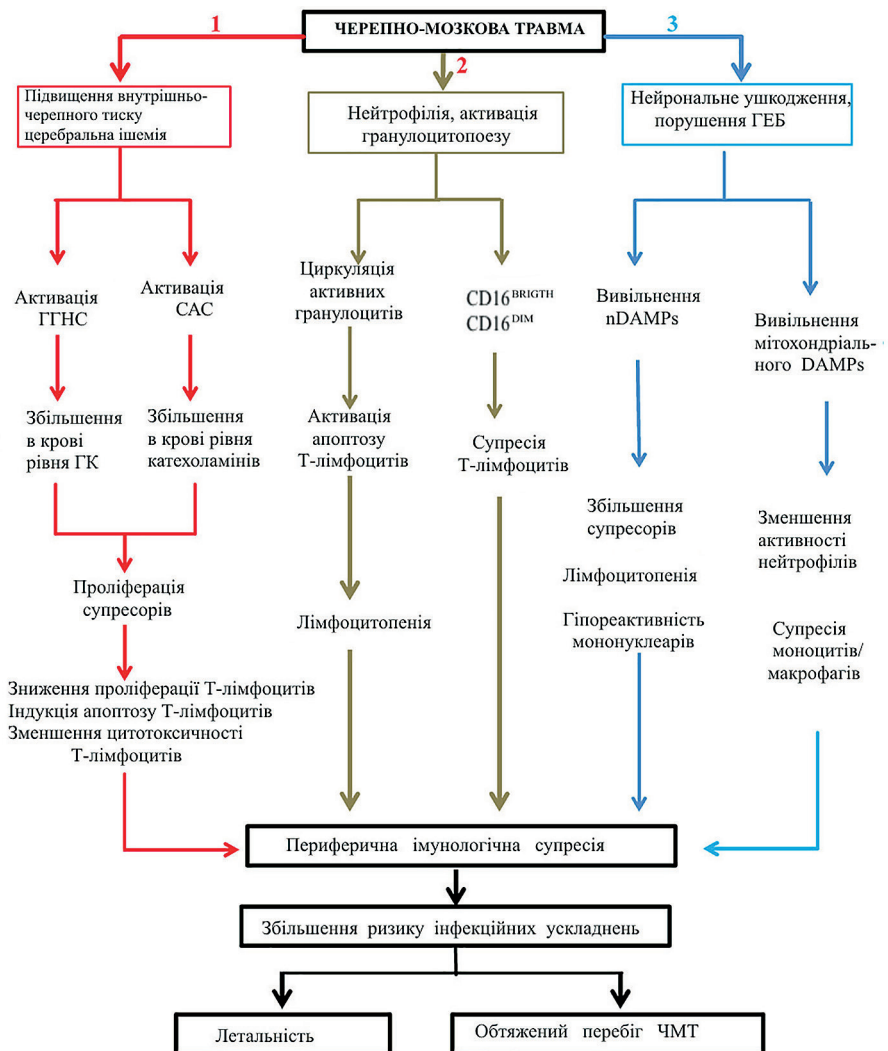


Рис. 1.3. Патогенетичні механізми імуносупресії при ЧМТ

(за J. Hazeldine et al., 2015).

ГННС — гіпоталамо-нейрогіпофіарна система;
 САС — симпатно-адреналова система; ГК — глюкокортикоїди;
 CD16^{BRIGHT}/CD16^{DIM} — субпопуляції нейтрофілів
 з супресивними властивостями

донової кислоти, активація системи комплементу запускають системну імунну відповідь (Байкова Е.Е. и соавт., 2014; Conductier G. et alt., 2010; Girard S. et alt., 2013; Gliem M. et alt., 2012).

Імуносупресія, в свою чергу, уповільнює перебіг відновлення після травми. Можливість розвитку аутоімунного пошкодження мозку показана при інсульті (Javidi E. & Magnus T., 2019). Виявлення Т-клітин і антитіл, специфічних до нейрональних антигенів, вказує на значення гуморального адаптивного імунітету. В експериментальних моделях інсульту призводить до значного збільшення аутореактивних Т- і В-клітин до антигенів ЦНС. Обсяг ураження і функціональний результат у пацієнтів, які перенесли інсульт з одного боку, та мишачі моделі інсульту, з іншого, пов'язані з розвитком антигенспецифічних реакцій на нейроспецифічні білки.

При вивченні зміни імунного статусу у постраждалих в гострому періоді важкої ЧМТ у більшості пацієнтів після короткочасного підвищення хелперно-індукторної активності відбувається її пригнічення, що розвивається паралельно із зниженням активності ефекторної ланки клітинного імунітету (Мамытова Э.Л. , 2013).

При ЧМТ, особливо з тяжкими наслідками, відбувається стресове перенапруження центральних механізмів регуляції імуногенезу, останнє найбільш виражене у пацієнтів з несприятливим результатом травми і є одним з чинників, що обумовлює розвиток гнійно-запальних ускладнень (Зяблицев С.В. и соавт., 2013).

При ЧМТ відбувається й активація та збільшення кількості гемопоетичних попередників імуніцитів CD34+ та CD45+. Відмічено прямий корелятивний зв'язок CD45+ та CD34+-клітин із вмістом CD8+-клітин і зворотній — із кількістю моноцитів і ступенем проліферативної активності лімфопоезу (Исаева Р.Х. и соавт., 2014).

Внесок нейтрофільної інфільтрації у розвиток вторинного пошкодження, що виникає після ЧМТ, залишається спірним. Хемокіни, які регулюють міграцію нейтрофілів через сигнальні рецептори *Cxcr2*, помітно підвищені при ЧМТ і пов'язані з розвитком вторинної альтерації (Algattas H. & Huang J.H., 2014; Semple B.D. et alt., 2010; Yamamoto T. et alt., 2011). Роботами B. D. Semple зі співавт. (2010) показано суттєве зменшення інфільтрації нейтрофілами при наявності *Cxcr2*-дефіциту через 12 годин та 7 днів після ЧМТ, не зважаючи на зростання рівня СХС-хемокінів, що викликають хемотаксис нейтрофілів до пошкодженої кори головного мозку.

Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (*neutrophil-lymphocyte count ratio* — *NLCR*) є простим і недорогим маркером запальної відповіді при ЧМТ (Siwicka-Gieroba D. et alt., 2019). *NLCR* показав високу чутливість

для прогнозування запального пошкодження нервової тканини, а високе значення NLCR асоціюється з поганим результатом ЧМТ: значення вище за 15,63 прогнозувало 28-денну смертність.

Нещодавно був ідентифікований новий біомаркер пошкодження мозку — IL-33. Дослідження Z. Y. Zhang et alt. (2019) показало, що його вміст при ЧМТ був значно підвищений, а концентрація в крові достовірно корелювала з оцінкою за шкалою ком Глазго, інтенсивністю запалення та відображало прогноз після ЧМТ. Також у крові постраждалих з тяжкою ЧМТ був значно збільшений вміст sST2 — розчиненого рецептора IL-33 (Du Q. et alt., 2018). Концентрація sST2 корелювала з оцінкою за шкалою коми Глазго, а його прогностична здатність значно перевищувала таку для сироваткових IL-6, TNF α і С-реактивного протеїну (CRP). Такі результати дозволяють розглядати IL-33 та sST2 як маркери при ЧМТ.

Більшість імунних реакцій носять фізіологічний, саногенетичний характер: підвищується сенсibilізація лейкоцитів до мозкового антигену, змінюється співвідношення імунорегуляторних клітин, протимозковий антитіла (ПМА) зв'язуються з мозковими антигенами, утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Але в певних умовах у деяких пацієнтів імунні реакції набувають патогенного, аутоагресивного характеру, що посилює і без того важкий перебіг ЧМТ, викликають ускладнення та погіршують перебіг посттравматичного періоду. Ознаки імунодепресії показників клітинного імунітету не лише в гострому, але й у віддаленому періоді навіть легкої ЧМТ показано в роботах Мироненко Т.В. зі співав. (2013). За даними E. P. Thelin et alt. (2017), у гострому періоді різко активується вроджена імунна система, тоді як реакції адаптивної імунної системи відіграють важливу роль в хронічній фазі, про що свідчать Т-клітинні аутоімунні реакції до нейроспецифічних білків.

Слід мати на увазі, що не всяка деструкція нервової тканини і не всякий контакт антигенів мозкової тканини з імунокомпетентною системою веде до розвитку аутоімунних процесів, але зниження захисно-компенсаторних можливостей, генетичні перебудови та порушення імунологічного гомеостазу можуть сприяти розвитку аутосенсibilізації. Визначення рівнів нейроспецифічних білків (основного білку мієліну, S-100) та наявності антитіл до них підтверджують активність аутоімунних запальних процесів в крові постраждалих в різні терміни захворювання (Муравський А.В., 2013). Було встановлено, що церебральні органічні порушення, які розвилися після легкої ЧМТ, такі як вестибулярний і ліквородисциркуляторний синдроми, супроводжуються також вираженими імунологічними змінами.

1.3. Біомаркери при черепно-мозковій травмі

Загалом прогностичні біомаркери при ЧМТ включають речовини гліального (GFAP, S100B), нейронального походження (нейрон-специфічна енолаза — NSE, нейрофіламентний легкий поліпептид — NFL, убіквітин-карбоксикінцева гідролаза — UCH-L1, tau-протеїн, амілоїд β , продукти розпаду α II-спектрину), а також ті, що пов'язані із запаленням: інтерлейкіни, хемокіни, особливо — HMGB1 (Donnelly J. et al., 2016).

На сьогоднішній день тільки S100B включений у клінічний протокол (за даними Скандинавського комітету з нейротравми) для стратифікації пацієнтів з легкої формою ЧМТ (Sorrentino E. et al., 2012). Поширений мета-аналіз виявив вірогідний зв'язок між значно збільшеними рівнями гліального фібрлярного кислого протеїну (GFAP) в сироватці крові з балом за шкалою ком Глазго меншим або рівним 3, і смертністю після середньоважкої або важкої ЧМТ (Shemilt M. et al., 2019). Результати мета-аналізу N. Golden et al. (2019) показали значну різницю в рівнях S100B між постраждалими з ЧМТ, що вижили або померли протягом 6 місяців лікування. Автори вважають, що рівні сироваткового S100B в майбутньому стануть потенційними біомаркерами ЧМТ і вважають за необхідне розробку стандартизованих рекомендацій щодо їх застосування.

Іншим білком кластеру S100 є S100A12 (*S100 calcium binding protein A12*), який належить до ендогенних антибіотиків (антимікробних і антифунгіцидних білків) і задіяний в імунних реакціях, механізмах вродженого імунітету і запалення (Wicki R. et al., 1996). Концентрація S100A12 в сироватці крові на момент поступлення постраждалого з важкою ЧМТ до спеціалізованої лікарні позитивно корелювала з показниками шкали ком Глазго, 30-денною виживаністю та вмістом в сироватці крові S100B, C-реактивного протеїну, IL-6 і TNF α (Feng M.J. et al., 2018).

Деякі автори довели можливість оцінювати міру пошкодження відділів мозку по динаміці антитіл до нейроспецифічних білків при ЧМТ. Рівень антитіл до основного білка мієліну (ОБМ) в лікворі пацієнтів з ЧМТ мав тісну кореляцію з тяжкістю стану хворого за шкалою ком Глазго в 1-у добу після ЧМТ і мірою відновлення неврологічного статусу до 21-ої доби (Лубенец А.Е., Карпов С.М., 2011; Kochanek P.M. et al., 2012). Рівень антитіл до фосфоліпідів мав зв'язок із вираженістю цитозу, вмістом еритроцитів і білку в лікворі, а кореляція вмісту антитіл до ОБМ і антитіл до фосфоліпідів в церебро-спінальній рідині була слабкою.

Прогностичне значення лейкоцитозу та вмісту інтерлейкіну-1 в спинномозковій рідині показано для неврологічних результатів при

тяжкій ЧМТ (Yue Y. et alt., 2019). Це пов'язано з активацією запального каскаду, вивільненням ексайтотоксичних нейротрансмітерів і змінами реактивності судин головного мозку, що викликають його ішемію.

Вміст в плазмі крові IL-6, IL-8 і IL-10 були в значній мірі пов'язані з розвитком синдрому поліорганної недостатності (СПОН) при ЧМТ, а також — з дисфункцією окремих органів, а сам СПОН був значно пов'язаний зі смертністю (Lee S. et alt., 2019). Отже, імовірність летального результату і вміст IL-6, IL-8 і IL-10 в плазмі були пов'язані з розвитком СПОН після ЧМТ.

Серед багатьох вивчених цитокінів, комбінація протизапальних білків-антагоністів рецепторів IL-1 (IL-1RA) і клітинного білка Clara 16 (CC-16) була найбільш сильно пов'язана з розвитком СПОН у хворих з тяжкою ЧМТ (Kleinveld D.J. et alt., 2019). Частота розвитку СПОН склала 21,7%.

Виявлено різне діагностичне значення антитіл до ОБМ і фосфоліпідів в гострому періоді ЧМТ: вміст антитіл до ОБМ може використовуватися як маркер тяжкості і прогнозу ЧМТ, а значне підвищення рівня антитіл до фосфоліпідів свідчить про розвиток судинних ускладнень травми (Муравський А.В., 2013).

З результатом при ЧМТ пов'язані такі біомаркери: рівень каспази-3 у циркулюючій крові, загальна антиоксидантна активність, підвищення вмісту у крові мелатоніну (Lorente L. et alt., 2017), білку S100B, GFAP, NSE, нейротрофічного фактору мозку (BDNF), субстанції Р, убіквітин С-кінцевої гідролази-L1 (UCH-L1), деканової та октанової кислоти, а також рівні в спинномозковій рідині глутамату і лактату (Lorente L., 2017). Біомаркери гострої фази ЧМТ, за думкою D. Lahner & G. Fritsch (2017), в ідеалі повинні мати мозкове пошкодження та точно прогнозувати перебіг захворювання і смертність. Огляд сучасних підходів до визначення значущих біомаркерів при ЧМТ надано у роботі K. K. Wang et alt. (2018).

Підвищення рівню NSE, яка існує як гомодимер у зрілих нейронах та нейроендокринних клітинах, було показано при важкій ЧМТ (Böhmer A.E. et alt., 2011). Раннє підвищення рівня цього маркера (як і S100B) було характерно для вторинних та важких ЧМТ та прогнозувало смертність. Одним з головних недоліків використання NSE як специфічного маркера для ЧМТ є те, що він активно експресується еритроцитами, що спонукало дослідників використовувати корекцію гемолізу при вимірюванні NSE в крові (Verfaillie C.J. & Delanghe J.R., 2010).

Убіквітин С-кінцева гідролаза-L1 (UCH-L1) — це цитоплазматичний нейрональний білок, який був виявлений на основі протеомних досліджень (Kobeissy F.H. et alt., 2006). Рівень UCH-L1 значно збільшу-

вався, причому не тільки у тканині мозку, але й в сироватці крові і цереброспінальній рідині вже через 3–48 годин після травми (Liu M.C. et al., 2010). Профіль цього білка відповідав профілю продукту альфа-спектрину, що розщеплюється кальпаїном. Використання рівню UCH-L1 в крові та цереброспінальній рідині покращує прогнози клінічних результатів смертності після непроникаючої ЧМТ (Mondello S. et al., 2012). UCH-L1, разом з GFAP, утворюють основу панелі біомаркерів, що представляє два домінуючі типи клітин у мозку — нейрони і астроглію (Welch R.D. et al., 2016).

S100B — астрогліальний протеїн, що зв'язує кальцій. Серед усіх, це найбільш досліджений біомаркер травми мозку на сьогодні (Böhmer A.E. et al., 2011; Welch R.D. et al., 2016; Schulte S. et al., 2014). Необхідно зазначити, що внаслідок експресії у жировій тканині та м'язах, включаючи серце, його рівень підвищений при ортопедичній травмі без травми голови (Para L. et al., 2014).

Рівень GFAP (гліальний фібрилярний кислий білок) підвищується протягом 3–34 годин у цереброспінальній рідині та сироватці/плазмі крові при важких ЧМТ (Para L. et al., 2014). Інтактний GFAP (50 кДа) та продукти його розпаду (GFAP-BDP; 44–38 кДа) вивільняється з травмованої тканини мозку в біологічні рідини (Okonkwo D.O. et al., 2013). Підвищення рівня GFAP після ЧМТ залежить від ступеня її тяжкості (Zoltewicz J.S. et al., 2013).

Фрагменти розпаду α II-спектрину SBDP150 і SBDP145 (С-кінцеві фрагменти, які утворюються кальпаїном у клітинах, що некротизуються) та SBDP120 (утворюється каспазою-3 при апоптозі) були визначені як потенційні біомаркери загибелі клітин при ЧМТ (Mondello S. et al., 2010; Yokobori S. et al., 2013). Паралельно з SBDP150 здатності біомаркера при ЧМТ виявив фрагмент N-кінцевого спектрину (~140 кДа) — SNTF (Mondello S. et al., 2010; Para L. et al., 2015), збільшення якого в плазмі крові в день травми значно корелювало з когнітивними порушеннями, які зберігалися протягом не менше 3 місяців після легкої ЧМТ (Siman R. et al., 2013). Необхідно зазначити, що джерелом продуктів розпаду α II-спектрину можуть бути також й мононуклеари периферичної крові, що знижує специфічність цих маркерів при ЧМТ.

Нейрофіламентні білки (NF) належать до так званих проміжних ниток «класу IV» (діаметр 10 нм), які виявляються виключно в нейронах. Вони відомі як нейрофібрили і є основним компонентом цитоскелету тіл нейронів та їх аксонів. NF складаються з трьох поліпептидних субодиниць різної молекулярної маси: легка (NF-L; 68K), середня (NF-M; 150K) та важка (NF-H; 200K). NF-H піддається фосфорилюванню з утворенням фосфо-NF-H (pNF-H), яким збагачені аксони. Всі три

субодиниці вразливі до протеаз, таких як кальпаїн та катепсин-B/D (Posmantur R.M. et al., 1998), а pNF-H вивільняються в кров після експериментального ЧМТ (Anderson K.J. et al., 2008). Підвищення рівня pNF-H у сироватці крові корелює з реакціями на закрити ЧМТ, що виникає після вільного падіння ваги (Li Y. et al., 2015), а вміст NF-M підвищується у спинномозковій рідині та сироватці крові при важкій ЧМТ (Martínez-Morillo E. et al., 2015), що може відображати триваючу аксональну дегенерацію.

Основний білок мієліну (MBP) — це олігодендроцитний білок, який є ключовим структурним компонентом мієлінової оболонки. Кальпаїн, що утворюється в вогнищах травматичного пошкодження призводить до деградації аксонів та мієлінової оболонки, суто, — демієлінізації (Ottens A.K. et al., 2008; Liu M.C. et al., 2008).

Якщо описані маркери більшою мірою притаманні гострому періоду ЧМТ, то в ранньому та пізньому періодах більшою мірою привертають увагу маркери нейродегенерації: загальний (T-Tau) та фосфорильований (P-Tau) білки Тау, бета-пептиди амілоїдів ($A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$), аутоантитіла до нейропротейнів (Wang K.K. et al., 2018).

Паннексін-1 являє собою тип гексамерних білків, що утворюють канали плазматичної мембрани, і відіграє значну роль в пошкодженні головного мозку. Роль паннексинів в нервовій системі включає участь в обробці сенсорної інформації, синхронізації між гіпокампом і корою, гіпокампульної пластичності і в поширенні хвиль Ca^{2+} , що підтримується гліальними клітинами і модулює нейронний метаболізм (Ni B.K. et al., 2019). Після тяжкої ЧМТ в крові значно збільшувався рівень паннексину-1, а його концентрації негативно корелювала з балами за шкалою ком Глазго. Рівень паннексину-1 був предиктором 6-місячної смертності, загальної виживаності та несприятливого результату лікування.

1.4. Передумови для патогенетичній корекції черепно-мозкової травми

Ідеологія лікування пацієнтів, що перенесли ЧМТ, існуюча сьогодні, передбачає застосування послідовної нейропротекції (O'leary R.A. & Nichol A.D., 2018; Черний Т.В., 2013; Warden D.L. et al., 2006). Спочатку вплив спрямовано на переривання швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду і блокаду ушкоджувальних вільнорадикальних механізмів, а потім — на зниження продукції прозапальних цитокінів, прооксидантних ферментів і переривання апоптозу нейронів (Волохова Г.А.

и соавт., 2009; Alvarez X.A., 2009; Du X.D., et alt., 2009). Гіпоксія тканин мозку призводить до розвитку локального запалення і реакції гліальних клітин викликає дисбаланс цитокінів. Ці процеси спричиняють порушення мікроциркуляції, змінюють проникність ГЕБ, що у результаті призводить до пошкодження нейронів (Волхова Г.А., 2009). Оксидантний стрес, гіперактивність системи N-methyl-D-aspartate-рецепторів, продукція прозапальних цитокінів гліальними клітинами є основними патогенетичними ланками формування набряку мозку (Adibhatla R.M. & Hatcher J.F., 2012).

Системний огляд літератури Q. Shen et alt. (2016) показав, що антиоксидантна терапія (амінокислоти, вітаміни С та Е, прогестерон, N-ацетилцистеїн та ензогенол) може бути безпечною та ефективною допомогою терапією у дорослих з ЧМТ, яка послаблює окислювальне посттравматичне ураження мозку та оптимізує одужання пацієнтів. A. Frati et alt. (2017) виділяють поняття нейропротекторного часового періоду, протягом якого введення екзогенних антиоксидантів може бути ефективним для лікування дифузного аксонального пошкодження при ЧМТ.

До половини всіх випадків смерті після ЧМТ пов'язане з розвитком набряку головного мозку (Rowlands E.L. & Morris K.P., 2007). Стратегія його лікування націлена на зниження підвищеного внутрішньомозкового тиску (ВМТ) шляхом введення гіперосмотичних розчинів і барбітуратів, застосування гіпотермії, гіпервентиляції, дренування лікворної системи і декомпресійної краніотомії (Czosnyka M. et alt., 2017). Необхідно зазначити, що підвищення ВМТ є наслідком, а не причиною набряку, отже таке лікування не є патогенетично обґрунтованими. Серед механізмів посттравматичного набряку раннім є вазогенний який, в свою чергу, обумовлює запуск вторинних — цитотоксичних механізмів (Donkin J.J. & Vink R., 2010). Набряк локально стискає тканини, зменшує церебральну перфузію і оксигенацію мозку з розвитком гіпоксії та ішемії. Внаслідок вазогенного набряку збільшується проникненість ГЕБ для сироваткових білків і імунних клітин, що запускає каскад запальних процесів (Corrigan F. et alt., 2016). При цьому класичне запалення суттєво доповнюється елементами нейрозапалення, серед яких найбільш перспективним для фармакологічної корекції посттравматичного набряку є застосування блокаторів NK1-рецепторів нейромедіатора — субстанції Р (Vink R. et alt., 2017).

Важлива роль належить формуванню ендотеліальної дисфункції при ЧМТ. Пошкоджені ендотеліальні клітини активують молекули клітинної адгезії, включаючи ICAM-1, і є ключовими ділянками утворення активних форм кисню (АФК), включаючи перекис водню. АФК сприяють подальшому пошкодженню ендотелію і втрати цілісності ГЕБ

(Lutton E.M. et alt., 2019). Використання ендотеліальної наномедицини із застосуванням кон'югатів антиоксидантного ферменту каталази з анти-ICAM-1-антитілами мінімізує окислювальний стрес і знижує неврпатологічні ефекти ЧМТ.

Порушення аксонального гомеостазу кальцію визначає розвиток дифузного аксонального пошкодження (ДАП). Позаклітинний Ca^{2+} викликає опосередковану активними формами кисню дегенерацію аксонів; саме видалення позаклітинного Ca^{2+} , а не блокада його мітохондріального вивільнення є ефективною стратегією нейропротекції при ДАП. Інгібування кальпаїну і кальціневрину *in vivo* здатне зменшувати ДАП. Також використання екзогенних антиоксидантів має нейропротективний вплив, особливо, якщо вони вводяться протягом так званого «нейропротективного часового вікна» (Frati A. et alt., 2017).

Nur77 (фактор росту нервів, NGFIB) — транскрипційний фактор суперсімейства ядерних рецепторів є потужною проапоптотичною молекулою, яка експресується активованими макрофагами (Pei L. et alt., 2006). Цей процес опосередковується комплексом NF- κ B, повсюдним фактором транскрипції, який бере участь в клітинній відповіді на стрес. Експресія білка Nur77 і Bcl-2 зростала в міру збільшення апоптозу нервових клітин при ЧМТ, а інгібування Nur77 попереджувало пошкодження нервових клітин шляхом регуляції Bcl-2 як *in vitro*, так і *in vivo* (Dai Y. et alt., 2018).

У механізмі апоптозу нейронів, який індукується при ЧМТ, важливу роль відіграє Erap2 — білок, який безпосередньо активується цАМФ (*Rap guanine nucleotide exchange factor-4* — *RAPGEF4*). Erap2 функціонує як фактор обміну гуанінових нуклеотидів при стимуляції цАМФ (Schmidt M. et alt., 2013). Встановлено (Zhang L. et alt., 2018), що рівень експресії Erap2 був значно підвищеним через 12 годин після експериментальної ЧМТ, а селективний антагоніст Erap2 — ESI-05 поліпшує неврологічні порушення і послаблює набряк мозку.

В умовах гіпоксії пошкодженню і загибелі нейронів протистоять процеси проліферації і репарації. Раціональна нейропротекція при гострій церебральній недостатності — це вплив на різні етапи ішемічного каскаду для створення умов, що адаптують нейрони (Черний Т.В., 2013).

При ЧМТ відбувається активація внутріклітинних молекул адгезії (intercellular adhesion molecule ICAM-1) на ендотеліальних клітинах і периваскулярне накопичення лейкоцитів в тканині мозку, а також — активація експресії молекул ICAM-1, тромбоцит-ендотеліальних клітинних молекул адгезії (platelet-endothelial cell adhesion molecule — PECAM-1), IL-1 α , IL-6, IL-8 і чинника некрозу пухлин TNF β (Singh H.V., et alt., 2013). При порушеннях мікроциркуляції і ішемії ткани-

ни головного мозку, мікроглія починає продукувати широкий спектр токсичних для тканини мозку сполук: прозапальні цитокини, ліганди для глутаматного NMDA-рецепторного комплексу, протеази, катепсин В, лізозими, ейкозаноїди (зокрема тромбосан B_2), супероксидний аніон, нітроксид і, крім того, ініціює цитотоксичну дію астроцитів. Важливими клітками-мішенями для цитокинов є астроцити, які здійснюють послідовне розповсюдження їх ефектів. Цитокини збільшують синтез колоніє-стимулюючих чинників (CSF-1 і GM-CSF) астроцитами, що, у свою чергу, активує мітоз клітин мікроглії і видозмінює їх поверхню для антигенної експресії, підсилюючи антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність. Таким чином створюються порочні кола пошкодження.

У серії досліджень, проведених В. І. Чернієм і співавторами (2008–2013), розкрито ряд нейрохімічних патогенетичних шляхів корекції тяжкої ЧМТ. Підкреслено роль обмеженого протеолізу, при якому утворюється маса біологічно активних молекул-регуляторів клітинних функцій. В умовах масивної загибелі клітин і тканин обмежений протеоліз стає надмірним, приводячи до викиду в кров біологічно активних пептидів з нейротропною, вазотропною і кардіотропною дією. Контакт мозкового детриту, багатого на тромбопластин, із кров'ю активує протеоліз у кровоносному руслі і на межі кров-мозок.

Нейрохімічні механізми пошкодження зумовлені надмірним вивільненням збуджувальних амінокислот — глутамату й аспартату (Tehse J. & Taghibiglou C., 2019; Arundine M. & Tymianski M., 2004; Meldurn B.S., 2000). Видалення Ca^{2+} із клітин здійснюється за рахунок енергії трансмембранного градієнта Na^+ , що підтримується енергетичними ресурсами клітини. Гіпоксічна деполяризація нейронів активує входження Ca^{2+} у клітину через потенціалзалежні канали, а глутамат — через хемозалежні, що, у свою чергу, підсилює деполяризацію. Надлишок глутамату в синапсах, у свою чергу, активує відповідні рецептори NMDA і AMPA, які сприяють надмірному притоку Ca^{2+} в нейрональні клітини. Це призводить до виникнення окисного стресу, який починає дисфункцію мітохондрій, інтенсифікацію перекісного окислення ліпідів, білків і ДНК (Khatri N. et al., 2018).

Особливо треба відзначити пускову роль підвищення глутамату в позаклітинному середовищі. Його зростання з базального рівня (1 мкмоль) до нейротоксичного (100 мкмоль) відбувається протягом трьох секунд (Матяш В.В. і співав., 1997). Аплікація глутамату в концентрації 10 мкмоль протягом п'яти хвилин викликає необоротні зміни нейронів у культурі. Цей ефект опосередковується активацією NMDA-рецепторів, що відкривають NMDA-залежні канали. Завдяки цьому Na^+

і Ca^{2+} спрямовуються по градієнту концентрації з позаклітинного простору в нейрон.

Виділяють ряд моментів, що зумовлюють специфічність глутамат-ергічної ексайтотоксичності в нервовій тканині при ішемії і ЧМТ (Arundine M. & Tymianski M., 2004): 1) роль Ca^{2+} ; 2) концепція специфічної глутаматної нейротоксичності; 3) роль іонотропних NMDA-субтипу глутаматних рецепторів; 4) роль глутаматвикликаного вільнорадикального ушкодження.

При ЧМТ у популяції нейронів виникає комплекс взаємозалежних екстра- і внутрішньоклітинних процесів, що запускаються ішемією тканини (Laurer H.L. & McIntosh T.K., 2001). Остання служить тригерним механізмом запуску подій, які зрештою приводять до дегенерації і загибелі нейронів (рис. 1.4).

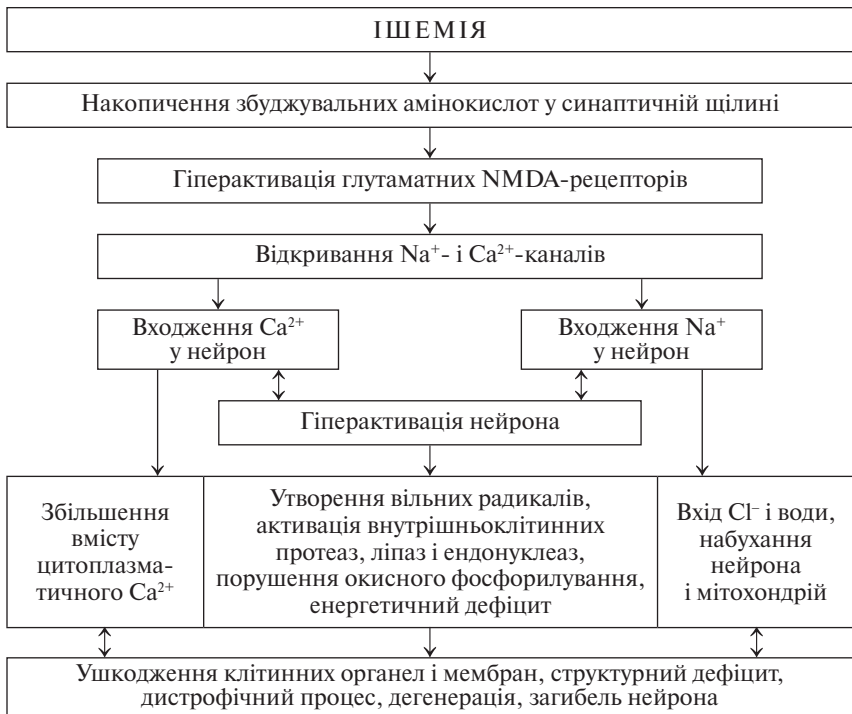


Рис. 1.4. Комплекс внутрішньоклітинних процесів, які виникають при ішемії і викликають дегенерацію і загибель нейронів (за Г. М. Крижановським, 1997)

Таким чином, запускається ряд патологічних явищ усередині клітини, які потребують першочергової корекції: протеоліз, ліполіз, активація протеїнкіназ із посиленням фосфорилювання різних структурних білків і білків-ферментів, дезагрегація цитоскелету; стимулюється розвиток окисного вільнорадикального стресу. Порушення гомеостазу збуджувальних амінокислот і Ca^{2+} є головним механізмом розширення метаболічних порушень від зони удару-розтрощення до прилеглих ділянок.

До гіпоксичного ушкодження при ЧМТ особливо чутливі гальмівні механізми, які ушкоджуються раніше і більше, ніж збуджувальні (Промыслов М.Ш., 1984, 1993). Одним з патологічних механізмів порушення гальмівного контролю в ЦНС є безпосередня гіперактивація нейронів, зумовлена відкриванням Na^{+} - і Ca^{2+} -каналів, у зв'язку з чим Na^{+} з позаклітинної рідини (де його концентрація в 10–15 разів вище, ніж у нейроні) і Ca^{2+} з позаклітинної рідини (де його в 10 000 разів більше, ніж у нейроні) надходять по градієнту концентрації в нейрон. Гіперактивація нейронів відбувається і при нагромадженні позаклітинного K^{+} і деполяризації мембрани нейронів (Armstead W.M., 1997).

Все згадане приводить до дифузних патологічних змін тканини головного мозку, що розвиваються за загальними механізмами «нейродегенеративного» процесу з формуванням хронічної енцефалопатії та розвитком когнітивних порушень. Залежно від превалювання того або іншого молекулярного механізму можуть розвиватися різні за морфологією і клінічним проявам патологічні процеси. Отже, ЧМТ залишається складним для діагностики і лікування патологічним процесом, в першу чергу, внаслідок її неоднорідності (Desai M. & Jain A., 2018).

1.5. Моделювання черепно-мозкової травми

В експерименті описано декілька основних моделей ЧМТ (Estrada-Rojo F. et al., 2018). Найвідомішою є рідинно-перкусійна травма мозку (Weber B. et al., 2019; Wang H. et al., 2018; Katz P.S. et al., 2018; Xiong Ye et al., 2013; McIntosh T.K. et al., 1987, 1989). Під анестезією після розрізу скальпа і виконання трепанації травму наносять швидким поштовхом болюсу рідини на неушкоджену тверду мозкову оболонку з наступним концентричним поширенням рідини в епідуральному просторі. Модель контрольованого кіркового ушкодження передбачає вплив твердим ударником на інтактну тверду мозкову оболонку (Dixon C.E. et al., 1991; Smith D.H. et al., 1995). Модель ударного прискорення Beaumont A. et al. (1999) розроблена з метою подолання ризику переломів черепа.

Модель ЧМТ у результаті падіння вантажу (Кукарин А.Б. и соавт., 1999; Chen Y., et alt., 1997; Tang Y.P. et alt., 1997) відтворюється в результаті вільного падіння вантажу на голову тварини, що може бути фіксована або нефіксована. Тяжкість травми регулюється зміною енергії удару, що залежить від маси вантажу і висоти падіння. Відсутність необхідності виконувати трєфінацію черепа і нетривалість підготовки тварини до нанесення травми роблять цю модель простою, зручною і максимально наближеною до клінічних умов. Спостерігається широкий діапазон ушкоджень мозку — від легких, моделюючих струс мозку, до осередкових забоїв (під місцем падіння вантажу на череп), що супроводжуються вторинною загибеллю нервових кліток на віддаленні.

За моделюю В. М. Єльського, С. В. Зябліцева (2008), ЧМТ завдавалася за рахунок вільного падіння вантажу на фіксовану голову тварини. Перевагами методу є, з одного боку, простота й легка відтворюваність, а з іншого боку — можливість зміни ступеня тяжкості травми за рахунок зміни сили удару. Останнє залежить від висоти й маси падаючого вантажу. Для відтворення ЧМТ використовували простий пристрій, що має вертикальну металеву напрямну трубку внутрішнім діаметром 1 см і заввишки 65 см. Вздовж трубки може вільно пересуватися вантаж, який являє собою круглий металевий стрижень, до нижнього торця якого приклеєна прокладка з міцної гуми завтовшки 3 мм і площею 0,5 см².

Під легким ефірним наркозом тварина розташовувалася під трубою таким чином, щоб голова знаходилася чітко під отвором і фіксувалася експериментатором. У цей момент вантаж здійснював вільне падіння й удар по черепу тварини. Таким чином, чітко стандартизувалися сила й місце завдання удару. Останнє здійснювалося за рахунок того, що голова тварини розташовувалася таким чином, щоб центр удару припадав точно уздовж сагітальної лінії вперед на 5 мм від інтраурикулярної лінії. При подальшому розкритті центр удару співвідносився з координатами атласу стереотаксичних координат мозку щура (Koning J.F.R. & Klippel R.A., 1963).

Сила удару зростала відповідно до маси вантажів — від 34,5 г до 98,5 г. При вільному падінні з висоти 65 см вантажі розвивали енергію удару від 0,220 до 0,627 Дж (табл. 1.2). Маса вантажів збільшувалася поступально: на 0,014–0,018 г, що в середньому склало $(0,016 \pm 0,001)$ г. Це дозволило енергію удару також збільшувати поступально: з 0,220 до 0,627 Дж; у середньому різниця (ΔE) склала $(0,101 \pm 0,005)$ Дж.

Таким чином, було отримано рівномірне поступальне збільшення енергії удару. Однак приріст збільшення летальності за 48 годин після травми відбувався більш виражено (рис. 1.5).

Таблиця 1.2

Енергія удару при моделюванні ЧМТ

Вантаж	m (маса), кг	E (енергія удару), Дж	ΔE^* , Дж	MR (летальність), %
№ 1	0,0345	0,220	—	0,0
№ 2	0,0495	0,315	0,095	14,3
№ 3	0,0667	0,425	0,110	42,9
№ 4	0,0810	0,516	0,091	85,7
№ 5	0,0985	0,627	0,111	100,0

Примітка: *) Δ — різниця в порівнянні з попередньою величиною.

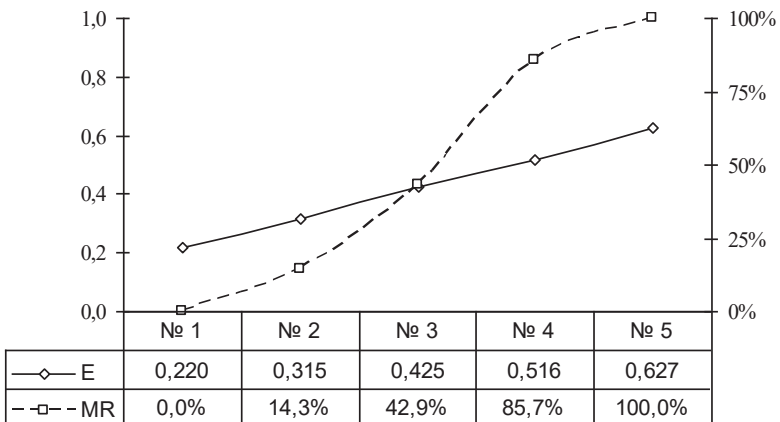


Рис. 1.5. Енергія удару (E) і рівень летальності (MR) у тварин із черепно-мозковою травмою при застосуванні вантажів №№ 1-5.

По лівій осі — енергія удару (Дж);
по правій — рівень летальності (%)

При застосуванні вантажу № 1 енергія удару була мінімальною, і летальність складала 0 %. Застосування вантажу № 2 збільшило летальність до 14,3 %. При застосуванні вантажу № 3 летальність збільшилася на 28,6 %, а вантаж № 4 збільшив цей показник уже на 42,9 %. Ці дані показали, що якщо енергія удару збільшувалася на постійну невелику

величину, то рівень летальності зростав більш різко й саме після вантажу № 3. При цьому була відзначена пряма залежність механічної енергії удару (E), прикладеного до голови, і тяжкості ушкодження: коефіцієнт кореляції величин E та рівня летальності (MR) склав $+0,98$ ($p < 0,05$).

Із цього випливало, що вантаж № 1 давав струс головного мозку або ЧМТ легкого ступеня тяжкості, що не супроводжувалося летальністю травмованих тварин. Вантаж № 2 викликав ЧМТ середнього ступеня, тоді як вантаж № 3 — середньо-тяжку ЧМТ. Очевидно, що застосування вантажів № 4 і № 5 викликало надтяжку ЧМТ, оскільки летальність у цих тварин була максимальною. У наших подальших дослідженнях ми зупинилися на використанні вантажу № 3 масою 66,7 г з енергією удару 0,425 Дж, що викликало загибель 42,9% тварин за 48 годин після травми.

Перевагою такої моделі перш за все була її стандартність: травмування проводилося з урахуванням статі (тільки шури-самці), віку й маси тіла (вік тварин склав 6 місяців, маса 190–210 г). Всі тварини були одного виду (безпородні білі шури), утримувалися на однотипному раціоні віварію. Ушкодження було точно локалізованим і стандартно дозованим. При цій моделі ЧМТ була чітка прямо пропорційна залежність тяжкості ушкодження від прикладеної до голови механічної сили. Модель просто відтворювалася і була максимально приближена до клінічних умов — несподіваному удару по склепінню черепа. Крім того, була виконана одна з основних вимог, поставлених при розробці моделі: удар повинен викликати загибель досить великої частини тварин, що давало підставу судити про розвиток у них максимуму можливих варіантів компенсаторно-приспосувальних і ушкоджувальних механізмів.

РОЗДІЛ 2

СИНДРОМ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ

С. В. Зябліцев, В. М. Єльський

Значення нейрогормональних зрушень у патофізіологічних механізмах гострої ЧМТ висвітлено у багатьох дослідженнях. Нейрогіпофізарна дисфункція часто зустрічається в перші дні після ЧМТ (Tudor R.M. & Thompson C.J., 2019). Її проявом є диснатріємія (приблизно у 1 з 4 пацієнтів). Гіпо-, і гіпернатріємія можуть перешкоджати відновленню після ЧМТ, але саме гіпернатріємія пов'язана із смертністю (R. G. F. Dolmans et alt., 2019). Гіпонатріємія є проявом синдрому неадекватної (надмірної) секреції ВП і найбільш поширеним порушенням електролітного обміну після ЧМТ; приводе до судом, зниження свідомості і подовжує термін перебування в стаціонарі. Недостатність секреції ВП по типу нецукрового діабету зустрічається в 20 % випадків після ЧМТ і має перехідний характер; постійна недостатність ВП також є предиктором смертності, незалежно від концентрації натрію в плазмі, сприяє підвищенню внутрішньочерепного тиску. Посттравматичний нецукровий діабет зустрічається рідко, але він викликає важку гіперосмолярну дегідратацію, загострює неврологічний дефіцит, гіпоталамічні ускладнення та потребує специфічної замісної терапії.

У широкомасштабному дослідженні J. A. Emelifeonwu et alt. (2019) проаналізовано причини і прояви аденогіпофізарної недостатності протягом 1 року після ЧМТ: загалом 58 публікацій, з яких 29 (2756 учасників) були відібрані для мета-аналізу. Загальна поширеність парціальної дисфункції аденогіпофізу становила 32–34% та стосувалася.

Недостатність АКТГ і кортизолу зустрічається у 10–15% пацієнтів з ЧМТ і доповнює клінічну картину синдрому неадекватної секреції ВП. Отже, відновлення дефіциту глюкокортикоїдів має особливе значення для лікування ЧМТ (Tudor R.M. & Thompson C.J., 2019; Martino E.A. et alt., 2019). В експерименті (Єльський В.М. та співав., 2005) виявлено підвищення АКТГ у перші 10 діб при тяжкій ЧМТ з максимальною концентрацією у 5-у добу оксикортикостероїдів (11-ОКС) і кортизону, зміну секреції СТГ й інсуліну.

О. Kgosidialwa & A. Agha (2019) вважають посттравматичний гіпопітуїтаризм важливим і відносно поширеним ускладненням ЧМТ, а вторинний гіпокортицизм є значимим фактором ризику. Дефіцит гонадо-

тропінів, СТГ та ТТГ більшою мірою проявляється у хронічній фазі. Нерозпізнаний та невиліковний посттравматичний гіпопітуїтаризм може призвести до затримки одужання, порушення реабілітації та стійких нервово-психічних симптомів (Tritos N.A. et alt., 2015). Мета-аналіз (Fernandez-Rodriguez E. et alt., 2015) визначав об'єднану поширеність недостатності аденогіпофізу при ЧМТ у 27,5 %. Найбільш поширеним є дефіцит СТГ. Було доведено поліпшення когнітивної функції та когнітивної якості життя у пацієнтів із замісною терапією СТГ.

За даними A. Sav et alt. (2019), дисфункція гіпофіза виникає приблизно у 20–40% пацієнтів з помірною та важкою ЧМТ, що спричиняє дефіцит СТГ, гіпогонадизм, гіпотиреоз, гіпокортицизм та центральний нецукровий діабет. Показано, що дефіцит гормонів гіпофіза збільшує смертність, особливо — у дітей з ЧМТ. При цьому реальна частота посттравматичного гіпопітуїтаризму може бути вдсятеро вищою, оскільки не завжди розпізнається. Автори вважають, що його патогенез ще досі остаточно не з'ясований.

Аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок, що в інтегративній відповідній реакції організму на травму важливе місце посідає вся нейрогормональна система, включаючи центральні, залозисті і позазалозисті ланки. Саме за допомогою численних нейрогормонів, гормонів, інших біологічно активних речовин, які реалізують свою пряму й опосередковану через циклічні нуклеотиди, простагландини, метаболіти й електроліти дії на різноманітні клітинні і міжклітинні структури, у травмованому організмі формуються неспецифічні і специфічні реакції: захисні, компенсаторні, пристосувальні і патологічні.

Більшість із виявлених при ЧМТ ендокринних реакцій треба розглядати як біологічно доцільні, деякі ж з них (надлишкові або недостатні) є патологічними і здатні ускладнити перебіг і погіршити вихід ЧМТ. Участь і роль різних комплексів і ланок нейрогуморальних систем в інтегративній реакції організму на травму в різні періоди ЧМТ неоднакові. Вони залежать від тяжкості і характеру ушкодження, а також від реактивності і резистентності регуляторних і виконавчих функціональних систем організму, які визначають особливості клінічного перебігу і вихід захворювання.

Різнноманітні прояви порушення нейроендокринної регуляції при ЧМТ дозволили сформулювати концепцію синдрому нейроендокринної дизрегуляції при ЧМТ. Для розуміння патофізіологічної суті синдрому суттєвим є виділення сприятливого (компенсованого) і несприятливого (декомпенсованого) перебігу ТХ. Цей процес характеризується стадійністю, де перша стадія — термінової компенсації, включає гіперфункцію специфічних регуляторних систем (заміщення функції уражених регу-

ляторних структур мозку за рахунок посилення активності збережених регуляторних структур з формуванням нового контуру регуляції вітальних функцій) і неспецифічну стресову реакцію, що включає активацію нейроендокринних систем і переважання катаболічних процесів. Саме у гострому періоді (перші 48 годин після травми) запускаються регуляторні реакції, які визначають адекватність відповіді нейроендокринних регуляторних систем на ЧМТ.

2.1. Гіпоталамо-нейрогіпофізарна система (ГНГС)

- *Доведено, що продукція вазопресину нейронами супраоптичного ядра гіпоталамусу при ЧМТ різко підсилювалася. Це здійснювалося завдяки активації секреторного апарату нейронів, яка при сприятливому перебігу ТХ через 24–48 годин після травми гальмувалася.*
- *При несприятливому перебігу ця реакція ГНГС набувала ознак гіперреактивності, коли рівень вазопресину у крові був максимальним і виснаження нейронів було більш вираженими.*
- *Вміст у крові вазопресину прямо корелював із ступенем неврологічного дефіциту.*

Однією зі структурно-функціональних одиниць, що забезпечують функціонування ГНГС у нормі й при екстремальних впливах, є супраоптико-нейрогіпофізарна система, що продукує основну кількість вазопресину (ВП) у системний кровотік (Алешин Б.В., 1971; Поленов А.Л., 1968). У великоклітинних нейросекреторних нейронах супраоптичного ядра гіпоталамуса (СОЯ) відбувається синтез нейросекрету і його транспорт по аксонам до аксовазальних терміналей, розташованих у нейрогіпофізі (НГ), де відбуваються його нагромадження й виведення в судинне русло. ГНГС є однією з основних нейрогормональних систем, що сприяють адаптивній діяльності організму, як у фізіологічних, так й у патологічних умовах.

На першому етапі дослідження в СОЯ щурів контрольної групи були виділені й піддані кількісній оцінці 4 типи клітин. Критерієм для їхньої градації були обрані дані А.Л. Поленова (1971). Морфологічна організація СОЯ гіпоталамуса щура представлена на рисунку 2.1.

I-ий тип клітин — початок синтезу й нагромадження нейросекрету. Світлооптично нейрони цієї групи характеризувалися великими розмірами, великими ядрами, помірною кількістю нейросекреторних гранул, що рівномірно розподіляються в цитоплазмі (рис. 2.2).

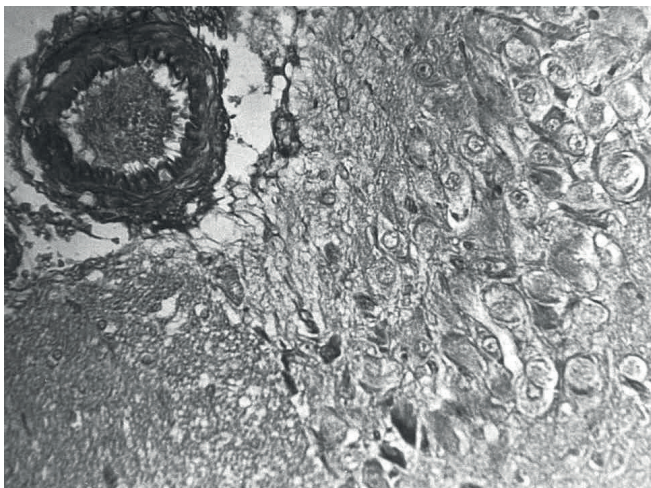


Рис. 2.1. Супраоптичне ядро гіпоталамуса щура: різний функціональний стан нейронів.

Забарвлення за Баргманном. Збільш. 150

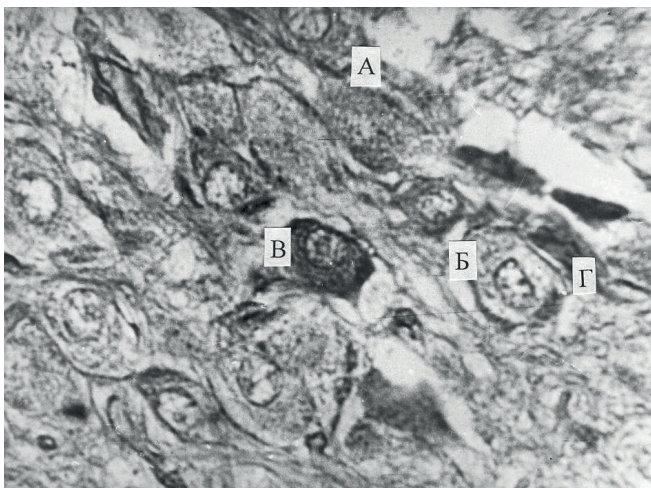


Рис. 2.2. Нейрони супраоптичного ядра щура в різному функціональному стані: А, Б — I тип; В — II тип; Г — III й IV типи.

Забарвлення за Баргманном. Збільш. 300

II-ий тип — нейрони, які перебували в стані підвищеної активності: представлені гіпертрофованими, великими світлими клітинами, у цитоплазмі яких відзначався зсув нейросекреторних гранул до периферії нейронів — до аксонів, виявлялися вакуолі. Ядра нейронів великі, світлі, ядерця великі, зміщені до ядерної мембрани.

III-ий тип — відбивав стан депонування нейросекрету, зниження його транспорту аксонами. Характерним є різке зниження розмірів клітин, їхня цитоплазма заповнювалася нейросекретом, що конденсувався в грубі скупчення на периферії.

IV тип — характеризувався ознаками дегенерації: різке зменшення в обсязі ядра й цитоплазми, конденсація гранул нейросекрету у вигляді аморфних щільних мас.

Аналіз результатів показав, що в щурів контрольної групи нейросекреторна речовина розподілена у всіх ланках супраоптико-нейрогіпофізарної системи. Серед нейросекреторних клітин СОЯ переважали клітини I типу — 71,0 % (стадія синтезу й нагромадження). Клітини II типу (стадія активного транспорту) становили 20,7 %, клітини III типу (стадія депонування) — 3,0 % і клітини IV типу (стадія дегенерації) — 5,3 %.

У НГ у тільцях Геррінга виявлялася помірна кількість нейросекрету й вони були рівномірно розподілені у всіх ділянках органа (рис. 2.3).

У I-ій групі тварин виявлено, що в СОЯ переважали нейрони II типу з високою функціональною активністю — 44,4 %, перевищуючи

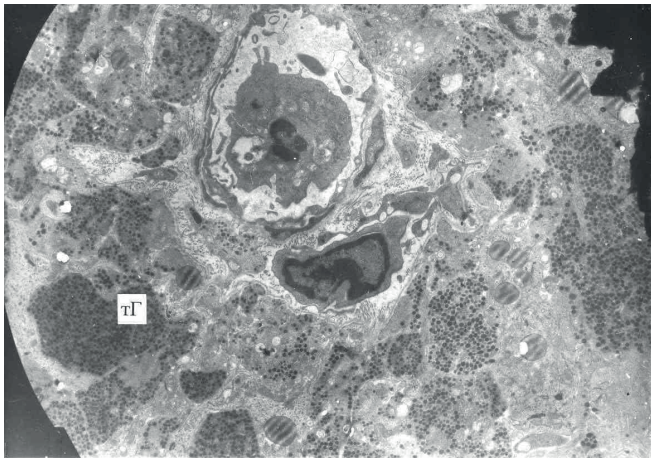


Рис. 2.3. Нейрогіпофіз щура контрольної групи. Рівномірний розподіл нейросекреторних гранул у вигляді тілець Геррінга.

тГ — тільця Геррінга. Збільш. 3000

кількість у контрольній групі більш ніж в 2 рази (табл. 2.1). Також відзначене збільшення кількості клітин III й IV типів і зниження питомої частки нейронів I типу у порівнянні з контролем.

Таблиця 2.1

Розподіл різних типів нейросекреторних клітин супраоптичного ядра гіпоталамуса через 24 години після травми, $M \pm m$

Типи нейросекреторних клітин	Контроль	1-а група	2-а група
I	71,0 $\pm$ 5,2	35,6 $\pm$ 4,9 *	16,0 $\pm$ 1,3 *#
II	20,7 $\pm$ 2,6	44,4 $\pm$ 5,7 *	39,8 $\pm$ 4,1 *
III	3,0 $\pm$ 0,5	10,7 $\pm$ 1,4 *	19,8 $\pm$ 2,0 *
IV	5,3 $\pm$ 0,7	9,3 $\pm$ 0,8 *	24,4 $\pm$ 2,2 *#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

Для нейронів II типу характерним було різке збільшення в обсязі ядер і цитоплазми (рис. 2.4). Цитоплазма світла, лише на периферії й в ділянці аксона заповнена нейросекреторними гранулами. Ядерця так само збільшені в обсязі, зміщені до ядерної мембрани.

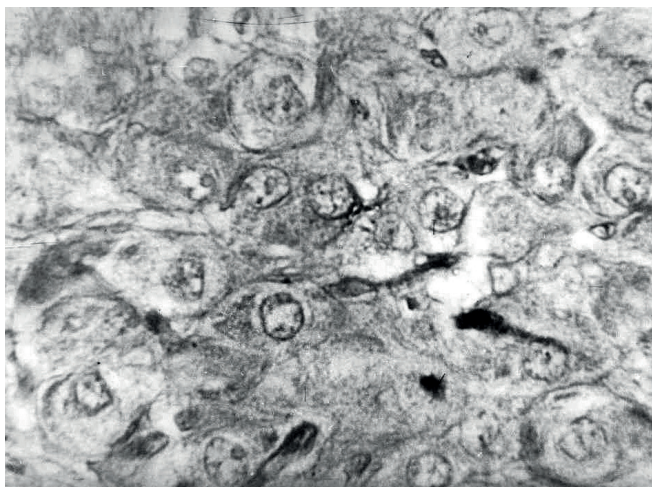


Рис. 2.4. Нейрони II типу супраоптичного ядра щура 1-ої групи. Забарвлення за Баргманном. Збільш. 300

При електронно-мікроскопічному дослідженні нейронів СОЯ виявлялися великі мітохондрії (рис. 2.5), що заповнювали тіла й відростки нейронів. У цитоплазмі тіл мітохондрій розташовувалися переважно в зоні апарату Гольджі. Відзначено велику кількість рибосом, зібраних у розетки, розвиток гранулярної ендоплазматичної сітки, яка у периферичній зоні цитоплазми представлена тісно розташованими канальцями.

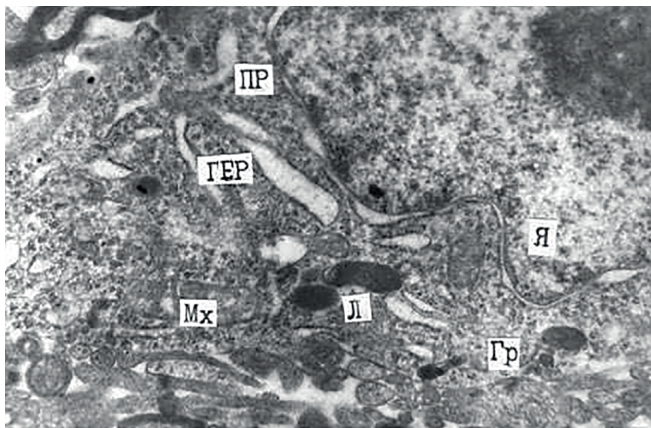


Рис. 2.5. Нейросекреторна клітина супраоптичного ядра щура 1-ої групи.

Відзначено нерівні контури ядра (Я), розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулума (ГЕР), велику кількість полірибосом у цитоплазмі (ПР), одиничні лізосоми (Л), малу кількість нейросекреторних гранул (Гр), змішених на периферію нейрона, великі мітохондрії з розширеними кристами. Збільш. 20 000

Біосинтез нейросекреторних пептидів був пов'язаний з рибосомами ендоплазматичної сітки. Утворений нейроматеріал переміщався й концентрувався в апараті Гольджі, де в близькому контакті із клітинним ядром дозрівав в готові гранули нейросекрету. Участь клітинного ядра в утворенні нейросекреторних гранул проявлялася в збільшенні кількості й розміру ядерця, у появі виступів, інвагінацій у ядерній мембрані, що свідчило про значне збільшення поверхні ядра і його контакт із цитоплазмою. З'являлися двоядерцеві клітини зі зсувом ядерця до ядерної мембрани (рис. 2.6).

Кількість нейросекреторних гранул у центральній частині цитоплазми була знижена; спостерігався їхній перехід до периферії в ділянку аксонального горбику й в аксон (рис. 2.7).

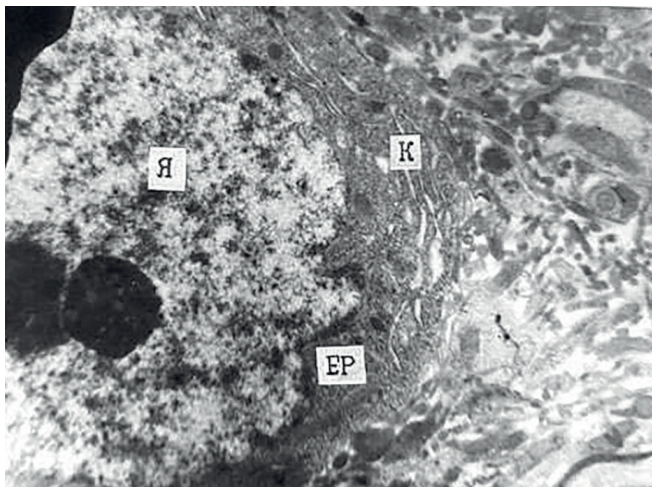


Рис. 2.6. Нейросекреторна клітина супраоптичного ядра щура 1-ої групи.

Конденсація хроматину в ядрі (Я), наявність двох ядерців; щільно впаковані й ледь розширені цистерни й канали (К) ендоплазматичного ретикулума (ЕР), які зосереджені навколо ядра. Збільш. 20 000

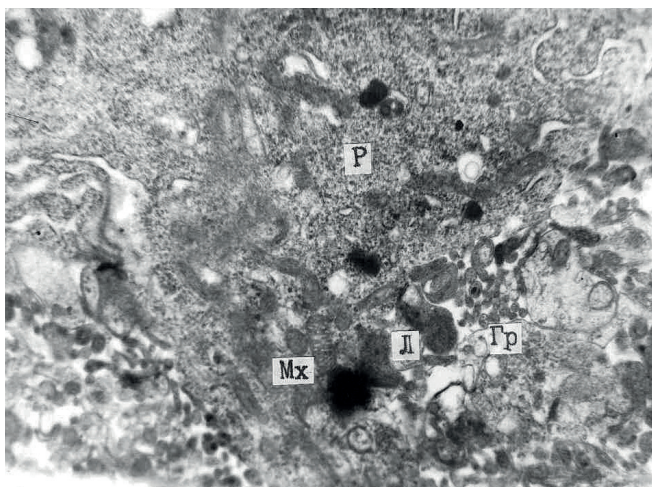


Рис. 2.7. Фрагмент цитоплазми нейрона супраоптичного ядра щура 1-ої групи в зоні аксонального горбику.

Скупчення нейросекреторних гранул (Гр), велика кількість мітохондрій (Мх), вільні рибосоми (Р), лізосоми (Л), Збільш. 20 000

Таким чином, для 1-ої групи тварин була характерна перевага в СОЯ нейронів у стані синтезу, нагромадження й активного виведення нейросекрету.

У НГ тварин 1-ої групи при морфометричному дослідженні було відзначене значне збільшення нейросекрету (майже у 2 рази) у порівнянні з контрольною групою (табл. 2.2), що свідчило про активний аксональний транспорт нейросекрету з гіпоталамуса й нагромадження його в НГ.

Таблиця 2.2

Питома частка нейросекреторної речовини у нейрогіпофіз через 24 години після травми, $M \pm m$

Контроль	1-а група	2-а група
24,74±0,56	42,87±1,30 *	37,83±0,85 *#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

При цьому спостерігався не тільки підвищений вміст нейросекрету, але й дуже сильний його викид у кровоносне русло (рис. 2.8). Капіляри були різко розширені, пітуйцити брали активну участь у процесі вивільнення нейросекрету з аксонних терміналей (рис. 2.9).

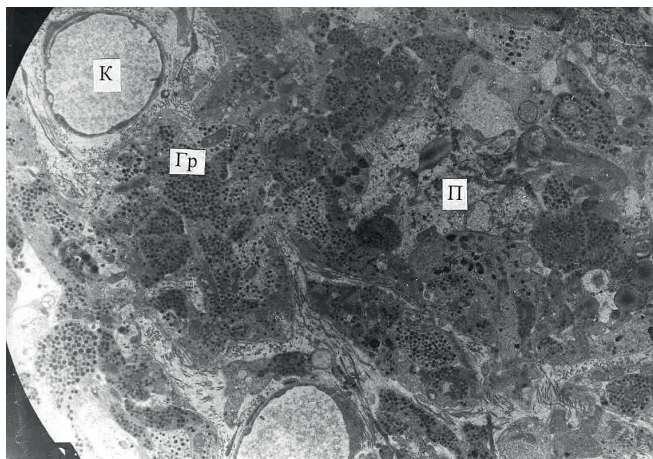


Рис. 2.8. Нейрогіпофіз щура 1-ої групи.

Просвіти капілярів (К), пітуйцити (П), аксозазальні закінчення, заповнені нейросекреторними гранулами (Гр). Збільш. 3000

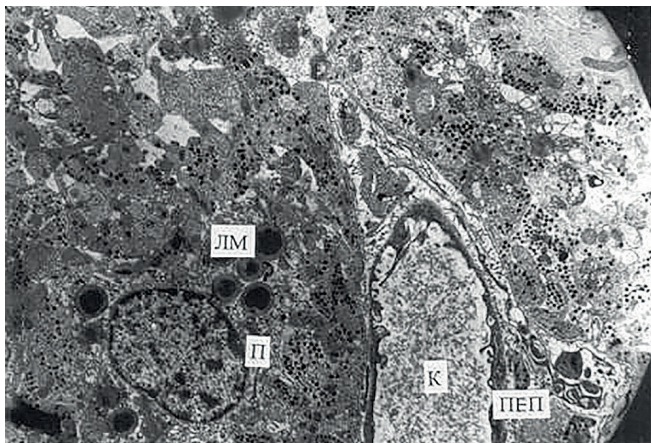


Рис. 2.9. Нейрогіпофіз щура 1-ї групи.

Просвіт капіляра (К) з розширеним периендотеліальним простором (ПЕП), пітуїцит (П), розташований у безпосередній близькості з капіляром. У цитоплазмі пітуїциту нагромадження ліпідного матеріалу (ЛМ). Збільш. 3 000

Відзначено тісне примикання пітуїцитів до терміналей аксонів нейросекреторних клітин. Ознакою форсованого скидання нейрогормонів є зниження й «розчинення» осміофільного матеріалу нейросекреторних гранул у терміналях аксонів, що становлять собою ліпідну оболонку гранул (рис. 2.10). Свідченням активного процесу звільнення нейросекрету є нагромадження електроннощільних ліпідних включень у цитоплазмі пітуїцитів — ліпохондрій.

Важливою структурною особливістю НГ при ЧМТ є стан його судинного русла (рис. 2.11). У тварин 1-ї групи синусоїдні капіляри розширені, характерним було різке розширення периендотеліальних просторів, що є своєрідними «метаболічними озерами». У них виявлялися аксонні термінали нейронів, електроннощільні гранули нейросекрету, скупчення спустілих везикул, гладкі клітини з ознаками активної дегрануляції, окремі фібробласти, пучки колагенових волокон. Гістамін, що виробляється гладкими клітинами, є важливим ендогенним регулятором нейросекреції за рахунок посилення проникності ендотелію капілярів, а також шляхом активації ензиматичного утворення ацетилхоліну. Останній, денатурує оболонки нейросекреторних гранул і сприяє переміщенню нейрогормону в просвіт капіляра.

У 2-ій групі тварин було виявлено, що серед клітин СОЯ переважали клітини II типу, кількість їх у порівнянні з контролем збільшилася

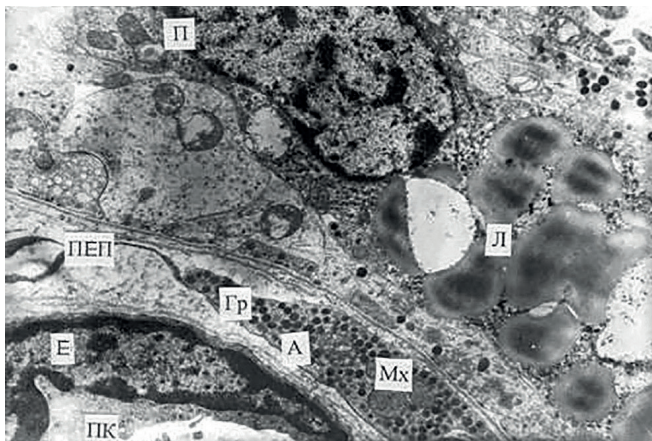


Рис. 2.10. Нейрогіпофіз щура 1-ої групи.

Аксосоматичний контакт із впровадженням терміналі аксона (А), заповненого нейросекреторними гранулами (Гр), мітохондріями (Мх) у периваскулярний простір (ПЕП). Просвіт капіляра (ПК), ендотеліоцит (Е), близько розташований до них пітуйцит (П) з накопиченими ліпосомами (Л). Збільш. 3 000

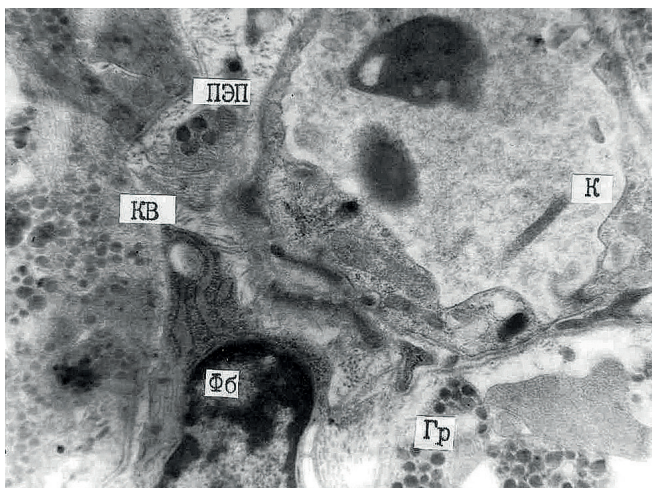


Рис. 2.11. Просвіт капіляра (К), розширення периваскулярного простору (ПЭП), у ньому пучки колагенових волокон (КВ), фібробласт (Фб).

Аксонні терміналі з нейросекреторними гранулами (Гр) різної електронної щільності. Збільш. 20 000

удвічі (див. табл. 2.1). Значно зросла кількість клітин III й IV типу (майже в 7 та 5 разів, відповідно, у порівнянні з контрольною групою), що демонстрував рис. 2.12. Для клітин II типу були характерні збільшені обсяги цитоплазми, перикаріона і ядра. Їх цитоплазма була дифузно заповнена дрібними нейросекреторними гранулами, які були переважно зосереджені в ділянці аксона. Відзначалася також вакуолізація цитоплазми.

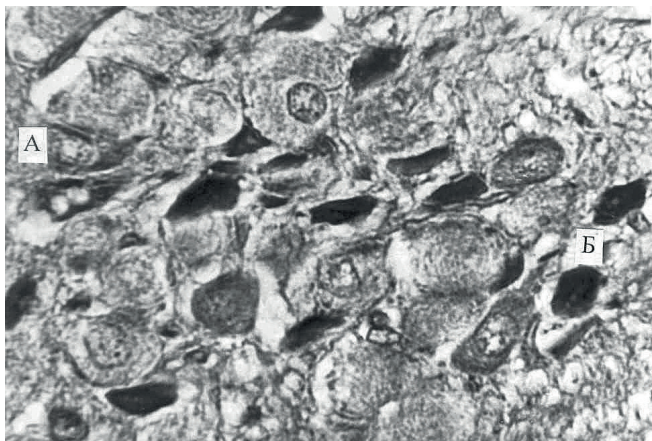


Рис. 2.12. Супраоптичне ядро гіпоталамуса щура 2-ої групи.
Збільшення числа нейронів III (А) і IV (Б) типів.
Забарвлення за Баргманном. Збільш. 300

При електронно-мікроскопічному дослідженні в СОЯ був відзначений перичелюлярний набряк (рис. 2.13). Серед нейронів виділялися дві групи: темні й світлі. У цитоплазмі темних нейронів визначалася добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка. Цистерни й канали її були слабо розширені. Багато вільних рибосом. У цитоплазмі світлих клітин у розвиненому ендоплазматичному ретикулумі відзначалося значне розширення цистерн і каналів, рибосоми утворювали розетки, визначалася велика кількість мітохондрій, у комплексі Гольджі були помітні секреторні гранули. Таким чином, у нейронах паралельно з ознаками секреції була відзначена активація біосинтетичних процесів.

Істотних змін зазнали аксони нейронів (рис. 2.14): спостерігалися гомогенізація мітохондрій, їх різка вакуолізація. Аксонні терміналі нейронів містили нейросекреторні гранули різної електронної щільності. В аксонних терміналях деяких клітин відзначалася вакуолізація мітохондрій, гомогенізація їх матрикса, що свідчило про порушення метаболічних процесів.

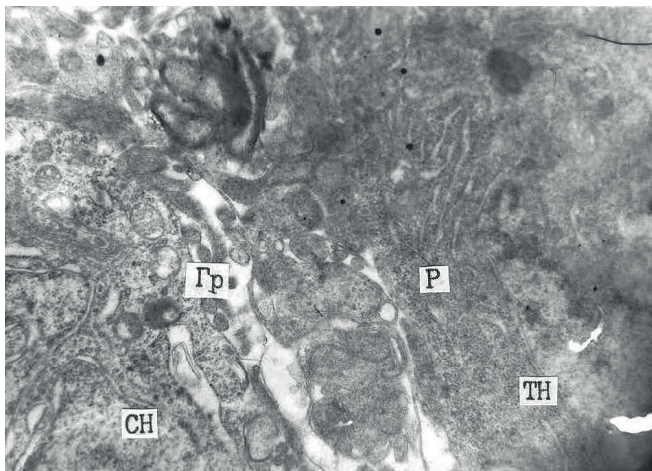


Рис. 2.13. Перичелюлярний набряк у супраоптичному ядрі щурів 2-ої групи.

Фрагменти цитоплазми темного (ТН) і світлого (СН) нейронів.

У ТН цистерни ендоплазматичного ретикулума (Р) слабо розширені, містять меншу кількість органел. Переважають вільні рибосоми (Р).

У СН значно розширені системи ендоплазматичного ретикулума, рибосоми утворюють розетки, наявність великої кількості мітохондрій, нейросекреторних гранул (Гр) в апараті Гольджі. Збільш. 25 000

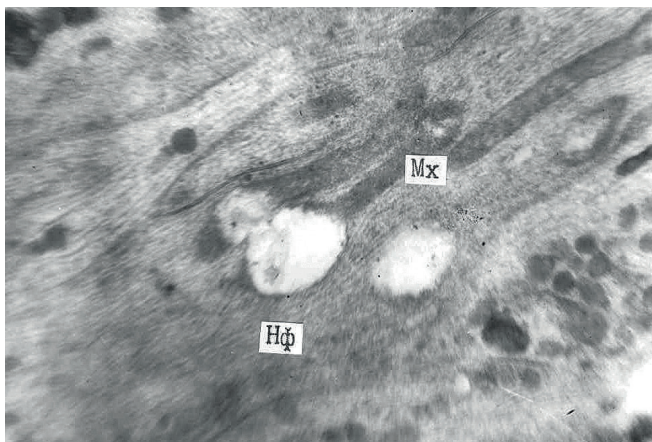


Рис. 2.14. Поздовжній зріз аксона.

Визначаються нейрофібрили (Нф), вакуолізація й гомогенізація матрикса мітохондрій (Мх) в аксоні. Невелика кількість нейросекреторних гранул. Збільш. 30 000

У НГ вміст нейросекрету був збільшений в порівнянні з контролем, але меншою мірою, ніж у тварин 1-ої групи (див. табл. 2.2). Це свідчило про високу функціональну напругу супраоптико-нейрогіпофізарної системи й більш інтенсивний викид нейросекрету в судинне русло.

У НГ тварин 2-ої групи спостерігалася більш виражена активація безпосередньо контактуючих з капілярами гладких клітин, що можуть виконувати роль тригера в регуляції процесів викиду нейросекрету в кровоносне русло (рис. 2.15).

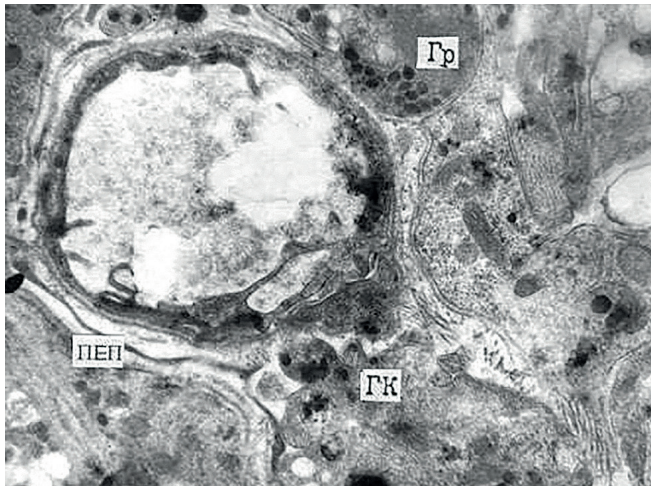


Рис. 2.15. Нейрогіпофіз щура 2-ої групи.

Гладка клітина (ГК) з ознаками дегрануляції. Аксонні термінали з малою кількістю нейросекреторних гранул (Гр) у перiendothelialному просторі (ПЕП). Збільш. 20 000

У пітуйцитах тварин 2-ої групи спостерігалися більш виражені явища перичелюлярного набряку, гомогенізація мітохондрій, різке зменшення кількості органел, збільшення кількості й розмірів ліпідних включень, що є мембранами спустошених гранул. Для тварин 2-ої групи було характерним так само більш різке підвищення проникності судин у НГ, перичелюлярний набряк, розширення перiendothelialних просторів. При цьому аксонні термінали з малим вмістом нейросекреторних гранул і великою кількістю спустошених везикул спостерігалися в безпосередній близькості від базальної мембрани ендотелія капілярів, що вказувало на ознаки форсованого викиду нейросекрету в кров'яне русло (рис. 2.16).

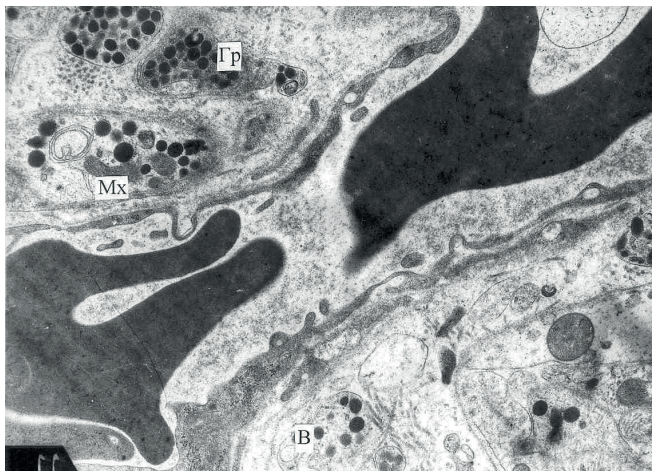


Рис. 2.16. Нейрогіпофіз щура 2-ої групи.

Капіляр з аксозавальними контактами. В аксонних терміналях знижена кількість нейросекреторних гранул (Гр), спустошені везикули (В), мітохондрії (Мх). Збільш. 9 000

Окремо для порівняльної оцінки активності біосинтетичних процесів нейросекреторних клітин II типу було проаналізоване відношення обсягів ядер й ядерць (ядерно-ядерцеве відношення) морфометричним методом (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Відношення обсягів ядер й ядерць нейросекреторних клітин II типу, $M \pm m$

Параметри	Контроль	1-а група	2-а група
Обсяг ядер, мкм ³	435,1 $\pm$ 7,2	619 $\pm$ 8,3 *	705,8 $\pm$ 6,1*
Обсяг ядерць, мкм ³	21,4 $\pm$ 0,4	26,1 $\pm$ 1,1 *	29,2 $\pm$ 0,8 *

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

Збільшення ядерно-ядерцевого співвідношення свідчило про посилення функціональної активності нейросекреторних клітин II типу. Збільшення розміру ядерць указувало на посилення процесу біосинтезу, тобто продукції нейросекрету. Тому одночасне збільшення обсягу ядерць і гранулярної ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі й мі-

тохондрій у цитоплазмі свідчило про інтенсифікацію процесів продукції й виведення нейросекрету.

Дані щодо вмісту в плазмі крові ВП представлені в таблиці 2.4. Розподіл показників не відрізнявся від нормального, тому для проведення порівняння проводився однофакторний дисперсійний аналіз (у всіх випадках виявлене статистично значуще розходження між контрольною, 1-ою і 2-ою групами, $p < 0,001$). Для порівняння груп між собою використовували метод множинних порівнянь — критерій Шеффе.

Таблиця 2.4

Вміст вазопресину в крові експериментальних тварин, $M \pm m$

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
Вазопресин, пмоль/л	19,6±0,6	1-а	47,8±2,1 *	44,7±2,7 *	36,2±2,5*
		2-а	74,6±2,6 *#	59,2±6,1 *	50,1±3,3 *#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

Вміст ВП у плазмі крові відповідав морфологічній картині в супраоптико-нейрогіпофізарній системі. Рівень гормону у тварин 1-ої групи увесь час спостереження був стабільно підвищений і склав через 3, 24 й 48 годин після травми, відповідно, 243, 228 й 185 % від контрольного рівня. У тварин 2-ої групи приріст вмісту гормону був виражений більшою мірою й склав у ті ж строки, відповідно, 381, 302 й 256 %.

Виявлений паралелізм між інтенсивністю виділення ВП і морфофункціональним станом клітин СОЯ дав підставу вважати, що збільшення обсягу в них ядер, ядерець, активація в цитоплазмі тіл синтетичного апарату (гранулярної ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі) і заповнювання різних ділянок перикаріона гранулами нейросекрету були показниками високої секреторної активності нейронів.

При порівнянні двох груп тварин було відзначено, що максимального приросту вміст гормону досягав у тварин обох груп вже через 3 години після травми. У наступний термін (24 й 48 годин після травми) продукція й виведення нейрогормону у тварин 2-ої групи переважали, а вміст ВП у крові відповідно до строків був вищим у порівнянні із тваринами 1-ої групи.

Різка активація ГНГС в 2-ій групі проявлялася посиленням виведенням нейросекрету в кров'яне русло. Однак посилення в клітинах процесів активного транспорту й біосинтезу супроводжувалося зниженням

кількості клітин II типу й зростанням кількості нейронів з явищами дегенерації (IV тип), що свідчило про наростаюче пригнічення й декомпенсацію процесів нейросекреції.

Для виявлення кореляційного зв'язку між вмістом в крові ВП і тяжкістю перебігу ТХ, кількісно визначеною за бальною шкалою оцінки ступеня неврологічного дефіциту був використаний показник рангової кореляції Спірмена (r). Рівень ВП прямо корелював з показником сумарного балу ($r=0,69$; $p<0,05$). Особливо сильний зв'язок ВП проявляв з показниками рівня свідомості й руху ($r=0,72$ в обох випадках; $p<0,05$). Інакше кажучи, рівень ВП у крові був тим вищим, чим більше був виражений неврологічний дефіцит, а саме: розлади свідомості й руху в травмованих тварин.

Таким чином, гіперактивація ГНГС у 2-й групі складала умови для виснаження цієї системи. Враховуючи високий рівень летальності у тварин цієї групи можна вважати таку реакцію патогенною при ЧМТ.

2.2. Гіпофізарно-кортикоадреналова (ГКАС) та гіпофізарно-тиреοїдна (ГТС) системи

- *При ЧМТ відбувалася виражена активація ГКАС незалежно від тяжкості її перебігу. При цьому гіперкортицизм мав центральний характер та реалізувався за рахунок різкого збільшення синтезу АКГГ. Відмінностями несприятливого перебігу була більш виражена активація центральної ланки ГКАС, що супроводжувалася раннім виснаженням периферійної ланки (кори надниркових залоз).*
- *Формувалася виражена недостатність ГТС — центральний і периферичний гіпотиреоз. Максимальне виснаження ГТС відзначено при несприятливому перебігу ТХ, коли мало місце ранне (уже протягом перших годин після травми) і різко виражене зниження вмісту в крові ТГГ, загальних й, особливо, вільних фракцій тиреοїдних гормонів, а також тироксин-зв'язуючого глобуліну.*
- *Із ступенем гіперактивації ГКАС корелює гальмування секреції АКГГ.*
- *Співвідношення АКГГ/ТГГ відображає ступінь нейроендокринної дисрегуляції та відповідає тяжкості перебігу ТХ.*

ЧМТ викликала в експериментальних тварин істотні відхилення функціонування ГКАС (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Вміст гормонів гіпофіза й надниркових залоз у крові
експериментальних тварин, $M \pm m$**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
СТГ, мкг/л	1,85±0,14	1-а	1,55±0,06 *	1,37±0,08 *	1,61±0,06
		2-а	0,87±0,12 *	0,81±0,15 *#	0,37±0,04 *#
АКТГ, пмоль/л	42,2±3,0	1-а	65,1±3,3 *	57,9±4,6	52,1±3,0
		2-а	73,4±2,7 *	68,5±1,8 *	61,4±1,6 *
КС, нмоль/л	371,9±23,1	1-а	1210,9±69,5 *	1389,1±75,3*	748,0±33,2 *
		2-а	1558,6±36,9*#	844,1±22,3*#	631,0±19,5*#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

Оскільки фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів тісно пов'язані з ефектами СТГ, а регуляція функціонування центральної ланки ГКАС (секреція АКТГ в аденогіпофізі) здійснюється за рахунок тих самих нейрохімічних механізмів, що й секреція в аденогіпофізі СТГ, у цьому розділі попередньо була розглянута зміна вмісту СТГ у плазмі крові травмованих тварин. Вміст цього гормону у плазмі крові мав чітку тенденцію до зниження в обох групах тварин, що було більш вираженим у тварин 2-ої групи. Розходження між 1-ою і 2-ою групою були статистично значущі, починаючи з 24 годин після травми. Порівняльна характеристика динаміки вмісту гормону у виділених групах тварин представлена на рис. 2.17.

У тварин 2-ої групи в усі строки був відзначений нижчий вміст СТГ у крові, ніж у тварин 1-ої групи. Якщо в 1-ій групі вміст гормону фактично відновлювався через 48 годин після травми, то в 2-ій групі, навпаки, мало місце прогресивне його зниження.

Така динаміка рівня в крові СТГ у тварин 1-ої групи могла бути відображенням розвитку процесу компенсації при ЧМТ. Деяке зниження рівня СТГ через 24 години після травми могло бути пов'язане, з одного боку, з підвищенням утилізації гормону (період «пожежі обміну» при ЧМТ), а, з іншого боку, — зі зниженням секреторної активності гіпофіза в результаті формування посттравматичної енцефалопатії (Черний Т.В., 2013).

У тварин 2-ої групи вже з перших годин після травми вміст гормону різко й прогресивно знижувався, що свідчило про фактичне припинення секреторного процесу при несприятливому перебігу ТХ.

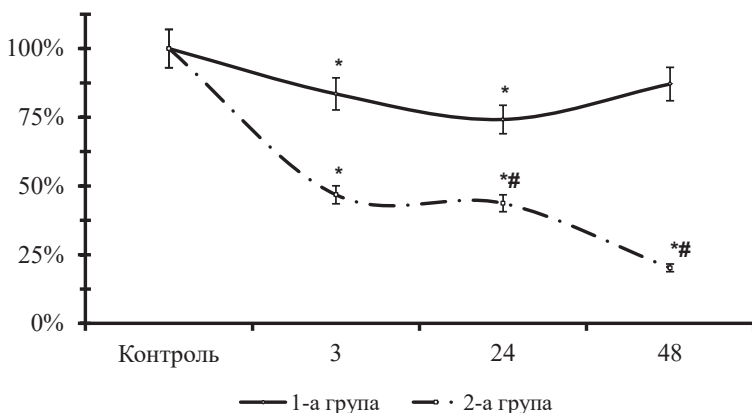


Рис. 2.17. Динаміка вмісту соматотропного гормону в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня, по горизонтальній — час після травми (годин).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп

Непараметричний кореляційний аналіз, проведений за результатами визначення в крові вмісту СТГ і показником тяжкості перебігу ТХ — за бальною шкалою оцінки ступеня неврологічного дефіциту показав негативну кореляцію з показником сумарного балу ($r = -0,66$; $p < 0,05$). Сильний обернений зв'язок СТГ мав з показниками рефлексорної сфери: шириною зіниці й реакцією на гучний звук ($r = -0,71$ в обох випадках; $p < 0,05$), показником здатності пити й приймати їжу ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Отже, чим нижчим був рівень СТГ, тим більше був виражений неврологічний дефіцит за показниками рефлексорної сфери й поведінки.

Аналіз вмісту в крові травмованих тварин АКТГ і КС (див. табл. 2.4.) показав активацію як центральної, так і периферійної ланок ГКАС. У тварин 1-ої групи вміст АКТГ зростає, досягши максимуму вже через 3 години після травми (до 154 % від контрольного рівня; $p < 0,05$). Потім протягом усього часу спостереження він утримувався на відносно високому рівні. Зниження рівня АКТГ відбулося тільки через 48 годин після травми, коли рівень гормону вірогідно знизився у порівнянні з рівнем 3-ох години після травми.

У 2-ій групі приріст рівня АКТГ у крові був виражений більшою мірою (до 174 % через 3 години, до 162 % через 24 години й до 145 % через 48 годин після травми; $p < 0,05$ у всіх випадках). Однак вміст АКТГ

у тварин 2-ої групи в жоден зі строків спостереження статистично значуще не відрізнявся від його вмісту у тварин 1-ої групи.

Вочевидь, у гострому періоді ТХ формувалася гіперактивація центральної ланки ГКАС, що могло бути викликане відповідними нейрохімічними зрушеннями, а саме — активацією холінореактивних і глутаматних систем мозку (Бехтерева Н.П., 1988), які активують вироблення кортикотропіну вентромедіальними ядрами гіпоталамуса. Відповідно можна припустити, що при ТХ у результаті ЧМТ відбувалася перебудова медіаторного балансу гіпоталамо-гіпофізарної системи, результатом якої стали активація центральної ланки ГКАС і гальмування секреції СТГ.

При цьому ступінь виразності цих розладів був тим більший, чим гіршим був перебіг ТХ. Як і для СТГ, це припущення підтверджували результати кореляційного аналізу. Рівень у крові АКТГ прямо корелював з показником сумарного балу ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

Подібність з динамікою вмісту в плазмі крові АКТГ спостерігалася для динаміки КС (рис. 2.18).

Вміст цього гормону був істотно підвищений в обох групах тварин. На відміну від динаміки рівня АКТГ, рівень КС через 24 години не знизився, а навіть трохи збільшився у порівнянні з рівнем через 3 години після травми. У 2-ій групі вміст КС відразу після травми був підвищений трохи більшою мірою, ніж у 1-ій, але раніше наступав спад вмісту гормону в крові.

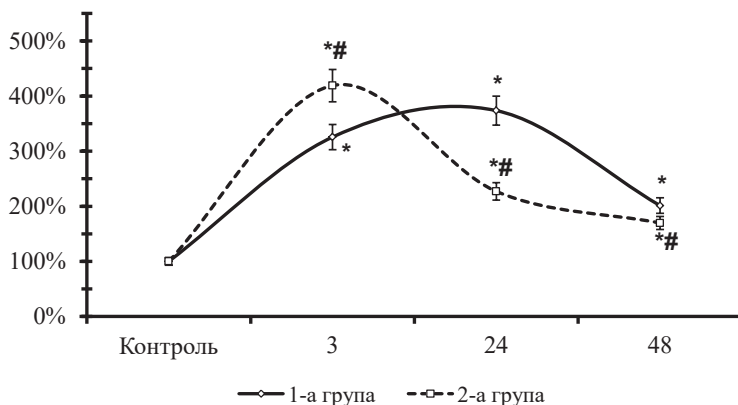


Рис. 2.18. Динаміка вмісту кортикостерону в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп

Парний кореляційний аналіз, проведений за показниками вмісту в крові травмованих тварин вивчених гормонів, показав таке. У контрольній групі між вмістом у крові АКТГ, КС і СТГ кореляційного зв'язку не виявлено. Після травми при сприятливому перебігу ТХ сила зв'язку між показниками АКТГ і КС зростала (через 3 години $r = 0,79$; через 24 години $r = 0,71$; $p < 0,05$), а через 48 годин коефіцієнт кореляції знову статистично значуще не відрізнявся від 0. Ці дані вказували на посилення залежності секреції глюкокортикоїдів від вмісту в крові АКТГ у гострому періоді після травми й доводили центральний характер виявленої гіперкортикостеронемії. Відсутність кореляції через 48 годин після травми вказувало на формування дезінтеграції в системі гіпофіз-кора надниркових залоз, коли приріст вмісту в крові АКТГ вже не стимулював утворення глюкокортикоїдів.

Тенденція, зворотна такій для гормонів ГКАС, відзначена при аналізі вмісту в крові гормонів ГТС (табл. 2.6). Вміст ТТГ у 1-ій групі

Таблиця 2.6

Вміст гормонів гіпоталамо-тиреїдної системи й тироксину в крові експериментальних тварин, $M \pm m$

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
ТТГ, мМЕ/л	1,17 $\pm$ 0,17	1-а	1,00 $\pm$ 0,09	0,96 $\pm$ 0,07	0,71 $\pm$ 0,04
		2-а	0,77 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,03 *#	0,38 $\pm$ 0,05 *#
ТТ ₄ , нмоль/л	77,1 $\pm$ 3,7	1-а	67,3 $\pm$ 2,3	55,0 $\pm$ 2,7 *	51,9 $\pm$ 1,3 *
		2-а	65,5 $\pm$ 2,5 *	29,1 $\pm$ 2,95 *	29,5 $\pm$ 1,85 *#
FT ₄ , пмоль/л	11,8 $\pm$ 0,8	1-а	8,3 $\pm$ 0,4 *	6,6 $\pm$ 0,3 *	4,6 $\pm$ 0,2 *
		2-а	7,2 $\pm$ 0,4 *	3,7 $\pm$ 0,4 *#	2,6 $\pm$ 0,2 *#
ТТ ₃ , нмоль/л	1,43 $\pm$ 0,10	1-а	0,64 $\pm$ 0,04 *	0,85 $\pm$ 0,04 *	0,72 $\pm$ 0,06 *
		2-а	0,62 $\pm$ 0,04 *	0,39 $\pm$ 0,03 *#	0,25 $\pm$ 0,03 *#
FT ₃ , пмоль/л	2,37 $\pm$ 0,26	1-а	0,69 $\pm$ 0,06 *	0,75 $\pm$ 0,10 *	0,67 $\pm$ 0,05 *
		2-а	0,61 $\pm$ 0,04 *	0,36 $\pm$ 0,05 *	0,21 $\pm$ 0,03 *
ТЗГ, мг/л	19,6 $\pm$ 0,7	1-а	13,0 $\pm$ 0,4 *	11,0 $\pm$ 0,5 *	11,1 $\pm$ 0,6 *
		2-а	11,6 $\pm$ 0,9 *	10,0 $\pm$ 0,8 *	10,0 $\pm$ 0,6 *
ТТ ₄ /ТЗГ, ум.од.	3,98 $\pm$ 0,25	1-а	5,25 $\pm$ 0,23 *	5,12 $\pm$ 0,36	4,87 $\pm$ 0,29
		2-а	5,87 $\pm$ 0,40 *	3,05 $\pm$ 0,39 #	3,07 $\pm$ 0,35 #

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

був знижений у порівнянні до контрольного рівня, тоді як у 2-ій групі таке зниження було більш вираженим. Як видно з рис. 2.19, рівень у плазмі крові ТТГ був в усі строки спостереження нижчий у тварин 2-ої групи у порівнянні з 1-ою (особливо через 24 й 48 годин після травми; рис. 2.19).

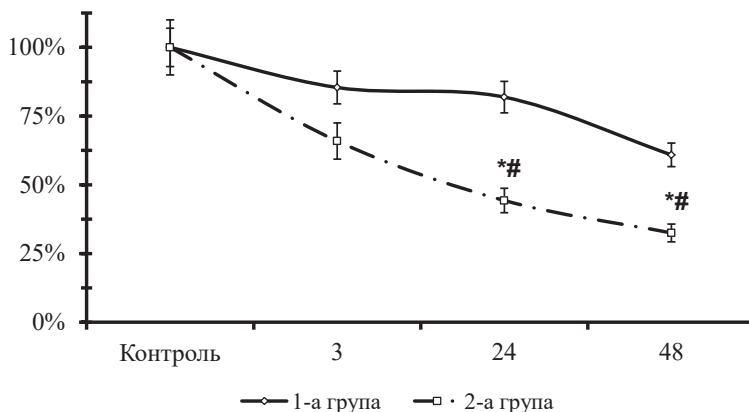


Рис. 2.19. Вміст тиреотропного гормону в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп

Відповідно до динаміки вмісту в крові ТТГ, спостерігалися зміни рівня в крові тиреоїдних гормонів (рис. 2.20). Вміст $ТТ_4$ у тварин 1-ої групи прогресивно знижувався, тоді як у тварин 2-ої групи вміст гормону був знижений більшою мірою.

Та ж тенденція простежувалася при аналізі динаміки вмісту в крові $ТТ_3$. Однак дефіцит $ТТ_3$ нарісав швидше й сягав більших значень, ніж такий показник $ТТ_4$. Так, у тварин 1-ої групи статистично значуще й виражене зниження рівня $ТТ_3$ у крові було відзначено вже через 3 години після травми. Вміст вільних фракцій тироксину й трийодотироніну (на рис. 4.20 показано стовпчиками) добре корелював із вмістом $ТТ_4$ і $ТТ_3$. Однак, ступінь зниження рівня вільних фракцій тиреоїдних гормонів у відсотковому відношенні виявився істотно більш вираженим. Очевидно, це відбивало фізіологічне взаємозв'язування фракцій гормонів: вільна фракція більш чутлива та її зміни відбувалися швидше.

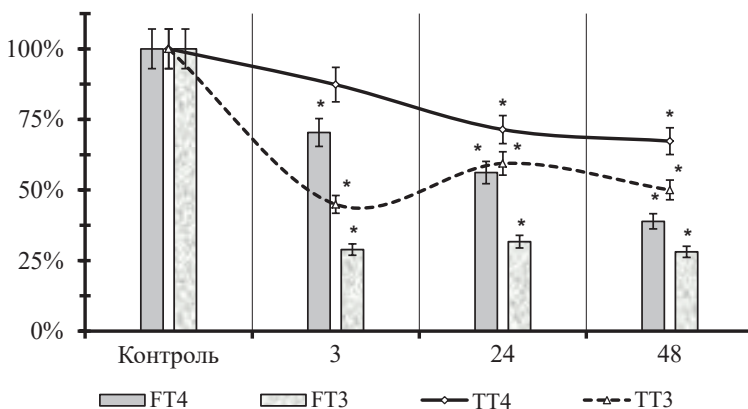


Рис. 2.20. Вміст тиреоїдних гормонів у тварин 1-ої групи.
Позначки, як і на рис. 2.19

Аналізуючи характер зниження вмісту тиреоїдних гормонів у крові (див. рис. 2.20), можна було зробити висновок, що дефіцит TT_3 й особливо FT_3 наростає раніше й набагато більшою мірою, ніж дефіцит TT_4 , що підтверджувало дані про формування «синдрому низького трийодотироніну» («low T_3 -state») при ТХ, який виник в результаті різних екстремальних впливів і, зокрема, ЧМТ (Белецкая О.М., 1992; Bunevicius A. et al., 2016).

У тварин 2-ої групи загальна динаміка вмісту в крові тиреоїдних гормонів відповідала такій у тварин 1-ої групи, однак ступінь цього процесу був набагато більший (див. табл. 2.6). Ця тенденція була аналогічна для всіх тиреоїдних гормонів, але в кількісному відношенні максимальною вона була для FT_4 : його вміст через 24 й 48 годин після травми був статистично значуще нижчим у тварин 2-ої групи в порівнянні з 1-ою. Як видно з таблиці 2.6, таке співвідношення було характерним для всіх тиреоїдних гормонів — у динаміці «відрив» показників у тварин 2-ої групи істотно зростає. Як й у тварин 1-ої групи, максимальний ступінь зниження рівня в крові гормонів був відзначений для вільних фракцій тиреоїдних гормонів, і, особливо, — для FT_3 (рис. 2.21).

Кореляційний аналіз показав, що рівень ТТГ був пов'язаний з рівнями загального й вільного тироксину прямими зв'язками середньої сили, відповідно, $r=0,67$ й $r=0,73$; тоді як з рівнями загального й вільного трийодотироніну — зворотними зв'язками, відповідно, $r=-0,55$ й $r=-0,79$ (у всіх випадках коефіцієнт кореляції відмінний від 0 на рівні значущості $p < 0,05$).

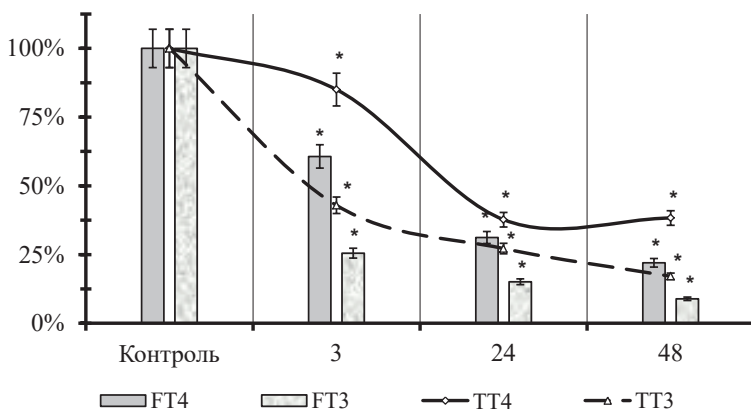


Рис. 2.21. Вміст тиреоїдних гормонів у тварин 2-ї групи.

Позначки, як і на рис. 2.19

Це відбивало фізіологічні взаємини в ГТС (механізм регуляції шляхом формування негативних зворотних зв'язків (Шрайбер В., 1987): ТТГ стимулював секрецію TT_4 й, відповідно, FT_4 . Останній, зазнаючи тканинного метаболізму в клітинах-мішенях, перетворювався на трийодотиронін, що гальмував секрецію ТТГ. У тварин 1-ї групи через 3 години після травми відновився тільки зв'язок у парі ТТГ- TT_4 ($r=0,58$; $p<0,05$). У тварин 2-ї групи через 48 годин після травми спостерігався тільки негативний кореляційний зв'язок у парі ознак ТТГ- TT_4 ($r=-0,76$; $p<0,05$).

Ці дані дозволили встановити неузгодженість механізмів регуляції в ГТС при ЧМТ в обох групах тварин. Очевидно, на центральні й периферійні ланки ГТС діяли різні фактори. У результаті медіаторного дисбалансу й дисциркуляторної посттравматичної енцефалопатії відбувалося пригнічення секреції ТТГ у гіпофізі, тоді як на периферії мало місце пригнічення як синтезу тиреоїдних гормонів у щитоподібній залозі, так і посилення їхнього кругообігу.

З показником сумарного балу оцінки ступеня неврологічного дефіциту обернено корелювали тільки рівні в крові TT_3 й FT_3 ($r=-0,66$ в обох випадках; $p<0,05$). TT_3 проявляв зворотні зв'язки з показниками розладу рівня свідомості ($r=-0,69$; $p<0,05$) і руху ($r=-0,71$; $p<0,05$). FT_3 проявляв зв'язки з показниками розладу руху ($r=-0,67$; $p<0,05$) і догляду за собою ($r=-0,66$; $p<0,05$). Ці дані доводили важливість реакції ГТС для формування компенсаторно-приспосувальних механізмів при ЧМТ.

Становлять великий інтерес дані, отримані при дослідженні вмісту в крові ТЗГ (див. табл. 2.6). Відомо (Шрайбер В., 1987), що цей білок виробляється печінкою, специфічно зв'язує тиреоїдні гормони й переносить їх з током крові. У незв'язаній формі (вільними) залишаються в крові лише 0,04 % тироксину й (0,4–0,5 %) трийодотироніну (вільні фракції цих гормонів). За співвідношенням $TT_4/TЗГ$ можна проводити диференціацію між гіпотиреоїдним і гіпертиреοїдним станом. При цьому необхідно враховувати дані, отримані в інтактних тварин. Середня арифметична для індексу $TT_4/TЗГ$ склала 3,98 ум. од. при середньоквадратичному відхиленні ($\pm\sigma$) 0,80 ум. од. Відповідно, розкид, характерний для інтактних тварин, можна було встановити в межах від 3,18 до 4,78 ум. од.

Проведене дослідження показало, що рівень ТЗГ (див. табл. 2.6) як через 3 години після травми, так й у динаміці спостереження залишався стабільно зниженим у всіх тварин. Однак у 1-їй групі він був трохи вищим, ніж у 2-їй. Виходячи із цих даних, можна було зробити висновок, що ще однією причиною формування недостатності ГТС, і, відповідно, розвитку гіпотиреоїдного статусу при ЧМТ, могло бути зниження рівня ТЗГ у крові, що, імовірно, було викликане загальним посиленням катаболічних реакцій (посилення розпаду білків крові й, у тому числі, ТЗГ) і зниженням активності анаболічних реакцій (зниження синтезу ТЗГ у печінці). При оцінці співвідношення $TT_4/TЗГ$ було встановлено, що як у тварин 1-ї групи, так й у тварин 2-ї групи це відношення перевищувало граничне значення (4,78 ум. од.) через 3 години після травми (рис. 2.22). Це характерно для гіпертиреοїдного статусу, коли має місце істотно підвищений синтез й оборот тиреоїдних гормонів. Очевидно, все-таки, у перші години після ЧМТ підсилювався синтез, а особливо викид запасів тиреоїдних гормонів із щитоподібної залози. Однак абсолютна величина їхнього вмісту в крові не змінювалася або навіть знижувалася. Така ситуація ставала можливою внаслідок того, що приріст рівня TT_4 маскувався, з одного боку, підвищенням кругообігу тиреоїдних гормонів, а з іншого боку — зниженням рівня ТЗГ у крові.

Виходячи з аналізу співвідношення $TT_4/TЗГ$ стає зрозумілим, чому найбільш істотного зниження вмісту в крові тиреоїдних гормонів досягав через 24 й 48 годин після травми. Як було встановлено вище, причиною цього було зниження функціональної активності центральної ланки ГТС (зниження рівня в крові ТТГ). Як впливає з рис. 2.22, відношення $TT_4/TЗГ$ у тварин 1-ї групи було вищим за контрольні значення або на верхньому їхньому рівні протягом усього часу спостереження. У тварин 2-ї групи воно різко знижувалося через 24 години після травми й потім

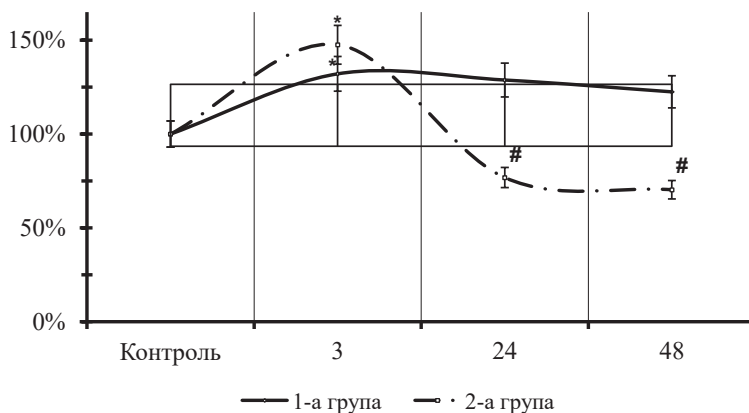


Рис. 2.22. Відношення величин вмісту в крові загального тироксину й тироксинзв'язувального глобуліну (ТТ₄/ТЗГ) в експериментальних тварин.

Ділянка, виділена прямокутником, — область значень, характерних для еутиреоїдного статусу ($M \pm \sigma$).

По вертикальній осі — % від контрольного рівня, по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп

залишалося в межах значень, характерних для гіпотиреоїдного статусу. Особливо необхідно відзначити наявність істотної різниці між групами за величиною відношення ТТ₄/ТЗГ, що статистично значуще через 24 й 48 годин після травми було нижчим у 2-ій групі, ніж у 1-ій.

Отримані дані дозволили встановити, що чим тяжчий перебіг ТХ, тим більшою мірою виражені розлади ГТС. У тварин зі сприятливим перебігом ТХ зрив функціональної активності центральної ланки ГТС хоч і супроводжувався паралельним зниженням вмісту в крові тиреоїдних гормонів, однак істинного гіпотиреозу не формувалося. При несприятливому перебігу ТХ зрив компенсаторних реакцій у ГТС мав набагато глибший характер, що супроводжувалося пригніченням активності як центральної, так і периферійної ланок цієї системи й призводило до формування істинного й стійкого гіпотиреозу.

З погляду оцінки посттравматичної дизрегуляції гіпоталамо-гіпофізарних систем при ЧМТ особливий інтерес становив порівняльний аналіз стану секреції вивчених тропних гормонів аденогіпофіза. У цьому світлі, аналізуючи дані щодо вмісту в крові СТГ, АКТГ і ТТГ (див. табл. 2.5 й 2.6), стає очевидним, що регуляція їх гіпофізарної секреції

знаходилася в реципрокному відношенні. З одного боку, динаміка й відносні величини зміни концентрації в крові СТГ і ТТГ приблизно однакові в обох групах (є чітка тенденція до зниження). З іншого боку, чим більш виражене зниження їхніх рівнів у крові, тим більшим виявлявся рівень у крові АКТГ.

Як видно з рис. 2.23, розкид відносних величин, що відбивають вміст у крові АКТГ і ТТГ, наростав у динаміці спостереження й, особливо, при несприятливому перебігу ТХ. Відповідно, була здійснена спроба проаналізувати динаміку індексу АКТГ/ТТГ в інтактних і травмованих тварин. Результати дослідження представлені в табл. 2.7. У 1-й групі відношення АКТГ/ТТГ було підвищене протягом усього часу спостереження до 140–170 % від контрольного рівня. У тварин 2-ої групи цей показник був підвищений більш істотно: через 3 години після травми — до 212 %; через 24 години — до 305 %; через 48 годин — до 469 % ($p < 0,05$ у всіх випадках). Причому різниця показників між групами була статистично достовірна через 24 й 48 годин після травми.

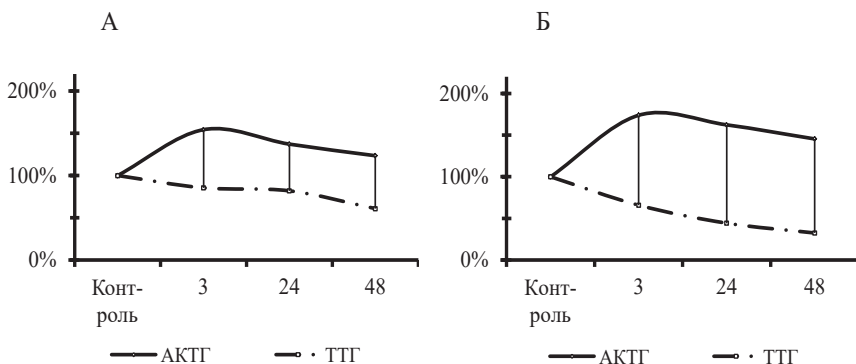


Рис. 2.23. Динаміка вмісту в крові аденокортикотропного (АКТГ) і тиреотропного (ТТГ) гормонів у тварин 1-ої (А) і 2-ої (Б) груп.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година)

Виходячи із цього, можна було зробити висновок, що відношення АКТГ/ТТГ відображає ступінь нейроендокринної дисрегуляції, добре відповідає тяжкості ТХ і може бути використане як об'єктивний діагностичний критерій.

Таким чином, отримані факти вказували на велике значення вивчених гормональних систем у реалізації компенсаторно-приспосуваль-

**Відношення вмісту в крові адренокортикотропного
й тиреотропного гормонів (індекс АКТГ/ТТГ), $M \pm m$**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
АКТГ/ТТГ, ум.од.	44,9 $\pm$ 8,5	1-а	75,5 $\pm$ 11,5 *	63,7 $\pm$ 7,8	76,6 $\pm$ 7,1 *
		2-а	95,3 $\pm$ 4,3 *	137,0 $\pm$ 12,0 *#	210,2 $\pm$ 58,6 *#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої й 1-ої груп.

них механізмів при ЧМТ. Їхня реакція відображала розвиток синдрому нейроендокринної дизрегуляції та визначала перебіг і вихід посттравматичного періоду.

2.3. Ренин-ангіотензин-альдостеронова система (РААС)

- При ЧМТ гіперактивація центральної ланки ГКАС приводила до активації не тільки секреції глюको-, але й мінералокортикоїдів (альдостерону).
- При несприятливому перебігу ТХ до цього механізму долучався ще й стимулюючий вплив ренин-ангіотензинової системи, що призводило до багаторазового збільшення рівню у крові альдостерону (посттравматичний гіперальдостеронізм).
- Активність ренину плазми збільшувалася тільки при несприятливому перебігу ТХ, коли й вона, й рівень альдостерону у крові корелювали із ступенем неврологічного дефіциту.

Гормоном, що регулює затримку рідини в організмі є альдостерон (Алд), рівень якого збільшується при екстремальних станах. Регуляторами активації ангіотензин-альдостеронової системи є центральні (АКТГ і ВП) і периферійний (ренін) механізми. Як було показано вище, рівні в крові й АКТГ, й ВП істотно збільшувалися при ЧМТ.

Аналіз власних результатів показав, що вміст у крові Алд (табл. 2.8) мав чітку тенденцію до збільшення, що залежало від тяжкості перебігу ТХ. В усі строки спостереження рівень Алд в 2-й групі тварин перевищував такий показник в 1-ій групі: в 2,4 рази через 3 години; в 1,6 рази через 24 години й в 1,3 рази через 48 годин після травми ($p < 0,05$ тіль-

ки в перших двох випадках). Виходячи з цього, можна збуло робити висновок, що активація синтезу Алд була вищою у тварин 2-ої групи, у порівнянні з 1-ою.

Таблиця 2.8

**Вміст альдостерону в крові й активність реніну плазми
в експериментальних тварин, $M \pm m$**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
Алд, пмоль/л	1,08 $\pm$ 0,08	1-а	1,34 $\pm$ 0,06	1,86 $\pm$ 0,14 *	1,34 $\pm$ 0,06
		2-а	3,28 $\pm$ 0,20 *#	2,89 $\pm$ 0,19 **	1,74 $\pm$ 0,21 *
АРП, пмоль ангіотензину І/л/год	3,28 $\pm$ 0,19	1-а	2,36 $\pm$ 0,06 *	1,86 $\pm$ 0,14 *	1,48 $\pm$ 0,06 *
		2-а	4,34 $\pm$ 0,21 **	5,17 $\pm$ 0,31 **	5,11 $\pm$ 0,38 #

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп.

До числа таких механізмів можна було зарахувати рівень у крові АКТГ. Динаміка відношення АКТГ й Алд представлена на рис. 2.24.

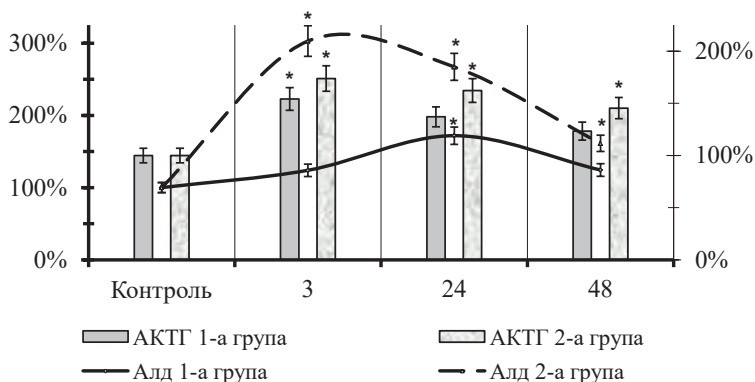


Рис. 2.24. Вміст АКТГ й Алд в експериментальних тварин.

По лівій вертикальній осі — вміст Алд,
по правій — АКТГ (% від контрольного рівня);
по горизонтальній осі — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

Видно, що зміна вмісту в крові обох гормонів відбувалася односпрямовано — проявляючи чітку тенденцію до підвищення залежно від тяжкості перебігу ТХ. При несприятливому її перебігу більш виражений приріст вмісту в крові АКТГ супроводжувався також більш вираженим приростом вмісту Алд. У тварин 2-ої групи на початку, тобто через 3 й 24 години після травми, рівень Алд підвищувався більш різко й у набагато більшому ступені (рис. 2.24).

Через 48 годин після травми відносно високий рівень АКТГ поєднувався з вираженим спадом вмісту Алд. Ця ситуація аналогічна до тієї, що була отримана при порівняльному аналізі динаміки вмісту АКТГ і КС: початкова гіперактивація синтезу КС із подальшим його виснаженням. Отже, можна вважати, що при несприятливому перебігу ТХ гіперактивація центральної ланки ГКАС приводила до відповідної гіперактивації її периферійної ланки (кори надниркових залоз), причому це стосувалося не тільки глюко-, але й мінералокортикоїдів.

Кореляційний аналіз, проведений за показниками вмісту в плазмі крові АКТГ й Алд показав, що в 1-ій групі між ними був чіткий позитивний зв'язок: $r=0,84$ через 3 години й $r=0,82$ через 24 години ($p < 0,05$ в обох випадках). Ці дані доводили, що при сприятливому перебігу ТХ підвищення концентрації в крові АКТГ стимулювало синтез Алд.

При несприятливому перебігу стійких кореляційних зв'язків у парі АКТГ-Алд виявлено не було. Це вказувало на те, що в цих тварин мала місце неузгодженість механізмів регуляції процесу синтезу мінералокортикоїдів у корі надниркових залоз й, можливо, на те, що в цій ситуації на перший план виходили інші регуляторні активаційні механізми. До числа таких з повною підставою можна віднести ренін, що стимулює як утворення Алд, так і викидання його в кровоносне русло.

АРП у тварин 1-ої групи в динаміці спостереження показала чітку тенденцію до зниження (див. табл. 2.8). У тварин 2-ої групи цей показник навпаки виявився істотно підвищеним. Виходячи із цього, можна було зробити висновок, що за АРП можна чітко розділити тварин на групи (рис. 2.25), відповідно до тяжкості перебігу гострого періоду ТХ.

При сприятливому перебігу мало місце статистично значуще зниження показника, що могло бути обумовленим, з одного боку, стабільними величинами ниркової гемодинаміки, а з іншого боку — пригнічувальною дією високої концентрації ВП на секрецію реніну юкстагломерулярним апаратом нирки. Це відображало фізіологічну ендокринну регуляцію.

Підвищення АРП в 2-ій групі могло бути обумовлене порушенням ниркової гемодинаміки внаслідок пригнічення функціонування серцево-судинної системи, що супроводжувало несприятливий перебіг ТХ.

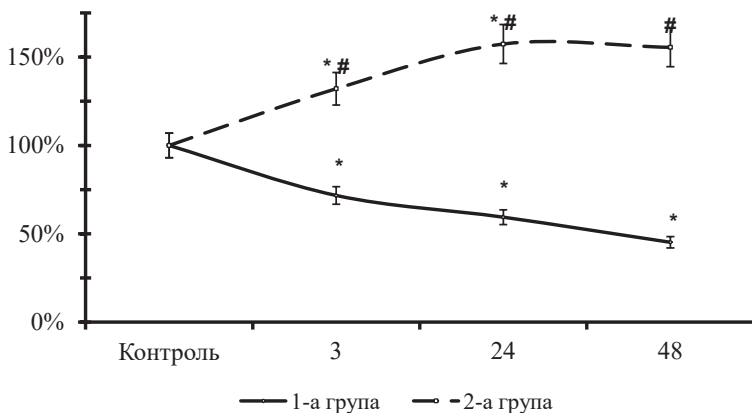


Рис. 2.25. Активність реніну плазми в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп

Результати кореляційного аналізу показали, що в контролі мав місце позитивний зв'язок між вмістом у крові Алд і АРП: $r=0,69$ ($p=0,03$). У тварин 1-ої групи характер цього зв'язку виявився нестабільним: значення коефіцієнта кореляції істотно варіювалися й статистично значущо від нуля не відрізнялися. Це вказувало на те, що на перший план у регуляції секреції Алд при сприятливому перебігу ТХ виходив активаційний вплив АКТГ, але не ренину.

У тварин 2-ої групи слабо виражені негативні зв'язки (коефіцієнт кореляції статистично значуще не відрізнявся від 0) через 3 і 24 години після травми змінювалися сильним позитивним зв'язком через 48 годин: $r=0,88$ ($p=0,01$). Це вказувало на те, що при несприятливому перебігу ТХ активація синтезу Алд могла здійснюватися саме за рахунок різкого посилення стимулюючого впливу АРП.

Таким чином, якщо при сприятливому перебігу ТХ активація синтезу Алд здійснювалася переважно за рахунок центрального механізму (підвищення в крові вмісту АКТГ, то при несприятливому перебігу — за рахунок периферійного механізму: підвищення АРП).

Рівень Алд прямо корелював (розраховувався показник рангової кореляції Спірмена) з показником сумарного балу ($r=0,68$; $p < 0,05$), а АРП — з показниками рефлексорної сфери: шириною зіниці й реакцією на гучний звук ($r=0,76$ в обох випадках; $p < 0,05$), а так само зі

здатністю пити й приймати їжу ($r=0,75$; $p<0,05$). Це довело важливість такого патологічного зрушення, як активація РААС. Доведено, що була чітка залежність між тяжкістю перебігу ТХ і ступенем активації РААС: чим вища остання, тим більше виражені розлади рефлексорної сфери й поведінки й, відповідно, гірший перебіг ТХ.

Таким чином, при сприятливому перебігу ТХ на відбувається істотної активації ренин-ангіотензинової системи, а гіперальдостеронізм має центральний характер (за рахунок збільшення АКТГ). При несприятливому перебігу ТХ відбувається активація РААС, що відповідає тяжкості перебігу ТХ.

2.4. Гормональна регуляція гомеостазу кальцію

- *Сприятливий перебіг ЧМТ характеризувався стабільною еукальціємією і гіперфосфоремією на тлі посттравматичного гіперпаратиреозу, який мав компенсаторний характер.*
- *При несприятливому перебігу мала місце прогресуюча гіпокальціємія і гіперфосфоремія на тлі посттравматичного виснаження секреції паратиреоїдного гормону.*
- *Наростаюча гіпокальціємія (менше 2,0 ммоль/л) і низький індекс відношення Са/Р (менше 0,5 ум. од.) вказували на несприятливий перебіг ЧМТ.*

Вивчення кальцієвого гомеостазу при ЧМТ було почато з динамічної оцінки вмісту Са і Р у сироватці крові. Результати представлені в таблиці 2.9.

Дослідження вмісту в сироватці крові загального Са й Р у тварин із ЧМТ показали, що мало місце істотне порушення кальцієво-фосфорного обміну. У тварин 1-ої групи динаміка вмісту Са в сироватці крові мала двофазну реакцію: з мінімумом через 3 години після травми і з наступним максимумом через 24 години після травми (рис. 2.26). У тварин 2-ої групи вміст Са прогресивно знижувався, склавши через 3, 24 й 48 годин після травми, відповідно, 64, 50 і 20 % від контрольного рівня ($p<0,05$).

Вміст Р у сироватці крові (рис. 2.27) виявився вище норми у всіх тварин, незалежно від тяжкості перебігу ТХ. Деяка різниця з'явилася тільки через 48 годин, коли вміст Р виявився статистично значуще нижчим у тварин 2-ої групи у порівнянні з 1-ю.

Таким чином, якщо при сприятливому перебігу ТХ мала місце двофазна зміна вмісту Са в крові й стабільно високі значення вмісту Р, то

Таблиця 2.9

**Вміст кальцію й фосфору, а так само відношення Ca/P
у крові експериментальних тварин, $M \pm m$**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
Кальцій, ммоль/л	2,51±0,11	1-а	2,24±0,05	3,12±0,17	2,46±0,08
		2-а	1,60±0,10 *#	1,25±0,08 *#	0,50±0,04 *#
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,09	1-а	2,79±0,12 *	3,05±0,12 *	3,19±0,06 *
		2-а	2,85±0,16 *	2,91±0,14 *	2,67±0,08 *#
Відношення Ca/P, ум. од.	1,67±0,08	1-а	0,83±0,05 *	1,04±0,08 *	0,78±0,03 *
		2-а	0,58±0,06 *#	0,43±0,01 *#	0,19±0,02 *#

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп.

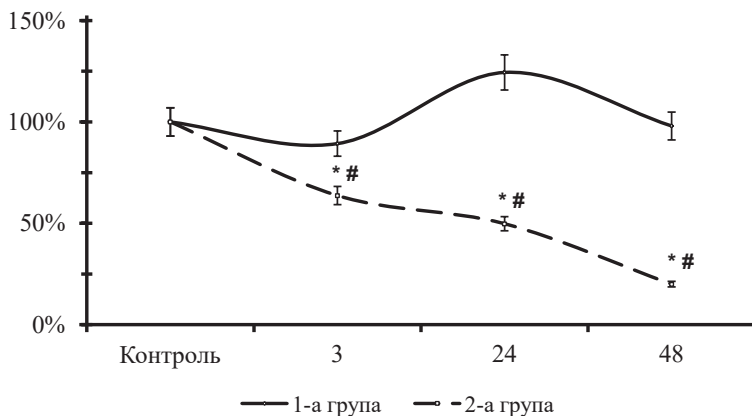


Рис. 2.26. Динаміка вмісту кальцію в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп

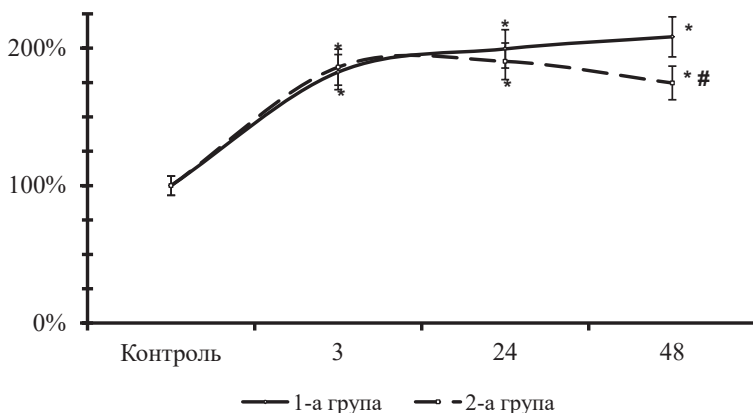


Рис. 2.27. Динаміка вмісту фосфору в експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп

при несприятливому зрушення мали інший характер: на тлі стабільно низьких величин вмісту Са — постійно високі величини вмісту Р.

Істотно зниженим щодо нормальних величин виявилось відношення Са/Р у обох групах тварин (табл. 2.9). У динаміці спостереження (рис. 2.28) ця відмінність лише збільшувалася.

Отримані дані показали, що у тварин 1-ої групи була відзначена еукальціємія з коливаннями рівня Са в крові біля значень, характерних для контрольних тварин, а так само стабільна гіперфосфоремія. У тварин 2-ої групи стан кальцій-фосфорного обміну відрізнявся від такого у тварин 1-ої групи. У них мала місце стабільна гіпокальціємія й гіперфосфоремія.

Непараметричний кореляційний аналіз, проведений за результатами визначення в крові вмісту Са й величинами індексу Са/Р, з одного боку, й ступенем оцінки неврологічного дефіциту, з іншого, показав наступне. Рівень Са, як і величина індексу Са/Р обернено корелювали з показником сумарного балу ($r = -0,74$ й $r = -0,82$, відповідно; $p < 0,05$ в обох випадках). Серед показників неврологічного дефіциту були відзначені зв'язки з показниками рівня свідомості ($r = -0,70$ й $r = -0,76$); ширини зіниці ($r = -0,79$ й $r = -0,73$); рогіркового рефлексу ($r = -0,79$ й $r = -0,73$); дихання ($r = -0,73$ й $r = -0,72$); руху ($r = -0,69$ й $r = -0,79$);

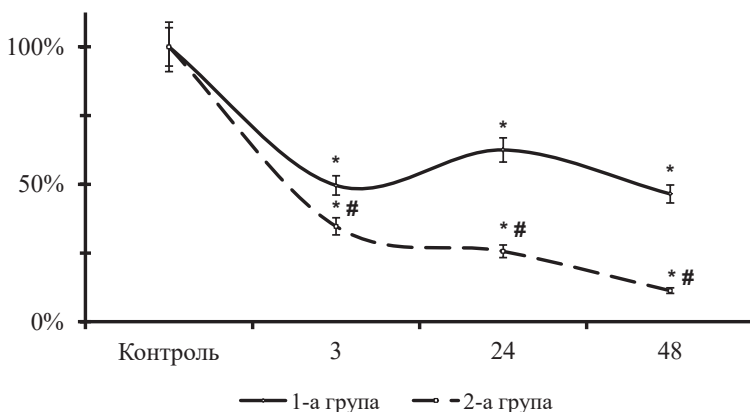


Рис. 2.28. Динаміка індексу Са/Р у експериментальних тварин.

Позначки, як і на рис. 2.27

здатності пити й приймати їжу ($r=-0,78$ й $r=-0,73$) і догляду за собою ($r=-0,67$ й $r=-0,81$); $p < 0,05$ у всіх наведених випадках.

Таким чином, була доведена важлива роль порушень гомеостазу Са при ЧМТ. Чим більш вираженою була гіпокальціємія, тим сильнішими були розлади практично всіх показників неврологічного дефіциту. Виходячи із цього, ставало очевидним також те, що величини вмісту Са в сироватці крові, а так само відношення Са/Р були прогностичними критеріями перебігу гострого перебігу ТХ.

Отже, несприятливим зрушенням кальцій-фосфорного обміну при ЧМТ була прогресуюча гіпокальціємія, тоді як гіперфосфоремія, вочевидь, мала компенсаторно-приспосувальне значення.

Отримані дані мали значення для розуміння механізмів дизрегуляції гомеостазу Са при ТХ. Те, що у тварин при стандартній травмі формувалися два різні типи реакції кальцій-фосфорного обміну й, відповідно, мав місце різний перебіг ТХ, дозволило стверджувати, що при ЧМТ могли формуватися альтернативні типи компенсаторно-приспосувальних механізмів. Наростаюча гіпокальціємія (менше 2,0 ммоль/л) і низький індекс відношення Са/Р (менше 0,5 ум. од.) вказували на несприятливий перебіг ЧМТ.

Як впливало з таблиці 2.10, динаміка вмісту в крові ПТГ і КТ у виділених групах шурів також була не однозначною.

Так, вміст ПТГ у тварин 1-ої групи був підвищений протягом усього часу спостереження з максимумом відразу після травми. У 2-ій гру-

**Вміст паратиреоїдного гормону й кальцитоніну
в крові експериментальних тварин, $M \pm m$**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, година		
			3	24	48
Паратиреоїдний гормон, мкг/л	41,9 $\pm$ 3,8	1-а	179,3 $\pm$ 10,6 *	110,1 $\pm$ 5,4 *	102,6 $\pm$ 7,5
		2-а	175,6 $\pm$ 21,5 *	153,7 $\pm$ 8,1*#	84,1 $\pm$ 4,7 *
Кальцитонін, мкг/л	20,5 $\pm$ 1,7	1-а	33,5 $\pm$ 1,9 *	22,4 $\pm$ 2,4	24,6 $\pm$ 1,8
		2-а	55,5 $\pm$ 1,9 **	24,4 $\pm$ 1,5	42,9 $\pm$ 1,9 **

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп.

пі вміст у крові гормону так само виявився підвищеним через 3 години з моменту травми аж до 419 % від контрольного рівня ($p < 0,05$). Через 24 години рівень гормону залишився практично на тих самих величинах, склавши 367 % від контрольного рівня ($p < 0,05$), а через 48 годин — трохи знизився (до 200 %; $p < 0,05$).

На підставі цих даних можна було зробити висновок, що динаміка вмісту в крові ПТГ у всіх травмованих тварин була односпрямованою. Максимальний, більш ніж 4-кратний приріст вмісту гормону в крові відзначався вже через 3 години після завдання травми. Потім вміст ПТГ хоч і знижувався, але все-таки залишався значно підвищеним у порівнянні з контрольним рівнем.

Вміст у крові КТ у тварин 1-ої групи (див. табл. 2.10) був підвищеним тільки через 3 години після травми, а в інший термін статистично не відрізнявся від контролю. В 2-ій групі через 3 години після травми приріст рівня гормону був більш вираженим, склавши 271 % від контрольного рівня ($p < 0,05$). Через 24 години рівень КТ повернувся до контрольних величин, а через 48 годин було відзначено повторне підвищення в крові вмісту КТ до 209 % від контрольного рівня ($p < 0,05$).

Виходячи із цих даних, можна було зробити висновок, що, як і щодо ПТГ, динаміка вмісту в крові КТ у виділених групах була в принципі однонаправленою. Однак, при несприятливому перебігу приріст вмісту в крові КТ був виражений більшою мірою, являючи собою криву із двома вираженими підйомами: через 3 і 48 годин після травми.

Певний інтерес становило питання про з'ясування причин формування порушень кальцій-фосфорного обміну. Для цього була проаналізована динаміка вмісту в крові ПТГ, КТ і Са в кожній із груп (рис. 2.29 і 2.30).

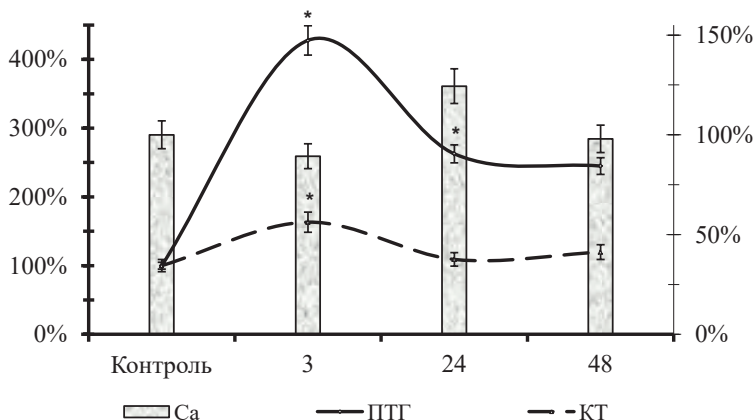


Рис. 2.29. Динаміка вмісту в крові паратиреоїдного гормону, кальцитоніну й кальцію (Ca) у тварин 1-ої групи.

По лівій вертикальній осі — вміст гормонів,
по правій — вміст кальцію (% від контрольного рівня);
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

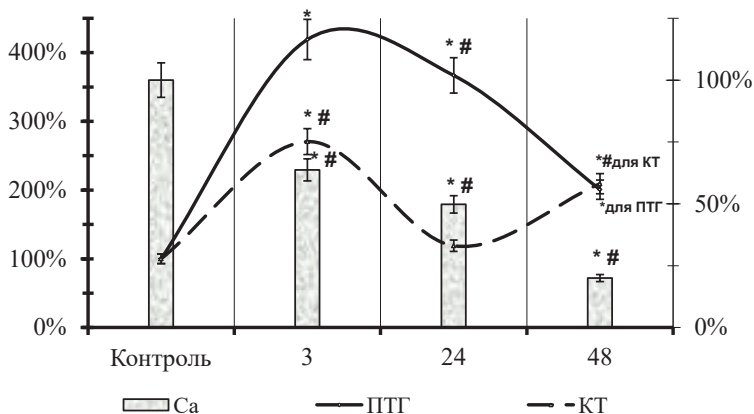


Рис. 2.30. Динаміка вмісту в крові паратиреоїдного гормону, кальцитоніну й кальцію (Ca) у тварин 2-ої групи.

По лівій вертикальній осі — вміст гормонів,
по правій — вміст кальцію (% від контрольного рівня);
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

Як впливало з наведених рисунків, у обох групах через 3 години після травми зниження рівня Са супроводжувалося різким (більш ніж 4-кратним) приростом вмісту ПТГ у крові. Основним фізіологічним ефектом ПТГ є підвищення рівня Са в крові. Справді, кореляційний аналіз показав наявність позитивних зв'язків ПТГ і Са у 2-ій групі ($r=0,78$; $p<0,05$) у цей період, що вказувало на збереження стимулюючого ефекту ПТГ.

Настільки різкий приріст вмісту ПТГ повинен був би призвести до формування гіперкальціємії, однак у цьому випадку мало місце порушення цього механізму регуляції кальцієвого гомеостазу, і рівень Са в крові все-таки знижувався.

У цій ситуації цілком обґрунтованим є припущення, що первинним було зниження рівня Са, а гіперпаратиреоз був вторинним. Фізіологічно це цілком можливо. Через 3-4 години від початку нічного сну рівень ПТГ у крові підвищується в 2,5-3 рази (Старкова Н.Т., 1996). Відповідно, можна вважати, що резерв паращитоподібних залоз цілком достатній, для того щоб дати настільки потужний викид гормону у відповідь на формування гіпокальціємії вже через 3 години після травми.

Необхідно відзначити, що ступінь зниження Са в 1-ій групі був нижчим, ніж у 2-ій, тоді як приріст вмісту в крові ПТГ був практично однаковий в обох групах. Вочевидь, кількісно такий викид гормону був межевим для функціонального резерву паращитоподібних залоз. При цьому в 1-ій групі (рис. 4.29) ця компенсаторна реакція досягла своєї мети, і рівень Са після певного підвищення через 24 години повертався до контрольного рівня вже через 48 годин після травми. Це відбивало фізіологічну динаміку відновлення функції після збурювання: коливання біологічного параметра по синусоїді з кінцевим поверненням до контрольного рівня.

Можливо, що патологічний механізм, який вже в перші години після травми призводив до формування гіпокальціємії, зберігав свою дію й надалі. Відповідно виявлений посттравматичний гіперпаратиреоз можна вважати компенсаторною реакцією, яка запобігала прогресуванню гіпокальціємії.

Характерною в цій ситуації виявилася також реакція парафолікулярних клітин щитоподібної залози, що синтезують КТ. Відразу після травми у відповідь на підвищення ПТГ підвищився також рівень КТ (рис. 2.29), оскільки відомо, що дія останнього компенсує біологічні ефекти ПТГ (Старкова Н.Т., 1996). Надалі вміст КТ не відрізнявся від контрольного рівня. Тиреопродуквальна функція щитоподібної залози виявилася істотно зниженою (див. п. 2.2), тоді як секреція КТ не була

змінена. Очевидно, все-таки при ЧМТ істотного порушення метаболізму паренхіми щитоподібної залози не формувалося, а в основі виявленого гіпотиреозу справді лежав центральний механізм.

Такі взаємовідношення кальцій-регулюючих гормонів і Са загалом були характерні також для 2-ої групи (рис. 2.30). 4-кратний приріст рівня ПТГ був граничним для функціональних можливостей парашитоподібних залоз, оскільки більш виражене зниження рівня Са в 2-ій групі супроводжувалося таким самим, як і в 1-ій групі, приростом вмісту в крові ПТГ. Як було зауважено вище, у тварин 2-ої групи формувалася прогресуюча гіпокальціємія. При цьому через 24 й 48 годин відзначалося зниження вмісту в крові ПТГ до рівня нижчого, ніж в 1-ій групі. Вочевидь, в умовах наростаючої гіпоксії при несприятливому перебігу ТХ знижувалися секреторні можливості парашитоподібних залоз, іншими словами, формувалося посттравматичне виснаження їхнього функціонального резерву.

Кореляційний аналіз показав, що позитивний зв'язок між ПТГ і Са був відзначений тільки через 3 години після травми ($r=0,78$; $p<0,05$). Надалі корелятивних зв'язків між цими параметрами відзначено не було. Відповідно, можна вважати, що як при сприятливому, так і при несприятливому перебігу ТХ мало місце формування первинної гіпокальціємії з формуванням посттравматичного компенсаторного гіперпаратиреозу. При сприятливому перебігу ця реакція призводила до відновлення кальцієвого гомеостазу, а при несприятливому гіпокальціємія наростала, досягаючи критичних значень на тлі формування посттравматичного виснаження функціонального резерву парашитоподібних залоз.

Зрушення вмісту в крові КТ у 2-ій групі мали більш виражений характер, ніж у 1-ій (рис. 2.30), що дозволило констатувати формування гіперкальцитоніємії. При цьому, як зазначено вище, була виявлена чітка двофазна крива з максимумами через 3 й 48 годин після травми.

Відомо, що КТ модулює тканинні ефекти ПТГ, «зберігаючи» тканини від надлишкової дії останнього (Старкова Н.Т., 1996). Можливо, системна неузгодженість механізмів нейрогуморальної регуляції при ЧМТ могла призвести до паралельної, поряд із ПТГ, активації секреції КТ. Однак гіперкальцитоніємія, що формувалася при несприятливому перебігу ТХ, не мала істотного компенсаторного значення, оскільки порушення кальцій-фосфорного обміну не зникали.

2.5. Гіпофізарно-гонадна система

- При ЧМТ вже з перших годин формувався посттравматичний гіпогонадотропний гіпогонадизм.
- Через 24 години в обох групах і через 48 годин при несприятливому перебігу ТХ, Тс фактично зникав з крові травмованих тварин. При сприятливому перебігу через 48 годин після травми була відзначена тенденція до відновлення секреції Тс та підвищення секреції естрогенів.

Репродуктивній системі належить важливе значення в регуляції реакцій анаболізму як у нормі, так і при різній патології. Поряд з типовою андрогенною дією (регуляція статевого дозрівання й подальшого функціонування гонад, шкірна дія), Тс має цілий ряд системних ефектів (протеоанаболічна дія на м'язову тканину, регуляція активності ниркових ферментів, антикатаболічна дія щодо глюкокортикоїдів, катехоламінів й ін.). Результати визначення гормонів представлені в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

**Вміст стероїдних гормонів у крові експериментальних тварин,
М±m**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, год.		
			3	24	48
Тестостерон, нмоль/л	36,5±3,3	1-а	15,1±1,7 *	0,5±0,1 *	7,3±0,5 *
		2-а	12,5±1,0 *	0,5±0,1 *	0,2±0,1 *
Естрадіол, нмоль/л	0,60±0,08	1-а	0,50±0,06	0,76±0,111	1,08±0,09 *
		2-а	0,50±0,05	0,30±0,04 **	0,27±0,08 **

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп.

Динаміка вмісту в крові Тс характеризувалася односпрямованим і різким зниженням майже до нульового рівня через 24 години після травми (рис. 2.31), але у тварин 1-ої групи через 48 годин було відмічено певне зростання вмісту гормону (до 20 % від контрольного рівня; $p < 0,05$). Виходячи з цього, можна було зробити висновок, що вже з перших годин після травми активність гонад була суттєво загальмована.

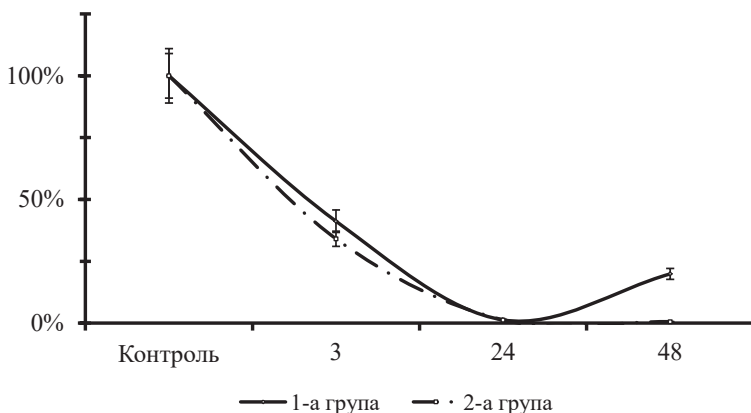


Рис. 2.31. Вміст тестостерону в крові експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

Всі розходження з контрольною групою
статистично достовірні ($p < 0,01$)

Різке зниження секреції Тс, очевидно, і обумовило наявність тісних корелятивних зв'язків рівня гормону в крові й показників ступеня неврологічного дефіциту. Так, Тс мав зворотний зв'язок із сумарним баблом ($r = -0,65$; $p < 0,05$), а так само з показниками розладу м'язового тону тулуба ($r = -0,68$; $p < 0,05$) і кінцівок ($r = -0,69$; $p < 0,05$); руху ($r = -0,69$; $p < 0,05$) і догляду за собою ($r = -0,65$; $p < 0,05$). Привертало увагу, що на перший план виходили саме показники стану м'язової системи. Очевидно, дійсно, зниження вмісту в крові основного анаболічного гормону спричиняло зниження тону м'язів і послабляло рухові реакції в травмованих тварин.

Вміст у крові іншого важливого статевого стероїду E_2 хоч і проявляв деяку тенденцію до зниження (див. табл. 2.11), однак не настільки виражену, як Тс, а в 1-ій групі вміст E_2 навіть підвищувався. У 2-ій групі тварин вміст гормону через 3 години після травми в середньому знижувся, що було статистично не вірогідно (рис. 2.32). Надалі вміст E_2 у крові продовжував знижуватися, склавши через 24 години після травми 50 % і через 48 годин — 45 % ($p < 0,05$ в обох випадках).

Через 3 години після травми рівень гормону виявився зниженим в обох групах, що, однак, було статистично не вірогідно. Через 24 години після травми вміст E_2 у 1-ій групі зріс, перевищивши рівень гормону в 2-ій групі в 2,5 рази ($p < 0,05$). Через 48 годин вміст E_2 підвищився

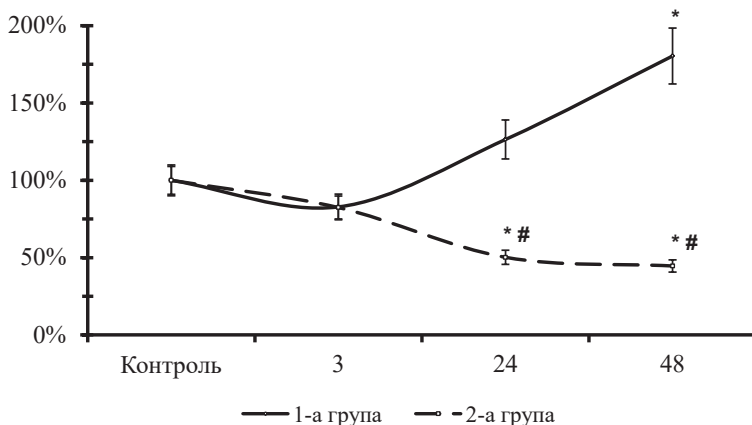


Рис. 2.32. Вміст естрадіолу в крові експериментальних тварин.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою,

— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп

ще більше, перевищивши рівень гормону у тварин 2-ої групи в 4 рази ($p < 0,05$).

Виходячи із цього зіставлення можна зробити висновок, що, по-перше, секреція E_2 не зазнавала настільки різкого пригнічення, як секреція T_s , і вміст E_2 залишався на позначці в 45 % від контрольного рівня навіть при несприятливому перебігу ТХ (до моменту 48 годин). По-друге, при сприятливому перебігу ТХ секреція E_2 істотно підвищувалася в динаміці процесу й до моменту 48 годин після травми статистично вірогідно перевищувала контрольну (в 2 рази від рівня 3-х годин; $p < 0,05$). Це могло бути обумовленим особливостями надниркової секреції стероїдних гормонів.

Естрогени у чоловічому організмі синтезуються переважно сітковою зоною наднирників і, при збереженні їх функції (при сприятливому перебігу ТХ) синтезуються у збільшеній кількості. Ця реакція, на наш погляд, є компенсаторною, оскільки естрогени — потужний регулятор анаболізму, який при сприятливому перебігу може запускати відновлювальні біосинтетичні процеси у посттравматичному періоді.

Для вивчення гормональної регуляції стероїдогенезу був визначений вміст у крові гонадотропних гормонів: ФСГ, ЛТГ і ПРЛ (табл. 2.12).

Динаміка вмісту в крові гонадотропних гормонів у тварин обох груп була подібною й характеризувалася прогресуючим зниженням у дина-

Таблиця 2.12

**Вміст гіпофізарних гормонів у крові експериментальних тварин,
M±m**

Показник	Контроль	Група	Час після травми, год.		
			3	24	48
ФСГ, нмоль/л	20,8±1,4	1-а	10,8±1,5 *	8,0±0,5 *	4,7±0,6 *
		2-а	9,8±1,0 *	6,4±0,4 *	6,3±0,7 *
ЛТГ, нмоль/л	1,78±0,18	1-а	0,53±0,13 *	0,86±0,19 *	0,79±0,18 *
		2-а	0,53±0,08*	0,54±0,07 *	0,33±0,07 *
ПРЛ, нмоль/л	0,78±0,14	1-а	0,28±0,05 *	0,47±0,09	0,54±0,06
		2-а	0,27±0,03 *	0,50±0,09	0,32±0,06 *

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою;
— $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин 2-ої і 1-ої груп.

міці спостереження (рис. 2.33). Динаміка вмісту в крові ЛТГ нагадувала таку ж ФСГ, але відрізнялася більш вираженим зниженням рівня ЛТГ у тварин 2-ої групи. За вмістом ПРЛ міжгрупових відмінностей так само не спостерігалось, хоча можна зазначити, що середні величини в 1-ій групі були трохи вищими (рис. 2.34).

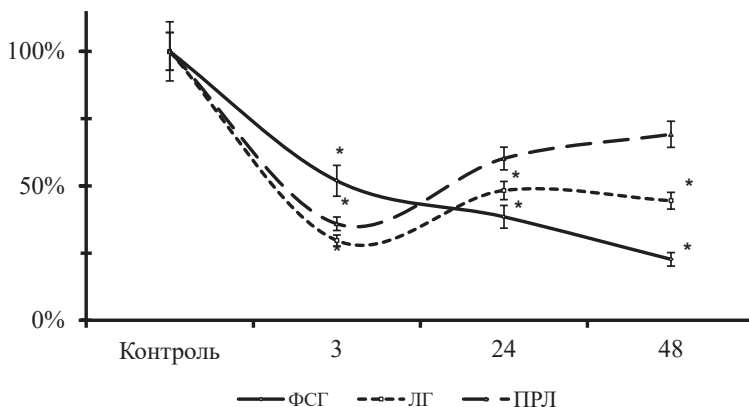


Рис. 2.33. Вміст фолікулостимулюючого гормону, лютетропного гормону й пролактину в крові у тварин 1-ої групи.

По вертикальній осі — % від контрольного рівня,
по горизонтальній — час після травми (година).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

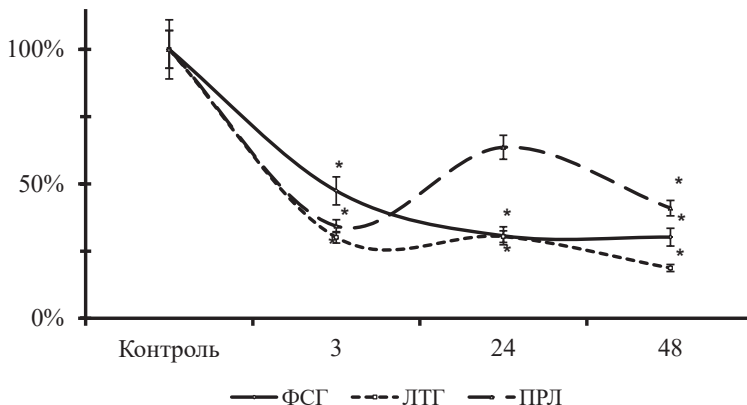


Рис. 2.34. Вміст фолікулоstimулюючого гормону, лутеотропного гормону й пролактину в крові у тварин 2-ої групи. Позначки, як і на рис. 2. 33

Центральний гіпогонадізм показаний і у роботах інших авторів (Hohl A. et alt., 2018), які підтверджують його важливість для прогнозування і проведення замісної терапії в умовах ЧМТ.

2.6. Концепція розвитку та патогенетична роль синдрому нейроендокринної дизрегуляції при ЧМТ

Методом нейромережевого моделювання визначені основні найбільш значущі ланки синдрому нейроендокринної дизрегуляції при ЧМТ, якими виявилися:

- *ушкодження гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу (гіпокальціємія і гіперфосфоремія),*
- *надлишкова секреція вазопресину і АКТГ,*
- *посттравматичний гіпотиреоз, який мав як центральний, так і периферійний характер.*

Побудовані математичні моделі залежності тяжкості перебігу гострого періоду ТХ від показників нейрогормональних систем, що мали високий ступінь точності.

З огляду на важливість патогенетичного обґрунтування ролі нейрогуморальних систем у визначенні тяжкості перебігу ТХ при ЧМТ, був проведений кластерний (методом саморганізувальних карт Кохоне-

на) математичний аналіз. Далі наведені результати кластерного аналізу й здійснено спробу побудови математичних моделей прогнозування тяжкості перебігу ТХ за значенням вивчених показників нейрогормональної регуляції.

Застосування штучних нейронних мереж у прогнозуванні обумовлене тим, що досліджуваний процес є стохастичним і погано піддається строгому математичному опису, який необхідний для побудови регресійних залежностей (Гурьянов В.Г. и соавт., 2001). Крім того, нейромережеве моделювання дозволяє виявити закономірності, що відбуваються в складному процесі патогенезу при ЧМТ, визначити основні сано- і патогенетичні процеси на доказовому рівні. При цьому, великий обсяг матеріалу — десятки й сотні тисяч вхідних даних не утрудняють, як у рутинних математичних методах, а, навпаки, поліпшують якість прогнозу. Це обумовлено тим, що в ході обробки отриманої інформації нейромережи постійно вдосконалюються за принципом нейронних зворотних зв'язків у головному мозку.

Для виявлення зв'язку показників нейрогормональної регуляції зі ступенем неврологічного дефіциту на першому етапі був проведений кластерний аналіз результатів виміру методом саморганізувальних карт Кохонена. Як вхідні ознаки було використано 24 показники нейрогормональної регуляції (табл. 2.13). Вихідний шар містив чотири нейрони, у які здійснювалася класифікація об'єктів. Навчання нейромережевої моделі проводили за стандартною методикою на 75 тварин: контрольних — 10, 1-а група — 40 і 2-а група — 25.

Таблиця 2.13

**Вхідні ознаки кластерного аналізу показників
нейрогормональної регуляції**

X1	АКТГ	X9	ТТ ₄ /ТЗГ	X17	Р
X2	КС	X10	ВП	X18	Са/Р
X3	ТТГ	X11	АРП	X19	ФСГ
X4	ТТ4	X12	Алд	X20	ЛГ
X5	FT4	X13	ПТГ	X21	ПРЛ
X6	ТТЗ	X14	КТ	X22	Е2
X7	FTЗ	X15	ПТГ/КТ	X23	Тс
X8	ТЗГ	X16	Са	X24	СТГ

При проведенні кластеризації були отримані такі результати: до першого V1 і другого V2 кластерів були віднесені контрольні тварини, до кластера V3 — 44 тварин (всі тварини 1-ої групи й 4 тварини 2-ої групи із сумарною оцінкою неврологічного дефіциту більше 46 балів), до кластера V4 була віднесена 21 тварина 2-ої групи.

На рис. 2.35 зазначене положення центрів для виділених кластерів. Аналізуючи результати кластеризації, можна відзначити, що за сукупністю значень показників нейрогормональної регуляції тварини розділилися на кластери відповідно до їхньої бальної оцінки ступеня неврологічного дефіциту. Це доводило велике значення показників нейрогормональної регуляції у визначенні ступеня тяжкості травми.

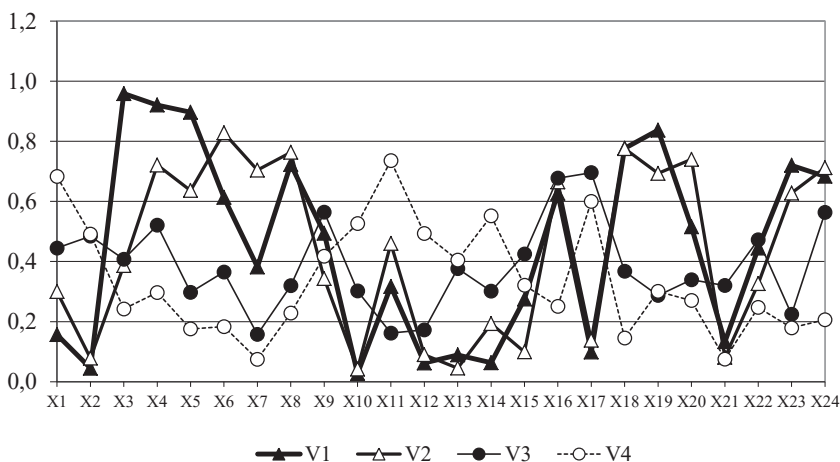


Рис. 2.35. Положення центрів кластерів V1, V2, V3 й V4, виділених методом самоорганізувальних карт Кохонена, у просторі показників нейрогормональної регуляції.

По вертикальній осі — положення центрів кластерів (відн.од.); по горизонтальній — ознаки (позначення за табл. 2.13)

Контрольні тварини були розділені на два кластери (V1 і V2) за показниками X3-X7 (див. рис. 2.35). Ці показники відбивали вміст у крові ТТГ, загальних і вільних тиреоїдних гормонів. Інші показники в цих кластерах істотно не відрізнялися. Можна припустити, що вихідний стан тиреоїдної регуляції в білих безпородних шурів-самців міг відрізнятися. Частина тварин могла мати первісно вищий вміст тиреоїдних гормонів.

Відмінність виділених кластерів експериментальних тварин (V3 і V4) особливо чітко була помітна на прикладі таких показників. Вміст у крові АКТГ (X1), ВП (X10), АРП (X11), Алд (X12) і КТ (X14) був вищим у тварин кластера V4 (2-а група), тоді як вміст ТТГ (X3), гормонів щитоподібної залози (X4-X7), Са (X16) і СТГ (X24), а також індексу Са/Р (X18) у цього кластера був істотно нижчим, ніж у тварин інших кластерів. Ці результати узгодилися з отриманими раніше й довели принципову відмінність виділених груп й, відповідно, типів перебігу ТХ. Несприятливий перебіг відрізнявся більш вираженою активацією ГНГС, ГКАС, РААС; значним пригніченням секреції СТГ, функціонування ГТС; наявністю гіпокальціємії. Вочевидь, перераховані механізми й склали основу патогенетичних ланок дизрегуляції нейрогормональних систем у гострому періоді ТХ при ЧМТ.

На другому етапі проведення математичної обробки результатів вимірювань була здійснена спроба побудови математичної моделі прогнозування тяжкості перебігу ТХ за значенням показників нейрогормональної регуляції й часу, що минув після травми.

Для побудови такої моделі показники для контрольних тварин ураховувалися тричі (із годинами 3, 24 й 48 годин після травми). Модель будувалася на 95 прикладах. Виходячи з методики побудови моделі, всю множину прикладів випадковим чином розбивали на навчальну множину (використовували для розрахунку параметрів моделі) — 75 прикладів, контрольну множину (використовували при побудові нелінійних моделей для оптимізації параметрів моделі й запобігання перенавчанню) — 10 прикладів, тестову множину (використовувалася для перевірки якості побудованої моделі) — 10 прикладів. Метою моделювання стали виявлення ознак, найбільшою мірою пов'язаних з оцінкою ступеня неврологічного дефіциту, й аналіз цих зв'язків. Для виділення значущих ознак був використаний метод «генетичного відбору значущих змінних». Суть методу полягала в побудові найпростіших (імовірнісних) математичних моделей прогнозування ступеня неврологічного дефіциту у тварин на підставі деякого набору з 25 вихідних ознак. Далі, використовуючи еволюційні алгоритми, вибирався набір ознак, що давав найкращий результат прогнозування при мінімальному числі вхідних змінних. Відбір значущих змінних проводили на навчальній множині.

У результаті проведення такого відбору було виділено 5 ознак: X1 (АКТГ), X5 (FT₄), X6 (ТТ₃), X10 (ВП), X18 (Са/Р), які давали мінімальну помилку прогнозування ступеня неврологічного дефіциту. На підставі виділених ознак була побудована лінійна модель прогнозування ступеня неврологічного дефіциту GRADE, що виразилася рівнянням (2.1):

$$\text{GRADE} = 0,071 \cdot X_1 - 0,810 \cdot X_5 - 4,473 \cdot X_6 + 0,347 \cdot X_{10} - 17,49 \cdot X_{18} + 33,0, \quad (2.1)$$

де GRADE — ступінь неврологічного дефіциту, що прогнозується;
 $X_1, X_5, X_6, X_{10}, X_{18}$ — позначення за таблицею 2.13.

У таблиці 2.14 наведені результати аналізу якості цієї моделі.

Таблиця 2.14

**Показники якості лінійної моделі прогнозування ступеня
 неврологічного дефіциту на підставі показників
 АКТИ, FT₄, TT₃, ВП, Са/Р**

Показники якості моделі	Навчальна множина	Контрольна множина	Тестова множина
Частка непоясненої дисперсії	0,331	0,267	0,286
Коефіцієнт множинної кореляції	0,945	0,964	0,965

Для оцінки наявності можливих нелінійних зв'язків була побудована також нелінійна (нейромережева) модель прогнозування ступеня неврологічного дефіциту на підставі того ж набору вхідних ознак.

Для реалізації нелінійної залежності будь-якої складності досить побудувати нейромережеву модель типу багатошаровий персептрон, що складається з 3-ох шарів: вхідного (для подачі вхідного сигналу й приведення вхідних змінних до діапазону 0-1 — препроцесування), прихованого (який власне й реалізує нелінійну модель) і вихідного шару (для формування вихідного сигналу). Для побудови моделі була використана програма Statistica Neural Networks. Архітектура нейромережевої моделі представлена на рисунку 2.36.

Функція активації нейронів вхідного й вихідного шарів обрана лінійна, функція активації нейронів прихованого шару $f(S)$ — логістична:

$$f(S) = \frac{1}{1 + e^{-S}}, \quad S = \sum_{i=1}^5 w_i \cdot X_i - w_0, \quad (2.2)$$

де S — зважений вхідний сигнал;

X_i — наведені значення вхідних показників, на підставі яких будується модель, $i = 1, \dots, 5$;

w_i — відповідні вагові коефіцієнти; w_0 — значення порога (всі w_i оптимізувалися при навчанні моделі).

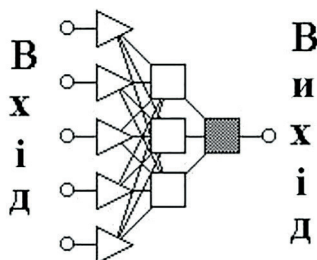


Рис. 2.36. Архітектура неймережевої моделі прогнозування ступеня неврологічного дефіциту на підставі показників АКТГ, FT_4 , TT_3 , ВП, Са/Р.

Трикутниками позначені нейрони вхідного шару, прямокутниками — нейрони прихованого шару, зафарбованим прямокутником позначений нейрон вихідного шару

Навчання неймережевої моделі велося методом Quasi-Newton (квазі-ньютона) до припинення зміни вагових коефіцієнтів моделі. Результати оцінки якості цієї моделі представлені в таблиці 2.15.

Таблиця 2.15

Показники якості нелінійної моделі прогнозування ступеню неврологічного дефіциту за показниками: АКТГ, FT_4 , TT_3 , ВП, Са/Р

Показники якості моделі	Навчальна множина	Контрольна множина	Тестова множина
Частка не поясненої дисперсії	0,311	0,306	0,284
Коефіцієнт множинної кореляції	0,953	0,957	0,969

Порівняння результатів прогнозування для лінійної й нелінійної моделі не виявило їх статистично значущої відмінності. Це дозволило як остаточну модель прогнозування обрати простішу лінійну модель (2.1). Як підтвердження лінійності залежності можна відзначити, що й при звичайному статистичному методі покрокового відкидання змінних були обрані ті самі найбільш значущі ознаки: АКТГ, FT_4 , TT_3 , ВП, Са/Р.

Оцінки якості прогнозування для побудованої моделі на навчальній і тестовій množинах збігалися, що свідчило про адекватність побудованої моделі. Аналіз чутливості моделі (2.1), який проводився шляхом оцінки ступеня збільшення помилки прогнозу при заміні значення від-

повідної змінної на її середнє за вибіркою значення, розставив обрані змінні в такому порядку за їхньою значущістю:

$$\text{Ca/P} > \text{ВП} > \text{АКТГ} > \text{ТТ}_3 > \text{FT}_4.$$

Отже, отримані дані дозволили встановити, що найбільш значущим порушенням нейрогуморальної регуляції при ЧМТ було ушкодження гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу, що супроводжувалося вираженою гіпокальціємією й гіперфосфоремією. Раніше було встановлено, що величина індексу Ca/P була діагностичним критерієм тяжкості перебігу ТХ; гіпокальціємія була причиною найбільш значущих неврологічних порушень (дихання, рефлекторної сфери, м'язового тону, поведінки), а гіперфосфоремія викликала порушення руху.

Другим за важливістю патогенетичним механізмом стала активація ГНГС і ГКАС та надлишкова секреція ВП та АКТГ. Очевидно, цей процес відбивав адекватність реагування нейрохімічних систем головного мозку на травму. З іншого боку, надлишковий рівень у крові ВП та АКТГ міг викликати виснаження клітин-мішеней і обумовлювати порушення системного гомеостазу. Надлишковий рівень ВП та АКТГ призводив до порушень руху, свідомості, м'язового тону й поведінки.

Третьою ланкою стало пригнічення функціонування ГГС — посттравматичний гіпотиреоз, що, як було показано, мав як центральний, так і периферійний характер. Нестача тиреоїдних гормонів обумовлювала неврологічні розлади (порушення м'язового тону, руху, поведінкових реакцій). Вміст ТТГ і вільних тиреоїдних гормонів був діагностичною ознакою несприятливого перебігу.

Таким чином, нейромережеве моделювання дозволило виявити найбільш прогностично значущі показники нейрогормональної регуляції. Ними виявилися величина індексу Ca/P, вміст у крові ВП, АКТГ і тиреоїдних гормонів. Чим вищим був вміст у крові ВП, АКТГ, нижчим індекс Ca/P і вміст у крові ТТ₃ й FT₄, тим більшим був ступінь неврологічного дефіциту. Це дозволило на доказовому рівні виділити основні ланки патогенезу нейрогормональних регуляторних систем при ЧМТ: гіпокальціємія (зумовлювала всі неврологічні порушення, а особливо — порушення дихання); гіперактивація ГКАС (порушення рівня свідомості, м'язового тону і поведінки); посттравматичний гіпотиреоз (порушення м'язового тону, руху і поведінки); гіперактивація ГНГС (порушення руху і поведінки); посттравматичний гіпогонадізм (зниження м'язового тону).

СИНДРОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

С. В. Зяблицев, С. Я. Коровка, П. А. Чернобровцев

3.1. Метаболічні розлади: вуглеводний обмін

- *Вже у ранньому посттравматичному періоді розвивається гіперглікемія, причиною якої є посттравматичний центральний гіперкортицизм. Активація утворення глюкози в організмі за допомогою нейроендокринних регуляторних факторів і посилене споживання її тканиною мозку є потужною захисною реакцією ЦНС.*
- *Причинно-наслідковий зв'язок у розвитку патологічних реакцій порушення регуляції вуглеводного обміну був такий: нейрогенна активація катаболічних реакцій (через активацію синтезу катаболічних гормонів) → гіперглікемія (як компенсаторна реакція на підвищення метаболізму головного мозку) → гіперінсулінемія (підвищення секреції інсуліну у відповідь на гіперглікемію) → розвиток інсулінорезистентності (ймовірно, на пострецепторному рівні, внаслідок порушення передачі сигналу й фосфорильовання у інсулінозалежних тканинах).*
- *«Пентада ЧМТ»: 1) гіперглікемія, 2) гіперінсулінізм, 3) інсуліно-резистентність, 4) зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози та 5) чутливості тканин до інсуліну.*

Аналіз даних дав змогу вважати основною характеристикою перших годин після травми суттєве підвищення реактивності регуляторних нейрогуморальних систем. Передусім це стосується нейро-ендокринної системи, що запускає реакції адаптації і/або компенсації до будь-якого зовнішнього впливу. Причому реактивність центральних регуляторних систем може змінюватися не тільки кількісно, але і якісно, тобто системи, що реагують за типом реакції гіпоергічно, можуть за певних умов змінити реакцію на гіперергічну або навіть дизергічну.

Гіперглікемія (як пікова, так і постійна) є одним з найбільш поширених вторинних ускладнень важкої ЧМТ і пов'язана з поганими клінічними результатами (Shi J. et alt., 2012). До причин гіперглікемії відносять стресову і запальну реакції, цукровий діабет, гіпофізарну та/або гіпоталамічну дисфункцію, хірургічне втручання і анестезію. Пацієнти

з гіперглікемією мають підвищений ризик поганого результату і підвищеної смертності, яка більш виражена при персистуючій гіперглікемії (Seyed Saadat S.M. et alt., 2012). У цьому плані була поставлена задача вивчення регуляції вуглеводного метаболізму і, на сам перед, гормонів-регуляторів — КС і ІН (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники вмісту регуляторних гормонів у крові, М±m

Показник	Конт- роль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
КС, нмоль/л	307,6± 19,4	953,3± 50,2 *	1451,8± 98,7 *	850,0± 60,7 *	614,6± 43,8 *	461,5± 40,2*
ІН, пмоль/л	18,5± 2,0	58,7± 4,6 *	44,9± 3,7 *	40,2± 4,1 *	28,6± 3,0 *	22,8± 2,5

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Вже через 3 години після травми максимального приросту досягли рівні в крові КС та ІН (в 3,1–3,2 рази). Виражений та тривалий приріст рівня КС, як було показано вище, був зумовлений стимулюючим впливом АКТГ. Настільки різкий приріст рівня в крові ІН міг бути зумовлений характерною для гострого періоду ТХ гіперглікемією, що формувалася внаслідок активації катаболічних процесів (Шрайбер В., 1987). Після 72-ї години вміст обох досліджуваних гормонів поступово знижувався (рис. 3.1).

Відносне порівняння (% від контролю) показало, що реакція цих ланок гормональної регуляції була схожою — максимум приросту через 3 години після травми, далі — поступовий спад, що було більш характерним для ІН.

Динаміка глікемії та глікемічних індексів наведена у табл. 3.2.

Вміст глюкози в крові виявився істотно підвищеним у всі терміни спостереження, що можна було трактувати як посттравматичну гіперглікемію. При чому, максимального приросту він сягав вже через 3 і 24 години після травми. Настільки різке підвищення рівня глікемії після травми було відзначено й іншими авторами (Seyed Saadat S.M. et alt., 2012). Пояснювався цей факт різким підвищенням вмісту в крові катаболічних гормонів (катехоламінів, глюкокортикоїдів) і активацією в організмі, насамперед у печінці, глікогенолізу й гліуконеогенезу (Старкова Н.Т., 1996).

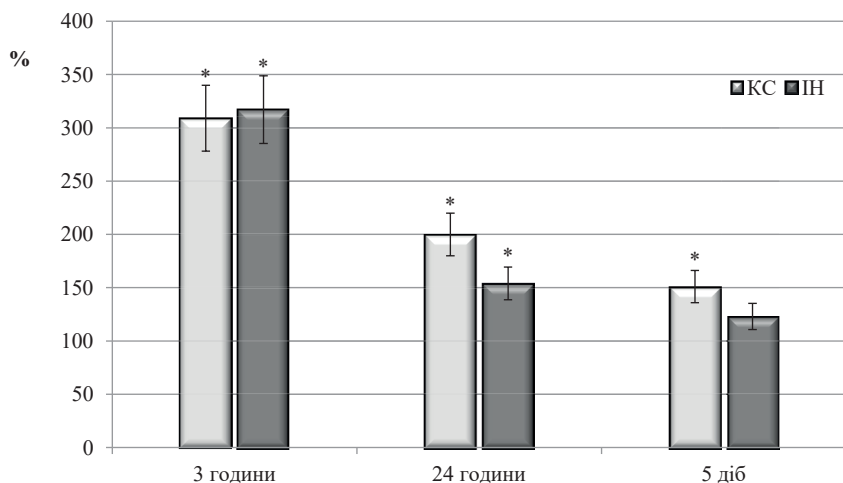


Рис. 3.1. Динаміка вмісту КС та ІН у посттравматичному періоді (виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Таблиця 3.2

Динаміка рівню у крові глюкози та індексів, що відбивають регуляторну дію інсуліну, $M \pm m$

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
Глюкоза, ммоль/л	$4,93 \pm 0,51$	$18,12 \pm 1,75$ *	$16,25 \pm 1,08$ *	$7,51 \pm 0,86$ *	$8,94 \pm 0,99$ *	$8,28 \pm 0,81$ *
НОМА-ІР	$4,05 \pm 0,42$	$47,27 \pm 5,61$ *	$32,43 \pm 3,22$ *	$13,42 \pm 1,84$ *	$11,36 \pm 1,15$ *	$8,39 \pm 0,99$ *
НОМА-ФБК	$258,70 \pm 21,25$	$80,31 \pm 4,21$ *	$70,42 \pm 5,04$ *	$200,55 \pm 19,57$	$105,12 \pm 9,85$ *	$95,46 \pm 5,41$ *
QUICKI	$0,51 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,08$	$0,40 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,07$	$0,44 \pm 0,10$

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем;
абсолютні величини показників вмісту в крові ІН наведено в табл. 3.1.

Запуск цієї реакції мав центральний характер, оскільки саме головний мозок має потребу в підвищеному вмісті глюкози. Навіть у спокійному стані мозок утилізує до 60 % глюкози крові, при цьому до 40 % іде на підтримку роботи Na^+/K^+ -АТФ-ази (Lima F.D. et al., 2008). Надходження глюкози до нервової тканини здійснюється за типом полегшеної дифузії за допомогою переносників ГЛЮТ-3, а в клітині глії — ГЛЮТ-1 (Hamlin G.P. et al., 2001), що не залежить від вмісту у крові ІН. Саме тому активація утворення глюкози в організмі за допомогою нейроендокринних регуляторних факторів і посилене споживання її тканиною мозку є потужною захисною реакцією ЦНС.

Одним з найбільш вивчених і загальновідомих індексів для визначення ефективності біологічної дії ІН є індекс, запропонований Mathews et al. (1985), НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment — модель оцінки гомеостазу для інсулінорезистентності). Чим вищим є індекс НОМА, тим нижчою є чутливість до інсуліну й, отже, вищою інсулінорезистентність.

Патологічні стани, що спричиняють порушення дії ІН, можуть розвиватися внаслідок синтезу аномального інсуліну (пререцепторний рівень); зниження кількості або афінності рецепторів (рецепторний рівень); зниження кількості молекул переносника глюкози в периферичних тканинах GLUT-4 (рівень транспорту глюкози); порушення передачі сигналу й фосфорилювання (пострецепторний рівень). Останнє є основною причиною розвитку зниження чутливості до ІН.

Як видно з таблиці 3.2, індекс НОМА-ІР у посттравматичному періоді був істотно (у 8-10 разів) збільшений як через 3, так і через 24 години після травми. Надалі індекс НОМА-ІР поступово знижувався, залишаючись у всі терміни спостереження істотно вищим від контрольного рівня (у 2-3 рази). Динаміка рівнів у крові ІН і глюкози була фактично однаковою (рис. 3.2), при невеликому випередженні глікемії. Причиною гіперглікемії був приріст рівня в крові катаболічних гормонів і, зокрема, КС, що мав ту ж динаміку, що й глюкоза і ІН. Отже можна було припустити, що причинно-наслідковий зв'язок у розвитку цих патологічних реакцій був такий:

нейрогенна активація катаболічних реакцій (через активацію синтезу катаболічних гормонів) → гіперглікемія (як компенсаторна реакція на підвищення метаболізму головного мозку) → гіперінсулінемія (підвищення секреції ІН у відповідь на гіперглікемію) → розвиток інсулінорезистентності (ймовірно, на пострецепторному рівні, внаслідок порушення передачі сигналу й фосфорилювання у інсулінозалежних тканинах).

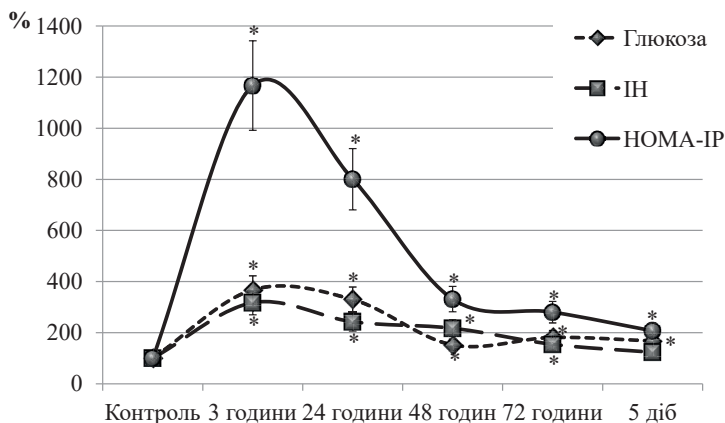


Рис. 3.2. Показники глюкози, інсуліну й НОМА-ІР у динаміці після травми (виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).
* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Таким чином, гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем спричиняла вже на початку гострого періоду ТХ головного мозку формування вираженої гіперглікемії, що внаслідок формування інсулінорезистентності викликала вторинну реакцію — розвиток гіперінсулінізму. Це узгоджувалося із клінічними дослідженнями й дозволило стверджувати, що при ТХ головного мозку виявляється «діабетична тріада»: гіперглікемія, гіперінсулінізм і інсулінорезистентність, так званий «діабет травми» (Чернышев А.В., 2004).

Нез'ясованою залишалася відповідь на питання про те, що ж є підґрунтям розвитку самої інсулінорезистентності. Найбільш частою причиною розвитку зниження чутливості до ІН є порушення передачі сигналу й фосфорилювання на пострецепторному (внутрішньоклітинному) рівні. Очевидно, у цій ситуації проявлялася здатність глюкокортикоїдів і катехоламінів інгібувати фосфорилювання глюкози в гексокіназній реакції.

Величина індексу функції β -клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК) в посттравматичному періоді виявилася зниженою до 27–41 % від контрольного рівня, що було статистично значущим. Це відбивало саме зниження синтетичної функції β -клітин при одночасному багаторазовому збільшенні вмісту ІН у крові. Такий факт, на наш погляд, можна було пояснити тим, що в результаті розвитку інсулінорезистентності, ІН не метаболізувався клітинами-мішенями і накопичувався в крові.

У динаміці посттравматичного періоду була проаналізована також динаміка індексу чутливості до інсуліну (QUICKI). Подібно до індексу НОМА-ФБК, індекс QUICKI показав зниження в усі терміни спостереження, становлячи від 64 % через 3 години до 86 % через 5 діб після травми. Однак жодне зі значень порівняно з контролем не було статистично значущим. Цей факт підтверджував припущення про те, що відзначений виражений приріст рівня ІН був зумовлений зниженням чутливості до нього клітин-мішеней і зниженням захоплення й деградації гормону.

Таким чином, оцінка динаміки індексу НОМА-ФБК дозволила виявити ще одну закономірність порушень гормональної регуляції вуглеводного обміну при ТХ головного мозку: на фоні посттравматичної гіперглікемії, інсулінорезистентності й гіперінсулінізму відбувалося істотне зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози та зниження чутливості тканин до ІН.

Гіпотетичну послідовність патогенетичних процесів, що були виявлені, подано на схемі (рис. 3.3), згідно до якої порушення регуляції рівня глюкози можна уявити наступним чином. Активация функції центральної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової системи призводило до різкого зросту у крові вмісту АКТГ. Останній активує кору надниркових залоз, та призводить до різкого багаторазового приросту в крові КС (формування, по суті, центрального гіперкортицизму

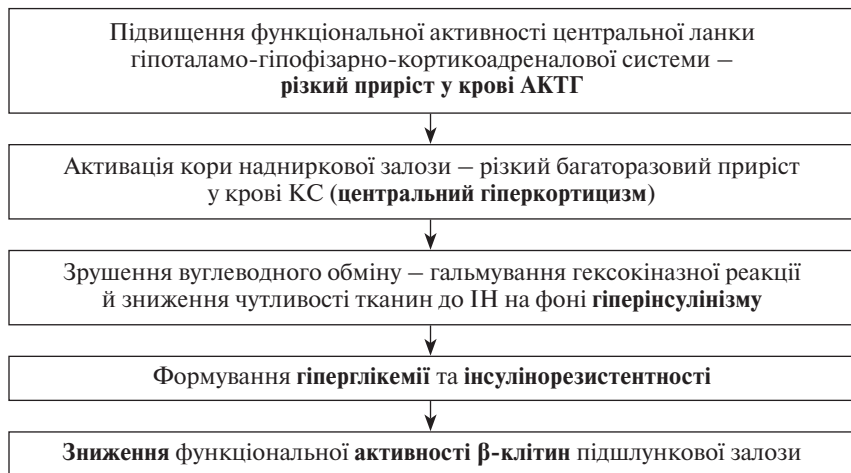


Рис. 3.3. **Послідовність порушень нейро-ендокринної регуляції й вуглеводного обміну при ТХ головного мозку.**

Жирним шрифтом виділено ключові механізми патогенезу

ма). Глюкокортикоїди, сумісно з катехоламінами, призводять до гальмування гексокіназної реакції та зниженню чутливості тканин до ІН, що й супроводжується формуванням стійкої гіперглікемії. У відповідь на це розвивався гіперінсулінізм, інсулінорезистентність, зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози та чутливості тканин до ІН.

Таким чином, формується «пентада розладів вуглеводного обміну при травмі»:

- 1) гіперглікемія;
- 2) гіперінсулінізм;
- 3) інсулінорезистентність;
- 4) зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози;
- 5) зниження чутливості тканин до ІН.

3.2. Метаболічні розлади: обмін речовин

- *Наростання вмісту лактату в тканині мозку й у крові можна вважати чинником, що відбиває порушення гліколітичних процесів і утворення АТФ при ЧМТ. Встановлено, що вміст лактату в крові статистично вірогідно дворазово підвищувався, починаючи з 48 годин після травми.*
- *Нагромадження в крові сечовини й креатинину є проявом системної посттравматичної інтоксикації. Дворазове збільшення вмісту в крові сечовини було виявлено через 72 години — 5 діб після травми, креатинину — через 5 діб.*
- *Різниця між стандартною і справжньою сечовиною крові (показник метаболізму) відбиває стан азотистого обміну й переважну спрямованість метаболізму загалом. Результати розрахунку показнику метаболізму (ПМ) показали його більшу чутливість щодо порушень обмінних процесів і, з огляду на легкість розрахунку показника, дозволили рекомендувати його до використання в клінічній практиці.*

Активация гліколізу за участі аеробного шляху приводить до утворення кінцевого продукту — пірувату, що під впливом піруватдегідрогеназного комплексу перетворюється в ацетил-S-CoA, що надходить у цикл трикарбонових кислот. Однак при вираженій реакції ушкодження, наприклад, в умовах ЧМТ гліколіз за участі анаеробного шляху закінчується

утворенням з пірувату лактату, з участю ЛДГ. У поєднанні з іншими ушкоджувальними факторами гіпоксії, лактат спричиняє внутрішньоклітинний ацидоз і лактатемію. Це, у свою чергу, підсилює дефіцит утворення аденозинтрифосфату (АТФ), оскільки блокує цикл трикарбонових кислот, -окиснення й активність піруватдегідрогеназного комплексу. У фізіологічних умовах ЦНС не виділяє лактат у кров, оскільки він зворотно захоплюється нейронами, де перетворюється в піруват. При цьому швидкість утворення лактату трохи перевищує швидкість його зворотного захоплення. Позаклітинний пул лактату регулює локальний церебральний кровообіг, співвідносячи його з функціональною активністю, і, отже, метаболічними потребами мозку (Dienel G.A. & Hertz L., 2011).

Отже, саме наростання вмісту лактату в тканині мозку й у крові є чинником, що відбиває порушення гліколітичних процесів і утворення АТФ загалом. У проведеному дослідженні встановлено (табл. 3.3), що вміст лактату в крові статистично вірогідно дворазово підвищувався, починаючи з 48 годин після травми.

Таблиця 3.3

**Показники крові, що характеризують метаболізм
у посттравматичному періоді, $M \pm m$**

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
Лактат, ммоль/л	1,31±0,21	1,40±0,17	1,62±0,20	2,55±0,27 *	2,93±0,31 *	2,87±0,25 *
Сечовина, ммоль/л	7,99±0,88	8,15±0,76	9,02±0,91	9,13±0,95	15,54±1,22 *	18,21±1,58 *
Креатинін, ммоль/л	0,115±0,020	0,114±0,018	0,125±0,022	0,128±0,013	0,156±0,016 *	0,224±0,099 *
ПМ, ум.од.	0,042±0,002	-0,049±0,009	-0,703±0,074 *	-0,788±0,055 *	-6,692±0,041 *	-8,089±0,077 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою.

Надалі вміст лактату перевищував контрольні значення в 2,2 рази ($p < 0,05$). Очевидно, саме із цього терміну (48 годин) у тканині мозку формувалися ушкоджувальні процеси гіпоксичного генезу. Саме цей термін можна було вважати критичним для подальшого перебігу ЧМТ, оскільки й максимальний рівень летальності був відзначений саме через 48 годин.

Вміст у крові сечовини, що є кінцевим продуктом білкового обміну, відбиває два паралельних процеси: утворення в печінці й виведення нирками. Повідомлення, що стосуються динаміки вмісту сечовини в крові при ЧМТ, показують, як правило, збільшення її концентрації прямо пропорційно тяжкості травми (Патюков К.А., 2008). Нагромадження в крові сечовини й інших небілкових азотовмісних речовин крові (залишкового азоту) вважають одним із проявів системної посттравматичної інтоксикації. Більше того, цей показник у клінічних дослідженнях включають у прогностичні рівняння оцінки тяжкості травми й виходу ТХ (Долгих В.Т., 2002).

З таблиці 3.3 випливає, що рівень сечовини в крові виявляв тенденцію до збільшення через 3, 24 і 48 годин після травми, однак це було статистично не вірогідним. Дворазове збільшення вмісту в крові сечовини було виявлено лише через 72 години — 5 діб після травми. Очевидно, у цей період проявлялися патологічні процеси, що приводили в остаточному підсумку до формування синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ). Системна реакція організму на травму могла до якогось ступеня компенсувати метаболічні порушення, але, очевидно, порушення обміну речовин у головному мозку, що супроводжувалося нагромадженням продуктів розпаду білків через 48 годин, надалі проявлялося вже на системному рівні.

Динаміка вмісту креатиніну в крові була аналогічною до такої сечовини — незначне збільшення через 3, 24 і 48 годин після травми з наступним статистично значущим приростом до 130 % від вихідного рівня через 72 години після травми й до 191 % через 5 діб.

Креатинін — кінцевий продукт обміну білків, що утворюється в м'язовій тканині, виділяється в кров і виводиться нирками із сечею. Дворазове наростання його вмісту в крові через 5 діб після травми свідчило про формування ниркової недостатності, що також, як і нагромадження в крові сечовини, могло відбивати розвиток СЕІ. Останній є прямим наслідком системної дії ендогенних токсинів і розладів гомеостазу в ранньому посттравматичному періоді.

Найбільш об'єктивним відбиттям рівноваги метаболічних процесів в організмі є ПМ (Серняк П.С. и соавт., 1989). Сутність його полягає в тому, що величина сечовини залежить від функціонального стану нирок і стану азотистого обміну, а величина креатиніну — переважно від функції нирок. Величина стандартної сечовини, що розраховується за креатиніном, відображає тільки функціональний стан нирок, а справжня сечовина крові визначається функцією нирок і станом азотистого обміну. Тому різниця між стандартною і справжньою сечовиною крові відбиває стан азотистого обміну й переважну спрямованість метаболізму

загалом. При позитивному значенні ПМ визначають анаболічний стан азотистого обміну, а при негативному — катаболічний.

У тварин контрольної групи ПМ склав $0,042 \pm 0,002$ ум. од., що відбивало, вочевидь, рівноважний стан азотистого обміну (див. табл. 3.3). Зменшення абсолютного значення ПМ, починаючи вже з 3-ї години після травми, показало зрушення азотистого обміну вбік катаболізму. Поряд з підвищенням вмісту глюкози в крові, динаміка ПМ свідчила про формування особливого патологічного стану, характерного для ТХ (Ельський В.Н. и соавт., 2004) — гіперметаболізму (рис. 3.4).

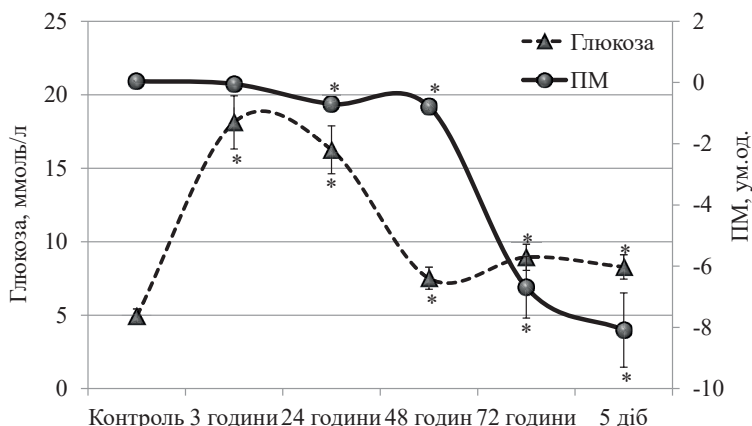


Рис. 3.4. Зміни вмісту глюкози в крові (по лівій осі) і значень ПМ (по правій осі);

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

Розвиток цього стану був прямим наслідком першої стадії перебігу ТХ головного мозку. Різкий викид у кров нейрогуморальних регуляторних факторів з катаболічною дією спричиняв активацію реакції розпаду речовин — «пожежу обміну». Ці положення також узгоджуються і з даними про те, що при ТХ головного мозку відразу після травми формується різка активація метаболічних процесів за типом «вибуху катаболізму» (Ельський В.Н. и соавт., 2008).

Цікаво, що за показниками вуглеводного й білкового обміну початок цієї реакції було відзначено безпосередньо після ЧМТ, тобто вже в перші години-добу посттравматичного періоду. Дійсно, гіперергічну (реактивну) реакцію нейро-ендокринних систем у першу добу після

травми, як це було показано вище, можна було вважати пусковим механізмом активації реакцій катаболізму. Відповідно першу стадію формування патогенетичних порушень при ТХ головного мозку цілком аргументовано можна було вважати реактивно-метаболічною.

Необхідно відзначити, що за результатами цього дослідження величини сечовини й креатиніну в крові, змінюючись паралельно, не давали чіткого уявлення про ступінь розладу азотистого обміну. Результати розрахунку ПМ показали його більшу чутливість щодо порушень обмінних процесів і, з огляду на легкість розрахунку показника, дозволили рекомендувати його до використання в клінічній практиці.

3.3. Гіперферментемія і нагромадження у крові молекул середньої маси (МСМ)

- *Перебіг ЧМТ характеризувався різким прогресуючим збільшенням активності ферментів — гіперферментемією, що було відображенням процесів наростання ушкодження тканин і, з іншого боку, — запальної реакції у відповідь на дію ушкоджувальних (флогогенних) факторів.*
- *Загальна закономірність ЧМТ — нагромадження МСМ з перших годин, яке далі виходило на «плато», що тривало до 2-3-ї доби після травми; потім відмічено вторинне лавиноподібне нагромадження МСМ у крові.*
- *Перевага нуклеотидної фракції й посилення ароматичності пептидів, що входять до складу МСМ, були несприятливими факторами ЧМТ.*

У посттравматичному періоді було проаналізовано динаміку сироваткової активності ферментів, що відбивають клітинну деструкцію (амінотрансфераз), ушкодження клітинних мембран (ЛФ), лабілізації й ушкодження лізосомальних мембран (КФ й КД). Аналіз отриманих результатів засвідчив істотне наростання фактичних усіх вивчених показників (табл. 3.4).

Амінотрансферази (АлАТ і АсАТ), які локалізуються в цитоплазмі й мітохондріях клітин, показали багаторазове збільшення активності після ЧМТ (рис. 3.5). Амінотрансферази є маркерами процесів ушкодження клітин — цитолізу, відповідно можна вважати, що виявлена гіперферментемія в ранні терміни після ЧМТ була відображенням по-

Таблиця 3.4

Показники активності ферментів у крові, $M \pm m$

Показник	Конт- роль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 дів
АЛТ, нкат/л	0,203± 0,029	0,840± 0,062 *	0,743± 0,048 *	0,820± 0,098 *	0,811± 0,065 *	0,763± 0,066 *
АсАТ, нкат/л	0,258± 0,028	0,758± 0,084 *	1,182± 0,141 *	1,233± 0,142 *	1,422± 0,177 *	1,316± 0,022 *
ЛФ, нкат/л	0,722± 0,057	1,933± 0,164 *	2,570± 0,171 *	3,927± 0,465 *	4,526± 0,526 *	5,509± 0,478 *
КД, Е/л	2,07± 0,36	5,04± 0,58 *	6,55± 0,16 *	7,04± 0,69 *	4,58± 0,52 *	5,17± 0,66 *
КФ, нкат/л	119,0± 13,9	287,5± 27,5 *	623,0± 32,5 *	680,0± 25,9 *	710,5± 47,2 *	753,6± 68,9 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

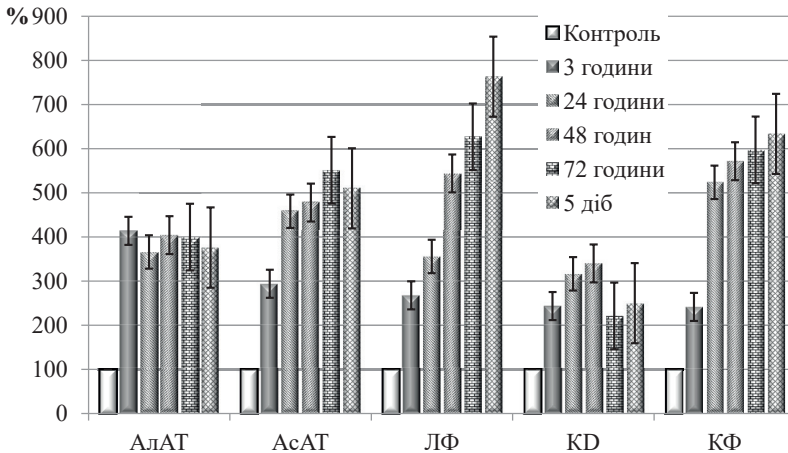


Рис. 3.5. Динаміка активності амінотрансфераз (АЛТ і АсАТ), ЛФ, КД і КФ у посттравматичному періоді у % порівняно з контрольними показниками (прийняті за 100 %);
всі зміни статистично вірогідні порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$)

стравматичної деструкції тканини головного мозку, а в пізні — могла відбивати залучення до патологічного процесу інших органів і тканин організму.

Відразу після травми в кількісному відношенні переважала активація АлАТ, а вже з 24-ї годин після травми й до кінця спостереження була більш вираженою активація АсАТ, що відбивала динаміка коефіцієнта де Рітиса — відношення АсАТ/АлАТ (рис. 3.6). Відносно стабільні величини активності АлАТ, на наш погляд, можна було пояснити тривалим періодом «напівжиття» ферменту в крові. Для АсАТ період «напівжиття» становить у середньому 17 годин, але в нашому випадку зафіксовано наростання активності ферменту, що відбивало посилення деструкції нервової тканини. Це дозволило вважати саме АсАТ більш специфічним маркером ушкодження нервової тканини.

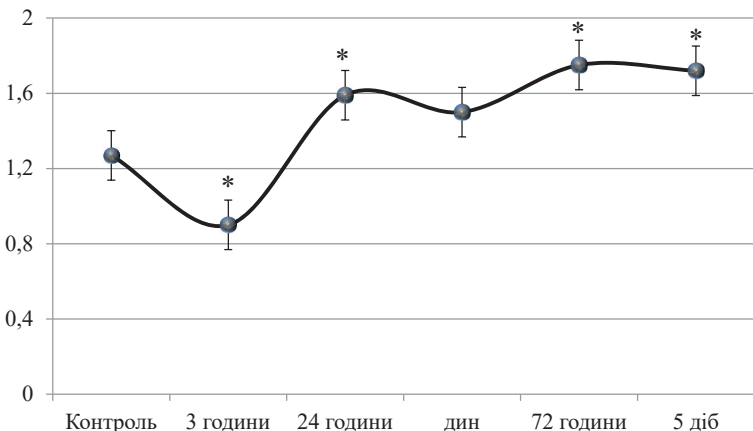


Рис. 3.6. Динаміка відношення величин активності АсАТ/АлАТ (коефіцієнта де Рітиса) у динаміці посттравматичного періоду.

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Можна також припустити, що прогресування активності АсАТ відбивало (у силу її кардіоспецифічності) формування серцевої недостатності, що є одним з основних складників СЕІ на пізніх термінах, і розвивається за типом посттравматичної міокардіодистрофії (El-Menyar A. et alt., 2019).

Активність ЛФ, що локалізується на мембранах клітин, прогресивно наростала й перевищувала контрольний рівень через 3 години після травми в 2,7 рази, а через 5 днів — вже в 7,6 рази. Оскільки період

«напівжиття» для цього ферменту становить 3–7 днів, можна стверджувати, що в динаміці ЧМТ ушкодження клітинних мембран прогресивно наростало.

Отже, отримані дані засвідчили, що ушкодження клітин організму формувалося вже в перші години після травмування й надалі прогресивно наростало. Це вказувало на збільшення процесів ушкодження в посттравматичному періоді. Первинне ушкодження саме клітинних мембран, на думку Н.Б. Кармен (2001), дозволяє зарахувати ТХ до ряду патології клітинних мембран (Кармен Н.Б., 2001).

Лізосомальні ферменти є первинними медіаторами запальної реакції й виділяються в тканині при активації мононуклеарів, ця реакція є неспецифічною й супроводжує будь-який флогогенний вплив. Саме лізосомальні протеолітичні ферменти зумовлюють формування первинних ознак запалення. Наростання їхнього рівня в крові свідчить про прогресування не тільки ушкодження тканин, але й самої запальної реакції. Максимум приросту активності КД припадав на 24 і 48 годин після травми, коли активність ферменту збільшилася відповідно в 3,2–3,4 рази. КД діє всередині самих лізосом, посилюючи активність інших катепсинів. Максимальні значення його активності, що спостерігалися через 24 і 48 годин після травми, вказували на активне залучення лізосом і, отже, розвиток процесів запалення в цей період.

На відміну від цього, активність основного маркерного лізосомального ферменту — КФ наростала поступально, перевищуючи контрольний рівень через 3 години після травми в 2,4 рази, а через 5 діб — уже в 6,3 рази. Саме КФ відбиває не тільки процес підвищення проникності мембран лізосом, але й безпосередньо клітинної деструкції.

Отже, перебіг посттравматичного періоду характеризувався різким прогресуючим збільшенням активності ферментів — гіперферментемією. Це було відображенням процесів наростання ушкодження тканин і, з іншого боку, — запальної реакції у відповідь на дію ушкоджувальних (флогогенних) факторів. Для з'ясування цих питань надалі було проаналізовано динаміку вмісту в крові маркерів ендогенної інтоксикації — МСМ, стану ПОЛ і АОС, а також ознак системної запальної реакції (цитокінів, СРБ і ЦІК).

Характерною рисою динаміки вмісту МСМ у крові було прогресуюче збільшення, що свідчило про нагромадження їх у крові (табл. 3.5). Цей процес був відбиттям ендогенної інтоксикації (ендотоксикозу), який надалі міг істотно обтяжувати перебіг посттравматичного періоду й, у свою чергу, спричиняти формування якісно нових проявів патологічного процесу — розвиток СЕІ і синдрому поліорганної недостатності (СПОН).

Таблиця 3.5

**Показники вмісту молекул середньої маси (МСМ) у крові й площі
під спектральною кривою оптичного поглинання проби в ділянці
238–300 нм ($S_{\text{МСМ}}$), $M \pm m$**

Показник	Конт- роль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
$МСМ_{238}^*$ ум. од.	$0,933 \pm 0,054$	$1,188 \pm 0,038 *$	$1,030 \pm 0,042$	$1,080 \pm 0,014 *$	$1,249 \pm 0,035 *$	$1,406 \pm 0,077 *$
$МСМ_{254}^*$ ум. од.	$0,227 \pm 0,014$	$0,298 \pm 0,002 *$	$0,298 \pm 0,011 *$	$0,323 \pm 0,033 *$	$0,450 \pm 0,038 *$	$0,498 \pm 0,027 *$
$МСМ_{260}^*$ ум. од.	$0,186 \pm 0,016$	$0,265 \pm 0,006 *$	$0,290 \pm 0,014 *$	$0,283 \pm 0,011 *$	$0,375 \pm 0,024 *$	$0,420 \pm 0,028 *$
$МСМ_{280}^*$ ум. од.	$0,264 \pm 0,023$	$0,213 \pm 0,009$	$0,295 \pm 0,035$	$0,343 \pm 0,027 *$	$0,412 \pm 0,033 *$	$0,470 \pm 0,041 *$
$S_{\text{МСМ}}$ мм^2	$1501,9 \pm 91,8$	$1835,7 \pm 77,5 *$	$1823,8 \pm 89,3 *$	$1930,2 \pm 75,4 *$	$2393,7 \pm 112,1 *$	$2688,6 \pm 121,1 *$

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Рівень $МСМ_{238}$, що відбиває вміст низькомолекулярних пептидів (з молекулярною масою до 2000 Da) (Карякина Е.В., Белова С.В., 2004], вже через 3 години після травми перевищував контрольний в 1,3 рази, а через 5 діб після травми — в 1,5 рази ($p < 0,05$). Відомо, що низькомолекулярні пептиди на 95 % видаляються з кровообігу шляхом гломерулярної фільтрації. Відповідно можна припустити, що первинний приріст вмісту в крові низькомолекулярних пептидів унаслідок посттравматичної деструкції тканини головного мозку був скомпенсований до кінця першої доби фільтраційною функцією нирок.

Однак надалі відбувалося прогресуюче нагромадження низькомолекулярних пептидів, що вказувало, з одного боку, на посилення процесів деструкції нервової тканини, а з іншого, — на формування посттравматичної нефропатії. Привертало увагу різке східчає підвищення вмісту $МСМ_{238}$ через 72 години й 5 діб після травми. Очевидно, саме в цей період відбувалося збільшення ендотоксикозу з формуванням СЕІ і лавиноподібним нагромадженням МСМ у крові.

Рівень $МСМ_{254}$ вважають загальним інтегральним показником вмісту речовин низької й середньої молекулярної маси (від 500 Da до 5000 Da), до яких, крім пептидів, відносять близько двохсот сполук нор-

мального й аномального метаболізму. Динаміка цього показника виявилася аналогічною до такої МСМ₂₃₈: приріст в 1,3–1,4 рази через 3–48 годин після травми з наступним стрибкоподібним збільшенням в 2,0–2,2 рази через 48 годин і 5 діб після травми ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Істотною відмінністю стало те, що рівень МСМ₂₅₄ не знижувався через 24 години, а залишався на тому ж рівні. Динаміка цього показника більш яскраво ілюструвала виявлену тенденцію — первинне (3 години після травми) підвищення в крові МСМ, далі — період типу «плато», коли рівень МСМ істотно не змінювався (24–48 годин після травми) і, нарешті, — лавиноподібне нагромадження МСМ, починаючи з 3-ї доби після травми (72 години — 5 діб).

Рівень МСМ₂₆₀, які відбиває вміст нуклеотидної фракції, виявився підвищений в 1,4–1,5 рази через 3–48 годин після травми й у 2,0–2,3 рази через 72 години й 5 діб після травми. Відповідно можна припустити, що деструкція клітин при ТХ головного мозку стосується також і нуклеотидів. Цей процес, проходячи вже описані етапи первинного збільшення й «плато», лавиноподібне підсилювався з 3-ї доби після травми.

Рівень МСМ₂₈₀, що відбиває більшою мірою вміст ароматичних амінокислот, статистично значущо почав збільшуватися тільки з 48 годин після травми, перевищивши контрольні значення в 1,3 рази ($p < 0,05$). Надалі рівень МСМ₂₈₀ планомірно зростає і через 5 діб перевищував контрольні значення в 1,8 рази ($p < 0,05$). Утворення ароматичних похідних мало свої особливості: не збільшуючись у перші години після травмування, воно значущо зростало, починаючи з 48 годин після травми. Це дозволило зробити висновок про те, що фракція МСМ₂₈₀ не відбивала нейродеструктивних процесів. Вочевидь, у тканині мозку при ЧМТ не активувалося утворення ароматичних амінокислот. Нагромадження в крові МСМ₂₈₀ виявилось пізніше, коли формувався СЕІ і до патогенетичного кола включалося системне ушкодження внутрішніх органів.

На думку М. Я. Малахової (1995), сумарний вміст речовин низької і середньої молекулярної маси можна оцінювати за площею під спектральною кривою оптичного поглинання проби в ділянці 238–280 нм. Цей параметр було нами оцінено в динаміці посттравматичного періоду (рис. 3.7).

Показник площі під спектральною кривою оптичного поглинання проби — $S_{\text{мсм}}$, що відбиває сумарний вміст МСМ у крові, через 3–48 годин після травми був збільшений порівняно з контрольними значеннями в 1,2–1,3 рази ($p < 0,05$ у всіх випадках). Через 72 години й 5 діб після травми сумарний вміст МСМ, подібно до фракцій МСМ₂₅₄ і МСМ₂₆₀, стрибкоподібно збільшувався, перевищуючи контрольні значення в 1,6–

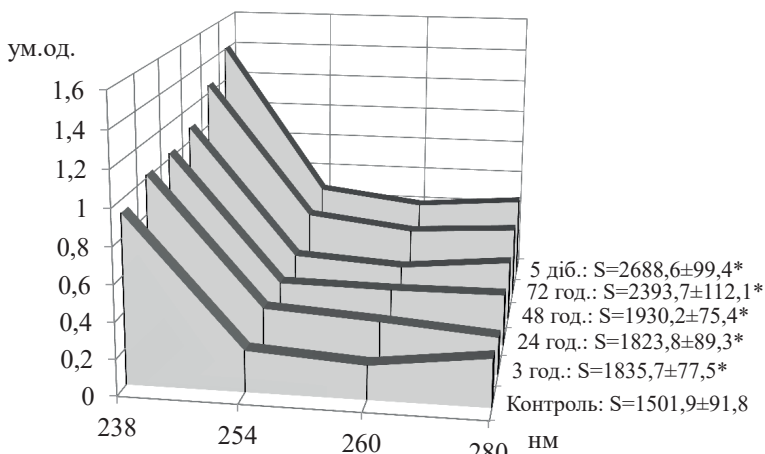


Рис. 3.7. Показники площі під спектральною кривою оптичного поглинання проби в ділянці 238–280 нм (S_{MCM} , мм²) у контрольній групі й у динаміці посттравматичного періоду.

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

1,8 рази ($p < 0,05$ в обох випадках). Ці дані підтвердили загальну закономірність перебігу посттравматичного періоду при ЧМТ — первинне нагромадження МСМ уже в перші години після травми, яке виходило на «плато», що тривало до 2–3-ї доби після травми, далі — лавиноподібне нагромадження МСМ у крові з 72-х годин після травми.

Оцінюючи відношення різних фракцій МСМ (рис. 3.8), можна було помітити три особливості. По-перше, у посттравматичному періоді спостерігався загальний значний приріст всіх фракцій МСМ; по-друге, в абсолютному відношенні переважали показники МСМ_{254} і МСМ_{260} , і, по-третє, вміст цих фракцій МСМ збільшувався східчasto — відразу після травми (в 1,4–1,5 рази) і через 72 години — 5 днів після травми (у 2,2–2,3 рази), тоді як вміст фракцій МСМ_{238} і особливо МСМ_{280} збільшувався тільки через 72 години після травми.

Відповідно до цього можна було зробити висновок, що накопичення токсинів у ході розвитку СЕІ в посттравматичному періоді проходило три етапи. Перший був пов'язаний з надходженням у кров ендотоксинів з ушкодженої тканини головного мозку (мозковий ендотоксикоз). На цьому етапі переважали нуклеотиди й неароматичні амінокислоти. На другому етапі процес нагромадження токсинів у крові врівноважувався їхнім руйнуванням і виведенням нирками (період «плато»). Третій етап

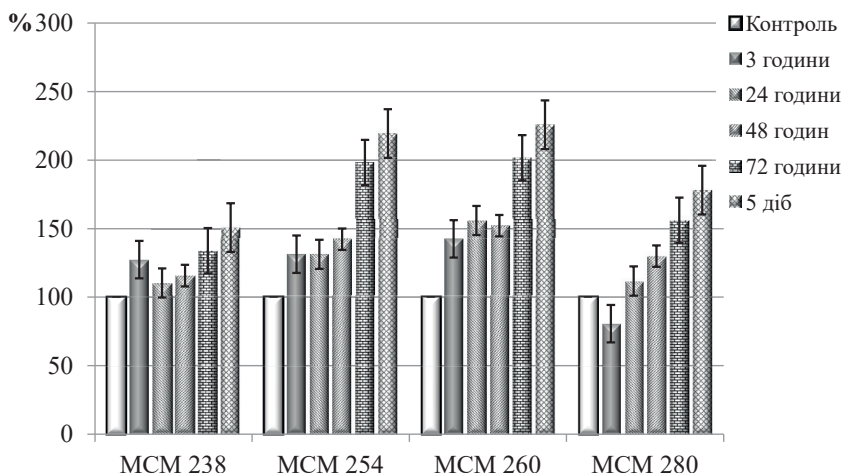


Рис. 3.8. Динаміка вмісту МСМ у крові тварин у посттравматичному періоді (виражено у % порівняно з контролем — прийнятий за 100 %). Показники статистичної значущості відмінностей від контролю наведені у табл. 3.5

починався із третьої доби після травми й характеризувався вираженим приростом всіх фракцій МСМ. Це було пов'язано, на наш погляд, не тільки із прогресуванням ушкодження нервової тканини, але й із системним ушкодженням внутрішніх органів і тканин організму в результаті формування СЕІ. Крім нуклеотидів і неароматичних амінокислот, у цю стадію значно збільшувалася кількість низькомолекулярних пептидів і ароматичних амінокислот.

За даними (Карякіна Е.В., Белова С.В., 2004), ендогенна інтоксикація може бути зумовлена не тільки нагромадженням у крові токсинів, але й порушенням співвідношення між окремими компонентами пулу речовин низької й середньої молекулярної маси. Для оцінки цього співвідношення було запропоновано розраховувати індекси, що відбивали співвідношення екстинцій на певних довжинах хвиль (табл. 3.6). Індекс розподілу (Ір), який найширше використовується, був протягом спостереження знижений, особливо через 3 і 24 години після травми і повертався до рівня, близького до контрольного, в пізні терміни спостереження. Це підтверджувало висловлене раніше припущення про перевагу нагромадження в крові в початковому посттравматичному періоді пептидів, що не містять ароматичних хроматофорів, а в пізньому періоді — хроматофорів ароматичної природи.

Таблиця 3.6

**Динаміка індексів співвідношення показників вмісту молекул
середньої маси (МСМ) у крові; $M \pm m$**

Показник	Конт- роль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
I_p , ($MSM_{280}/$ MSM_{254}), ум. од.	$1,16 \pm$ $0,03$	$0,71 \pm$ $0,025^*$	$0,99 \pm$ $0,08$	$1,07 \pm$ $0,03^*$	$0,92 \pm$ $0,03^*$	$0,95 \pm$ $0,04$
$I_{p/n}$, ($MSM_{238}/$ MSM_{260}), ум. од.	$5,13 \pm$ $0,45$	$4,48 \pm$ $0,10$	$3,55 \pm$ $0,03^*$	$3,82 \pm$ $0,12^*$	$3,35 \pm$ $0,15^*$	$3,35 \pm$ $0,06^*$
I_{ar} , ($MSM_{238}/$ MSM_{280}), ум. од.	$3,59 \pm$ $0,22$	$5,59 \pm$ $0,14^*$	$3,51 \pm$ $0,28$	$3,17 \pm$ $0,27$	$3,06 \pm$ $0,12^*$	$3,01 \pm$ $0,10^*$

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем;

I_p — індекс розподілу, $I_{p/n}$ — пептидно-нуклеотидний індекс,

I_{ar} — індекс ароматичності.

Пептидно-нуклеотидний індекс ($I_{p/n}$) був стабільно знижений, починаючи з 24-х годин після травми й до кінця спостереження. Це вказувало на переважний внесок нуклеотидів порівняно з пептидами й іншими речовинами. Дійсно, (див. рис. 3.8), саме нуклеотидна фракція MSM_{260} мала найбільший приріст у відсотковому відношенні.

Індекс ароматичності (I_{ar}) відбиває співвідношення низькомолекулярних пептидів до пептидів, що містять ароматичні хроматофори, характеризуючи як би внесок останніх. Цей індекс був істотно підвищений через 3 години після травми — у 1,6 рази ($p < 0,05$), а далі планомірно знижувався, досягаючи через 5 діб після травми 84 % від вихідного рівня ($p < 0,05$). Це підтверджувало те, що внесок ароматичних пептидів у загальне нагромадження МСМ у посттравматичному періоді планомірно зростав.

Отже, аналіз динаміки розрахункових індексів кількісно підтвердив раніше висловлені припущення про значення й внесок різних фракцій МСМ у посттравматичному періоді. Ці результати заслуговують на увагу, оскільки в доступній літературі нами не знайдено даних про патогенетичну роль окремих складників загального пулу речовин низької

й середньої молекулярної маси, які об'єднують під назвою МСМ. Перевага нуклеотидної фракції й посилення ароматичності пептидів, що входять до складу МСМ, були несприятливими факторами перебігу ТХ головного мозку.

3.4. Інтенсифікація перекісного окиснення ліпідів (ПОЛ) і виснаження антиоксидантних систем (АОС)

- *При ЧМТ в крові прогресивно нагромаджувалися первинні (дієнові кон'югати) та вторинні (малоновий діальдегід) продукти ПОЛ. На «плато» вміст продуктів ПОЛ виходив через 48 годин після травми.*
- *Активність перекісного гемолізу еритроцитів зростала східчасто з «плато» через 72 години після травми.*
- *Активність антиоксидантної системи прогресивно виснажувалася (особливо супероксиддисмутази) з 72 годин після травми, що підтверджувало, що саме з цього терміну якісно змінювався метаболізм і істотно погіршувався перебіг ЧМТ. Синдром ендогенної інтоксикації сягав свого максимального прояву, що спричиняло формування вираженого розладу гомеостазу й розвитку синдрому поліорганної недостатності.*

Дослідження інтенсивності ПОЛ в крові засвідчило істотне зростання досліджених показників (табл. 3.7).

Насамперед привертало увагу поступальне прогресування нагромадження в крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Так, рівень ДК у плазмі крові був збільшений через 3 години після травми в 1,6 рази, через 24 години — в 2,8 рази, а через 5 діб після травми — уже в 3,3 рази ($p < 0,05$ у двох останніх випадках). Рівень МДА в еритроцитах крові через 3 години після травми перевищував контрольні значення в 1,8 рази, а через 5 діб після травми — в 3,1 рази ($p < 0,05$ в обох випадках).

У кількісному відношенні нагромадження в крові обох продуктів ПОЛ відбувалося паралельно й приблизно рівною мірою. На «плато» вміст продуктів ПОЛ виходив через 48 годин після травми. Починаючи із цього терміну середні величини, що відбивали як вміст ДК, так і МДА, статистично не відрізнялися між собою. Вочевидь, інтенсивність ПОЛ, істотно зростаючи з перших годин посттравматичного періоду, надалі підтримувалася на певному стабільно високому рівні.

**Динаміка показників інтенсивності перекисного окиснення
ліпідів у крові, $M \pm m$**

Показник	Кон- троль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
ДК, Е/мл	1,94± 0,22	3,05± 0,28	5,41± 0,52 *	6,32± 0,59 *	5,23± 0,87 *	6,44± 0,71 *
МДА, мкмоль/г білка	6,05± 0,19	10,84± 1,24 *	14,58± 1,68 *	17,22± 2,02 *	17,50± 2,23 *	18,74± 2,55 *
ПГЕ, %	13,8± 1,1	25,5± 2,6 *	28,4± 2,6 *	29,8± 3,0 *	38,3± 4,1 *	41,2± 5,0 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Процес механічного ушкодження головного мозку при ЧМТ пов'язаний з розвитком локального набряку, гіпоксії, метаболічними розладами. Активація вільнорадикального окиснення починається з перших хвилин травматичного впливу. Окисний стрес у головному мозку відбувається високоактивно, що зумовлено високим рівнем кровопостачання й, відповідно, вмісту кисню в тканині; високим вмістом фосfolіпідів, ненасичених жирних кислот і двовалентного заліза, а, з іншого боку, низькою активністю компонентів АОС: низькою активністю СОД, глутатіонпероксидази, каталази й низьким вмістом α -ТФ.

Як показали результати дослідження, вміст продуктів ПОЛ був збільшений відразу після травми й у динаміці наростав, що вказувало на прогресування ураження тканини головного мозку. Продукти ПОЛ і, зокрема ДК, потрапляючи до системного кровообігу, чинять ушкоджувальну дію на органи й тканини, тим самим вони роблять свій внесок у розвиток СЕІ. Нагромадження в крові ДК відбувалося внаслідок посиленого їхнього утворення в ушкодженій тканині головного мозку. Та ж причина могла викликати й нагромадження МДА, що, крім того, міг накопичуватися в еритроцитах крові внаслідок дії на них токсичних концентрацій ДК та інших ендотоксинів.

Про ушкодження еритроцитів свідчив і аналіз динаміки такого показника, як ПГЕ, що розраховувався за величиною екстинкції позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у середовище внаслідок спонтанного лізису мембран еритроцитів, викликаного пероксидним окисненням ліпідів киснем повітря. Активність ПГЕ протягом усього

посттравматичного періоду була істотно підвищена, що в усі терміни спостереження було статистично значущим. Активність ПГЕ наростала східчасто, збільшуючись майже дворазово в перші години після травми, потім наступав період «плато», коли ПГЕ втримувався на тому ж рівні, і через 72 години після травми — вторинний, уже трикратний, приріст показника. Ця динаміка нагадувала таку MCM₂₆₀ (рис. 3.9) і, вочевидь, була одним із проявів ендотоксикозу при СЕІ.

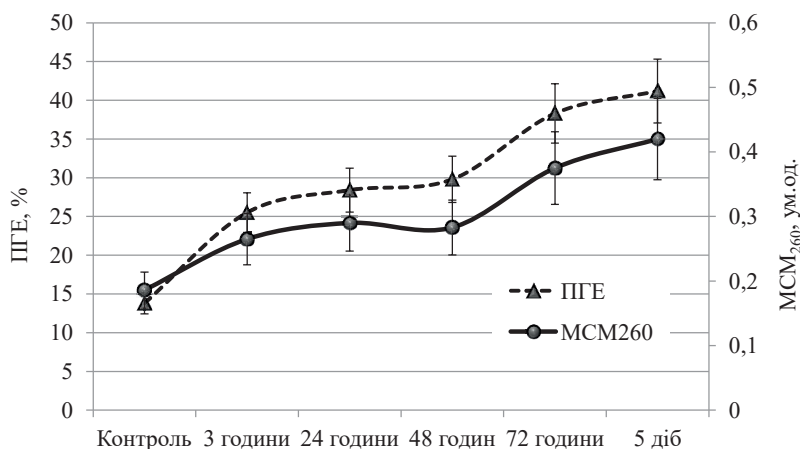


Рис. 3.9. Динаміка активності ПГЕ (виражено у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %) і вмісту MCM₂₆₀ (ум. од.)

Нагромадження в крові продуктів ПОЛ й МСМ виснажувало антиоксидантну систему еритроцитів (Nayak C. et alt., 2007), що репрезентована переважно глутатіонпероксидазним механізмом, і сприяло прогресуванню ПГЕ, починаючи із третьої доби після травми в умовах експерименту, що було визначено у даній роботі.

Супероксидний радикал (O_2^-) є основним внутрішньоклітинним кисневим радикалом, що спонтанно швидко дисмутує у кисень (O_2) і пероксид водню (H_2O_2). Однак більш спорідненими із супероксидним радикалом є інші молекули-мішені, зокрема, оксид азоту, що утворює пероксинітрит. СОД каталітично швидко (швидкість реакції є вищою на чотири порядки, ніж швидкість спонтанної реакції) перетворює супероксидний радикал, тим самим захищаючи клітину від постійно утворюваних високотоксичних кисневих радикалів.

Показники активності АОС подано в таблиці 3.8.

**Динаміка показників антиоксидантних систем (АОС) у крові,
M±m**

Показник	Кон- троль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
СОД, Е/мг білка	0,121± 0,014	0,111± 0,016	0,096± 0,017	0,042± 0,007 *	0,023± 0,002 *	0,007± 0,001 *
Каталаза, мкат/л	27,5± 1,6	23,4± 2,8	21,5± 2,0	15,3± 1,,1 *	9,6± 0,8 *	11,4± 1,8 *
α-ТФ, мкмоль/л	4,31± 0,28	3,52± 0,24	2,36± 0,28 *	1,94± 0,13 *	2,03± 0,14 *	1,67± 0,10 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Активність СОД, яка визначалася в крові в динаміці посттравматичного періоду, через 3 і 24 години після травми знижувалася, однак ці зміни не були статистично вірогідними. Різке значуще зниження активності СОД було відзначено через 48 годин після травми — до 35 % від контрольного рівня. Через 72 години активність ферменту становила всього лише 19 %, а через 5 діб після травми — 6 % від контрольного рівня, що вказувало на виснаження цієї ланки антиоксидантного захисту на цей термін.

Активність каталази, як і СОД, прогресивно знижувалася, що досягало статистично значущого рівня, починаючи з 48 годин після травми, коли активність ферменту склала 56 % від контрольного рівня. Надалі відбувалося зниження активності каталази, однак необхідно відзначити, що через 72 години й 5 діб після травми активність ферменту не знижувалася настільки катастрофічно, як активність СОД, а стабілізувалася на рівні, відповідно, 35 і 41 % від контрольного рівня.

Отже, якщо загальна тенденція для СОД і каталази була схожою, то динаміка активності кожного з ферментів мала свої особливості. Активність СОД катастрофічно знижувалася через 72 години після травми, знаменуючи собою закономірність, уже описану для продуктів ПОЛ, МСМ і ПГЕ. Настільки виражене пригнічення цієї ланки антиоксидантного захисту підтверджувало, що саме із цього терміну якісно змінювався метаболізм і істотно погіршувався перебіг ТХ головного мозку. СЕІ сягав свого максимального прояву, що спричиняло формування вираженого розладу гомеостазу й розвитку СПОН.

Активність каталази в цей період стабілізувалася на зниженому рівні. Каталаза, що локалізується як і СОД, у цитоплазмі клітин, роз-

кладає перекис водню (H_2O_2), що утворюється в процесі біологічного окиснення. Відповідно, біологічна роль каталази полягає в руйнуванні надлишково утвореного перекису водню. Вочевидь, у пізній період спостереження в результаті розвитку глибокого ушкодження органів і тканин утворення перекису водню як високореактивної сполуки знижувалося, що й могло пояснювати пригнічення, але не виснаження активності цієї ланки АОС (Петрова Н.В., 2005).

α -ТФ запобігає окисненню ненасичених жирних кислот, тому у деякому сенсі його можна вважати антагоністом ДК. У посттравматичному періоді вміст α -ТФ досягав статистично значущого зниження через 24 години після травми, склавши 55 % від контрольного рівня. Надалі вміст α -ТФ продовжував знижуватися, але повного виснаження цієї ланки антиоксидантного захисту не спостерігалось — показник склав 39 % від контрольного рівня через 5 діб після травми. Зіставляючи динаміку наростання в крові вмісту ДК і активності АОС (рис. 3.10), можна бачити, що при ЧМТ запасів α -ТФ вистачало для нейтралізації на системному рівні приросту концентрації ДК. Приріст продукту ПОЛ через 48 годин стабілізувався на певному рівні, як і зниження вмісту α -ТФ і активності каталази.

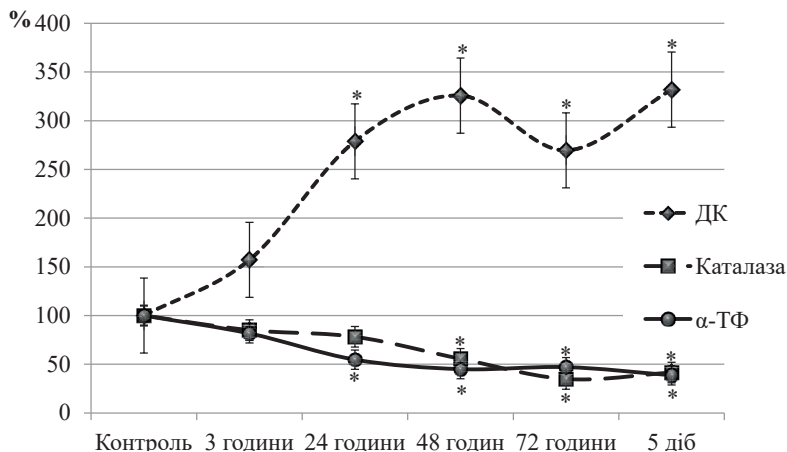


Рис. 3.10. Динаміка вмісту в крові ДК, α -ТФ і активності каталази в посттравматичному періоді (всі показники виражені у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

3.5. Прояви системних ознак запалення

- *Явища ендотоксикозу зумовлювалися не тільки нагромадженням метаболітів і токсинів, але й системними реакціями, у тому числі запальними.*
- *Накопичення у крові ЦИК та СРБ було захисно-компенсаторною реакцією, спрямованою на зв'язування надлишку мозкових аутоантигенів. Наступне нагромадження ЦИК та СРБ відображало генералізацію запальної реакції.*
- *Загальною закономірністю реакції цитокінового каскаду був максимальний приріст на 1-у — 2-у добу після травми, що відбивало активацію, а згодом — генералізацію запальної реакції. Найбільшого абсолютного приросту досягав рівень IL-1 β , що був основним реактантом з боку імунної системи при ЧМТ.*
- *Різкий приріст вмісту в крові ММР-9 і TIMP-1 через 48 і 72 години підтверджував розвиток синдрому ендогенної інтоксикації.*

В останні роки велика увага приділяється системним ознакам залучення організму в запальну реакцію. Генералізація запальної реакції як неспецифічного прояву патологічного процесу відіграє істотну роль у патогенезі екстремальних і термінальних станів, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, метаболічних розладів гомеостазу.

Патофізіологічними системними проявами запалення є лихоманка, лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів, інтоксикація, а також підвищення вмісту в крові білків гострої фази запалення. До останнього належать ендогенні білки переважно печінкового походження, які існують у крові й у нормальних умовах, але при запаленні їхній вміст змінюється на 50 % і більше. Причинами збільшення вмісту в крові білків гострої фази є активація їхнього печінкового синтезу під впливом продуктів альтерації тканин, які надходять з осередку ураження, а також підвищення вмісту прозапальних інтерлейкінів, особливо IL-1 β . Усього налічується більше 30 білків плазми крові, які реагують на запалення або підвищенням (позитивні реактанти гострої фази запалення), або зниженням (негативні реактанти гострої фази запалення). Найбільш значущими з позитивних білків-реактантів є СРБ і церулоплазмин (Кучин Д.Г., 2005).

Неспецифічним проявом запальної реакції є й збільшення в крові вмісту ЦИК, до складу яких входять ендогенні антигени, що утворюються при розпаді тканин, комплемент і преципітуювальні антитіла класів M, G₁, G₂ і G₃. Найбільшу патогенну значущість мають розчин-

ні комплекси проміжної величини з молекулярною масою від 900 тис. до 1 млн. дальтон, які викликають аутоалергічні реакції, ушкоджують базальну мембрану ниркових клубочків, відкладаються в підендотеліальному шарі капілярів. Дослідження динаміки вмісту ЦІК і білків гострої фази запалення (СРБ і церулоплазмину) у крові травмованих тварин подано в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і білків гострої фази запалення (СРБ і церулоплазмину) у крові, $M \pm m$

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
ЦІК, ум. од.	40,6±5,12	55,4±5,57	124,2±10,3 *	167,3±17,8 *	170,4±16,7 *	175,9±18,4 *
СРБ, мг/л	1,52±0,09	5,32±0,48 *	16,03±2,08 *	17,55±2,46 *	28,59±2,37 *	32,46±2,52 *
Церулоплазмін, мкмоль/л	2,34±0,26	5,47±0,46 *	7,85±0,67 *	3,57±0,36	1,42±0,11	0,47±0,03 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Протягом усього часу спостереження вміст у крові ЦІК був істотно підвищений. Внаслідок ЧМТ відбувалося розтрощення мозкової тканини, деструкція й порушення гемато-енцефалічного бар'єру, в результаті чого нейрональні антигени потрапляли до кровообігу і, зв'язуючись із аутоантитілами, активували систему комплементу з формуванням ЦІК. Це, у свою чергу, спричиняло ушкодження ендотелію й активацію фактора Хагемана, порушення судинно-тромбоцитарного гомеостазу, гіперкоагуляцію й розвиток ДВС-синдрому; до того ж, ЦІК входять до складу поліпептидів середньої молекулярної маси.

Наше дослідження показало, що наростання вмісту ЦІК, як і МСМ, було несприятливим патогенетичним фактором перебігу ЧМТ (рис. 3.11).

Різкий приріст ЦІК уже з першої доби після травми з наступним його наростанням свідчив про те, що явища ендотоксикозу зумовлені не тільки нагромадженням метаболітів і токсинів у тканині мозку й у крові, але й системними реакціями, у тому числі імунними, які, згідно до даних (Вологжанин Д.А., 2005), робили свій внесок у розвиток порушень гомеостазу.

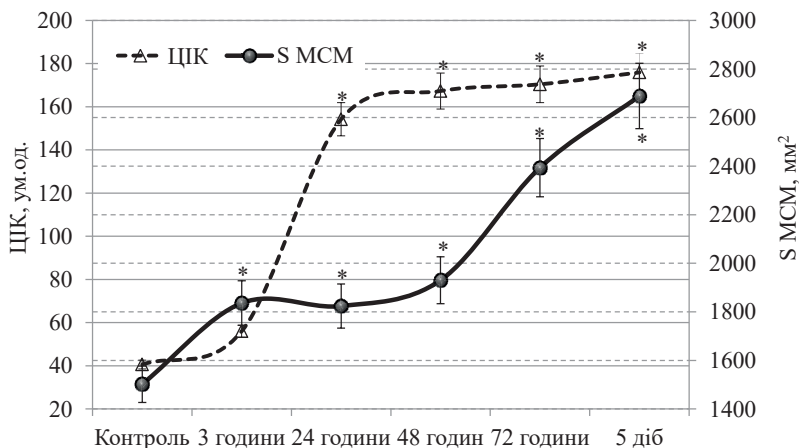


Рис. 3.11. Динаміка вмісту в крові ЦІК (ум. од.) і показника площі під спектральною кривою оптичного поглинання проби в ділянці MCM₂₃₈₋₃₀₀ nm (S_{MCM} ; мм²) у динаміці посттравматичного періоду; по лівій осі — вміст ЦІК, по правій — S_{MCM} .

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Якщо рівень ЦІК через 48 годин після травми виходив на відносно стабільний рівень «плато», то сумарний показник нагромадження в крові MCM — S_{MCM} саме із цього терміну різко зростає, вказуючи на прогресування ендотоксикозу й формування СЕІ.

У цьому плані нагромадження в крові ЦІК, які, відкладаючись у судинній стінці, викликають розвиток повсюдного запалення в судинах мікроциркуляторного русла, становить одну з важливих шокогенних патологічних реакцій, що викликають системне запалення. Різке троекратне наростання ЦІК після травми могло бути розцінене як захисно-компенсаторна реакція, спрямована на зв'язування надлишку мозкових аутоантігенів. Прогресуюче нагромадження ЦІК повинне розцінюватися як реакція ушкодження, що спричиняє генералізацію запальної реакції.

Центральним компонентом гострої фази запалення є СРБ, що активно утворює білково-лігандні комплекси, які потім видаляються системою мононуклеарних макрофагів. Крім того, він інгібує протеази й нейтралізує токсичні молекули. СРБ вважають найбільш чутливим і специфічним клініко-лабораторним маркером гострого запалення. Вміст СРБ, як і ЦІК, був статистично значуще підвищеним в усі терміни спостереження (див. табл. 3.9). Різко виражений приріст вмісту СРБ,

як і ЦІК, на наш погляд, прямо відбивав розвиток гострої фази запальної реакції через 24 години після травми й дозволяв охарактеризувати цю стадію перебігу ЧМТ як запальну. Надалі вміст СРБ продовжував наростати й перевищував контрольний рівень через 72 години й 5 діб після травми у 18,8 рази й 21,3 рази, відповідно. Це вказувало на прогресування й генералізацію запальної реакції.

До білків гострої фази запалення відноситься і церулоплазмін. До 95 % міді, що циркулює в крові, пов'язані з цим білком, який синтезується в печінці й у легенях (Кучин Д.Г., 2005). У посттравматичному періоді вміст у крові церулоплазміну змінювався не однозначно (див. табл. 3.9). Так, через 3 і 24 години після травми він поступально зростав й перевищував контрольні значення у 2,3 рази й в 3,3 рази відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках). Це можна було пояснити, виходячи з даних про активувальний вплив прозапальних цитокінів на печінковий синтез церулоплазміну в гостру фазу запальної реакції (Кучин Д.Г., 2005). Згодом відбувалося наростаюче зниження вмісту церулоплазміну, який через 72 години й 5 діб після травми склав 61 і 20 % від контрольних величин, відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках).

Антиоксидантна активність церулоплазміну є подібною до активності СОД і зумовлена його здатністю зв'язувати вільні радикали кисню й інактивувати їх. Відповідно можна припустити, що виснаження сироваткових ферментних систем з антиоксидантною активністю відбувалося взаємозалежно й паралельно. Дійсно, як випливало з рисунка 3.12, починаючи з 24 годин після травми, різко знижувалася активність СОД, а вміст церулоплазміну, до цього підвищений, різко йшов на спад. Цей період можна вважати переломним для виснаження активності АОС та розвитку ендотоксикозу.

Крім ЦІК і білків гострої фази, системні реакції при запаленні можуть опосередковуватися різними медіаторами, що діють дистантно, — прозапальними цитокінами, простагландинами, кінінами, гормонами (Кучин Д.Г., 2005).

Вище було показано, що протягом першої доби після травми запускалися запально-токсичні процеси, що знайшло своє відбиття в прогресуванні нагромадження в крові ЦІК, МСМ, продуктів ПОЛ, токсичних метаболітів, а також в активації синтезу білків гострої фази — СРБ і церулоплазміну. Активаторами останньої реакції при запаленні є прозапальні цитокіни (Вологжанин Д.А., 2005). Динаміку їхнього вмісту в крові подано в таблиці 3.10.

ІЛ-1 β відомий як основний медіатор запалення, що синтезується активованими антигеном імункомпетентними клітинами, насамперед макрофагами, В-лімфоцитами й фібробластами. У головному моз-

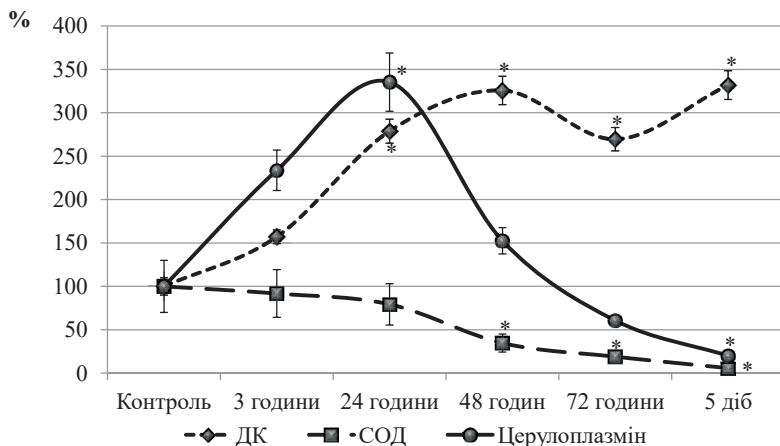


Рис. 3.12. Динаміка вмісту в крові ДК і церулоплазміну, а також активності СОД у посттравматичному періоді (всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Таблиця 3.10

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у крові, М $\pm$ м

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
IL-1b	3,28 $\pm$ 0,25	15,42 $\pm$ 1,48 *	24,83 $\pm$ 2,37 *	49,75 $\pm$ 5,33 *	55,43 $\pm$ 6,37 *	57,22 $\pm$ 5,61 *
TNF-a	29,52 $\pm$ 3,32	52,06 $\pm$ 4,29 *	66,28 $\pm$ 7,49 *	76,58 $\pm$ 8,7 *	81,09 $\pm$ 7,53 *	86,27 $\pm$ 8,29 *
IL-6, пкг/мл	4,28 $\pm$ 0,44	10,27 $\pm$ 1,55 *	15,86 $\pm$ 1,63 *	27,39 $\pm$ 3,60 *	30,28 $\pm$ 3,09 *	33,92 $\pm$ 3,59 *
IL-8, пкг/мл	11,23 $\pm$ 1,28	15,39 $\pm$ 2,48	36,94 $\pm$ 3,57 *	45,84 $\pm$ 3,28 *	42,38 $\pm$ 4,58 *	47,38 $\pm$ 5,60 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

ку IL-1 β синтезується, як і інші прозапальні цитокіни, гліальними клітинами в зоні ураження й перифокальній зоні. Вміст IL-1 β у крові був багаторазово статистично значуще підвищений уже через 3 години після травми — в 4,7 рази, через 24 години — в 7,6 рази, а через 5 діб після травми — в 17,4 рази. Різкого приросту рівень цього цитокіну досягав,

починаючи із другої доби після травми, що підтвердило активацію запальної реакції в цей період. Подальше зростання вмісту IL-1 β у крові прямо вказувало на генералізацію запальної реакції й залучення, крім головного мозку, інших органів і систем.

TNF- α — багатофункціональний регуляторний цитокін, що виробляється активованими моноцитами й макрофагами. Одним з основних властивостей, відкритих останнім часом, є вплив на синтез ключового ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, що перебудовує спектр синтезованих білків на прозапальні фактори — цитокіни й молекули адгезії. Вміст TNF- α , як і IL-1 β , в усі терміни спостереження був істотно збільшений. Однак виражено це було в меншому ступені. Так, через 3 години після травми вміст TNF- α було збільшений у 1,8 рази, через 24 години — у 2,2 рази, а через 5 діб після травми — у 2,9 рази ($p < 0,05$ у всіх випадках).

Максимального приросту рівень обох вивчених цитокінів досягав через 5 діб після травми, при цьому в усі терміни була чітко виражена тенденція до збільшення їхнього вмісту в крові. Однак вміст IL-1 β збільшувався в 17,4 рази, а вміст TNF- α — у 2,9 рази. Це вказувало на більш виражену активацію синтезу IL-1 β і, отже, його більш широке залучення при ЧМТ.

IL-6 є одним з основних прозапальних цитокінів «вторинного каскаду», синтез якого запускається TNF- α і IL-1 β (Акмаев И.Г., 2001). Вміст у крові IL-6, як і інших інтерлейкінів, було статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження (див. табл. 3.10). Так, через 3 години після травми рівень цього цитокіну перевищував контрольні значення в 2,4 рази, а через 24 години — у 3,7 рази. Потім рівень IL-6 стрибкоподібно зростав і через 5 діб після травми перевищував контрольні значення в 7,9 рази. Ця динаміка була схожою з динамікою вмісту в крові IL-1 β : первинне підвищення відразу після травми, а потім — через 48 годин після травми, що знаменувало собою активацію, а, згодом, — і генералізацію запальної реакції.

Основними функціями IL-6 є запуск антилітоутворення В-лімфоцитами, індукція гострофазової запальної відповіді — особливо вироблення гепатоцитами печінки білків гострої фази запалення. Як і IL-1 β , він зумовлює лихоманку, підсилюючи теплопродукцію в м'язовій і жировій тканині. Деякі дослідники розглядають IL-6 як гормон стресу, оскільки його вміст при стресі збільшується паралельно й взаємозалежно із вмістом катехоламінів, а сам IL-6 здатен підсилювати активність гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової системи, активуючи секрецію кортикотропін-рилізінг-фактора. Ці відношення ілюструє рисунок 3.13.

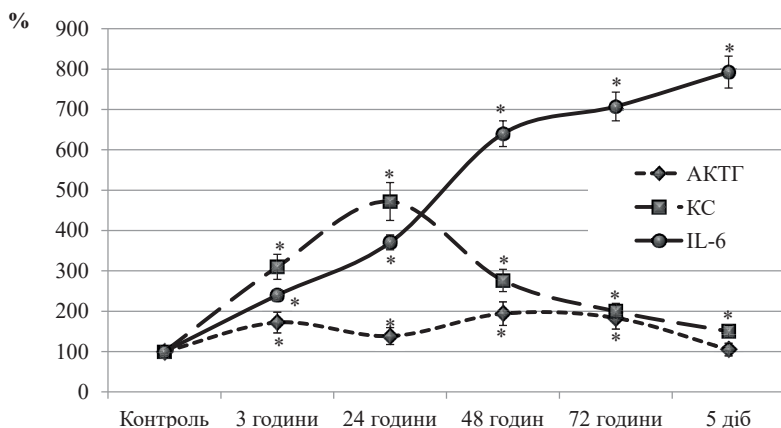


Рис. 3.13. Динаміка вмісту в крові АКТГ, КС і ІЛ-6 у посттравматичному періоді (всі показники виражено у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Протягом першої доби після травми спостерігалася паралельна активація синтезу АКТГ, КС і ІЛ-6. У цей період відзначений сильний додатний кореляційний зв'язок між показниками КС і ІЛ-6 ($r = +0,89$; $p < 0,05$). Надалі вміст КС знижувався, тоді як ІЛ-6 суттєво зростав. Кореляційний взаємозв'язок між цими показниками зникав. Це вказувало на наявність стимулюючих впливів з боку ІЛ-6 на гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalову систему в гострому посттравматичному періоді.

ІЛ-8 (хемокін CXCL8; фактор, що активує нейтрофіли — NAF) є одним з основних прозапальних цитокінів, що виділяється активованими макрофагами, а також епітеліальними й ендотеліальними клітинами (Акмаев И.Г., 2001). Однією з основних властивостей ІЛ-8 є позитивний хемотаксис в осередок запалення нейтрофілів, Т-лімфоцитів, макрофагів, лімфоцитів і еозинофілів. Тим самим ІЛ-8 підтримує запалення, вторинну альтерацію, набряк і розширення зони ушкодження. Динаміка наростання вмісту в крові ІЛ-8 була в принципі аналогічною до динаміки показників інших цитокінів (див. табл. 3.10), що було статистично значуще в усі терміни спостереження.

Значущого приросту вміст ІЛ-8 досягав тільки через 24 години — у 3,3 рази. Потім вміст цитокіну трохи зростав й перевищував контрольні значення через 5 діб після травми в 4,2 рази. Така динаміка вмісту

в крові ІЛ-8 підтверджувала загальну закономірність реакції цитокінового каскаду: максимальний приріст на 1-у — 2-у добу після травми, що також відбивало активацію, а згодом — генералізацію запальної реакції.

Первинний, відносно помірний приріст вмісту в крові прозапальних цитокінів відображав реакцією імунної системи на ушкодження та сприяв мобілізації захисних сил організму, тоді як наступне наростання знаменувало початок процесів вторинного ушкодження й формування запальної стадії перебігу ЧМТ. Оцінюючи порівняльну динаміку вмісту цитокінів у крові, можна відзначити наступність запуску цитокінового каскаду (рис. 3.14). Найбільшого абсолютного приросту досягав рівень у крові ІЛ-1 β , який, очевидно, і був основним реактантом з боку імунної системи при ЧМТ. Вміст інших інтерлейкінів також збільшувався, але в абсолютному відношенні в набагато меншому ступені. Найбільшого приросту досягав рівень у крові ІЛ-6, приріст вмісту TNF- α був виражений у найслабшому ступені, тоді як рівень ІЛ-8 навіть знижувався через 72 години й 5 діб після травми.

У розрізі вищевикладеного мало значення зіставлення динаміки ІЛ-1 β і активності лізосомальних ферментів (рис. 3.15). Відомо, що лізосомальні ферменти є первинними медіаторами запалення, оскільки активація лізосом відбувається безпосередньо внаслідок дії ушкоджувального фактора. Водночас відбувається й активація макрофагів з викидом вторинних медіаторів, у тому числі й цитокінів. На рисунку 3.15 показано, що приріст вмісту в крові ІЛ-1 β і активності КФ відбувалися паралельно через 3 і 24 години після травми, що було виражено приблизно однаковою мірою (з перевагою ІЛ-1 β).

Це відбивало, на наш погляд, співдружну активацію викиду первинних і вторинних медіаторів запалення з ушкодженої тканини головного мозку у відповідь на травму. Через 48 годин спостерігався вторинний різкий приріст вмісту в крові ІЛ-1 β , тоді як активність КФ стабілізувалася на рівні 24-х годин. Отже, у цей період запальний процес здобував якісно нову властивість — відбувалася його генералізація, на що й указувала виявлена так звана «цитокінова буря». Дійсно, у цей період різко збільшувався вміст не тільки ІЛ-1 β , але й інших прозапальних цитокінів: TNF- α і ІЛ-6 (див. рис. 3.14). Стабілізація активності КФ при деякому зниженні активності КД, починаючи з 48 годин після травми, указувала на відсутність у цей період прогресування альтеративного запалення. Особливістю цього періоду ЧМТ була генералізація запальної реакції із залученням органів і тканин організму, що узгоджувалося з результатами, отриманими при вивченні динаміки ЦІК і СРБ.

Останнім часом все більша увага звернута на біологічну роль у розвитку патологічних процесів матриксних металопротеїназ, які станов-

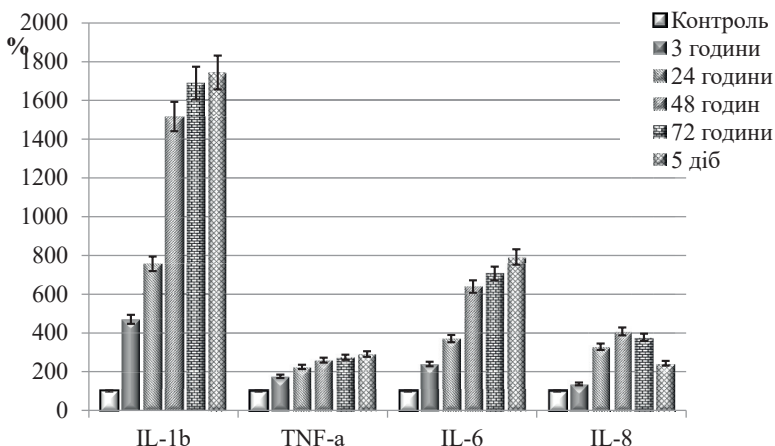


Рис. 3.14. Вміст прозапальних цитокінів у динаміці посттравматичного періоду (всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %).

Показники статистичної значущості відмінностей від контрольних величин наведено у табл. 3.10

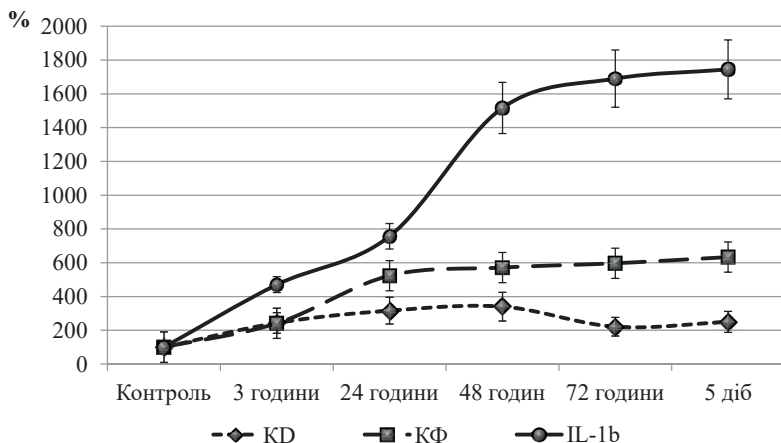


Рис. 3.15. Динаміка активності KD, КФ і рівня IL-1 β у посттравматичному періоді (всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %).

Всі зміни статистично вірогідні порівняно з контролем ($p < 0,05$)

лять цілу групу позаклітинних цинк- і кальційзалежних ендопептидаз. Їхня роль полягає в руйнуванні колагену й інших білків позаклітинного матриксу. Активація цих ферментів відбувається при запаленні, а адекватність цієї реакції відіграє ключову роль у процесі розгортання проліферативної стадії запалення. Крім позаклітинних білків, металопротеїнази здатні руйнувати рецептори клітинних мембран і сприяти викиду медіаторів апоптозу, хемо- і цитокінів, наприклад FAS-ліганду, а їх вміст у крові відображає функцію гемато-енцефалічного бар'єру (Barr T.L. et alt., 2010).

Протеолітична активність металопротеїназ регулюється активацією проферментів та інгібуванням активних ферментів $\alpha 2$ -макроглобуліном і тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP-1). Найбільш активною й добре вивченою є MMP-9 — внутрішньотканинна желатиназа, що розщеплює колагени IV, V, VII, X, XIV типів, желатин, еластин, а також протеоглікани. Рівень MMP-9 у плазмі крові розцінюють як маркер гіпоксичних та ішемічних пошкоджень мозку (Bednarek N. et alt., 2012).

Результати, отримані при вивченні вмісту в крові MMP-9 і TIMP-1, подано в таблиці 3.11. Вміст MMP-9 статистично значуще збільшився тільки через 48 годин після травми — у 4,8 рази ($p < 0,05$). Надалі він продовжував прогресивно наростати і був вище від контрольних величин через 72 години й 5 діб після травми в 6,3 рази й 7,8 рази відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках). Очевидно, з 2-3-ї доби після травми починався розпад тканини, який і запускався протеїназою системою. Причому цей процес починався стрімко, про що свідчило багаторазове збільшення MMP-9.

Таблиця 3.11

Динаміка вмісту в крові MMP-9 і TIMP-1; $M \pm m$

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
MMP-9, нг/мл	1,98±0,216	2,42±0,351	2,56±0,328	9,55±0,46 *	12,38±0,95 *	15,48±1,27 *
TIMP-1, нг/мл	12,38±1,35	14,52±1,29	13,36±1,40	16,50±1,77	31,47±3,84 *	42,01±4,06 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Вміст TIMP-1 також мав тенденцію до підвищення, однак статистично значущим приріст цього показника був тільки через 72 години

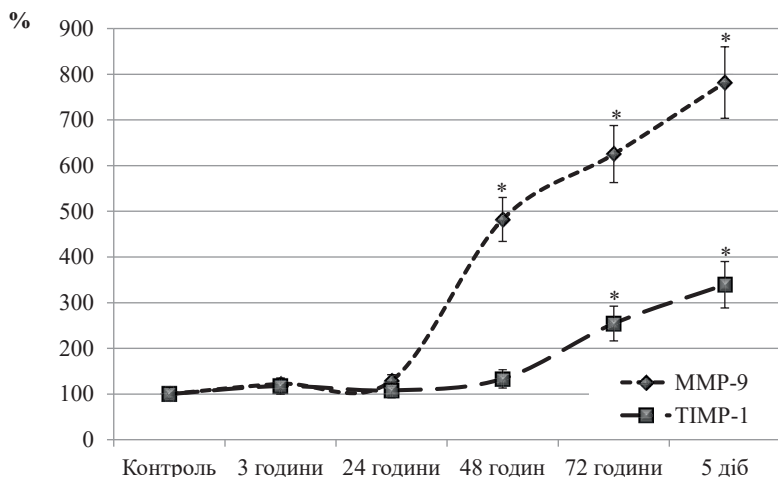


Рис. 3.16. Динаміка вмісту MMP-9 і TIMP-1 у посттравматичному періоді (всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні з контролем

й 5 днів після травми (відповідно у 2,5 рази й 3,4 рази; $p < 0,05$ в обох випадках). Відмінності в динаміці MMP-9 і TIMP-1 добре ілюструє рисунок 3.16.

Отже, різке збільшення вмісту MMP-9 і TIMP-1 указувало на подальший розвиток запального процесу і, як і динаміка вивчених прозапальних інтерлейкінів, підтверджувало генералізацію запальної реакції при ЧМТ.

MMP-9 і TIMP-1 є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смерті в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (Caso J.R. et al., 2008). Рівень MMP-9 є тим вищим, чим більшим є обсяг атеросклеротичного ураження коронарного русла. Це дає підставу вважати MMP-9 і TIMP-1 маркерами гострої фази (розрив бляшки). Вочевидь, і при ЧМТ, MMP-9 і TIMP-1 указували на прогресування розладів гомеостазу, а різкий приріст їхнього вмісту в крові через 48 і 72 години вказував на розвиток СЕІ.

3.6. Механізми та ключові ланки розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (CEI)

- *Аналіз причинно-наслідкових зв'язків вивчених пораметрів дозволив виділити чотири стадії розвитку CEI при ТХ головного мозку.*
- ***Реактивно-метаболічна стадія**, характеризувалася активацією нейро-ендокринних систем, гіперглікемією і гіперметаболізмом.*
- ***Запально-токсична стадія**, характеризувалася вираженою гіперферментемією, що вказувала на ушкодження клітинних мембран і мембран лізосом; проявами ендогенної інтоксикації (нагромадження в крові МСМ і продуктів ПОЛ); генералізованими запальними реакціями (збільшення вмісту в крові ЦІК, СРБ, церуплазміну, IL-1 β , TNF α , IL-6).*
- ***Стадія системної ендогенної інтоксикації**, характеризувалася різким нагромадженням у крові лактату, що свідчило про приєднання системної гіпоксії; різким вторинним приростом МСМ із нагромадженням низькомолекулярних і ароматичних пептидів; виснаженням АОС; різким приростом прозапальних цитокінів, особливо IL-1 β і IL-6; активацією MMP-9 і TIMP-1.*
- ***Стадія розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН)**, характеризувалася нагромадженням у крові сечовини й креатиніну, різким зниженням показнику метаболізму (ПМ), що свідчило про глибокі порушення метаболізму й порушення функції печінки й нирок; подальшим нагромадженням МСМ; ушкодженням еритроцитів.*

Дані, наведені вище, переконливо показали, що CEI при ТХ головного мозку формувався внаслідок розгортання цілого ряду патологічних процесів, які запускалися під дією травмувального агента, охоплювали головний мозок, а потім і всі органи й системи організму. Підґрунтям цього стану було поетапне розгортання патологічних реакцій у різних системах регуляції гомеостазу. На основі аналізу динаміки показників, що характеризують вивчені системи гомеостазу, можна було виділити чотири стадії розвитку CEI при ТХ головного мозку: реактивно-метаболічну, запально-токсичну, стадію системної ендогенної інтоксикації (остаточний розвиток CEI) і стадію розвитку СПОН. Стадії й терміни їхнього розвитку наведені на рис. 3.17.

Безпосередньо після травматичного впливу розвивалася реактивно-метаболічна стадія. Потім, починаючи з 24 годин після травми на

Час після травми	3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
Стадії	→ I. Реактивно-метаболична				
		→ II. Запально-токсична			
			→ III. Ендогенна інтоксикація		
				→ IV. ПОН	

Рис. 3.17. Терміни й стадії розвитку СЕІ при ТХ головного мозку

перший план виходили запальні процеси та накопичення токсинів (запально-токсична стадія). Починаючи з третьої доби після травми (після 48 годин) формувалася стадія системної ендогенної інтоксикації, яка знаменувала собою остаточний розвиток СЕІ, а з четвертої доби, як наслідок системної дії токсинів, формувалася СПОН. За даними Е. Cole et alt., (2019) у 55,7% пацієнтів з ЧМТ розвивався СПОН, який суттєво збільшував летальність протягом перших 48 годин після травми. На рис. 3.18 подано основні показники, які вказували на розвиток реактивно-метаболичної стадії розвитку СЕІ при ТХ головного мозку.

3 години
→ I. Реактивно-метаболична стадія
➤ різкий приріст АКТГ і КС, ВП ➤ гіперглікемія, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність ➤ гіперметаболізм – від’ємні значення ПМ

Рис. 3.18. Показники, які характеризували розвиток реактивно-метаболичної стадії перебігу ТХ головного мозку

Початок реактивно-метаболичної стадії ініціювався функціональною активацією центральних ланок нейро-ендокринної системи за гіперергічним типом. Це проявлялося вже з перших годин після травми й тривало до 72 годин. Приріст рівня КС, основного глюкокортикоїдного гормону, був зумовлений активувальним впливом АКТГ. Рівень ВП у цей період також був трикратно підвищений, а наявність позитивного зв’язку АКТГ і ВП указувало на співдружність цієї реакції, викликаной, очевидно, відповідними нейрохімічними механізмами, що спричиняли активацію нейро-ендокринних систем з катаболичною дією. Крім гіпо-

таламо-гіпофізарно-кортикоадrenalової системи, провідне значення в цьому плані має симпато-адrenalова система (Ельський В.Н. і соавт. 2004). Виражена гіперергічна реакція цієї системи при ТХ різного генезу, у тому числі й при ЧМТ, супроводжується різким приростом рівня в крові й у тканинах катехоламінів, переважно адреналіну й норадреналіну. Ця гіперергічна (реактивна) реакція нейро-ендокринних систем становила неспецифічну реакцію організму на травму, оскільки була провідним компонентом загального адаптаційного синдрому (реакція тривоги) за Г. Сельє. Метою цієї реакції є підвищення резистентності (стійкості) організму: розвиток наступної після реакції тривоги стадії — стадії резистентності. Комплекс пристосувальних зрушень в організмі в цей період можна вважати переважно захисними реакціями.

Реакція тривоги й наступна стадія резистентності (24–48 годин після травми) переходили у стадію виснаження (72 години після травми), що супроводжувалося пригніченням функціонування структур нейро-ендокринної системи: гіпофіза, надниркової залози, щитовидної й статевої залоз; зниженням вмісту АКТГ і глюкокортикоїдів, ВП. Резистентність у пізній період (72 години — 5 діб після травми) різко знижувалася, про що свідчив високий рівень летальності в цей період.

Співвідношення стадій розвитку СЕІ при ТХ головного мозку й стадій загального адаптаційного синдрому за Г. Сельє наведено на рис. 3.19. Безпосереднім ефектом дії катехоламінів є активація глікогенолізу в печінці за аденілатциклаза-фосфорилазним механізмом; активація глікогенолізу в м'язах з наступною активацією гліоконеогенезу в печінці, при цьому молочна кислота, що вивільняється з м'язів, іде

Час після травми	3 години	24 години	48 годин	72 години	5 діб
Стадії загального адаптаційного синдрому	Реакція тривоги	Стадія резистентності		Стадія виснаження	
Стадії розвитку СЕІ	→ I. Реактивно-метаболічна				
		→ II. Запально-токсична			
			→ III. Ендогенна інтоксикація		
				→ IV. ПОН	

Рис. 3.19. Часове співвідношення стадій загального адаптаційного синдрому і СЕІ при ТХ головного мозку

на утворення глюкози в гепатоцитах; пригнічення поглинання глюкози інсулінозалежними тканинами з одночасною активацією ліполізу в жировій тканині.

Глюкокоритикоїди активують глюконеогенез у печінці за рахунок впливу на транскрипцію відповідних ферментів; збільшують вміст у крові субстратів глюконеогенезу (амінокислот) за рахунок посилення протеолізу у м'язах; зменшують поглинання глюкози глюкозозалежними тканинами. Результатом цього каскаду різноманітних біохімічних реакцій є загальна активація метаболізму й, зокрема, гіперглікемія. Вміст глюкози в крові в реактивно-метаболічну стадію перебігу ТХ головного мозку виявився істотно й статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження, але особливо через 3 і 24 години після травми. Активація утворення глюкози й інших легко засвоюваних джерел енергії (амінокислоти, тригліцериди, жирні кислоти), на нашу думку, було потужною захисною реакцією ЦНС на травму.

Останнім часом показано, що активація метаболізму в гострому періоді ТХ (особливо при середньо-тяжкому і тяжкому її перебігу) має переважно гіперергічний характер, що дозволило сформулювати концепцію гіперметаболізму (Ельський В.Н. і соавт, 2004). Доказом формування цього патологічного стану з першої доби після травми був результат розрахунку ПМ, що характеризував стан метаболізму — при додатному значенні ПМ зафіксовано анаболічний стан азотистого обміну, а при від'ємному — катаболічний. Величина ПМ у динаміці ТХ, починаючи з 24-х годин після травми, прогресивно знижувалася, що вказувало на різку перевагу катаболічних процесів.

На наступній стадії перебігу ТХ головного мозку динаміка аналізованих показників дозволила виявити такі типові патологічні процеси, як запалення й інтоксикацію (рис. 3.20).

Необхідно відзначити, що ці процеси починалися вже в попередню стадію, оскільки, як, наприклад, і при запаленні, стадії ТХ головного мозку поступово переходять одна в іншу. Одні патологічні процеси запускають динамічний розвиток наступних, наприклад, гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем → гіперметаболізм → нагромадження токсинів → запуск запальних реакцій → поглиблення ендотоксемії.

Насамперед необхідно зазначити, що, починаючи із цього періоду, формувалася виражена гіперферментемія. Багаторазово підвищувалася активність ферментів, що відбивають клітинну деструкцію (амінотрансферази), ушкодження клітинних мембран (ЛФ), лабілізацію й ушкодження лізосомальних мембран (КФ й КД). Останнє підтверджувало розвиток запальної реакції, оскільки саме лізосомальні ферменти є маркерами альтератиної стадії запалення. Оскільки амінотрансфера-

24 години
→ II. Запально-токсична стадія
➤ гіперферментемія: амінотрансферази й лужна фосфатаза (ушкодження клітинних мембран), кисла фосфатаза й катепсин D (лабілізація лізосомальних мембран); ➤ нагромадження в крові МСМ і продуктів ПОЛ — ендогенна інтоксикація; ➤ збільшення вмісту в крові ЦІК, СРБ, церулоплазміну, ІЛ-1β, TNFα, ІЛ-6 — запуск запальної реакції

Рис. 3.20. Показники, які вказували на розвиток запально-токсичної стадії перебігу ТХ головного мозку

зи й ЛФ є маркерами процесів ушкодження клітин — цитолізу, можна було стверджувати, що виявлена гіперферментемія в ранній термін ТХ головного мозку була відбиттям посттравматичної деструкції тканини головного мозку, а в пізні — відображала залучення до патологічного процесу інших органів і тканин організму (розвиток ПОН).

Основним проявом другої стадії ТХ головного мозку було нагромадження в крові МСМ. Ця патологічна реакція мала ряд особливостей. Так, загальною закономірністю була трифазовість процесу нагромадження МСМ — тобто розвиток ендотоксикозу проходив три етапи, що ілюструвала динаміка вмісту у крові МСМ₂₆₀ (рис. 3.21).

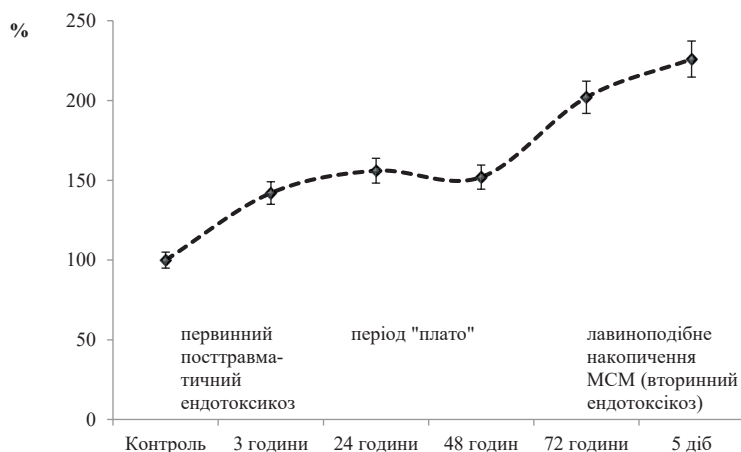


Рис. 3.21. Трифазовість динаміки нагромадження в крові МСМ₂₆₀ (виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %)

Первинне нагромадження (3 години після травми), далі — період типу «плато», коли рівень МСМ істотно не змінювався (24–48 годин після травми) і, нарешті, лавиноподібне нагромадження МСМ, починаючи з 3-ї доби після травми (72 години — 5 діб). Перший етап був пов'язаний з надходженням у кров ендотоксинів з ушкодженої тканини головного мозку (первинний — «мозковий» посттравматичний ендотоксикоз). На цьому етапі переважали нуклеотиди й неароматичні амінокислоти. Причиною наступної стабілізації нагромадження токсинів у крові могло бути їхнє руйнування й виведення нирками (період «плато»). Третій етап починалася із третьої доби після травми й характеризувалася вираженням приростом усіх фракцій МСМ. Це було пов'язано, на наш погляд, не тільки із прогресуванням ушкодження нервової тканини, але і з системним ушкодженням внутрішніх органів і тканин організму в результаті формування саме на цьому етапі СЕІ й розвитку таким чином ПОН. Крім нуклеотидів і неароматичних амінокислот, у цьому етапі значно збільшувалася кількість низькомолекулярних пептидів і ароматичних амінокислот, що було несприятливими факторами перебігу ТХ головного мозку.

Істотним показником розвитку СЕІ у другу стадію було також нагромадження в крові продуктів ПОЛ — ДК і МДА. У кількісному відношенні нагромадження в крові обох продуктів ПОЛ відбувалося паралельно й приблизно рівною мірою. Фаза первинного нагромадження (результат процесів посттравматичної нейродеструкції) змінювалася фазою «плато» через 48 годин після травми. Починаючи із цього терміну, середні величини, що відбивали як вміст ДК, так і МДА, статистично не відрізнялися між собою. У відповідь на ушкоджувальну дію ендотоксинів у другу фазу СЕІ при ТХ головного мозку формувалася запальна реакція. Показниками цього процесу були збільшення вмісту в крові ЦІК, білків гострої фази запалення (СРБ і церулоплазміну) і активація інтерлейкінового каскаду.

Багаторазове підвищення рівня в крові ЦІК, починаючи з 24 годин після травми, дозволило вважати цей термін початком генералізованої запальної реакції. Це, у свою чергу, могло спричиняти аутоалергічне ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків і підендотеліального шару капілярів і, відповідно, формування ниркової недостатності й ендотеліальної дисфункції. Динаміка вмісту в крові СРБ також підтверджувала наявність генералізованої запальної реакції — його рівень через 24 години після травми перевищував контрольний у 10,5 разів. Прогресуючий приріст СРБ надалі вказував на прогресування й генералізацію запальної реакції. Динаміка церулоплазміну, що належить до білків гострої фази запалення, була двофазовою — збільшення в першу

добу після травми з наступним наростаючим зниженням. Це вказувало на прогресування патологічних процесів, починаючи із другої доби після травми.

Отже, протягом першої-другої доби після травми запускалися запально-токсичні процеси, що знайшло своє відбиття в прогресуючому нагромадженні в крові ЦІК, МСМ, продуктів ПОЛ, токсичних метаболітів, а також в активації синтезу білків гострої фази — СРБ і церулоплазміну. У цей період активувався цитокіновий каскад, спостерігалася так звана «цитокінова буря». Основним реактантом імунної системи при ЧМТ був ІЛ-1 β . Далі (у міру зменшення ступеня реагування) займали міста ІЛ-6 і TNF- α , тоді як рівень ІЛ-8 навіть знижувався через 72 години — 5 діб після травми. Вторинний різкий приріст вмісту в крові ІЛ-1 β при стабілізації активності первинних медіаторів запалення (КФ й КД) на рівні 24-х годин указував на те, що в цей період запальний процес набував якісно нової властивості — відбувалася його генералізація із залученням інших органів і систем організму.

Наступною стадією розвитку СЕІ при ТХ головного мозку була стадія системної ендогенної інтоксикації, що формувалася на другу добу перебігу посттравматичного періоду (48 годин після травми). У цей період у результаті метаболічних зрушень, нагромадження в крові токсинів, генералізації запальної реакції й прогресування гіпоксії патологічні зрушення набували системного характеру. Пусковою ланкою цієї реакції була саме системна ендогенна інтоксикація, а СЕІ досягав свого максимального розвитку (рис. 3.22). У нашому дослідженні наявність гіперметаболізму, поряд з гіперглікемією й динамікою ПМ, підтверджувала нагромадження в крові лактату, що відбивало порушення гліколітичних процесів і утворення АТФ. Це проявлялося, починаючи

48 годин
→ III. Стадія системної ендогенної інтоксикації
➤ різке нагромадження в крові лактату — системна гіпоксія; ➤ вторинний приріст МСМ₂₃₈ і МСМ₂₈₀ — нагромадження низькомолекулярних і ароматичних МСМ; ➤ різке зниження активності СОД і каталази — виснаження АОС; ➤ різкий приріст ІЛ-1β і ІЛ-6, активація ММР-9 і ТІМР-1 — прогресування (генералізація) запальної реакції; ➤ приріст S100B і NSE — прогресування ушкодження головного мозку

Рис. 3.22. Показники, які вказували на розвиток стадії системної ендогенної інтоксикації при ТХ головного мозку

з 48 годин після травми, і знаменувало собою формування ушкоджень гіпоксичного генезу.

Саме нагромадження в крові лактату дозволило констатувати розвиток при ТХ головного мозку системної гіпоксії, що була наслідком патологічних процесів, що розгортаються в реактивно-метаболічну стадію. Гіпоксія при ТХ має змішаний характер і розвивається внаслідок дії токсинів на тканини (тканинна гіпоксія), а згодом — у результаті порушення мікроциркуляції й зниження продуктивності серця (циркуляторна гіпоксія).

Виходячи із прогресування нагромадження в крові лактату, можна вважати, що гіпоксія в процесі перебігу ТХ наростала й була прогресуючим патологічним процесом, що мав постійний перебіг і на фоні якого поетапно розвивався СЕІ. Динаміку нагромадження в крові лактату й схематичне зображення етапів розвитку гіпоксії при ТХ головного мозку наведено на рисунку 3.23. У перші години після ЧМТ гіпоксія розвивалася у середовищі ушкодження внаслідок розвитку набряку, ацидозу, порушення мікроциркуляції посттравматичного генезу — локальна внутрішньомозкова посттравматична гіпоксія. Потім, з розвитком СЕІ, залучалися інші органи й системи організму. Ендогенні токсини порушують тканинне дихання (гальмують процеси окисного фосфорилювання) і мікроциркуляторне забезпечення органів — гіпоксія в цей період

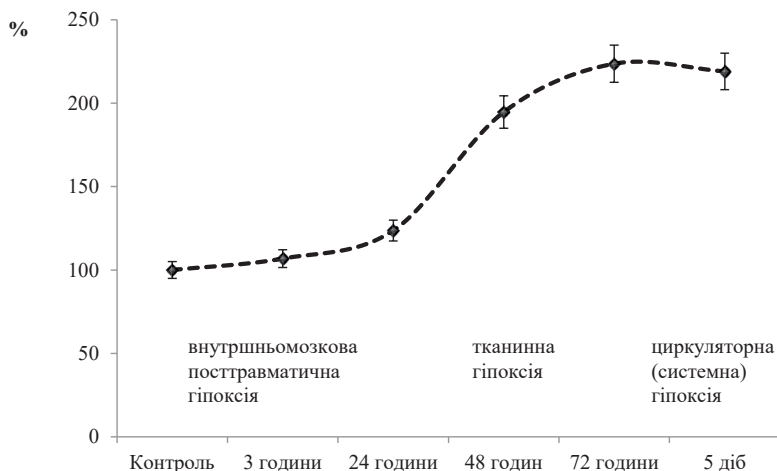


Рис. 3.23. Динаміка рівня в крові лактату у різні періоди розвитку посттравматичної гіпоксії (виражена у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %)

мала системний характер і була тканинною. Різкий стрибкоподібний приріст вмісту в крові лактату, відзначений через 48–72 години після травми, відбивав розвиток циркуляторної гіпоксії, що була зумовлена розладом мікроциркуляції й розвитком ПОН.

Порівнюючи дані рисунка 3.23 з розвитком стадій перебігу ТХ головного мозку (див. рис. 3.17), можна стверджувати, що гіпоксія починалася в запально-токсичну стадію, підсилювалася при формуванні стадії системної ендогенної інтоксикації й сягала максимуму в стадію ПОН.

Важливою особливістю стадії системної ендогенної інтоксикації було прогресувальне нагромадження в крові маркерів ушкодження головного мозку — нейрональних білків (S100B і NSE). Крім власне деструкції нейронів, підвищення їхнього вмісту в крові відбивало підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єра. Зростання вмісту нейрональних білків у крові є предиктором летального кінця при тяжкій ЧМТ і розвитку посттравматичної енцефалопатії при середньо-тяжкій і легкій ЧМТ.

На наступній, заключній стадії перебігу ТХ головного мозку в результаті розгортання СЕІ формувалася ПОН (рис. 3.24).

72 години
→ IV. Стадія розвитку ПОН
➤ нагромадження в крові сечовини й креатиніну, різке зниження ПМ — глибокі порушення метаболізму, порушення функції печінки й нирок; ➤ нагромадження МСМ₂₃₈ і МСМ₂₈₀ — посилення ендогенної інтоксикації; ➤ посилення ПГЕ; ➤ різкий приріст NSE — прогресування ушкодження головного мозку; ➤ поява в крові великих кількостей АФЛ, особливо АТ-КЛ — аутоімунні процеси

Рис. 3.24. Показники, які вказували на розвиток стадії розвитку ПОН при ТХ головного мозку

Свідченням порушення функції печінки й нирок було нагромадження в крові сечовини й креатиніну. Дворазове їхнє наростання в крові через 72 години й 5 діб після травми відбивало декомпенсацію метаболічних порушень у цей період. Це було наслідком системної патогенної дії ендогенних токсинів. Отже, в четверту стадію ТХ головного мозку відбувалося прогресування ушкодження головного мозку, внутрішніх органів, клітин крові.

Отже, аналіз динаміки показників, що характеризують вивчені системи гомеостазу, дозволив виділити чотири стадії розвитку СЕІ при ТХ головного мозку: реактивно-метаболічну, запально-токсичну, стадію системної ендогенної інтоксикації (остаточний розвиток СЕІ) і стадію розвитку ПОН (рис. 3.25). Перша — реактивно-метаболічна стадія

→ <i>I. Реактивно-метаболічна стадія</i>
➤ різкий приріст АКТГ і КС, ВП; ➤ гіперглікемія, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність; ➤ гіперметаболізм — від’ємні значення ПМ
→ <i>II. Запально-токсична стадія</i>
➤ гіперферментемія: амінотрансферази й лужна фосфатаза (ушкодження клітинних мембран), кисла фосфатаза й катепсин D (лабілізація лізосомальних мембран); ➤ нагромадження в крові МСМ і продуктів ПОЛ — ендогенна інтоксикація; ➤ збільшення вмісту в крові ЦІК, СРБ, церулоплазміну, ІЛ-1β, TNFα, ІЛ-6 — запуск запальної реакції
→ <i>III. Стадія системної ендогенної інтоксикації</i>
➤ різке нагромадження в крові лактату — системна гіпоксія; ➤ вторинний приріст МСМ₂₃₈ і МСМ₂₈₀ — нагромадження низькомолекулярних і ароматичних МСМ; ➤ різке зниження активності СОД і каталази — виснаження АОС; ➤ різкий приріст ІЛ-1β і ІЛ-6, активація ММР-9 і ТІМР-1 — прогресування (генералізація) запальної реакції; ➤ приріст S100B і NSE — прогресування ушкодження головного мозку
→ <i>IV. Стадія розвитку ПОН</i>
➤ нагромадження в крові сечовини й креатиніну, різке зниження ПМ — глибокі порушення метаболізму, порушення функції печінки й нирок; ➤ нагромадження МСМ₂₃₈ і МСМ₂₈₀ — посилення ендогенної інтоксикації; ➤ посилення ПГЕ; ➤ різкий приріст NSE — прогресування ушкодження головного мозку; ➤ поява в крові надмірних кількостей АФЛ, особливо АТ-КЛ — аутоімунні процеси

Рис. 3.25. Послідовність патологічних реакцій при розвитку СЕІ (стадії, механізми та діагностичні критерії розвитку СЕІ при ТХ головного мозку)

починалася вже з перших годин посттравматичного періоду й була зумовлена гіперергічною активацією нейро-ендокринних систем: у крові різко підвищувався вміст АКТГ, КС, ІН і ВП. Це, у свою чергу, спричиняло активацію метаболічних реакцій і розвиток гіперметаболізму. Наступна стадія перебігу ТХ головного мозку дала змогу виявити такі типові патологічні процеси, як запалення й інтоксикація — запально-токсична стадія.

Необхідно зазначити, що ці процеси починалися вже в попередню стадію — одні патологічні процеси запускали розвиток наступних, наприклад, гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем → гіперметаболізм → нагромадження токсинів → запуск запальних реакцій → збільшення ендотоксемії.

У цю стадію багаторазово підвищувалася активність ферментів, які відбивають клітинну деструкцію (амінотрансферази), ушкодження клітинних мембран (ЛФ), лабілізацію й ушкодження лізосомальних мембран (КФ і КД). Останнє підтверджувало також і розвиток запальної реакції, оскільки саме лізосомальні ферменти є маркерами альтеративної стадії запалення. Основним проявом другої стадії розвитку СЕІ було нагромадження в крові МСМ, що також розвивалося у три етапи. Первинне нагромадження, далі — період «плато» з наступним лавиноподібним нагромадженням МСМ. Істотним показником розвитку СЕІ у другу стадію було також нагромадження в крові продуктів ПОЛ. Первинне нагромадження (результат процесів посттравматичної нейродеструкції) змінювалося періодом «плато» з наступним їх нагромадженням.

У відповідь на ушкоджувальну дію ендотоксинів у другу стадію розвитку СЕІ при ТХ головного мозку формувалася запальна реакція. Показниками цього процесу були збільшення вмісту в крові ЦІК, білків гострої фази запалення (СРБ і церулоплазмину) і активація інтерлейкінового каскаду. Багаторазове підвищення рівня в крові ЦІК, починаючи з 24 годин після травми, дозволило вважати цей термін початком генералізованої запальної реакції. Це, у свою чергу, могло спричиняти аутоалергічне ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків і підендотеліального шару капілярів і відповідно формування ниркової недостатності й ендотеліальної дисфункції. Динаміка вмісту в крові СРБ і церулоплазмину також підтверджувала наявність генералізованої запальної реакції.

У другу стадію активувався цитокіновий каскад, — спостерігалася так звана «цитокінова буря». Загальною закономірністю реакції цитокінового каскаду став максимальний приріст вивчених інтерлектинів (ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-8) на 1-у — 2-у добу після травми, що відбива-

ло активацію, а згодом — генералізацію запальної реакції. Первинний відносно помірний приріст цитокінів був реакцією-відповіддю імунної системи на ушкодження й сприяв мобілізації захисних сил організму, тоді як подальше наростання знаменувало початок процесів ушкодження й формування запальної стадії розвитку СЕІ.

Наступною стадією розвитку СЕІ при ТХ головного мозку була стадія системної ендогенної інтоксикації, що формувалася на другу добу перебігу посттравматичного періоду. У цей період унаслідок метаболічних зрушень, нагромадження в крові токсинів, генералізації запальної реакції й прогресування гіпоксії патологічні зрушення набували системного характеру. Пусковою ланкою цієї реакції була саме системна ендогенна інтоксикація, а СЕІ досягав свого максимального розвитку.

На наступній, заключній стадії в результаті розгортання СЕІ — формувалася ПОН. Свідченням порушення функції печінки й нирок було нагромадження в крові сечовини й креатиніну, прогресивне зниження ПМ, різке східчасте підвищення вмісту МСМ.

Отже, у дослідженні було встановлено основні патологічні реакції й процеси, що є підґрунтям формування СЕІ при ТХ головного мозку: поетапний (стадійний) розвиток реактивно-метаболічних, запально-токсичних, інтоксикаційних процесів і недостатності функціонування життєво важливих органів. Ключовими заходами щодо корекції цих патологічних процесів у першу стадію розвитку СЕІ можна вважати запобігання реакції гіперметаболізму (своєчасне надання нейрохірургічної допомоги), а надалі — інтенсивну детоксикацію, запобігання гострих запальних і аутоалергічних реакцій і, у тому числі інтенсифікації ПОЛ (застосування антиоксидантів).

ЗАПАЛЬНИЙ, ІМУНОДЕФІЦИТНИЙ ТА АУТОІМУННИЙ СИНДРОМИ

С. В. Зябліцев, О. О. Стародубська, С. В. Піщуліна

4.1. Розвиток запальних реакцій

- *Виявлена стадійність маркерів деструктивних процесів:*
 - з першої доби спостерігалось підвищення як лізосомальних ферментів, так і $МСМ_{260}$ внаслідок руйнування клітин при ЧМТ; саме лізосомальні ферменти є одними з першочергових чинників подальшої альтерації й залучення інших механізмів;
 - зниження активності ферментів на 14-у добу вказувало на зменшення грубих клітинних ушкоджень та деструкції як плазмолем, так і мембранних органел; в той же час прогресивне накопичення в крові $МСМ_{260}$ протягом двох тижнів після травми було результатом посиленого утворення метаболітів протеолізу.
- *Показана активація запальної реакції вже у гострому періоді (до двох діб після травми), а подальше зростання ІЛ-1 β відображало генералізацію запальної реакції. Вміст у крові ІЛ-6 та ІЛ-8 також прогресивно збільшувався, але, у порівнянні з ІЛ-1 β , відстрочено — з максимумом на 7–21 добу; залучення цитокінів «другого каскаду» могло запускати розвиток реакції аутоімунного пошкодження нервової системи.*

Вище було показано формування СЕІ у термін до 5 діб після травми. У даному розділі дослідження було продовжено до 21 доби для виявлення більш тривалих по часу розвитку імунних та аутоімунних реакцій. На початку були простежені особливості запальної реакції на віддалених термінах (7, 14 та 21 доба). Показано, що вміст $МСМ_{260}$ продовжував збільшуватися: до 257,7 % ($p < 0,05$) на 3-ю добу, до 275,5 % ($p < 0,05$) — на 7-му добу й досяг максимуму — 312,5 % ($p < 0,05$) на 14 добу (табл. 4.1).

Тільки на 21 добу після травми (рис. 4.1) спостерігалось зниження рівня $МСМ_{260}$, але в порівнянні з контрольною групою їх рівень залишався підвищеним ($p < 0,05$).

Визначення КД, як одного з ключових лізосомальних ферментів було проведено з метою дослідження ступеню деградації клітин та ак-

Таблиця 4.1

Динаміка вмісту молекул середньої маси (МСМ₂₆₀) та лізосомальних ферментів у крові, М±m

Показник	Контроль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
МСМ ₂₆₀ , ум. од.	0,168± 0,008	0,300± 0,016 *	0,433± 0,014 *	0,463± 0,022 *	0,525± 0,028	0,333± 0,016
КД, Е/л	2,13± 0,23	8,12± 0,16 *	7,22± 0,49 *	4,28± 0,27 *	5,16± 0,31 *	4,62± 0,37 *
КФ, нкат/л	105,2± 8,8	424,9± 39,0 *	561,9± 34,7 *	608,9± 50,0 *	522,4± 47,4 *	409,8± 40,4 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

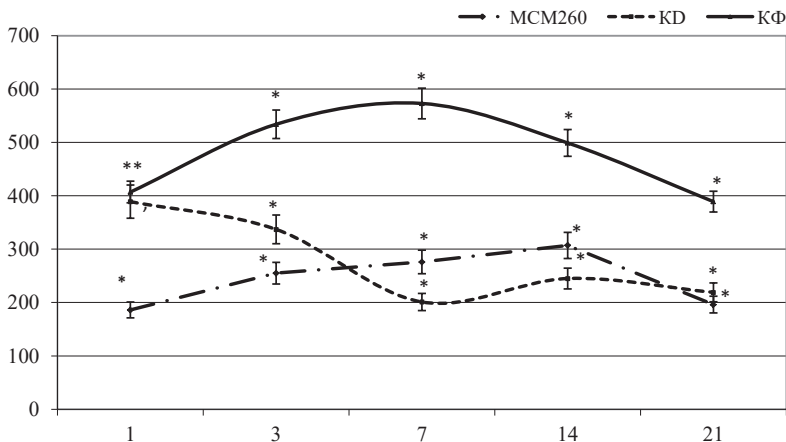


Рис. 4.1. Динаміка рівнів КД, КФ і МСМ₂₆₀ після ЧМТ
(виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

тивації вторинної альтерації. На 1-у добу після травми рівень КД збільшився майже в чотири рази, що свідчило про інтенсивне ушкодження клітин мозку та вихід ферменту під час руйнування внутрішньоклітинних органел. На 3-у добу було відмічено зниження показника, але в порівнянні з контрольною групою рівень КД залишався високим. На 7-му добу спостерігалось подальше зниження КД, що можна було розціню-

вати як свідчення суттєвого зниження клітинної деструкції мозку в посттравматичному періоді.

Рівень кислій фосфатази (КФ) через добу після травми збільшувався подібно до КД в чотири рази ($p < 0,05$; див. рис. 4.1). Але в наступні строки відбувалося подальше збільшення ферменту. Тож максимальне збільшення показника було визначено через тиждень після травматичного ушкодження. Висока активність КФ протягом всього періоду спостереження свідчила про глибокі порушення і низьку ефективність відновлювальних механізмів саногенезу, навіть і на 21-у добу рівень КФ перевищував контрольні показники майже в чотири рази.

МСМ₂₆₀, КД та КФ — речовини, що відображають деструктивні процеси на клітинному та молекулярному рівнях, тому привертає увагу той факт, що динаміка їх збільшення суттєво різнилася протягом періоду спостереження.

Безумовно, ЧМТ з ушкодженням нервової тканини та деструкцією клітин викликають протягом 1-ї доби збільшення всіх досліджуваних показників, але максимальний рівень для КД відмічено на 1-у добу, для КФ — на 7-у добу, а для МСМ — на 14-у добу. Тож, спостерігається так звана стадійність маркерів деструктивних процесів, що на молекулярному рівні відображають не тільки особливості ушкодження, але й імовірно, грають певну роль в міжклітинній кооперації.

З першої доби спостерігалось підвищення як лізосомальних ферментів, так і МСМ₂₆₀ внаслідок руйнування клітин при ЧМТ, але саме лізосомальні ферменти є одними з першочергових чинників подальшої альтерації й залучення інших механізмів, про що й свідчило збільшення КФ та МСМ₂₆₀ в наступні строки спостереження.

Зниження КФ на 14-у добу вказувало на зменшення грубих клітинних ушкоджень та деструкції як плазмолем, так і мембранних органел. В той же час прогресивне накопичення в крові МСМ₂₆₀ протягом двох тижнів після травми було результатом посиленого утворення метаболітів протеолізу.

Маркерами деструкції міжклітинного матриксу є тканинні протеїнази — матриксні металопротеїнази (Рогова Л.Н. и соавт., 2011). Аналіз динаміки вмісту у крові ММР-9 показав (табл. 4.2), що після ЧМТ відбувалося збільшення рівня протеїнази вже з першої доби, але якщо спочатку це підвищення було помірним, то на третю добу вміст ММР-9 сягав більш, ніж п'ятиразового збільшення.

Підвищення ферменту після травми обумовлено, імовірно, реакцією на ушкодження, але розвиток вторинної альтерації й нейрозапалення, що розвивався в подальші строки спостереження обумовлював збільшення ензиму вже у п'ять разів (рис. 4.2). Протягом першої доби

Динаміка вмісту в крові ММР-9 і ТІМР-1; $M \pm m$

Показник	Кон- троль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
ММР-9, нг/мл	1,76± 0,13	2,45± 0,17 *	9,50± 0,63 *	12,70± 1,52 *	10,15± 1,25 *	4,67± 0,34 *
ТІМР-1, нг/мл	12,78± 0,51	13,37± 1,26	31,48± 2,46 *	42,07± 2,84 *	32,61± 1,29 *	28,46± 1,64 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

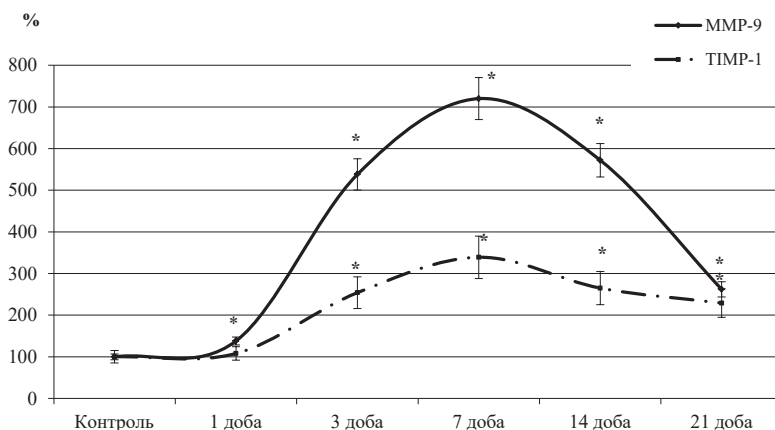


Рис. 4.2. Динаміка рівнів ММР-9 та ТІМР-1 після ЧМТ (виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %);

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

рівень ТІМР-1 майже не змінювався, на 3-ю добу спостерігалася підвищення до 254 % ($p < 0,05$), з максимальним збільшенням на 7-у добу (див. табл. 4.2 та рис. 4.2). На 14-у та на 21-у добу вміст ТІМР-1, в обох випадках залишався вищим контрольних показників більш ніж в два рази.

Дані щодо підвищення ММР-9 та ТІМР-1 у постраждалих з ЧМТ показані в ряді робіт. Так, К. Zheng зі співавт. (2013) показали позитивний кореляційний зв'язок між ММР-9 та ТІМР-1 через 120 годин після травматичного ушкодження мозку, при цьому акцент відмічений на першочерговій ініціації експресії ММР-9, тоді як підвищенню ТІМР-1 надавалася вторинна нейропротективна роль (Zhang H., et alt., 2010).

Відомими показниками генералізації запального процесу є ЦІК та білки гострої фази запалення, особливо — СРБ (Salazar J. et al., 2014). Динаміка їх рівнів у крові наведена у таблиці 4.3 та для наочності відображена на рисунках 4.3 та 4.4.

Таблиця 4.3

**Динаміка вмісту ЦІК і білку гострої фази запалення СРБ у крові,
М±m**

Показник	Кон- троль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
ЦІК, ум.од.	37,9± 1,9	95,9± 5,1 *	113,7± 6,6 *	150,9± 9,9 *	152,9± 8,0 *	95,2± 4,1 *
СРБ, мкг/мл	1,13± 0,09	11,68± 0,99 *	17,38± 0,69 *	24,71± 2,42 *	22,98± 2,10 *	17,99± 1,17 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Рівень ЦІК у посттравматичному періоді різко підвищувався у 2,5–3,0 рази ($p < 0,05$) протягом 1–3-ої діб після травми, на 7 добу було відмічено збільшення у 4 рази, стабільно високий рівень залишався й на 14-у добу, з подальшим зниженням на 21-у добу, коли він все ще був вищим за контрольний рівень (у 2,5 рази; $p < 0,05$).

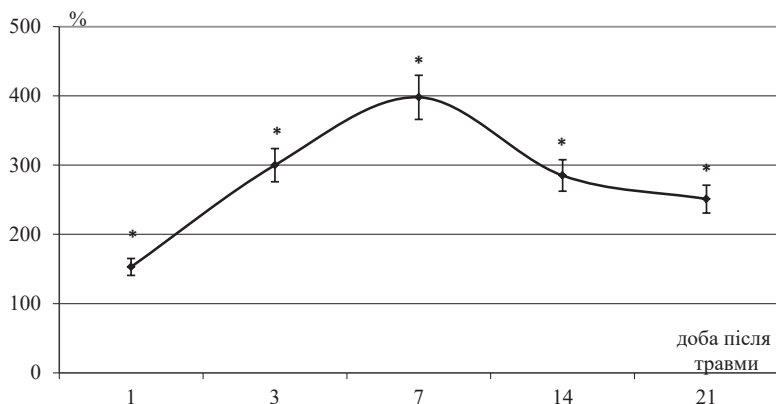


Рис. 4.3. Динаміка вмісту ЦІК
(виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

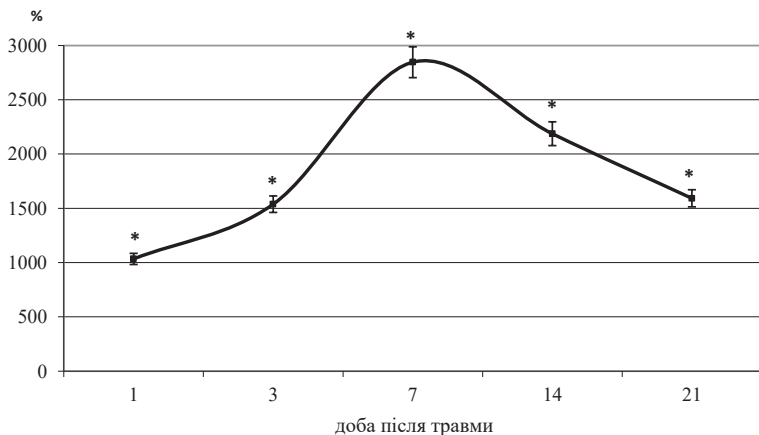


Рис. 4.4. Динаміка вмісту СРБ
(виражено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).
* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Через взаємодію ЦІК з рецепторами клітин останні збільшують продукцію лімфокінів, монокінів, активатори калікреїн-кінінової системи, що обумовлює залучення клітин до запального процесу. Тож різке зростання ЦІК у відповідь на травму мозку можна розглядати як захисно-компенсаторну реакцію, що спрямована на зв'язування надлишку мозкових антигенів, які утворювалися внаслідок ушкодження. Взаємодія ЦІК з ендотеліоцитами та іншими клітинами, виділення різноманітних речовин: гістаміну, гепарину, серотоніну, простагландинів та лейкотрієнів, вазоконстрикторів та антиагрегантів сприяє розвитку судинних реакцій. Активація ендотеліальних клітин в зоні ушкодження призводить до збільшення експресії молекул адгезії, формування тромбоцитарно-лейкоцитарних мікрозгустків та порушення мікроциркуляції внаслідок чого поглиблюються процеси вторинної альтерації. Утворення імунних комплексів сприяє елімінації антигенів, але надмірна кількість ЦІК та їх фіксація до ендотелію та інших тканин призводять до аутоагресивного ушкодження й подовження перебігу та поширення зони запалення. Надмірне накопичення ЦІК сприяє генералізації запальної відповіді.

Порушення елімінації імунних комплексів може бути пов'язане з рядом причин: зниженням активності системи комплементу та пригніченням фагоцитарної активності, в той же час дані сполуки є фактором збільшення реакції перекісного окиснення ліпідів, що призводить до ушкодження клітинних мембран. ЦІК викликають напруження в роботі імунної системи, є фактором розвитку клітинних агрегатів та

порушення мікроциркуляції, прогресування ішемічних та реперфузійних ушкоджень та поширення зони вторинної альтерації (Salazar J. et al., 2014). Залучення ендотелію при запаленні обумовлено цілим рядом факторів, що закономірно розвиваються внаслідок травматичного ушкодження, тож ендотеліоцити виступають одночасно і в ролі мішеней і в ролі регуляторів запального процесу.

Визначення СРБ в клінічних дослідженнях використовується в якості маркера запалення, його рівень в сироватці крові багатократно збільшується внаслідок дії прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF α) та активації синтезу в печінці (рис. 4.4).

Після травми спостерігався різкий зріст СРБ — у 10,3 рази протягом 1-ї доби, а на 3-ю добу — у 15,4 рази, максимальне збільшення відбувалося на 7-му добу — у 28,5 рази. На 21-у добу відбувалося зниження показника, але його рівень перевищував контрольні показники у 15,9 рази.

СРБ відносять до білків гострої фази запалення, оскільки його реакція розвивається значно раніше за появу антитіл. Під дією протейну відбувається опсонізація, активація класичного шляху комплементу, індукція апоптозу та залучення до запальної реакції моноклеарних клітин та ендотеліоцитів шляхом збільшення експресії молекул адгезії. Через активацію комплементу може відбуватися знищення патогенних агентів та елімінація клітинного детриту.

В свою чергу СРБ має здатність збільшувати продукцію прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8 та TNF α , що і самі є індукторами його синтезу, пригнічувати ендотеліальну NO-синтазу та сприяти продукції індукцйбельної NO-синтази, крім того, він збільшує активність колагенази та інших матриксних металопротеїназ: MMP-1, MMP-2 та MMP-9 (Salazar J. et al., 2014). Тож СРБ можна розглядати і як маркер, і як медіатор запальної відповіді. Визначено, що не тільки гепатоцити, але й інші клітини, наприклад різні види лейкоцитів, гладеньком'язові клітини, ендотеліоцити здатні до продукції СРБ. Окрім прозапальних, білок має й протизапальні властивості: пригнічує синтез інтерферону-гамма, зменшує хемотаксис нейтрофілів, активує продукцію протизапального цитокіну IL-10. Тож суттєве збільшення СРБ на протязі всього періоду спостереження експерименту свідчило щодо формування складних взаємовідносин при запальній відповіді на ЧМТ.

При ЧМТ у головному мозку IL-1 β синтезується, як і інші прозапальні цитокіни, гліальними та ендотеліальними клітинами в зоні ураження й у перифокальній зоні. Вміст IL-1 β у крові (табл. 4.4) стрімко наростає, особливо — на 7 добу (у 22,1 рази у порівнянні з контролем), але ж значного проросту він сягав вже і на 1 добу. Це вказувало на активацію запальної реакції вже у гострому періоді, а подальше зростання

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у крові, $M \pm m$

Показник	Кон- троль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
IL-1 β	2,12 $\pm$ 0,20	17,55 $\pm$ 1,45 *	41,10 $\pm$ 2,42 *	46,80 $\pm$ 4,92 *	38,43 $\pm$ 1,65 *	26,97 $\pm$ 2,60 *
TNF-a	25,1 $\pm$ 1,6	71,2 $\pm$ 4,5 *	87,5 $\pm$ 6,9 *	91,3 $\pm$ 7,7 *	68,5 $\pm$ 4,9 *	55,3 $\pm$ 3,5 *
IL-6, пкг/мл	3,54 $\pm$ 0,20	12,80 $\pm$ 1,10 *	35,74 $\pm$ 1,98 *	34,90 $\pm$ 2,72 *	29,76 $\pm$ 1,71 *	23,08 $\pm$ 1,13 *
IL-8, пкг/мл	10,1 $\pm$ 1,1	34,1 $\pm$ 3,1 *	41,1 $\pm$ 3,7 *	37,2 $\pm$ 3,1 *	25,0 $\pm$ 3,2 *	16,6 $\pm$ 1,3 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

IL-1 β відображало генералізацію запальної реакції. Вміст у крові IL-6 та IL-8 також прогресивно збільшувався, але, у порівнянні з IL-1 β , відстрочено — з максимумом на 7-21 добу. Основними функціями IL-6 є активація гуморальної імунної відповіді та запуск синтезу антитіл плазмочитами, IL-8 є фактором рекрутування Т-лімфоцитів та макрофагів (Мамытова Э.Л., 2013).

Отже, залучення цитокінів «другого каскаду» могло запускати розвиток реакцій пошкодження (тобто — аутоімунної реакції) нервової тканини у ранньому періоді ЧМТ, що особливо стосувалося IL-6, оскільки й деякі інші дані вказували на переважну активацію В-лімфоцитів та процесу антитілоутворення на тлі Т-клітинної імунодепресії (Мамытова Э.Л., 2013).

Рівень інших прозапальних цитокінів, визначення яких проводили у ті ж самі терміни, також збільшувалися починаючи з 1-ї доби після травми (рис. 4.5). Найбільший рівень приросту на протязі всього періоду спостереження був відмічений для IL-1 β (у 22,1 рази на сьому добу після травми; $p < 0,001$). Для IL-6 та IL-8 максимальний приріст був відмічений на 3-ю добу після травми, дані цитокіни мають властивості активних хемоатрактантів.

Роль цитокінів в механізмах розвитку запалення протягом останніх десятиріч досліджувалася досить ретельно (Садова В.А. и соавт., 2015; Rodney T. et al., 2018; McKee C.A. & Lukens J.R., 2016), крім того наразі розроблена й використовується в ряді випадків антицитокінова терапія. В нашому дослідженні ми визначали вміст цитокінів для визначення кореляції їхньої динаміки з ММР-9. На підставі отриманих даних

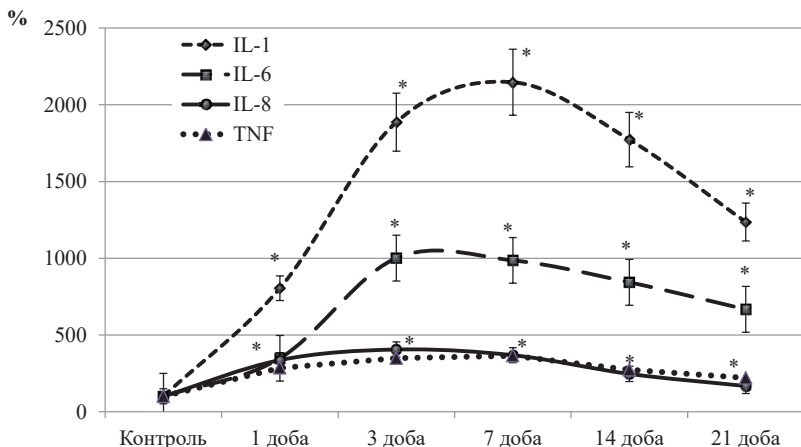


Рис. 4.5. Динаміка вмісту (у % до контрольних значень) цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8 та TNF α .

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

можна стверджувати, що саме IL-1 β , імовірно, був основним регулятором синтезу ендопептидази, оскільки характеристика його коливань на протязі всього періоду спостереження з 1-ї до 21 доби після травми була тотожною до змін MMP-9.

Ендопептидази вивільнюються із клітин в неактивному стані у вигляді про-пептидаз, їхня транскрипція та синтез знаходяться під впливом різних факторів, до яких відносяться цитокіни, фактори росту, нейропептиди, мелатонін (Рогова Л.Н. и соавт., 2011). Процес активації ферменту відбувається в декілька етапів: збільшення IL-1 β та активація лейкоцитів $\rightarrow$ вивільнення еластази та активація MMP-3 $\rightarrow$ деструкція комплексу TIMP-MMP та вивільнення MMP-9. В роботах Zhang H. зі співав. (2010) було показано збільшення рівня MMP-9 протягом 1–3 доби при травмі спинного мозку. Взаємодія компонентів міжклітинного матриксу та металопротеїназ відіграють важливу роль в формуванні та підтримці синаптичних зв'язків. Ендопептидази приймають участь не тільки в реорганізації матриксу, але й в процесах міграції нейронів, мієлінізації, синаптогенезу. Отримані в експерименті дані підтверджують ключову роль IL-1 β в ініціації збільшення MMP-9 при експериментальній ЧМТ. Збільшення MMP-9 та TIMP-1 є складовими компонентами нейрозапалення, що обумовлюють як реорганізацію міжклітинного матриксу, мобілізацію різних типів лейкоцитів, так і репаративні процеси ушкодженої тканини (рис. 4.6).

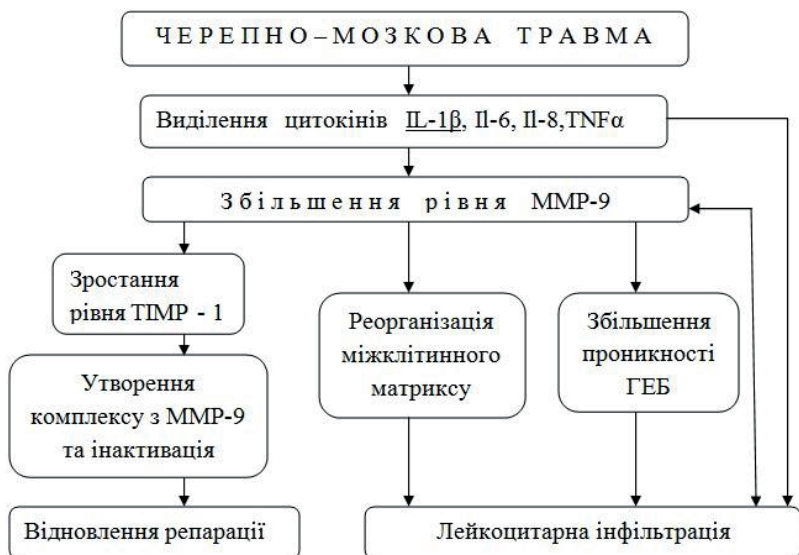


Рис. 4.6. Схема зв'язків матриксної металопротеїнази ММЗ-9 та її інгібітора ТІМР-1 в патогенезі ЧМТ; ГЕБ — гемато-енцефалічний бар'єр

Отримані дані вказували на активацію запальної реакції вже у гострому періоді (до двох діб після травми), а подальше зростання IL-1β відображало генералізацію запалення. Вміст у крові IL-6 та IL-8 також прогресивно збільшувався, але, у порівнянні з IL-1β, — з максимумом на 7–21 добу. Функціями IL-6 та IL-8 є активація імунного запалення у осередку пошкодження. Залучення цитокінів «другого каскаду» запускала розвиток аутоімунного пошкодження нервової тканини у пізньому періоді ЧМТ.

4.2. Характеристика клітинних імунних реакцій

- *У відповідь на ЧМТ виникала типова захисна реакція у вигляді нейтрофільного лейкоцитозу.*
- *До особливостей ЧМТ можна віднести виражений імунodefіцит клітинної ланки, що розвинувся вже з 1-ої доби після ЧМТ.*

Імунологічна реактивність включається в патогенез будь-якого ушкодження і визначає динаміку і течію патологічного процесу (Lenz A. et alt., 2007; Lord J.M. et alt., 2014). У разі ЧМТ розвиваються складні взаємовідносини в ланцюзі імунологічних реакцій, які, з одного боку, виступають в ролі захисних механізмів у зв'язку з ушкодженням, а з іншого — проявляються імунологічною агресією на компоненти прихованих до травми антигенних структур мозку (Исаева Р.Х. и соавт., 2014). Нейросенсибілізація, що розвивається, і аутоімунна агресія вносять істотний вклад впродовж посттравматичного періоду у розвиток ускладнень. У теж час сучасні публікації, що відбивають дослідження імунітету у потерпілих з ЧМТ досить суперечливі. Наприклад, К. В. Шевченко із співавт. (2009) вказують на короткочасне підвищення активності хелперної ланки і пригніблення клітинної ланки імунітету після ЧМТ, тоді як Э.Л. Мамытова (2013), навпаки, свідчить про зниження Т-лімфоцитів хелперів і підвищенні цитотоксичних CD8+ лімфоцитів. Інфільтрація тканини мозку лейкоцитами спостерігається вже через 30 хвилин після травми, роботами В. D. Semple et alt. (2010) показана можливість зниження нейтрофільної інфільтрації тканини мозку після ЧМТ при порушенні рецепції СХС-хемокинов.

Спірними залишаються і питання відносно зміни активності гуморальної ланки імунітету у відповідь на травматичне ушкодження. Підвищення IgA і зменшення змісту IgG в сироватці крові розглядалося як результат надмірної напруги центральної ланки регуляції внаслідок ЧМТ (Зяблицев С.В. и соавт., 2013). Э.Л. Мамытова (2013) відмічала підвищення кількості В-лімфоцитів, а I. Mrakovcic-Sutic et alt. (2010), навпаки, не спостерігали зміни числа цих клітин на тлі травми, зв'язуючи ускладнення посттравматичного періоду зі зменшенням числа моноцитів, натуральних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, що відмічено і в роботах інших авторів.

Метою цього розділу дослідження було з'ясування ступеню та напрямленості зсувів імунологічної реактивності при прийнятій моделі ЧМТ.

На 1-у добу після ЧМТ спостерігалася закономірна реакція ушкодження, що проявлялася збільшенням лейкоцитів за рахунок нейтрофільного ряду — нейтрофільний лейкоцитоз (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка показників лейко- та лімфоцитозу, популяцій Т-лімфоцитів; М±m

Показник	Кон-троль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
Лейкоцити, г/л	8,77± 0,33	13,71± 0,78 *	12,70± 0,35 *	12,47± 0,16 *	9,68± 0,19	9,57± 0,60
Лімфоцити, г/л	6,07± 0,35	6,78± 0,16	6,88± 0,34	5,90± 0,28	4,50± 0,37 *	4,78± 0,20 *
CD3, г/л	2,07± 0,12	1,06± 0,09 *	0,42± 0,03 *	0,44± 0,02 *	0,22± 0,02 *	0,34± 0,02 *
CD4, г/л	1,28± 0,09	0,10± 0,13 *	0,23± 0,02 *	0,28± 0,02 *	0,17± 0,01 *	0,28± 0,01 *
CD8, г/л	0,90± 0,05	0,99± 0,09	0,75± 0,04 *	0,50± 0,02 *	0,79± 0,07 *	0,82± 0,03 *
Th/Ts (IPI), ум. од.	1,42± 0,06	1,01± 0,10 *	0,30± 0,01 *	0,55± 0,02 *	0,22± 0,01 *	0,34± 0,01 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Рівень лімфоцитів при цьому був підвищений незначно, але серед субтипів лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD 8+, CD16+, CD22+) вже з 1-ої доби мали місце різноспрямовані зрушення (див. табл. 4.5, табл. 4.6 та рис. 4.7).

Таблиця 4.6

Динаміка показників В-клітин та NK, М±m

Показник	Кон-троль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
CD22, г/л	1,18± 0,06	1,22± 0,05	1,34± 0,09	1,50± 0,07*	1,67± 0,14 *	1,76± 0,08*
CD16 (NK), г/л	0,88± 0,05	1,03± 0,05	0,64± 0,04 *	0,43± 0,03 *	0,11± 0,01 *	0,15± 0,01 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

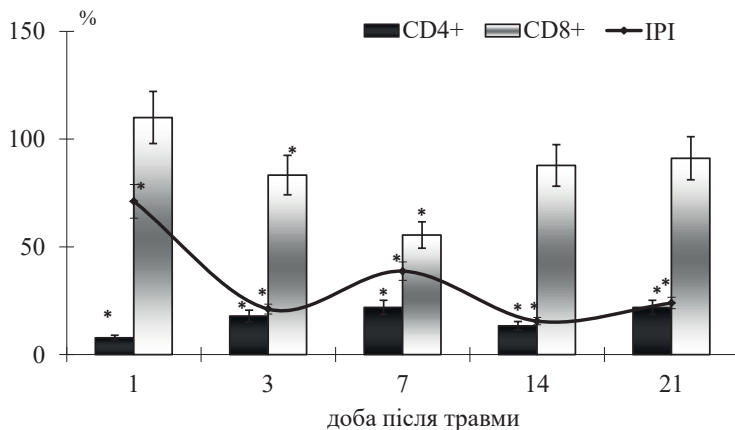


Рис. 4.7. Динаміка CD4+, CD8+ і IPI при ЧМТ
 (всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, прийнятого за 100 %).
 * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з відповідною контрольною групою

Так, загальний вміст Т-лімфоцитів, знижувався на 48,8 % ($p < 0,05$), Т-лімфоцитів хелперів — на 92,2 % ($p < 0,05$), тоді як цитотоксичні Т-лімфоцити мали тенденцію до підвищення до 110 %, а натуральні кілери, що беруть участь разом з нейтрофілами в неспецифічному захисті від ушкодження, — до 117 % ($p < 0,05$).

Імунорегуляторний індекс (IPI) свідчив про неадекватність клітинної ланки імунітету вже з 1-ої доби посттравматичного періоду і проявлявся зниженням показника (рис. 4.7). Рівень В-лімфоцитів істотно не змінювався.

Через 3-и доби після травми зберігався нейтрофільний лейкоцитоз з перевищенням контрольних значень лейкоцитів на 44,8 % ($p < 0,05$). Рівень лімфоцитів був дещо підвищений (до 113,3 %) за рахунок В-лімфоцитів. З боку Т-лімфоцитів тривало виражене зниження показників: CD3+, CD4+ і CD8+. Звертало увагу різке падіння IPI до 21,1 % ($p < 0,01$), а також зниження кількості натуральних кілерів до 72,7 % ($p < 0,05$).

На 7-у добу після травми загальна кількість лейкоцитів істотно не змінювалася; збереження лейкоцитозу свідчило про продовження запальних процесів в пошкоджених тканинах головного мозку. Загальна кількість лімфоцитів дещо знизилася, але залишалася в межах контрольних значень. Спостерігалася виражена різноспрямована динаміка імун-

них реакцій клітинного і гуморального типу, що проявлялося підвищенням CD22+ на фоні різко понижених CD3+, CD4+ і CD8+ ($p < 0,05$).

На 14-у добу було відмічено зниження загальної кількості лейкоцитів практично до контрольних значень, що можна було розцінювати як зниження активності запальних процесів. Але відносно лімфоцитів спостерігалось подальше поглиблення імунодефіцитного стану: їх загальна кількість знизилася до 74,1 % ($p < 0,05$). Імунодефіцит, що розвивався, був обумовлений депресією клітинної ланки з боку Т-лімфоцитів, зміст яких продовжував знижуватися: рівень CD3+ склав 10,6 % від контрольних значень ($p < 0,01$), CD4+ 13,3 % ($p < 0,01$). На цьому фоні IPI падав до 15,5 % ($p < 0,01$) за рахунок різкого зниження Т-хелперів. Спостерігалось збільшення рівня CD22+ і подальше зниження кількості натуральних кілерів (рис. 4.8).

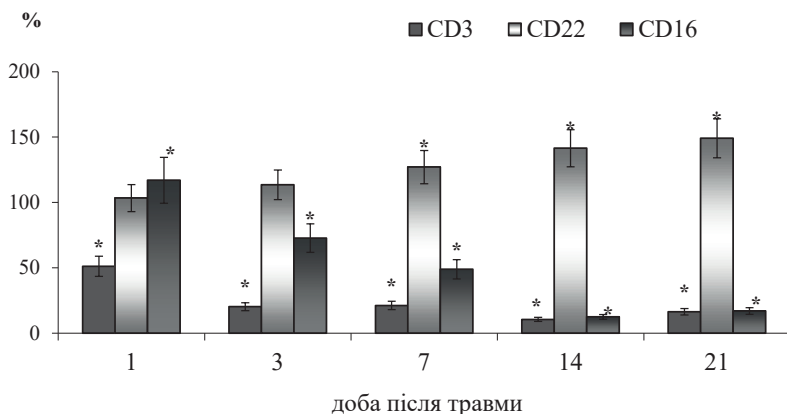


Рис. 4.8. Динаміка CD3+, CD22+ та CD16+ при ЧМТ
(всі показники виражені у % від рівня контрольної групи, прийнятого за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

На 21-у добу після травми загальна кількість лейкоцитів практично не змінювалася в порівнянні з 14-ою добою і контрольною групою. Але при цьому рівень лімфоцитів все ж не досягав контрольних значень, залишаючись пониженим майже на 20 % ($p < 0,05$). Дефіцит клітинної відповіді компенсувався підвищенням з боку гуморальної ланки: кількість В-лімфоцитів перевищила контрольні значення майже на 50 % ($p < 0,01$). Зміст Т-лімфоцитів залишався зниженим до 16,4 % ($p < 0,01$), що було обумовлено низьким рівнем хелперів (21,9%; $p < 0,01$), тоді як кількість

цитотоксичних Т-лімфоцитів практично нормалізувалася, досягнувши 91,1 % від контрольних значень. ІРІ підвищився на 8,4 % в порівнянні з попередніми термінами спостереження. Рівень натуральних кілерів залишався нижче контрольних значень на 83 % ($p < 0,01$).

Таким чином, отримані в ході дослідження дані свідчили про те, що у відповідь на ЧМТ виникала типова захисна реакція на травматичне ушкодження, що проявлялося нейтрофільним лейкоцитозом. Залучення маргінального пулу нейтрофілів вже через 3 години після травми могло відбутися під впливом катехоламінів, а викид глюкокортикоїдів у відповідь на ЧМТ сприяв їх виходу з вогнища кровотворення кісткового мозку (Gyoneva S. & Ransohoff R.M., 2015). До особливостей ЧМТ можна віднести виражений імунodefіцит клітинної ланки специфічного імунітету, що розвинувся вже з 1-ої доби після ЧМТ.

4.3. Демаскування нейрональних антигенів

- Зростання рівня в крові білка S100B відбувалося стрибкоподібно із двома піками: перший — через 1, а другий — через 7 діб після травми; вочевидь, у пізньому періоді відбувалося посилення деструкції нервової тканини за рахунок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту і нейродегенерації.
- Характер зростання рівня NSE, на відміну від білка S100B, був не стрибкоподібним, а поступальним, однак відрізнявся значно більшою вираженістю; через 7 діб після травми рівень NSE перевищив контрольний у 14 разів.
- Динаміка рівню у крові специфічного маркера астроцитарної деструкції GFAP відрізнялася двома піками — через 1 добу і, повторно, — на 7–14 добу.

На першому етапі дослідження була вивчена динаміка рівня у крові (табл. 4.7) нейрональних білків (S100B, NSE та GFAP), які з'являються у крові при ЧМТ внаслідок процесів нейродеструкції та порушення цілісності гемато-енцефалічного бар'єру.

S100 є специфічними для нервової тканини кислими кальцій-зв'язувальними внутріклітинними білками, які становлять до 90 % розчинної фракції білків нервових клітин і зосереджені переважно в астроглії. Основними їх функціями є медіаторна й модуляторна в глія-нейрональних і глія-гліальних відношеннях, а основним медіатором є білок S100B,

**Динаміка вмісту у крові нейроспецифічних білків
S100B, NSE та GFAP ($M \pm m$)**

Показник	Кон- троль	Доба				
		1	3	7	14	21
S100B, пкг/мл	20,9± 1,6	144,2± 14,3 *	155,9± 9,9 *	202,8± 8,3 *	223,2± 24,3 *	206,3± 14,4 *
NSE, нг/мл	2,04± 0,13	9,57± 0,56 *	24,22± 2,01 *	28,23± 3,04 *	32,57± 4,06 *	24,32± 1,62 *
GFAP, пкг/мл	25,4± 1,6	83,0± 5,2 *	30,2± 1,0	47,2± 5,1 *	43,1± 3,6 *	30,2± 2,3

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

який секритується гліальними клітинами (Donato R. & Heizmann C.W., 2010).

Через 1 і 3 доби після травми рівень білка S100B перевищував контрольні значення в 6,9—7,4 рази ($p < 0,05$). Вторинний приріст його рівня в крові відбувся через 7 діб після травми — в 9,7 рази; надалі його рівень стабілізувався на цих значеннях, перевищуючи контрольний через 14 і 21 добу після травми у 10–11 разів. При цьому зростання на 7 добу у співставленні з показником 3 доби було статистично значущим (у 1,3 рази; $p < 0,05$). Отже, зростання рівня в крові білка S100B відбувалося не поступово, а стрибкоподібно із двома піками: перший — вже через 1, а другий — через 7 діб після травми. Вочевидь, у пізньому періоді відбувалося посилення деструкції нервової тканини за рахунок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту і нейродегенерації.

NSE становить $\gamma\gamma$ -субодиницю ферменту ензолази з циклу гліколізу, вона локалізується в цитоплазмі клітин нейроектодермального походження (нейрони головного мозку й периферичної нервової системи). Відповідно, появу в крові, спині або спинномозковій рідині підвищеного вмісту NSE, як і S100B, за умов ЧМТ розцінюють як маркер ушкодження нервової тканини, який відбиває активність нейродеструктивного процесу, а крім того, — ступінь порушення гемато-енцефалічного бар'єра, приріст NSE у крові та спино-мозкової рідині характеризує ступінь гіпоксичного й постішемічного ушкодження мозку (Зяблицев С.В. и соавт., 2015). У посттравматичному періоді рівень NSE (див. табл. 4.7 та рис. 4.9) істотно підвищувався й в усі терміни спостереження був статистично значуще вище від контрольних величин. При цьому характер

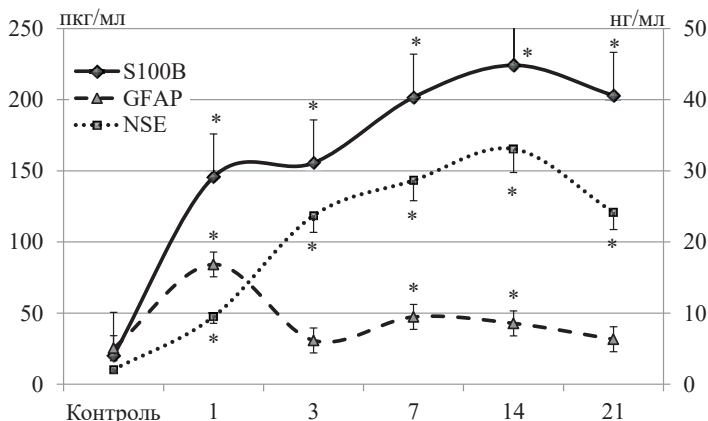


Рис. 4.9. Динаміка вмісту білка S100B і GFAP (по правій осі; ПКГ/мл) та NSE (по лівій осі; НГ/мл) у посттравматичному періоді.

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

зростання рівня NSE, на відміну від білка S100B, був не стрибкоподібним, а поступальним, однак відрізнявся значно більшою вираженістю. Так, через 7 діб після травми рівень NSE перевищив контрольний у 14 разів. Цей факт, як і у випадку з білком S100B, указував на погіршення стану мозкової тканини на 7 добу після травми. Через 14 і 21 добу після травми рівень NSE перевищував контрольний у 10–16 разів. Це вказувало на прогресування деструкції нервової тканини й порушення функції гемато-енцефалічного бар'єра у пізній термін після травми.

Строго специфічним маркером деструкції нервової тканини вважають GFAP, який є основним білком цитоскелету астроцитів. Його рівень досить специфічно підвищується в гостру фазу посттравматичної реакції та відповідає важкості травматичного ушкодження (Okonkwo D.O. et al., 2013). У наших дослідженнях відмічено різке зростання вмісту GFAP у крові (див. табл. 4.7 та рис. 4.9) вже на 1 добу у 3,3 рази з подальшим зниженням майже до норми на 3 добу. Але на 7 добу був відмічений повторний приріст рівню GFAP, що зберігалося і на 14 добу. На 21 добу рівень білка повторно повертався до норми. Отже, динаміка рівню у крові GFAP відрізнялася двома піками — через 1 добу і, повторно, — на 7–14 добу посттравматичного періоду.

4.4. Гуморальні аутоімунні реакції

- При ЧМТ паралельно розвитку нейрозапалення запускалося також і аутоімунне запалення.
- Прогресуюче накопичення у крові антифосфоліпідних антитіл показало можливість формування при ЧМТ антифосфоліпідного синдрому; це могло сприяти тромбоутворенню у мікросудинах мікроциркуляторного русла, підвищувало проникненість гемато-енцефалічного бар'єру.
- Вміст антинейрональних антитіл (АТ-ОБМ) підвищувався у крові починаючи з 7-ї доби після травми, а максимального значення сягав на 21-у добу, що прямо підтвердило розвиток аутоімунного пошкодження нервової тканини при ЧМТ.

Як було встановлено у попередньому розділі демаскування внаслідок травми нейрональних білків, у тому числі, S100B, NSE та GFAP на тлі підвищення проникненості гемато-енцефалічного бар'єру призводило до подальшого розвитку вторинного патологічного процесу — активації імунного пошкодження із залученням місцевих (глія) та системних (лімфоцити, макрофагі) реакцій. Було висловлено припущення, що паралельно могла виникати аутоімунна реакція, направлена на подальше пошкодження тканини мозку. Активація системного запалення та інтерлейкінного каскаду з 7-ї доби після травми переключало імунну відповідь з клітинного ланцюга та гуморальний. Задачею цього етапу дослідження було підтвердження або спростування цього ймовірного припущення.

У якості доказових ознак була обрана динаміка рівню у крові аутоімунних антитіл до фосфоліпідів (АТ-КЛ, АФЛ-IgM і АФЛ-IgG) та антитіл до нейрональних антигенів (АТ-ОБМ). Мембранні фосфоліпіди (фосфатиділхолін, фосфатиділетаноламін, фосфатиділсерин, кардіоліпін та інші) — це складні ліпіди, які містять жирні кислоти, фосфорну кислоту та додаткову азотовмісну групу атомів. Фосфоліпіди є універсальним будівельним матеріалом але найбільший їх вміст притаманний нервовій тканині. Антитіла до фосфоліпідів з'являються у крові при антифосфоліпідном синдромі, який призведе до звичайного невиношування вагітності, тромбозі судин, тромбоемболії; при колагенозах. Антитіла до фосфоліпідів активно контактують з поверхнею судинної стінки (ендотелієм капілярів) та визивають звуження артерійол, приводять до зрушення рівноваги між загортальною та протизгортальною системами та утворенню тромбів. У ряді робіт показано збільшення

рівню антитіл до фосфоліпідів у крові при ЧМТ (Исаева Р.Х. и соавт., 2014; Нганкам Л., 2011).

Як показано у таблиці 4.8, рівень антитіл до фосфоліпідів мав чітку тенденцію до збільшення протягом всього періоду спостереження.

Таблиця 4.8

Динаміка вмісту в крові антифосфоліпідних антитіл; $M \pm m$

Показник	Контроль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
АТ-КЛ, ум.од.	1,25± 0,07	3,25± 0,10 *	12,00± 0,66 *	28,34± 2,62 *	37,05± 3,19	42,43± 3,81
АФЛ-IgM, Од/мл	5,17± 0,45	6,29± 0,43	8,31± 0,47 *	17,64± 0,82 *	20,88± 1,40	22,67± 1,78
АФЛ-IgG, Од/мл	1,84± 0,12	1,76± 0,10	2,03± 0,18	6,64± 0,43 *	15,60± 0,88	19,68± 1,72

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Більшою мірою спостерігалася реакція АТ-КЛ, рівень яких збільшився вже на 1-у добу після травми (у 2,6 рази), після чого стрибкоподібно збільшився (у 9,6 рази) на 3-у добу; максимальний рівень був відмічений на 21 добу (у 33,9 рази; $p < 0,05$ у всіх випадках). Напряцювання антитіл вже з першої доби після травми, на наш погляд, було захисною реакцією, яка була спрямована на елімінацію з крові антигенів після прямого травматичного пошкодження тканин. Багаторазове їх накопичення у крові в динаміці посттравматичного періоду могло відображати гіперергічний характер цієї реакції та виступати вже як фактор пошкодження мікросудин гемато-енцефалічного та гемато-лікворного бар'єрів, що було показано вище.

Аналогічну направленість реакції мала динаміка рівнів у крові АФЛ-IgM і АФЛ-IgG (див. табл. 4.8), які мали позитивну, але більш повільну динаміку. Приріст їх рівня у крові починався для АФЛ-IgM з 3-ї доби (у 1,6 рази) та сягав більш ніж чотириохватного приросту на 21-у добу (всі відмінності значущі; $p < 0,05$). Рівень АФЛ-IgG починав значимо збільшуватися на 7-у добу (у 3,6 рази) з максимумом на 21-у добу, коли він більш ніж десятикратно перевищував контрольний рівень.

Отже, після ЧМТ у крові були наявні певні ознаки розвитку аутоімунного процесу, які характеризувалися одразу після травми накопиченням маркерів пошкодження нервової тканини, а згодом — відповідною реакцією активації утворення аутоімунних антифосфоліпідних

антитіл. Порівняльний аналіз (рис. 4.10) показав, що максимальною мірою було відмічено накопичення у крові АТ-КЛ, які можна вважати маркером аутоімунного пошкодження мозкової тканини. У більш пізньому періоді спектр аутоантитіл розширювався — долучалися ще й антифосфоліпідні антитіла (спочатку — з 7-ї доби АФЛ-IgM, а з 14-ї доби ще й АФЛ-IgG).

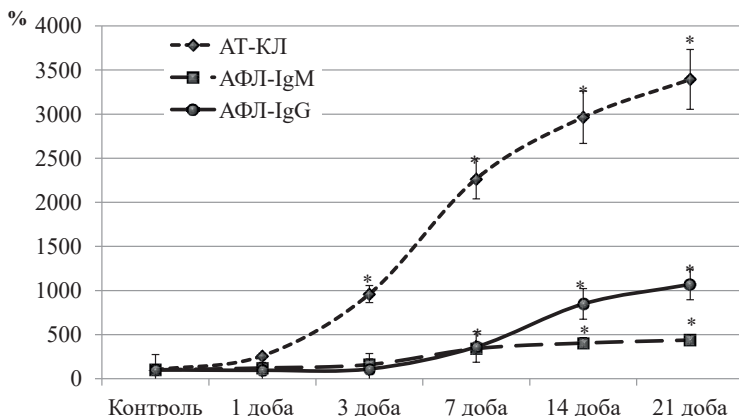


Рис. 4.10. Динаміка вмісту антитіл до фосфоліпідів (АТ-КЛ, АФЛ-IgM і АФЛ-IgG) при ЧМТ (всі показники виражені у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

* — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем

Цей факт безпосередньо свідчив про те, що при ЧМТ паралельно розвитку нейрозапалення запускався також і аутоімунний процес, основним компонентом якого була активація гуморальної ланки імунітету із збільшенням рівню В-лімфоцитів та напрацюванням антинейрональних аутоантитіл.

Таким чином, прогресуюче накопичення у крові антифосфоліпідних антитіл показало можливість формування при ЧМТ антифосфоліпідного синдрому. Це може сприяти тромбоутворенню у мікросудинах мікроциркуляторного русла, підвищувати проникненість та, взагалі, пошкоджувати гемато-енцефалічний бар'єр при ЧМТ.

На наступному етапі була проаналізована динаміка вмісту у крові антинейрональних антитіл, у якості яких були обрані АТ-ОБМ (табл. 4.9). Цей білок є основним компонентом мієліну ЦНС і синтезується олигодендроцитами та шваннівськими клітинами. АТ-ОБМ

є універсальним маркером аутоімунного процесу, що відбувається при демієлінізації нервової системи оскільки рівень антитіл чутливо віддзеркалює вираженість патологічного процесу. Більш того, вміст АТ-ОБМ може використовуватися як маркер тяжкості і прогнозу ЧМТ (Нганкам Л., 2011).

Таблиця 4.9

Динаміка вмісту в крові антинейрональних антитіл; $M \pm m$

Показник	Контроль	Доба після травми				
		1	3	7	14	21
АТ-ОБМ, нг/мл	5,28±0,41	4,81±0,15	6,57±0,28	14,71±1,28 *	18,59±0,99 *	22,58±3,55 *

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контролем.

Вміст АТ-ОБМ статистично значуще починав підвищуватися у крові починаючи з 7-ї доби після травми (у 2,8 рази), після чого планомірно піднімався до максимального значення на 21-у добу (у 4,3 рази; $p < 0,05$ у всі строки спостереження). Ці данні прямо підтвердили, що у посттравматичному періоді розвивалося аутоімунне пошкодження нервової тканини за рахунок гуморальної ланки імунітету.

4.5. Місцеві аутоімунні реакції

- У судинах мозку мала місце більша присутність В-лімоцитів у порівнянні з Т-лімфоцитами, тоді як тканинної лімфоцитарної інфільтрації виявлено не було.
- Дифузна активація макрофагальної реакції з інфільтрацією тканини мозку, судин та судинного сплетіння могла запускати гуморальні механізми вторинного аутоімунного пошкодження головного мозку при ЧМТ.

На даному етапі дослідження були проаналізовані дані імuno-гістохімічних досліджень по виявленню маркерів імунних клітин у тканинах головного мозку. Для порівняння були обрані зони, що мають безпосереднє відношення до регуляції нейроендокриноімунної системи (нейросекреторні крупноклітинні ядра гіпоталамусу) та судинне сплетіння

(гемато-лікворний бар'єр). Були досліджені такі маркери: CD3+ (маркер Т-лімфоцитів), CD20+ (маркер В-лімфоцитів), CD68+ (маркер макрофагів). Таким чином, була зроблена спроба простежити основні ланки імунологічної реактивності — клітинний, гуморальний імунітет та клітинну неспецифічну резистентність.

Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD3+ показало (рис. 4.11), що у зоні бокового шлуночку мозку специфічне забарвлення у тканині мозку відсутнє. При цьому епендімоцити збільшені, наявні ознаки гідропічної дистрофії — вакуолізація та набряк цитоплазми та ядер. CD3 — це поверхневий маркер, специфічний для усіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів. По функціях відноситься до сімейства білків, що формують комплекс мембранної передачі сигналу, пов'язаний з Т-клітинним рецептором. Відсутність у тканині мозку маркера вказує на відсутність Т-лімфоцитів у тканині головного мозку, оскільки Т-хелпери мають фенотип CD3+/CD4+, а цитотоксичні лімфоцити, відповідно, CD3+/CD8+. Отже реакції з боку цієї клітинної ланки не відзначалося.

На відміну від цього, у судинному сплетіння відзначені поодинокі крупні імунопозитивні клітини з вираженим забарвленням, які містяться у просвіті капілярів (рис. 4.12).

У прилеглій тканині головного мозку, як і на попередньому фото, забарвлення не визначено. Ворсини судинного сплетіння потовщені за

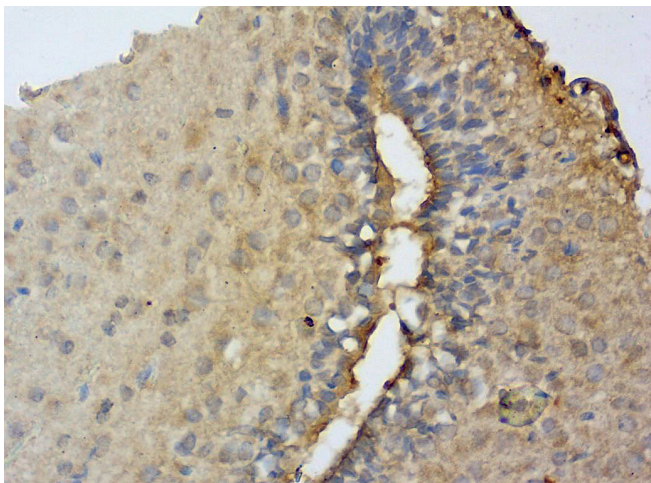


Рис. 4.11. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD3+ при ЧМТ; шлуночок мозку; вакуолізація та набряк епендімоцитів; відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку; $\times 400$

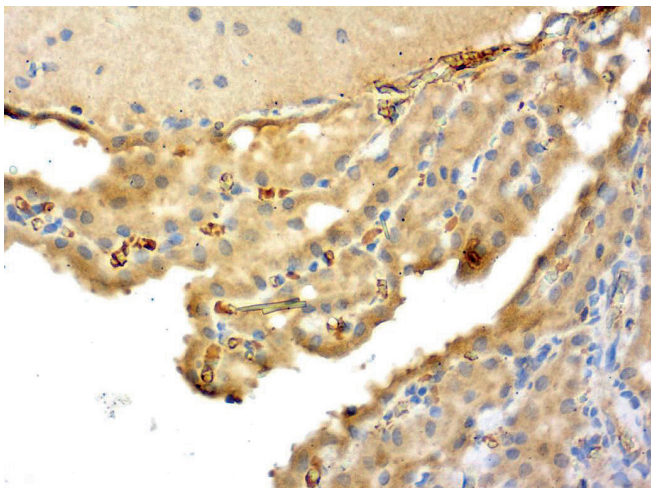


Рис. 4.12. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD3+ при ЧМТ; судинне сплетіння; поодинокі крупні клітини з позитивним забарвленням у просвіті капілярів; $\times 400$

рахунок набряку, епендимоцити та ендотелій капілярів з ознаками гідропічної дистрофії.

Визначення маркеру CD20+ також показало відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку (рис. 4.13). У просвіті судини відмічено скупчення таких клітин, що вказує на циркуляцію в мозкових судинах Т-лімфоцитів. Відмічений виражений періваскулярний набряк.

CD20+, або В-лімфоцитарний антиген CD20 — білок (корцептор), який розташований на поверхні В-лімфоцитів; є основним маркером В-лімфоцитів. Він бере участь в забезпеченні В-лімфоцитарної імунної відповіді, зокрема проти Т-незалежних антигенів; регулює активацію і проліферацію В-лімфоцитів. CD20+ експресується ще на ранніх етапах диференціювання В-лімфоцитів, а саме — в преВ-лімфоцитах ще до появи важких ланцюгів імуноглобулінів в цитоплазмі та зникає лише при фінальному диференціюванні В-лімфоцита у плазмоцит. Олігомери CD20 утворюють Ca²⁺-канали у мембрані лімфоцита та таким чином приймають участь в їх активації. Відсутність маркера у тканинах мозку вказує на відсутність відповідної інфільтрації мозкової тканини при ЧМТ. Також і у судинному сплетінні спостерігалася відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку та рідкі поодинокі імунопозитивні клітини у просвіті судин (рис. 4.14).

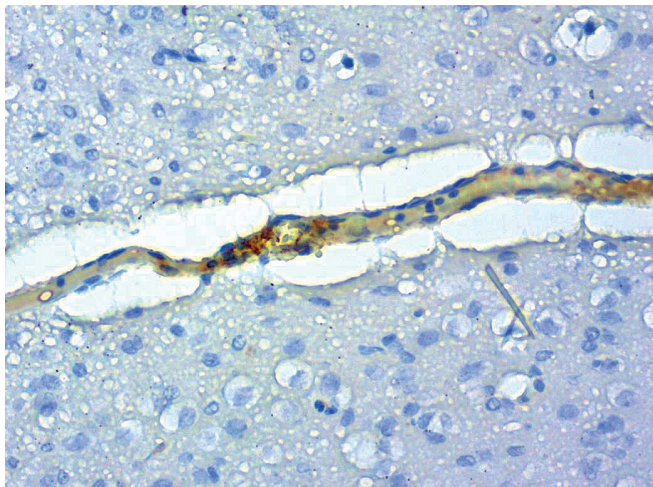


Рис. 4.13. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD20+ при ЧМТ;
внутрішньомозкова судина; періваскулярний набряк;
відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку
та його наявність у просвіті судини; ×400

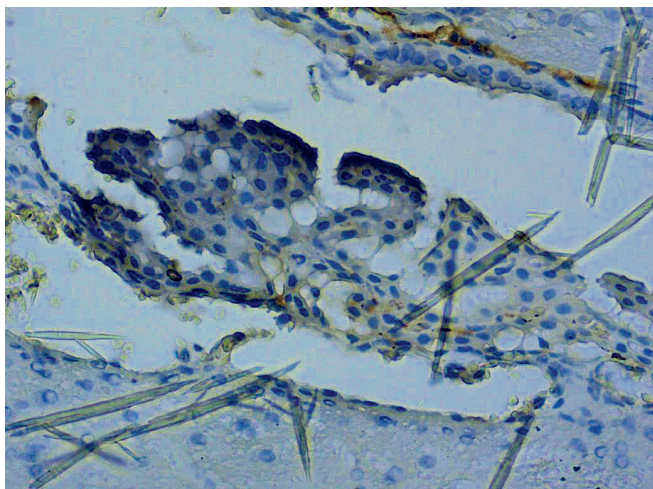


Рис. 4.14. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD20+ при ЧМТ;
судинне сплетіння; відсутність специфічного забарвлення
у тканині мозку; рідкі поодинокі позитивні клітини у просвіті судин;
у судині мозку — скупчення позитивних клітин; ×400

На противагу цьому, у судинах мозку, як і на попередньому фото, спостерігалось скупчення імунопозитивних клітин. Цей факт, на наш погляд, відображав більшу присутність В-лімфоцитів у порівнянні з Т-лімфоцитами у судинах мозку, тоді як представництво Т-лімфоцитів переважало у судинному сплетінні.

CD68 (макросіалін) — це глікопротеїн з сімейства LAMP, який постійно експресований на поверхні моноцитів і макрофагів, він широко використовується як маркер макрофагів. CD68 відіграє важливу роль у фагоцитарній активності тканинних макрофагів, де, з одного боку, — запускає активацію лізосом, а з іншого, — здатний зв'язуватися з лектинами і селектинами, що дозволяє макрофагу фіксуватися у відповідній ділянці тканини. Імуно-гістохімічне визначення маркеру CD68+ у тканинах головного мозку показало велику кількість дифузно розташованих імунопозитивних крупних клітин, які виявлялися як у речовині мозку (неропілі) у звивинах мозочку, так і у судинному сплетінні (рис. 4.15).

Виражена дифузна макрофагальна інфільтрація свідчила про наявність активації цього ланцюга клітинних імунних реакцій при ЧМТ. Мабуть розповсюдження нейрозапалення складало умови для рекрутування у мозкову тканину макрофагів, тоді як системні прояви, у свою

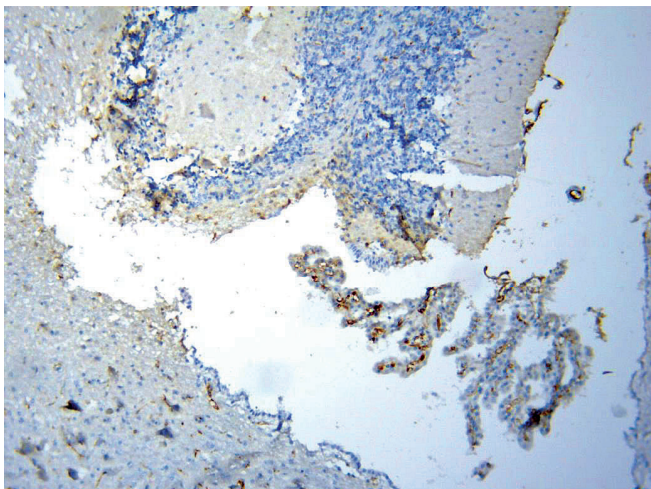


Рис. 4.15. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ; у тканині мозку, звивинах мозочку, судинному сплетінні дифузно розташовані імунопозитивні крупні клітини (4); $\times 100$

чергу, — складали умови для повторної (на 7-у добу) активації руйнування мозкових тканин. Саме з активацією макрофагальної реакції можна зв'язати вторинний приросту рівню у крові маркерів пошкодження нервової тканини (білок S-100B). Можливо, що макрофагі, як антигенпрезентуючі клітини, запускали у пізньому періоді після травми аутоімунну реакцію по відношенню до мозкових антигенів. Тому, саме виявлена активація макрофагів могла обумовлювати перехід захисних імунних реакцій у патологічні — аутоімунні.

Виражену макрофагальну інфільтрацію виявлено у судинному сплетінні, причому як у просвіті судин, так і субендотеліально (рис. 4.16).

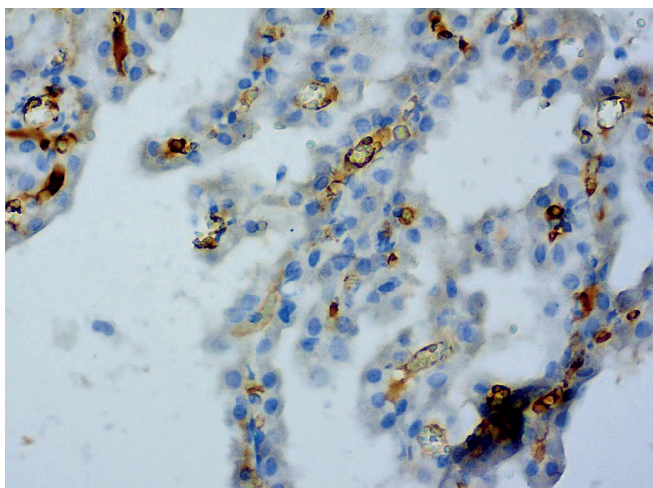


Рис. 4.16. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ;
судинне сплетіння; у просвіті судин багаточисельні
імунопозитивні клітини; $\times 100$

Отже імуно-гістохімічне дослідження тканин головного мозку при ЧМТ показало, що мала місце більша присутність В-лімфоцитів у порівнянні з Т-лімфоцитами, що більшою мірою було виражено у судинах головного мозку. Тканинної лімфоцитарної інфільтрації виявлено не було. Відмічена виражена дифузна активація макрофагальної реакції з інфільтрацією тканини мозку, судин та судинного сплетіння, що могло бути пусковим фактором вторинного аутоімунного пошкодження головного мозку при ЧМТ.

4.6. Механізми аутоімунного пошкодження головного мозку (узагальнення отриманих результатів)

- ЧМТ призводить до розвитку аутоімунного процесу по гуморальному типу з накопиченням у крові аутоімунних антифосфоліпідних антитіл (більшою мірою — антитіл до кардіоліпіну: більш ніж у 30 разів на 21-у добу).
- Накопичення у крові антитіл до основного білку мієліну (АТ-ОБМ) починалося з 7-ї доби та доводило наявність гуморальної аутоімунної реакції (аутоімунний синдром).
- Імуно-гістохімічне дослідження показало, що у судинах мозку мала місце більша присутність В-лімоцитів у порівнянні з Т-лімфоцитами, тоді як тканинної лімфоцитарної інфільтрації виявлено не було.
- Дифузна активація макрофагальної реакції з інфільтрацією тканини мозку, судин та судинного сплетіння могла запускати гуморальні механізми вторинного аутоімунного пошкодження головного мозку.

Демаскування нейрональних антигенів (S100B, NSE та GFAP) внаслідок порушення гемато-енцефалічного бар'єру запусало подальшу (вторинну) активацію гліальної, лімфоцитарної та макрофагальної реакцій у тканинах мозку (рис. 4.17). Паралельна вторинна активація системної запальної реакції, активація інтерлейкінного каскаду виконувало функцію сенсibilізуючого фону, який посилює вторинне пошкодження мозкової тканини та переключає імунну відповідь з клітинного ланцюга на гуморальний. Критичним терміном у розвитку цих реакцій була 7-а доба після травми.

В плані обговорення отриманих результатів можна повернутися до білка S100B, який при високій концентрації проявляє нейротоксичну активність: у мікромолярних концентраціях позаклітинний S100B діє нейротоксично, індуюючи не тільки апоптоз, але й некроз.

Це зумовлено здатністю S100B активувати прозапальні цитокіни, оксидативний стрес, індукцибельну NO-синтазу (Donato R. & Heizmann C.W., 2010). Саме S100B може підсилювати експресію IL-1 β і IL-6 у нервовій тканині, а через активацію утворення NO — також і IL-8, і TNF α . У свою чергу, саме ці інтерлейкіни індуюють експресію S100B, утворюючи замкнене коло нейротоксичних ефектів білка S100B. Паралельне і прогресуюче зростання вмісту нейрональних білків і прозапальних цитокінів саме й становить підґрунтя замкнутого патогенетич-

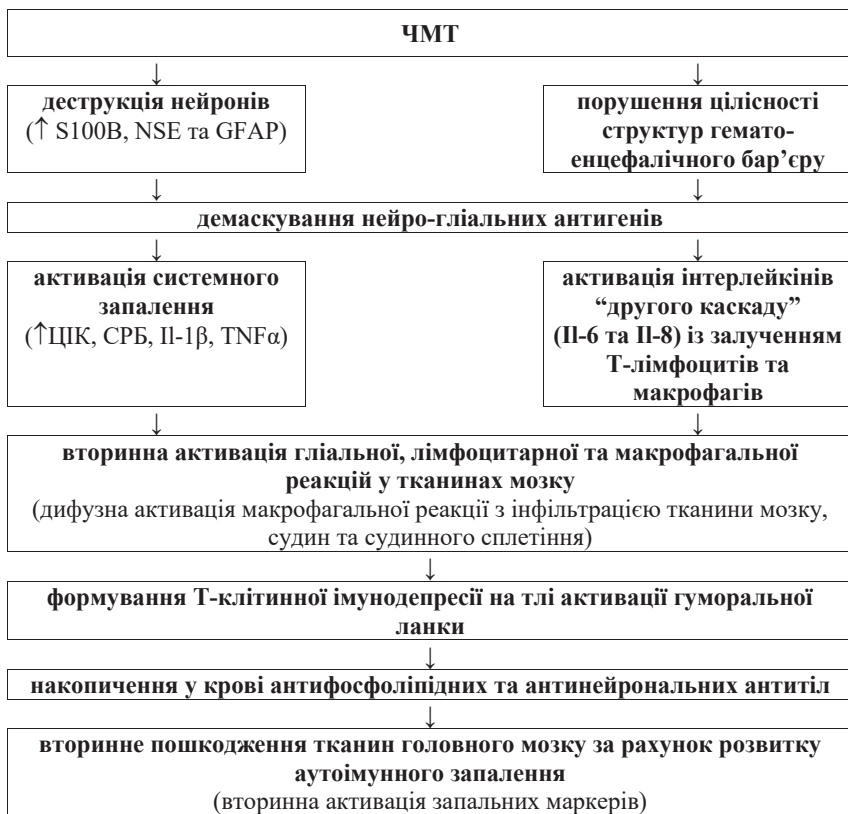


Рис. 4.17. Схема розвитку аутоімунного пошкодження при ЧМТ

ного кола, що формувалося, починаючи з 7 доби після травми. Виявлений розвиток вторинних запальних реакцій у цей термін був ще одним механізмом нейродегенерації при ЧМТ.

Після ЧМТ у крові були наявні певні ознаки розвитку аутоімунного процесу, і, в першу чергу, — утворення аутоімунних антифосфоліпідних антитіл. Більшою мірою спостерігалася реакція АТ-КЛ, рівень яких збільшувався вже з 1-ї доби з максимальним приростом (більш ніж у 30 разів) на 21-у добу. Багаторазове їх накопичення у крові в динаміці посттравматичного періоду могло відображати гіперегічний характер цієї реакції та виступати вже як фактор пошкодження мікросудин гемато-енцефалічного та гемато-лікворного бар'єрів. Антифосфоліпідні

антитіла мали позитивну, але більш повільну динаміку, що, однак, теж вказувало на формування аутоімунної реакції при ЧМТ по відношенню до мозкової тканини. Накопичення у крові антинерональних антитіл (АТ-ОБМ) прямо доводило наявність гуморальної аутоімунної реакції. У судинах мозку мала місце більша присутність В-лімоцитів у порівнянні з Т-лімфоцитами, тоді як тканинної лімфоцитарної інфільтрації виявлено не було. Дифузна активація макрофагальної реакції з інфільтрацією тканини мозку, судин та судинного сплетіння могла запускати гуморальні механізми вторинного аутоімунного пошкодження головного мозку при ЧМТ.

З викладеного можуть витікати деякі міркування практичного характеру. Враховуючи експериментальне доведення розвитку імунодефіцитного та аутоімунного синдромів при ЧМТ є доцільним враховувати їх ймовірний розвиток в клінічній практиці. Інформативними показниками розвитку імунодефіцитного синдрому є зниження у крові вмісту Т-хелперів (CD4+) та нормальних кілерів (CD16+). Інформативними показниками розвитку аутоімунного синдрому є збільшення у крові вмісту В-лімфоцитів (CD22+), антифосфоліпідних антитіл та антитіл до основного білку мієліну (АТ-ОБМ).

РОЗДІЛ 5

СИНДРОМ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ЙОГО МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ

С. В. Зяблицев, С. Я. Коровка, О. О. Дядик, М. С. Кишеня

5.1. Неврологічні розлади при ЧМТ

- Летальність при експериментальній ЧМТ протягом 21-ї доби склала 44,0 % з максимальним рівнем в перші три доби (30,0 %).
- Дослідження неврологічного дефіциту за шкалою *Stroke Index McGrow* показало наявність тяжкого неврологічного дефіциту у більшості тварин (76–79 %) протягом перших трьох діб; відмічені порушення м'язового тону (87 %), координації рухів (97 %) та орієнтовно-дослідницької поведінки (98 %), що пов'язане із розвитком нейродегенеративних процесів внаслідок травми.
- ЧМТ призводила до збільшення ступеню неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою у 5,9 рази вже на першу добу, що згодом регресувало, але без лікування й на сьому добу лишалося вірогідно високим (у 3,4 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з хибнотравмованими тваринами. Зростання неврологічного дефіциту було переважно обумовлено порушеннями у рефлексорній (37,6 %) сфері.

В наших дослідженнях експериментальним тваринам (щурі-самці лінії Вістар, вагою 180–200 г, віком 6 місяців) відтворювали ЧМТ середньо-важкого степеня тяжкості за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зяблицева (2005). Моделювання ЧМТ відбувалося наступним чином: після ефірного наркозу здійснювали фіксацію тварини, особливу увагу приділяли фіксації голови на гумовій підставці під металевою трубкою, в середині якої відбувалося вільне падіння вантажу вагою 66,7 г з висоти 65 см, площа удару 0,5 см², що дозволяло отримувати удар з енергією 0,425 Дж. Голову тварини розташовували так, щоб місце удару приходилося на 5 мм проксимальніше точки перетину сагітальної та аурікулярної ліній.

Патологоанатомічне дослідження показало, що у тварин мала місце закрыта ЧМТ при наявності шкірної гематоми і перелому кісток склепіння черепа без зсуву з наявністю розтрощення кори тім'яних і скроневих часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневих часток (у зоні про-

тиудару), а також ушкодження речовини головного мозку у вигляді дифузних дрібноточкових крововиливів та «оболонкова» гематома (в зоні удару). Летальність протягом періоду спостереження склала 44,0 %. Це дало змогу вважати цю травму, як травму середньо-важкого ступеню.

Спостереження за тваринами проводили на протязі 21 доби, строки спостереження склали 1, 3, 7, 14 та 21 добу після травми. Максимальний рівень летальності був зафіксований в перші три доби після ЧМТ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Летальність тварин з ЧМТ протягом 21-ї доби спостереження
(n = 89)**

Строк спостереження після ЧМТ, діб.	Тварини, які загинули			Тварини, які вижили	
	n	%	Cum. %	n	%
0	5	5,62	5,62	84	94,38
1	6	6,74	12,36	78	87,64
2	10	11,24	23,60	68	76,40
3	8	8,99	32,58	60	67,42
4	3	3,37	35,96	57	64,04
5	2	2,25	38,20	55	61,80
6	2	2,25	40,45	53	59,55
7	1	1,12	41,57	52	58,43
14	1	1,12	42,70	51	57,30
21	1	1,12	43,82	50	56,18

Примітка: n — кількість тварин; Cum. % — відсоток, що накопичується.

При цьому, максимальний рівень летальності був відмічений в перші три доби (33 %), з подовженням терміну спостереження летальність зменшувалася. Стан тварин оцінювали за такими ознаками: чистота та колір шкірних покривів, поведінка, апетит. Оцінку неврологічного статусу проводили на підставі наступних методів:

1. Оцінка неврологічного дефіциту за шкалою Stroke Index McGrow в модифікації І. В. Ганушкіної (табл. 5.2).

2. Оцінка м'язового тону: в даному тесті визначали спроможність підтягування на горизонтальній перекладині, для чого на висоті 30 см від поверхні столу закріплювали в горизонтальному напрямку проволоку та підвішували шурів. Щури до травми швидко підтягувалися та

Неврологічні порушення функцій за шкалою McGrow

Неврологічний симптом	Stroke Index
Млявість, уповільненість рухів	0,5
Тремор	1,0
Односторонній полуптоз	1,0
Двусторонній полуптоз	1,5
Млявість кінцівок	1,5
Односторонній птоз	1,5
Двусторонній птоз	1,5
Манежні рухи	2,0
Парез 1-4 кінцівок	2,0-5,0
Параліч 1-4 кінцівок	3,0-6,0
Коматозний стан	7,0
Смерть	10,0

утримувалися на проволочі чотирма кінцівками. Відсутність підтягування тваринами експериментальної групи свідчила щодо наявності неврологічного дефіциту та порушення м'язового тону.

3. Оцінка координації рухів: тварину підіймали на 5 секунд та відпускали на плоску поверхню й оцінювали її здатність стояти, підтримувати позу, координацію рухів та наявність порушень типу атаксії, абазії та інших.

4. Оцінка орієнтовно-дослідницької поведінки проводилася за методикою «відкритого поля». За даною методикою щурів розміщували в широкому манежі для дослідження їхнього емоційного статусу та рухової активності, проводили кількісне визначення горизонтальної та вертикальної рухової активності, латентний період, грумінг, норковий рефлекс.

Після ЧМТ у тварин спостерігалася зниження рухової активності та реакцій на подразники. Оцінка неврологічних порушень дозволяє отримати достовірну інформацію щодо функціонування головного мозку та його порушень на тлі травматичного ушкодження. За шкалою McGraw Stroke Index проводили оцінку ступеня неврологічного дефіциту, легкий ступінь визначали при наявності млявості, птозів та полуптозів з загальною сумою до 2,5 балів, помірний — від 2,6 до 2,9, а при розвитку парезів та парезів з сумою балів від 3 до 10 встановлювали тяжкий ступінь.

У всіх тварин після моделювання ЧМТ спостерігалися ті чи інші неврологічні порушення. Дослідження неврологічного дефіциту за шкалою Stroke Index McGrow показало наявність у більшості тварин важкого неврологічного дефіциту, що проявлявся манежними рухами, наявністю парезів та плегій. При помірному неврологічному дефіциті були відмічені птоз, млявість кінцівок, уповільнення рухів. Тварини з легким неврологічним дефіцитом на 1-у добу після травми були відсутні, що було свідченням середньо-важкого ступеню травми. В подальші строки спостереження кількість тварин зменшувалася внаслідок загибелі, а у щурів, що вижили було відмічене зменшення частоти проявів парезів та паралічів, манежних рухів, птозів та тремору кінцівок.

Дослідження неврологічного статусу показало розвиток важкої неврологічної симптоматики у 76 % у травмованих тварин протягом 1-ї доби, зі збільшенням до 79 % протягом 1–3 доби (рис. 5.1). В подальші строки у тварин, що вижили відбувалося відновлення моторної активності, але значущий регрес неврологічного дефіциту спостерігався лише на 21 добу. Визначення м'язового тону у тварин з ЧМТ виявило порушення та зниження спроможності тварин підтягуватися та утримуватися на проволоці чотирма кінцівками.

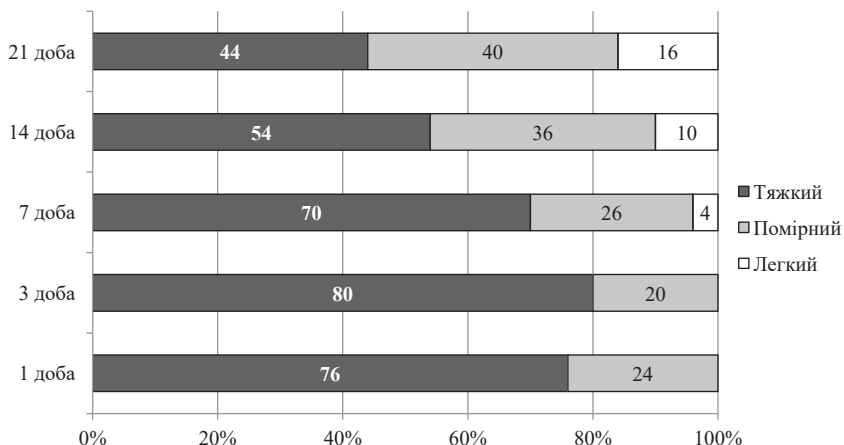


Рис. 5.1. Динаміка (%) неврологічного дефіциту у тварин з ЧМТ

При дослідженні м'язового тону було відмічене його суттєве зниження: на 1-у добу у 86 % тварин, в подальші строки як і для показників неврологічного дефіциту за шкалою Stroke Index McGrow була відмічена повільна позитивна динаміка (рис. 5.2).

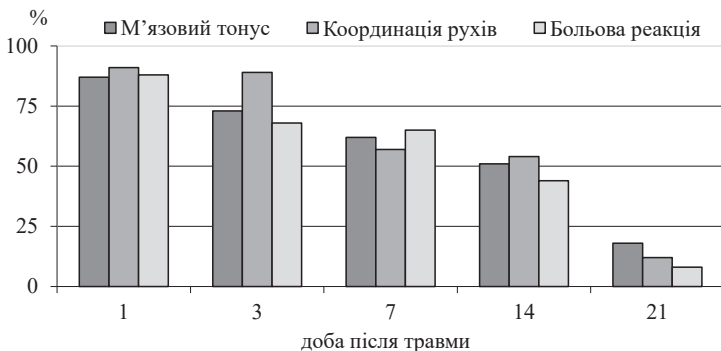


Рис. 5.2. Динаміка кількості тварин з порушеннями м'язового тону, координації рухів та больової реакції внаслідок ЧМТ

Так на 3-у добу зниження м'язового тону спостерігалось у 73 % тварин, на 7-у добу — у 62 %, на 14-у добу — у 50 % та на 21-у добу — у 18 % шурів з ЧМТ. Імовірно, що відновлення активності м'язів відбувалося внаслідок зменшення патологічної імпульсації від нейронів головного мозку, що постраждали внаслідок травми.

Порушення координації рухів було відмічене у більшості тварин вже з 1-ї доби після травми і було зареєстроване у 90 % тварин. На відміну від відновлення м'язового тону, на 3-у добу відсоток тварин з розладами координації майже не змінювався й залишався на рівні 88 %, на 7-у добу була відмічена більш інтенсивна позитивна динаміка — кількість тварин з розладами суттєво зменшилася до 56 % (рис. 5.2). На 14-у добу кількість тварин з розладами координації майже не змінилася, а до 21-ї доби — знизилася в 4,5 рази. Визначення реакції у тварин з ЧМТ на больовий подразник показало суттєве пригнічення показника — у 88 % тварин. На 3-ю добу в порівнянні з дослідженням м'язового тону та координації рухів больова реакція відновлювалася більш інтенсивно і була відмічена у 68 % тварин. Зменшення даного показника у травмованих тварин імовірно пов'язане зі збільшенням порогу чутливості та порушенням інтегративної функції кори в 1-у добу після травми. В подальші строки спостереження внаслідок пластичності нервової системи відбувалося відновлення регуляторних функцій центральної нервової системи. Свідченням даного припущення є зменшення тварин зі зниженою реакцією на больовий подразник: на 7-у добу — до 64 %, на 14-у — до 44 % та на 21-у — до 8 %.

Дослідження орієнтовно-дослідницької поведінки показало суттєве зменшення сумарних показників активних поведінкових реакцій

у травмованих тварин. У всіх тварин протягом 1-ї доби після травми було відмічене різке зменшення кількості стійок, пересічених квадратів, норкових рефлексів (98–100 %). В подальші строки спостереження останній показник мав найбільш уповільнену динаміку в порівнянні з переліченими вище. Так на 3-ю добу кількість тварин з вираженим пригніченням орієнтовно-дослідницької поведінки майже не змінювалося й склало 95 %. Поступове відновлення було відмічене лише з 7-ї доби, при цьому в більшій мірі спостерігалось збільшення кількості пересічених квадратів, ніж стійок та дослідницької активності. На 14-у добу зниження орієнтовно-дослідницької поведінки було відмічене у 61 % тварин, а на 21-у добу вже у 37 %.

Наявність тварин на 21-у добу з порушенням м'язового тону, координації, больової реакції, орієнтовно-дослідницької поведінки, неврологічного дефіциту з високими показниками за шкалою Stroke Index McGrow імовірно обумовлена формуванням виражених нейродегенеративних проявів, що перешкождали відновленню функціонального стану нейронів. Якщо на 1-у добу після ЧМТ причиною розладів функціонування нейронів та розвитку неврологічного дефіциту було безпосередньо механічне ушкодження нервової тканини мозку, то в подальші строки спостереження до ушкоджуючи механізмів залучалися також розлади мікроциркуляції, цитокиновий сплеск, гіпоксія, вільно-радикальне окиснення, порушення гемостазу та інші реакції, що приймали участь у формуванні вторинної альтерації. Ще одним імовірним механізмом зниження орієнтовно-дослідницької поведінки у тварин з ЧМТ могло бути залучення в патологічний процес нейронів гіпокампу, що мають суттєве значення в формуванні пізнавальних реакцій та процесах пам'яті й навчання. ЧМТ середньо-важкого ступеню залучає в патологічний процес не тільки структури мозку, що зазнають дії механічного фактору, але й інші, — внаслідок каскаду патологічних реакцій.

Щури мають досить високу стійкість до гіпоксичних уражень, що пояснює суттєвий відсоток тварин з позитивною динамікою в посттравматичному періоді без застосування медикаментозних препаратів. В той же час, при моделюванні ЧМТ була відмічена і висока летальність, яка загалом за весь період спостереження склала 44,0 %. Тож, тварини з низькою резистентністю, з негативним перебігом травматичного ушкодження та з порушенням відновних механізмів регуляції загинули ще до кінця 21-ї доби.

Також для об'єктивної оцінки тяжкості ЧМТ нами була використана 100-бальна шкала визначення неврологічного дефіциту Todd et al. (1981) у модифікації Л. А. Шалякіної (1987), О. Я. Євтушенка (1989). За шкалою в балах оцінювалися: рівень свідомості тварин; стан рефлексів

торної сфери, у тому числі ширина й реакція зіниць на світло, рогівковий рефлекс, слух, м'язовий тонус тулуба й реакція на світло й на біль; дихання; рух і деякі поведінкові реакції — всього 14 ознак (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

100-бальна шкала для визначення ступеня неврологічного дефіциту
(Todd et al., 1981 у модифікації Л. А. Шалякіна, 1987;
О. Я. Євтушенка, 1989)

№	ПОКАЗНИКИ	Бал	Максим.
1	2	3	4
1	Рівень свідомості		
	а) норма	0	
	б) затемнення або збудження	5	
	в) ступор	10	
	г) кома	20	20
2	Рефлекторна сфера		
2.1	Ширина зіниці – норма	0	
	звужена	1	
	розширена	2	
2.2	Реакція зіниці на світло – є	0	
	ослаблена	2	
	відсутня	5	
2.3	Рогівковий рефлекс – є	0	
	ослаблений	2	
	відсутній	5	
2.4	Слух (реакція на гучний удар, стукіт)		
	норма	0	
	ослаблений	2	
	відсутній	5	
2.5	М'язовий тонус тулуба – норма	0	
	спастичний	2	
	млявий	5	
2.6	М'язовий тонус кінцівок		
	а) передні – норма	0	
	спастичний	1	
	відсутній	2	
	б) задні – норма	0	
	спастичний	1	
	відсутній	2	

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4
2.7	Реакція на біль — є	0	
	ослаблена	1	
	відсутня	2	28
3	Дихання		
	а) нормальне	0	
	б) субнормальне або часте	6	
	в) відсутнє	12	12
4	Рух		
	а) нормальні координовані рухи	0	
	б) здатна до ходьби з мінімальною атаксією	5	
	в) здатна стояти, але не здатна самостійно рухатися (спотикається, падає)	10	
	г) не здатна стояти самостійно	15	
	д) не здатна підтримувати позу	20	
	є) відсутність рухів	25	25
5	Поведінка й різне		
5.1	Реакція на появу експериментатора		
	а) реагує	0	
	б) не реагує	5	
5.2	Здатна пити й приймати їжу		
	а) здатна самостійно	0	
	б) здатна ковтати при уливанні	2	
	в) не здатна	5	
5.3	Догляд за собою		
	а) тварина активна, повністю стежить за собою й дотримується чистоти	0	
	б) похмура, сумовита, погано стежить за собою	2	
	в) пасивна тварина, що не дотримується чистоти	5	15
	РАЗОМ:	100	

Введення тварини в ефірний наркоз супроводжувалося затемненням свідомості, звуженням зіниці, зниженням рефлексів і порогу больової чутливості, відсутністю рухових реакцій, уповільненням дихання. Ця реакція тривала у хибнотравмованих тварин до 10–15 хвилин, після чого протягом 20–30 хвилин тварини повністю отямлювалися,

демонстрували нормальні реакції на світло й звук, активний грумінг. Будь-яких дихальних, рухових і поведінкових розладів відзначено не було (оцінка за 100-бальною шкалою склала $4,1 \pm 1,1$ балів на весь період спостереження).

Травмовані тварини після завдання їм ЧМТ проявляли різні поведінкові, рухові й рефлекторні розлади, а саме: безпосередньо після травми спостерігалися судоми, зниження ректальної температури до $35\text{--}36^\circ\text{C}$, зниження частоти серцевих скорочень і дихальних рухів. Після припинення дії ефіру зустрічалося нетривале вимикання свідомості або легкі ступені оглушення, що характеризувало ЧМТ середньої тяжкості. Патолофізіологічну сутність розладів свідомості при ЧМТ становить різного ступеня блокада висхідних активаційних систем ретикулярної формації. Зіниці, білі звужені, їх реакції на світло й рогівковий рефлекс — нормальні або трохи знижені. Слухові реакції у нормі або ослаблені. М'язовий тонус тулуба й кінцівок у більшості тварин спастичний, реакція на біль ослаблена. Дихання було нормальним. Тварини мали здатність до самостійного, хоча й утрудненого пересування. Поведінкові реакції на появу експериментатора, здатності пити й приймати їжу, догляд за собою були знижені.

На першу добу після травми (табл. 5.4) неврологічний дефіцит (у рухових та рефлекторних сферах) тварин групи порівняння склав $21,3 \pm 1,2$ бали, що було у 5,9 рази вище за хибнотравмованих тварин ($p < 0,05$). Через три доби у групі порівняння спостерігали наступні зміни неврологічного дефіциту: а саме, він склав $21,3 \pm 2,0$ балів, що було у 5,9 рази вище за хибнотравмованих тварин ($p < 0,05$) та не мало вірогідних різниць із попереднім вимірюванням (першою добою).

Таблиця 5.4

**Показники неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою
($M \pm m$)**

Показник	Доба	Три доби	Тиждень
Неврологічний дефіцит у балах, тварини до травми	$3,6 \pm 2,3$		
Неврологічний дефіцит у балах, група порівняння	$21,3 \pm 1,2$	$21,3 \pm 2,1$	$12,1 \pm 1,2$
% до попереднього вимірювання	—	100	57*
% до першої доби	—	100	57*
% до хибнотравмованих тварин	592*	592*	336*

Примітка: * — $p < 0,05$ при співставленні з відповідним значенням.

Через тиждень у групі порівняння спостерігалися такі зміни неврологічного дефіциту: а саме, він склав $12,1 \pm 1,5$ балів, що залишалося у 3,4 рази вище за хибнотравмованих тварин ($p < 0,05$), проте було на 43 % меншим за попереднє вимірювання та на 43 % меншим щодо першої доби ($p < 0,05$). Надалі була зроблена спроба провести аналіз неврологічного дефіциту за сферами. Загалом було досліджено порушення рівню свідомості, рефлексів, зовнішнього дихання, рухів та поведінки (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Показники неврологічного дефіциту за сферами у відсотках (%)
до хибнотравмованих тварин**

Показник	Доба	Три доби	Тиждень
Свідомість	23,5	18,8	13,8
Рефлекси	37,6	42,6	60,8
Дихання	10,1	9,8	0,0
Рухи	14,1	14,1	19,3
Поведінка	14,7	14,7	6,1

На першу добу після травми неврологічна симптоматика (у відсотках до сумарної кількості балів) хибнотравмованих тварин склала за сферами: свідомість — 23,5 %; рефлекси — 37,6 %; дихання — 10,1 %; рухи — 14,1 % та поведінка — 14,7 %. Тобто, найбільші порушення спостерігались у рефлекторній сфері. Через три доби спостерігалися такі зміни неврологічної симптоматики за сферами: свідомість — 18,8 %; рефлекси — 42,6 %; дихання — 9,8 %; рухи — 14,1 % та поведінка — 14,7 %. Через тиждень, відповідно: свідомість — 13,8 %; рефлекси — 60,8 %; дихання — 0,0 %; рухи — 19,3 % та поведінка — 6,1 %.

Таким чином, за 100-бальною шкалою неврологічні порушення при ЧМТ характеризувалися збільшенням ступеню неврологічного дефіциту у 5,9 рази вже на першу добу, що згодом регресувало, але без лікування й на сьому добу лишалося вірогідно високим (у 3,4 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з хибнотравмованими тваринами. Зростання неврологічного дефіциту було переважно обумовлено порушеннями у рефлекторній (37,6 %) сфері.

5.2. Морфологічні зміни головного мозку при ЧМТ

- *Нейроморфологічні дослідження дозволили встановити певні закономірності реакції ушкодження: утворення мікротромбів і оклюзія максимальної кількості капілярів в головного мозку, що призводило до збільшення зони ушкодження; прогрес периваскулярного і перицелюлярного набряку з розвитком нейронодістрофії; специфічний захист тканини головного мозку — імунофагоцитоз з нейронофагією; неспецифічна реакція за участю макроглії і поліморфноядерних лейкоцитів.*

В великій корі було знайдено певні морфологічні зміни — набряк, «розріження» гліальної тканини, дегенеративні зміни у нейронах та судинах мікроциркуляторного русла (рис. 5.3).

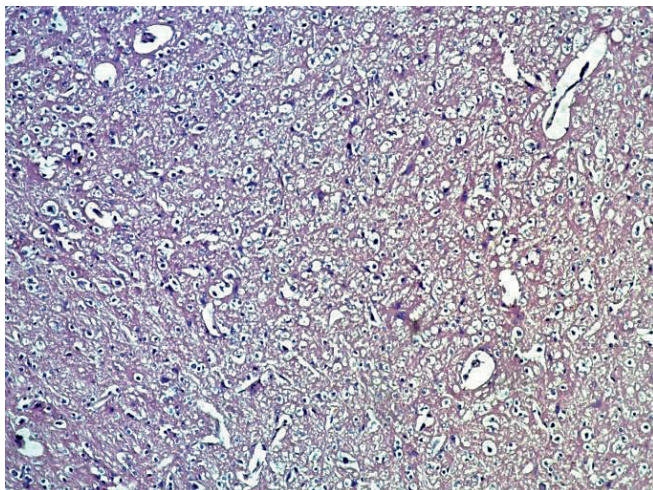


Рис. 5.3. Світлооптичне дослідження кори головного мозку при ЧМТ; кора великого мозку; виражений набряк, загибель частини нейронів, вакуолізація ядер та цитоплазми нейронів, втрата відростків, розпушення нейропіля; забарвлення гематоксиліном та еозином; забарвлення за Нісслем; $\times 100$

Морфологічно у більшості великих та середніх пірамідних клітинах знайдено дистрофічні зміни у вигляді гідропічної дистрофії та «гідропізації» ядер, що призводило до збільшення їх в розмірі, збіль-

шенню розміру перикаріону нейронів, втраті відростків, зміни нейрон-гліальних відношень, в тому числі, й за рахунок некрозу та перичелюлярного набряку. В ушкоджених нейронах (рис. 5.4) ядра виглядають світлими із темними нитками хроматину, який зосереджується частіше на периферії, нейроплазма перикаріону тонкою смужкою оточує набряклі ядра.

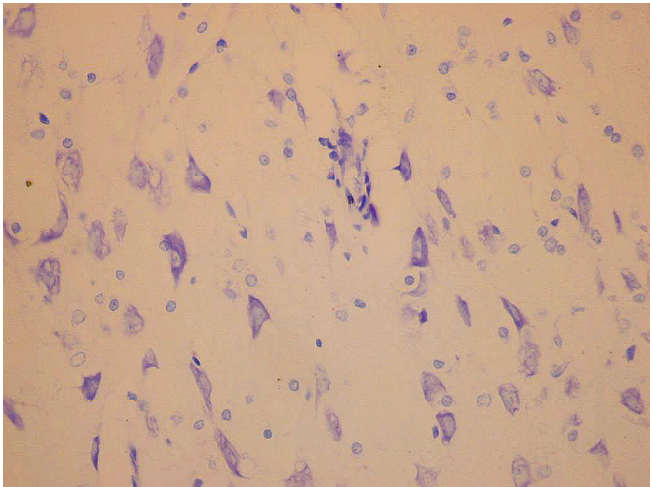


Рис. 5.4. Світлооптичне дослідження кори головного мозку при ЧМТ;
кора великого мозку; набряк та вакуолізація нейронів, загибель частини
нейронів, розпушення нейропіля; забарвлення за Нісслем; $\times 400$

В більшості нейронів спостерігалась втрата відростків, в гліюцитах переважали гідропічні зміни, які проявлялися набряканням цитоплазми, різкою вакуолізацією ядер, нерівномірною проліферацією частини гліоцитів.

В корі великого мозку окрім вищезазначених змін в нейронах спостерігались порушення в кровоносних судинах мікроциркуляторного русла. В одних судинах були морфологічні прояви стазу — розширення просвіту, заповнені форменими елементами, в інших — прояви спазму із різким звуженням просвіту. У всіх судинах спостерігався набряк ендотеліоцитів, виражений периваскулярний набряк.

Патологічні зміни тканини головного мозку доцільно було розділити на клітинні ушкодження (цитопатичні) і судинні (вазопатичні). Перші проявлялися хроматолізом або тигролізом з різною локалізаці-

єю і мірою вираженості. Первинні ознаки ушкоджень нейронів розпочиналися зі змін субстанції Ніссля у вигляді центрального хроматолізу за відсутності змін в ядрах. У свою чергу, ядра зберігали округлу форму з розташованим в них еухроматином, ядерце розташовувалося в центрі. Проте у частини клітин в 1/3—1/4 спостережень відзначалося зменшення діаметру ядра і зміщення ядерця до ядерної мембрани. Цитоплазма нейронів мала слабкобазофільне забарвлення. Виявляли перичелюлярний набряк, але з різною мірою вираженості.

Для оцінки ушкодження нейронів було обрано критерій міри перичелюлярного набряку велетенських пірамідних нейронів — клітин Беца п'ятого гангліонарного шару кори великих півкуль. Відростки цих нейронів не забарвлювалися, мали обривистий вигляд, порушуючи характерну форму піраміди. Також відмітною ознакою став збільшений простір перичелюлярного набряку. У інтактних тварин дані морфометричних значень складали 0,01 мкм, а при ЧМТ ширина зони набряку збільшувалися до 0,1 мкм, що, ймовірно, здавлюючи навколишніми набряклими тканинами аксональні та дендритні відростки, посилювало нейродегенерацію.

Судинне русло (вазопатичні зміни) характеризувалося структурною неоднорідністю: частина артеріол була спазмована, частина розширена. Проте незалежно від міри вазоспазму, в усіх випадках визначалося повнокров'я судин, яке супроводжувалося явищами стаза і складжаних еритроцитів, що може бути свідомством уповільнення інтрацеребрального кровообігу з явищами тканинної гіпоксії.

Стан мікроциркуляторного русла характеризувався зменшенням діаметру кровоносних капілярів головного мозку, ушкодженням ендотелію судин з різким набряканням і звуженням просвіту судини, дрібними діapedезними крововиливами з вираженим повнокров'ям і стазом формених елементів. Ці зміни призводять до порушення припливу артеріальної крові до мозку, посилюючи гіпоксію.

Для венозних судин характерним було підвищення просвіту і порушення венозного відтоку з мозкової тканини. Відзначалися ранні ознаки периваскулярного набряку з формуванням «муфтоподібних» порожнин, гемо- і плазморагії, проміжного набряку, виявлялися одиничні тромби з еритроцитів, тромбоцитів і нечисленних лейкоцитів. Виразено фібриноїдне набрякання волокнистих структур в стінці судин з нерівномірним потовщенням і розпушуванням шарів судин. При цьому в самій структурі мікросудин були присутніми виражені зміни: розшарування стінки і різної міри вираженості плазматичне просочення з клітинними елементами білої крові: нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів. Навколо артеріол і венул візуалізуються значного розміру просвітлен-

ня периваскулярних просторів. Відзначається конденсація гліальних клітин біля судин.

Таким чином, через 7 діб після травми в головному мозку переважали порушення проникності судинної стінки, обумовлені фібриноїдними скупченнями, тромбозами судин, порушенням плазмо-, гемореологічних властивостей з розвитком запальних реакцій з формуванням тромбомоніцитарного і фібриноїдного компонентів, а також набряку, набрякання і гіпоксії мозкової тканини. Цей механізм є захисним для цереброваскулярної тканини але, в той же час, запускаючи каскад альтеративних і ексудативних запальних реакцій викликає прогресування дегенеративно-дистрофічних змін клітинних структур кори головного мозку.

Морфометричні дослідження показали зміни в співвідношенні різних типів нейронів за рахунок зменшення кількості нормохромних нейроцитів і збільшення числа гипер- і гіпохромних нервових клітин. Дистрофічні зміни розвивалися за гідропічним типом. У нейронів з гідропічною нейронодістофією відмічали редукцію органел з деструктивними змінами гранулярної ендоплазматичної мережі, мітохондрій, комплексу Гольджі. Ядра деформовані, збільшені в 2–3 рази в розмірі з конденсацією хроматину в області ядерної мембрани, ядерця дрібні, зміщені до ядерної оболонки. Нейроплазма перикаріону тонкою смужкою оточувала набряклі ядра. У нейронів з гіпохромною нейронодістрофією хроматоліз мав декілька варіантів: осередкового, центрального і периферичного. Ядра і цитоплазма деформовані, гідратовані. Навколо гіпохромних гідропічних нейронів відмічали виражений перичелюлярний набряк.

Можна відмітити, що вираженість змін пошкоджених нейроцитів залежить від реакції гемомікроциркуляторного русла і відновлення кровотоку, зменшення набряку інтерстиціального простору і гемоліквородинаміки, та включення як клітинних, так і гуморальних механізмів неспецифічної резистентності і специфічного захисту. У периваскулярному просторі виявляли лейкоцитарну інфільтрацію, скупчення лімфоцитів макрофагів, навантажених кров'яним пігментом, навколо зон деструкції, некрозу, геморагічних і плазморагічних просочень.

5.3. Імуногістохімічне дослідження нейромаркерів у головному мозку

- Імуногістохімічне дослідження, проведене на 7 добу після травми, показало що в ушкоджених нейронах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування S100, GFAP та NSE, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження
- Поряд з цим, навколо таких нейронів знайдено високого ступеню виразності специфічне забарвлення, яке було притаманне гліоцитам та, меншою мірою, ендотеліоцитам, що можна розглядати як причину різкого збільшення рівня у крові нейроспецифічних білків.

При проведенні імуногістохімічного дослідження знайдено, що в ушкоджених клітинах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування GFAP та NSE, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження (рис. 5.5–5.7). В оточуючих ділянках мозку нами знайдено компенсаторні зміни — збереження морфо-функціонального стану та в окремих клітинах — збільшення фарбування GFAP та NSE.

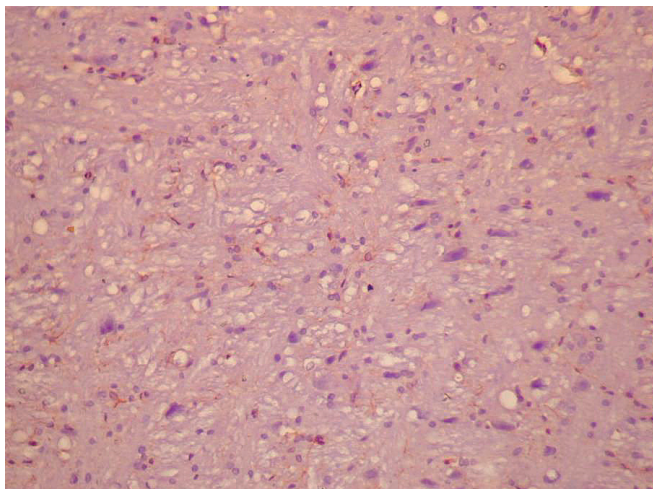


Рис. 5.5. Імуногістохімічне дослідження GFAP при ЧМТ; кора великого мозку; відсутність та/або різке зниженні специфічного забарвлення GFAP в ушкоджених нейронах; $\times 200$

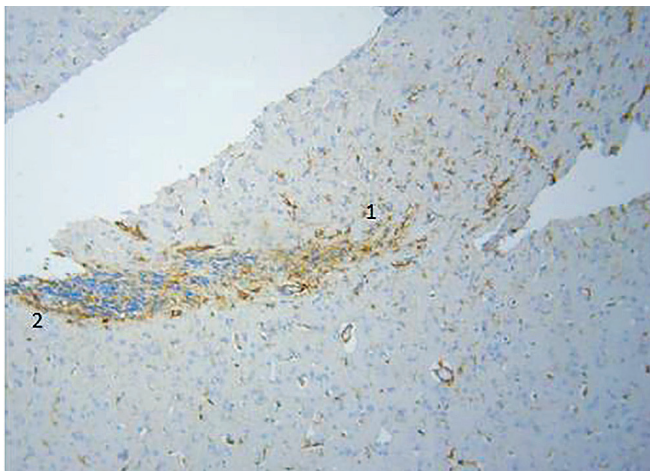


Рис. 5.6. Імуногістохімічне дослідження GFAP при ЧМТ;
перівентрикулярне ядро гіпоталамусу; зниження інтенсивності
специфічного забарвлення у астроцитах; наявність крупних астроцитів,
які оточують нейрони, з накопиченням продукту гістохімічної реакції
(1); утворення намистоподібних скупчень активованих астроцитів —
астрогліоз (2) впродовж ділянок з міжклітинним набряком; $\times 100$

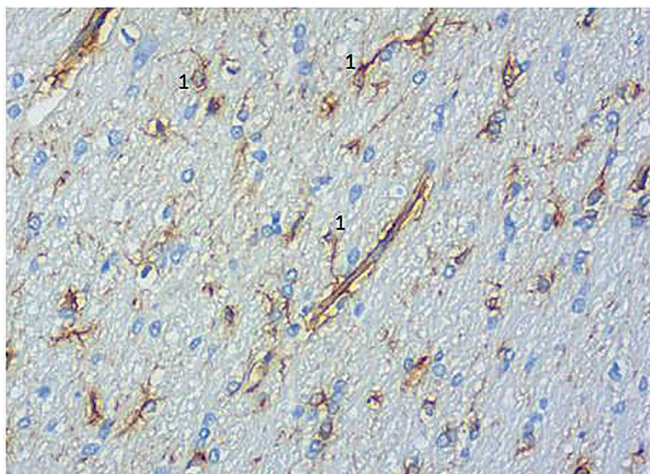


Рис. 5.7. Імуногістохімічне дослідження GFAP при ЧМТ;
вентро-медіальний гіпоталамус; формування сітки GFAP-позитивних
волокон астроцитів у нейропілі; петлеве охоплення активованими
астроцитарними волокнами тіл нейронів з дистрофічними змінами (1); $\times 400$

В зоні «протиудару», тобто на основані мозку імуногістохімічне дослідження GFAP показало різке зниження інтенсивності реакції у астроцитах (рис. 5.6). При цьому крупні астроцити оточують нейрони та накопичують GFAP. Такі клітини утворюють намистоподібні скупчення активованих астроцитів навколо нейронів у стані гідропічної дегенерації — так зване явище астрогліозу.

При великому збільшенні наявне формування сітки GFAP-позитивних волокон астроцитів у нейропілі. Пітлеподібні астроцитарні волокна охоплюють тіла нейронів з дистрофічними змінами (рис. 5.7).

Ці зміни взагалі є характерними для гіпоталамічної ділянки. У супраоптичному ядрі гіпоталамусу (рис. 5.8) на тлі загального зниження інтенсивності фарбування є вогнищеві скупчення активованих астроцитів навколо нейронів з проявами дегенерації. Астроцити утворюють намистоподібні скупчення впродовж набряклих нейронів.

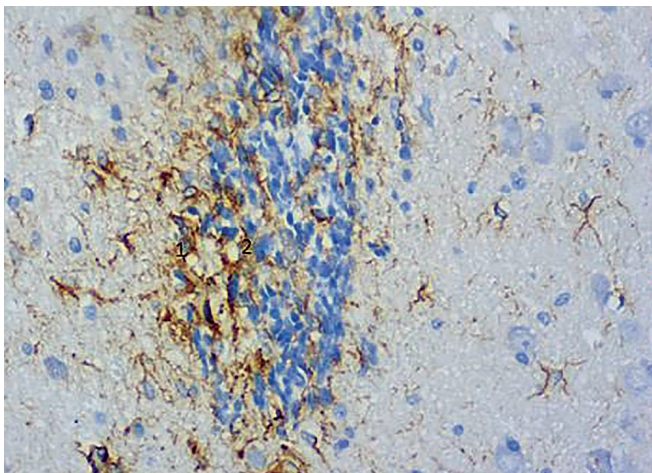


Рис. 5.8. Імуногістохімічне дослідження GFAP при ЧМТ;
супраоптичне ядро гіпоталамусу; на тлі загального зниження інтенсивності фарбування, вогнища активації астроцитів навколо нейронів з проявами дегенерації (1); утворення намистоподібних скупчень активованих астроцитів (2) впродовж набряклих нейронів; $\times 400$

Данні щодо маркерних властивостей NSE підтверджує відсутність специфічного забарвлення у зоні «протиудару» — преоптичній зоні гіпоталамусу (рис. 5.9). Але в оточуючих ділянках мозку нами знайдено компенсаторні зміни — збереження морфо-функціонального стану та в окремих клітинах — збільшення специфічної реакції на NSE (рис. 5.10).

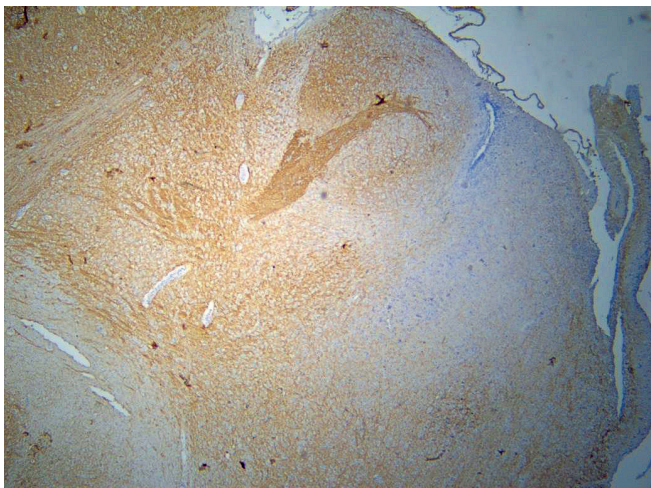


Рис. 5.9. Імуногістохімічне дослідження NSE при ЧМТ;
 преоптична зона гіпоталамусу; різке зниження специфічного
 забарвлення у зоні «протиовудару» — основання мозку (1); $\times 40$

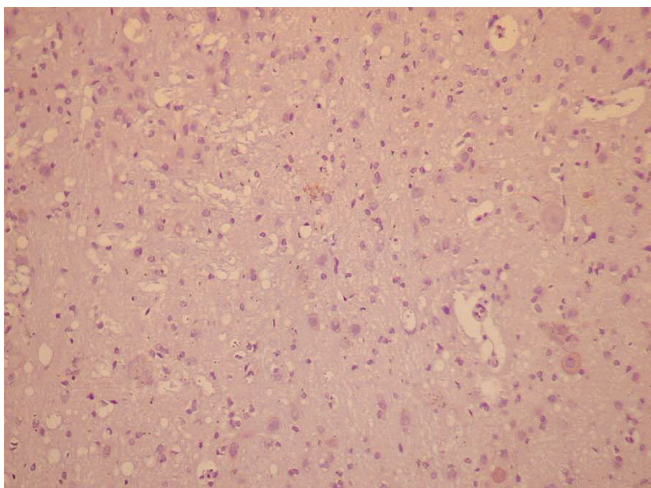


Рис. 5.10. Імуногістохімічне дослідження NSE при ЧМТ;
 кора великого мозку; відсутність та/або зниженні специфічного
 забарвлення NSE в ушкоджених нейронах; $\times 200$

При цьому імуногістохімічне дослідження NSE у преоптичній зоні гіпоталамусу (рис. 5.11) показало наявність специфічного фарбування у відносно збереженій ділянці мозку. У нейронах виявляються одиничні гранули, тоді як глія показує високу активність ферментативної реакції. Це свідчило про активацію гліколітичного метаболізму у мозковій тканині, та відображало загальну реакцію посттравматичного пошкодження з гіпоксією, ацидозом та інтоксикацією.

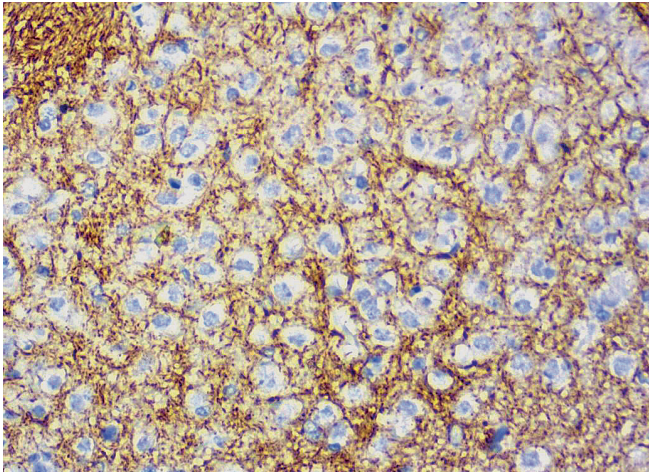


Рис. 5.11. Імуногістохімічне дослідження NSE при ЧМТ;
преоптична зона гіпоталамусу; у відносно збереженій ділянці мозкової речовини є специфічне фарбування, у нейронах одиничні гранули, глія показує високу активність фарбування; $\times 400$

У перівентрикулярній зоні гіпоталамусу (зона «протишоудару») нейрони та нейропіль мали слабе специфічне забарвлення (рис. 5.12).

При проведенні імуногістохімічного дослідження білку S100 (рис. 5.13) знайдено, що в загинулих або ушкоджених нейронах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування білку S100, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження.

Морфологічно виявляється різка вакуолізація цитоплазми та ядер у гліальних клітинах, наявні дегенеративні зміни в ушкоджених нейронах. В ендотеліоцитах виявляється відсутність забарвлення (рис. 5.14). На протипагу цьому, виявляється виразна імуногістохімічна реакція із забарвленням високого ступеню в клітинах навколо ушкоджених ділянок мозку. Навколо таких нейронів знайдено високого ступеню виразності забарвлення S100, яке було притаманне гліоцитам та, меншою мірою,

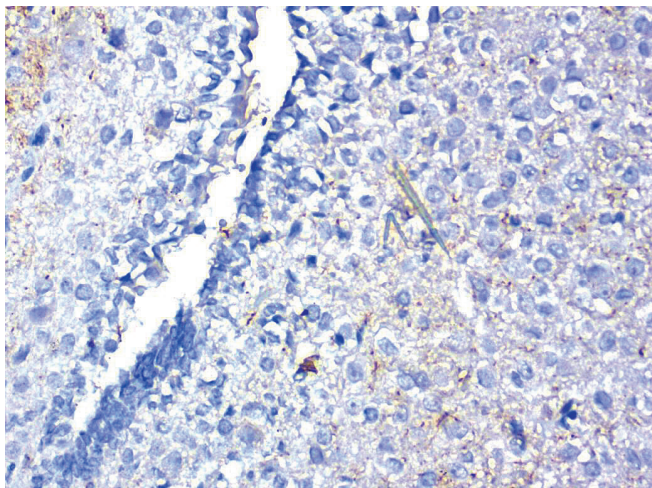


Рис. 5.12. Імуногістохімічне дослідження NSE при ЧМТ;
перівентрикулярна зона гіпоталамусу (зона «протишоудару»);
нейрони та нейропіль фактично не мають специфічного забарвлення
(помітні окремі одиничні гранули); $\times 400$

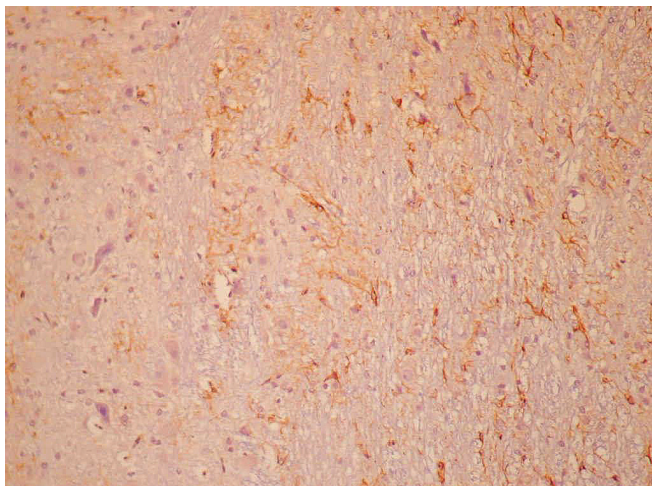


Рис. 5.13. Імуногістохімічне дослідження білку S100 при ЧМТ;
кора великого мозку; відсутність забарвлення в ушкоджених нейронах,
гліальних клітинах, виразна реакція із високою ступеню забарвлення
в клітинах навколо ушкоджених ділянок мозку; $\times 200$

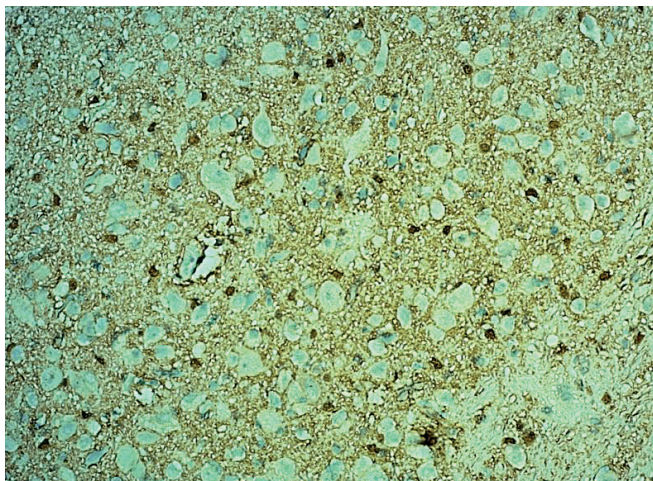


Рис. 5.14. Імуногістохімічне дослідження білку S100 при ЧМТ; кора великого мозку; різка вакуолізація цитоплазми та ядер у гліальних клітинах, дегенеративні зміни в ушкоджених нейронах, відсутність забарвлення в них, ураження ендотеліоцитів, виразна реакція із високою ступеню забарвлення в клітинах навколо ушкоджених ділянок мозку (стрілки); $\times 200$

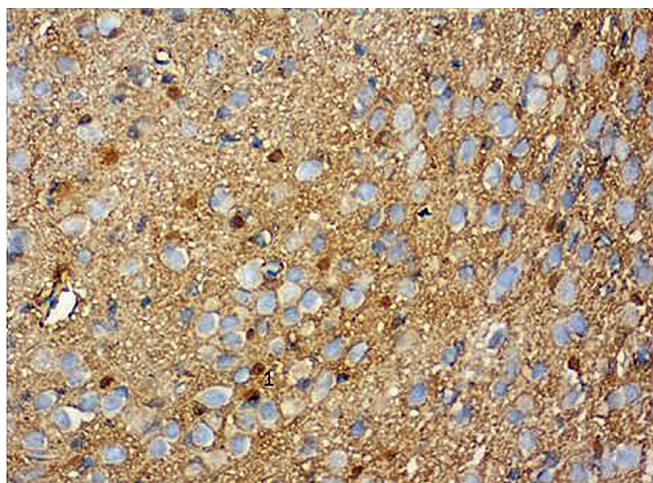


Рис. 5.15. Імуногістохімічне дослідження білку S-100 при ЧМТ; вентральна зона переднього гіпоталамусу; крупні клітини астроглії інтенсивно забарвлені, вони контактують з нейронами у стані дегенерації (1); $\times 400$

ендотеліоцитам. Отже у тканині головного мозку при ЧМТ було виявлено мозаїчність забарвлення нейроспецифічного білка S100 в ділянках ураження та по їх периферії.

На підтвердження таких відношень у вентральній зоні переднього гіпоталамусу (рис. 5.15) вказує інтенсивна забарвленість крупних клітин активованої астроглії, які контактують з нейронами у стані дегенерації.

Можливо, що причиною різкого збільшення рівня у крові білку S100B була саме активації його синтезу у активованих гліоцитах перифокальних зон та активний транспорт через ендотеліоцити мікроциркуляторного русла. Теж саме могло пояснювати підвищення рівню у крові GFAP на 7 добу після травми.

Оцінюючи порівняльну динаміку рівнів у крові нейрональних білків із результатами імуногістохімічного дослідження, варто зазначити, що гліальні клітини не тільки формують структурний тривимірний каркас для нейронів, але й інтенсивно взаємодіють із ними. Завдяки наявності іонних каналів, а також рецепторів до нейротрансмітерів і інших сигнальних молекул у їхніх дистальних відростках астроцити здатні реєструвати зміну активності нейронів і відповідати на це підвищенням концентрації кальцію в цитозолі з генерацією кальцієвих хвиль (Черний Т.В., 2013).

МОЖЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ЧМТ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЙРОПРОТЕКТОРА КАРБАЦЕТАМА

С. В. Зябліцев, О. О. Стародубська, С. Л. Богза

Останніми роками з метою запобігання когнітивним, емоційним і поведінковим порушенням застосовуються різні лікувальні дії (Черний Т.В., 2013). Оптимальним підходом вважається адекватне поєднання реабілітаційних мір (логопедичні заняття, фізіотерапія, когнітивна корекція, когнітивно-біхевіоральна терапія, лікувальна фізкультура) і фармакотерапії, яка проводиться з урахуванням фізіологічних і нейрохімічних реакцій мозку на травму.

При ЧМТ первинні осередкові і дифузні пошкодження мозку викликають складний каскад вторинних механізмів пошкодження і порушення метаболізму нейромедіаторів (глутамат, дофамін, норадреналін, серотонін і ацетілхолін). Патологічні порушення рівня нейротрансмітерів найбільш виражені в областях, де вони зосереджені — головним чином в гіпокампі, стріатуме, лобових і базально-лобових відділах мозку. Аналіз механізмів порушень нейромедіаторного балансу дозволяє розробляти адекватну тактику фармакологічної дії не тільки процеси нейрохімії, але і когнітивні функції. Необхідно відзначити, що в даний час рекомендації по психофармакотерапії посттравматичних розладів вельми обмежені із-за недостатності даних, отриманих з урахуванням вимог доказової медицини (плацебоконтроль, подвійні сліпі рандомізовані дослідження на достатньо великих групах хворих; Meythaler J.M. et al., 2002). Із-за складності проведення більшості досліджень не задовольняють цим вимогам; крім того, дані окремих публікацій суперечать один одному. Згідно сучасним уявленням, специфіка процесів, що відбуваються після ЧМТ припускає необхідність посилення функцій катехоламінергічної (Moein H. et al., 2006) і холінергічної систем (Arciniegas D.B., 2003; ArunaDevi R. et al., 2010; McAllister T.W. et al., 2004).

Бензодіазепіни залишаються найбільш популярними снодійними із-за їх ефективності і відносно невеликої вираженості побічних ефектів. Припускають, що вони є агоністами γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і підсилюють її ефект, що інгібує (Зарубина І.В. и соавт., 2005; Wan H. et al., 2004). Традиційно вважалося, що у хворих без неврологічних по-

рушень бензодіазепіни викликають лише незначні і короточасні побічні ефекти (Barker M.J. et alt., 2005). Згідно останнім рекомендаціям, у хворих після ЧМТ переважне використання снодійних з коротким періодом дії, таких як золпидем (амбиен, ивадал, сомнол), залеплон (соната), зопіклон (имован), спричиняючих менше побічних ефектів (Barker M.J. et alt., 2005; Erman M. et alt., 2006).

В основі нейрон-протективної дії ноотропів лежить послаблення ранніх аноксичних ушкоджень нейронів за рахунок інтенсифікації протективних механізмів, обумовлених помірним підвищенням концентрації Ca^{2+} і посиленням Ca^{2+} -залежної інактивації потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, іонних каналів НМДА рецепторів і активацією в постсинаптичних нейронах бета-ізоформи ПКС (Черний Т.В., 2013). У той же час використання ноотропів у низьких концентраціях у період розвитку відстрочених аноксичних ушкоджень, імовірно, підвищує хемосенситивність пресинаптичних АМРА рецепторів (Abrahám G. et alt., 2000), що супроводжується посиленням пресинаптичного вивільнення глутамату й аноксичного ушкодження нейронів гіпокампу. Посилення нейрон-ушкоджувальної дії гліцином пов'язане з посиленням функції НМДА рецепторів (Zaitsev O.S. et alt., 2010). Двоїстий вплив ноотропних речовин на аноксичні ушкодження мозку змушує віддавати перевагу таким препаратам, як карбацетам і етимізоп, що не підсилюють аноксичні ушкодження тканин мозку.

У світовій літературі щорічно з'являються нові бензодіазепінові препарати, що мають антианоксичну дію. Серед них значної уваги заслуговує карбацетам, розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк). Він за антиамнестичною активністю в 100 разів, а за антигіпоксичною — у 29–35 разів перевершує пірацетам, що є класичним препаратом з ноотропною дією. Встановлено, що препарат проявляє антиамнестичну, антигіпоксичну, анкісолітичну і протишокову дії, завдяки чому може стати перспективним засобом попередження не тільки нейрогенної дисфункції, але й інших органів і систем організму за умов ЧМТ (Гудима А.А. та співав., 2014; Козак Д.В., 2015).

Отримані результати свідчать про системний корегувальний вплив карбацетама, що проявляється його позитивною дією на внутрішні органи, які віддалені від безпосереднього місця ураження. Ймовірно, це сприяє і протекції їх функціональних і морфологічних відхилень. Був підтверджений і цитопротекторний вплив карбацетама на морфологічному рівні. Загалом карбацетам забезпечив зниження інтенсивності ліпідної пероксидації, покращення антиоксидантного захисту, зменшення інтенсивності ендотоксикозу, вмісту маркерів цитолізу, а також анти-

генне навантаження, що проявлялося нижчим вмістом ЦІК та меншими порушеннями вмісту Іg, що свідчить про менші прояви вторинних механізмів пошкодження.

6.1. Характеристика умов експерименту із з'ясування ефективності карбацетаму. Летальність тварин у групах

- *В дослідженні виконано три експериментальні серії (по 50 тварин, $n = 150$). В першій серії тваринам вводили карбацетам, в другий — депроїнізований гемодеревіат з крові телят (ДГКТ, група порівняння), в третій — фізіологічний розчин (контрольна група).*
- *Вітчизняний препарат карбацетам був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) та 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). Препарат використовували у експериментально визначеній ефективній дозі 5 мг/кг маси тварини.*
- *Летальність у контрольній групі склала 50 %, тоді як при використанні карбацетаму — 16 %, ДГКТ — 36 %. Отже, і карбацетам, і ДГКТ знижували летальність що було більше виражено для карбацетаму (у 3,1 рази; $p = 0,001$), ніж для ДГКТ (у 1,4 рази; $p = 0,096$).*

Дослідження було проведено на 170 білих безпородних щурах-самцях, віком шість місяців, вагою 190–210 г, які утримувалися на стандартному раціоні при вільному доступі до їжі й води в умовах віварію. Для експерименту відбирали тварин, які раніше не використовувалися в досліді та не мали зовнішніх дефектів, розладів координації рухів, проявів агресивності, пігментних плям на шкірі й інших відхилень.

За два тижня до початку експериментів тварин відбирали з віварію та розподіляли по кліткам 50×50×50 см у експериментальній кімнаті при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 люкс. Кожного дня у ранкові години (з восьмої до десятої) тварин приручали до умов експерименту, а саме, оцінювали неврологічний дефіцит та поведінкові реакції. Для навчання проводили не менш ніж де-

сять посадок для кожної тварини. За 60 хвилин до тестування усіх тварин поміщали в тихе, слабо освітлене місце, припинялося годування та доторкання до них.

У день експерименту після звичайних обстежень відтворювали ЧМТ та через 3 години повторно визначали показники неврологічного дефіциту та поведінкових реакцій. Ці дані враховували як дані на 1-у добу спостереження. Таким же чином проводили дослідження на 3-у, 7-у, 14-у та 30-у доби експерименту.

Всі експериментальні дослідження проведені на кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у період 2015–2016 рр. з дотриманням Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), загальних норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких й інших наукових цілей, Першого Національного Конгресу з біоетики (Київ, 2000), законодавства України, а також з дозволу Комісії з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

У шурів дослідних груп 1 та 2 проводили визначення впливу на показники неврологічного дефіциту, поведінкових реакцій та гормональної регуляції карбацетаму та ДГКТ, відповідно.

Усього виконано три експериментальні серії (табл. 6.1). Загальна кількість тварин у цих серіях склала 150. Вітчизняний препарат карбацетам був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України, м. Донецьк (Дуленко В.И. и соавт., 1992). Карбацетам належить до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних -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*).

Препарат використовували у експериментально визначеній ефективній дозі 5 мг/кг на кілограм маси тварини (Козак Д.В., 2014) внутрішньочеревно у 1 мл фізіологічного розчину протягом 10 діб після ЧМТ. Для виготовлення робочого розчину на торсійних вагах ВТ-500 відміряли 50 мг порошку біло-жовтого кольору карбацетаму та розчиняли у 10 мл фізіологічного розчину. 1 мл отриманого розчину ще раз розчиняли у відношенні 1:5 фізіологічним розчином та отримували розчин, який містив у 1 мл 1 мг карбацетаму. По 1 мл такого розчину вводили тваринам (доза карбацетаму на 1 тварину вагою 200 г складала 1 мг).

Кількість експериментальних тварин

Серія	Маніпуляція	Назва групи	Кількість тварин у групах
I	Введення карбацетаму	Дослідна 1	50
II	Введення ДГКТ	Дослідна 2	50
III	Введення фізіологічного розчину	Порівняння	50
Разом:		150	

Карбацетам, який використовувався у даному дослідженні, був синтезований у відділі хімії біологічно активних сполук Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України (Київ, Україна) під керівництвом доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника Богзи С.Л.

Патогенетичним засобом, який широко використовується для відновлення процесів нейродегенерації у хворих з ЧМТ, інсультами та іншими органічними пошкодженнями ЦНС є депроїнізований гемодеревіат з крові телят (ДГКТ). Цей препарат справляє виражену антигіпоксичну дію — активує метаболізм за рахунок впливу на транспорт та утилізацію глюкози та зниження утворення лактату, підвищує поглинання кисню, стабілізує плазматичні мембрани клітин в умовах ішемії (Черний Т.В., 2013). Препарат покращує кровопостачання мозку, протидіє патогенетичним ефектам ендотеліальної дисфункції та має низку позитивних ефектів при пошкодженні головного мозку різного генезу. Саме ці міркування привели нас до необхідності використання ДГКТ у якості фармакологічного засобу порівняння з карбацетамом. Всі перелічені ефекти ДГКТ певною мірою висовуються як основні при дії карбацетаму, у зв'язку з чим ми зупинилися саме на цьому препараті, на відміну від прямих фармацевтичних аналогів карбацетаму (наприклад, пірацетаму). Наше дослідження мало патофізіологічний напрям, тобто було спрямовано на з'ясування можливих патогенетичних механізмів дії фармацевтичних засобів й саме тому для порівняння ефектів карбацетаму були обрані не його хімічні аналоги, а препарат, який має аналогічну комплексну патогенетичну дію.

Найвідомішим із ДГКТ є фармпрепарат актовегін, серед ефектів якого доведеними є збільшення внутрішньоклітинного вмісту АТФ, АДФ, а також амінокислот — глутамату, аспартату та ГАМК. З огляду на ці метаболічні ефекти ДГКТ ми поставили задачу оцінити ефективність

його введення у порівнянні з карбацетамом в умовах експериментальної ЧМТ. Препарат використовували у рекомендованій (Черний Т.В., 20123) терапевтичній дозі (внутрішньочеревно у дозі 16,5 мг на кілограм маси тварини у обсязі 1 мл протягом 10 діб після ЧМТ). Для виготовлення робочого розчину ДГКТ 1 мл ампульного препарату актовегін (Нікомед, Швейцарія), який містить 200 мг на 5 мл сольового розчину, розчиняли фізіологічним розчином у відношенні 1:12 та 1 мл отриманого розчину (3,3 мг) вводили тваринам.

У якості групи порівняння використано шурів, яким виконувалися всі маніпуляції, аналогічні до таких у дослідних групах, включаючи моделювання ЧМТ, але замість досліджуваних лікарських засобів вводили 1 мл фізіологічного розчину внутрішньоочеревинно (контроль введення препаратів). Додатково було використано 5 інтактних шурів та 15 хибнотравмованих. Хибнотравмовані тварини були використані для оцінки можливих впливів стресової ситуації, що пов'язана з умовами тривалого (протягом місяця) експерименту, на поведінкові реакції тварин.

Для зменшення кількості використаних тварин морфологічне та імуногістохімічне дослідження проводилося після декапітації та взяття крові у шурів дослідної групи 1 ($n = 5$) та групи порівняння ($n = 5$) на 7-у добу після ЧМТ. На кожний термін для дослідження рівню гормонів у крові виводили з експерименту 5 тварин.

Найбільш правдоподібним способом опису виживання в вибірці є побудова таблиць часів життя (Ельський В.Н., Зяблицев С.В., 2008). Техніку таблиць часів життя можна розглядати як «розширену» таблицю частот. Область можливих часів настання критичної події (смерті) розбивається на деяке число інтервалів. Для кожного інтервалу обчислюють число і частку об'єктів, які на початку розглянутого інтервалу були «живі», число і частку об'єктів, які «померли» в даному інтервалі, а також число і частку об'єктів, які були вилучені (цензуровані дані) в кожному інтервалі і «доля» котрих не може бути визначена в рамках даного дослідження.

У табл. 6.2 наводяться результати розрахунку основних показників таблиць життя по експериментальним серіям у проведеному дослідженні.

Діаграма для візуальної оцінки функцій виживання по експериментальним серіям за допомогою процедури Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) представлена на рисунку 6.1.

Порівняльний аналіз показників виживання (або смертності) в значній мірі утруднений необхідністю оцінки цензурованих даних — випадків з невідомим результатом, до яких в нашому випадку належать виведені з експерименту тварини, у яких виконували забір крові та

Таблиця 6.2

**Розподіл кількості тварин загинувших та виживших тварин
по експериментальним серіям ($n = 150$)**

Серія	Період, доба	Кількість тварин		
		Частка загинувших	Частка тих, що вижили	Кумулятивна частка тих, що вижили
I	1	0,042	0,958	$1,000 \pm 0,000$
	3	0,074	0,926	$0,958 \pm 0,029$
	7	0,062	0,938	$0,887 \pm 0,048$
	14	0,039	0,961	$0,832 \pm 0,058$
	30	0,045	0,955	$0,800 \pm 0,065$
II	1	0,084	0,916	$1,000 \pm 0,000$
	3	0,156	0,844	$0,916 \pm 0,040$
	7	0,182	0,818	$0,773 \pm 0,063$
	14	0,114	0,886	$0,633 \pm 0,077$
	30	0,143	0,857	$0,560 \pm 0,083$
III	1	0,147	0,853	$1,000 \pm 0,000$
	3	0,225	0,775	$0,853 \pm 0,051$
	7	0,222	0,778	$0,660 \pm 0,072$
	14	0,320	0,680	$0,514 \pm 0,080$
	30	0,286	0,714	$0,349 \pm 0,087$

мозкової тканини для подальших дослідів. Для таких випадків існують спеціальні критерії оцінки, серед яких найбільш вдалим є *Cox-Mantel Test*, результати якого не залежать від будь-яких варіантів розподілу даних. Результати аналізу летальності наведено у табл. 6.3. Карбацетам, як і ДГКТ значуще знижували летальність травмованих тварин, причому це було більше виражено для карбацетаму (у 3,1 рази; $p = 0,001$), ніж для ДГКТ (у 1,4 рази; $p = 0,096$).

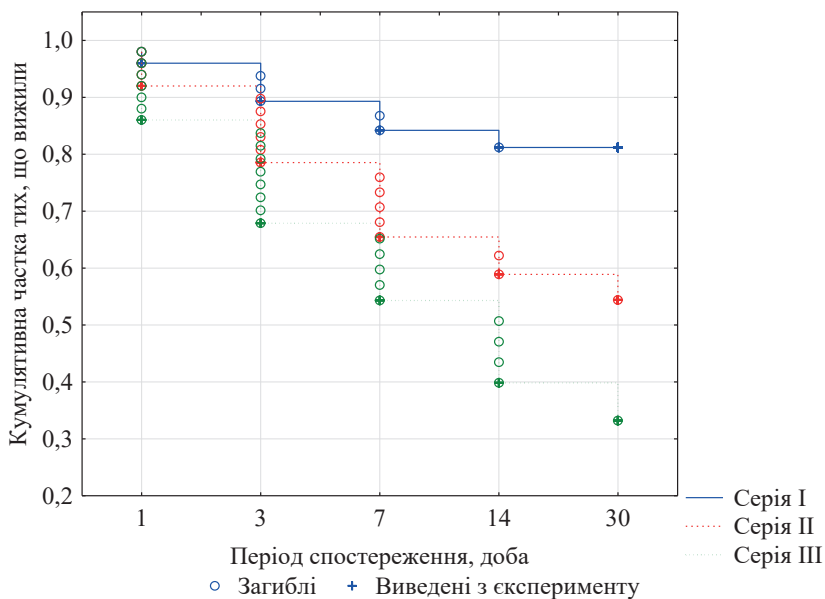


Рис. 6.1. Порівняння функцій виживання тварин по експериментальним серіям

Таблиця 6.3

Порівняння розподілів загиблх і виведених з експерименту тварин по експериментальним групам

Група	Загиблі тварини		Виведені з експерименту		p
	n	%	n	%	
Дослідна 1	8	16,0	42	84,0	1-2: 0,018
Дослідна 2	18	36,0	32	64,0	1-3: 0,001
Порівняння	25	50,0	25	50,0	2-3: 0,096
РАЗОМ:	51	34,0	99	66,0	0,002

Примітки: Парні порівняння між I і II (1-2), I і III (1-3), а також II і III (2-3) серіями виконували за Cox-Mantel Test; множинні порівняння між серіями проводилися за критерієм χ^2 після оцінки кожної серії за процедурою Mantel; p — достовірність відмінностей (прийнята при $p < 0,05$ в усіх випадках).

6.2. Корекція неврологічних порушень

- *Неврологічні порушення при ЧМТ характеризують тяжкість і визначають її вихід. Експериментальна ЧМТ призводить до збільшення ступеню неврологічного дефіциту у 5,4–5,9 рази на першу добу, що згодом регресує, але без лікування й на сьому добу лишається вірогідно високим (у 3,4 рази; $p < 0,05$). Зростання неврологічного дефіциту було переважно обумовлено порушеннями у рефлекторній (37,6 %) сфері.*
- *При порівнянні ефектів карбацетаму та ДГКТ виявилося, що обидва препарати знижують ступень неврологічного дефіциту, але для карбацетаму цей ефект був більш вираженим: ступень неврологічного дефіциту на сьому добу знижувалася на 57%, а для ДГКТ — на 47% (у групі порівняння — на 43%; $p < 0,05$ для всіх різниць).*
- *Вірогідне відновлення загальної неврологічної симптоматики у щурів під дією карбацетаму через тиждень лікування ЧМТ відбувалося у сфері свідомості та поведінкових реакцій. ДГКТ мав вірогідно більший ефект по відношенню до дії карбацетаму тільки у руховій сфері.*

Для об'єктивної оцінки тяжкості ЧМТ в експерименті була обрана шкала неврологічного дефіциту Todd et al. (1981) (див. табл. 5.3). Через добу, три доби та тиждень після завдання травми за шкалою в балах оцінювалися: рівень свідомості тварин; стан рефлекторної сфери, у тому числі ширина й реакція зіниць на світло, рогівковий рефлекс, слух, м'язовий тонус тулуба й реакція на світло й на біль; дихання; рух і деякі поведінкові реакції — всього 14 ознак (табл. 6.4).

Патофізіологічну сутність розладів свідомості при ЧМТ становить різного ступеня блокада висхідних активаційних систем ретикулярної формації. Зіниці, білі звужені, їх реакції на світло й рогівковий рефлекс — нормальні або трохи знижені. Слухові реакції у нормі або ослаблені. М'язовий тонус тулуба й кінцівок у більшості тварин спастичний, реакція на біль ослаблена. Дихання було нормальним.

Тварини проявляли здатність до самостійного, хоча й утрудненого пересування. Поведінкові реакції на появу експериментатора, здатності пити й приймати їжу, догляд за собою були знижені. Показники неврологічного дефіциту у динаміці спостереження наведені на рисунку 6.2.

Було встановлено, що експериментальна ЧМТ призводить до збільшення ступеню неврологічного дефіциту у 5,4–5,9 рази на першу добу,

Таблиця 6.4

**Показники неврологічного дефіциту усіх експериментальних груп
у динаміці ($M \pm m$)**

Показник	Доба	Три доби	Тиждень
Неврологічний дефіцит у балах, інтактні тварини	3,6 $\pm$ 2,3		
Неврологічний дефіцит у балах, група порівняння	21,3 $\pm$ 1,2	21,3 $\pm$ 2,1	12,1 $\pm$ 1,2
% до попереднього вимірювання	—	100	57*
% до першої доби	—	100	57*
% до інтактних тварин	592*	592*	336*
Неврологічний дефіцит у балах, дослідна група 1	19,9 $\pm$ 1,3	16,4 $\pm$ 1,3	8,6 $\pm$ 0,9
% до попереднього вимірювання	—	82	52*
% до першої доби	—	82	43*
% до інтактних тварин	553*	456*	239*
% до групи порівняння	93	77*	71*
Неврологічний дефіцит у балах, дослідна група 2	19,5 $\pm$ 1,6	18,8 $\pm$ 1,6	10,3 $\pm$ 1,1
% до попереднього вимірювання	—	96	55*
% до першої доби	—	96	53*
% до інтактних тварин	542*	522*	286*
% до групи порівняння	92	88	85
% до досліді 1	98	115	120

Примітка: * — $p < 0,05$ при співставленні з відповідним значенням.

що згодом регресує, але й на сьому добу лишається вірогідно вищим (у 3,4 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з початковими даними. При порівнянні ефектів карбацетаму та ДГКТ виявилось, що обидва препарати вірогідно знижують ступень неврологічного дефіциту, але для карбацетаму цей ефект був більш вираженим: ступень неврологічного дефіциту на сьому добу знижувалася на 57%, а для ДГКТ — на 47% (у групі порівняння — на 43%; $p < 0,05$ для всіх порівнянь).

Надалі була зроблена спроба провести аналіз неврологічного дефіциту за сферами. Загалом було досліджено порушення рівню свідомості, рефлексів, зовнішнього дихання, рухів та поведінки (% до сумарної кількості балів). Отримані дані вказували на помірне, проте вірогідне

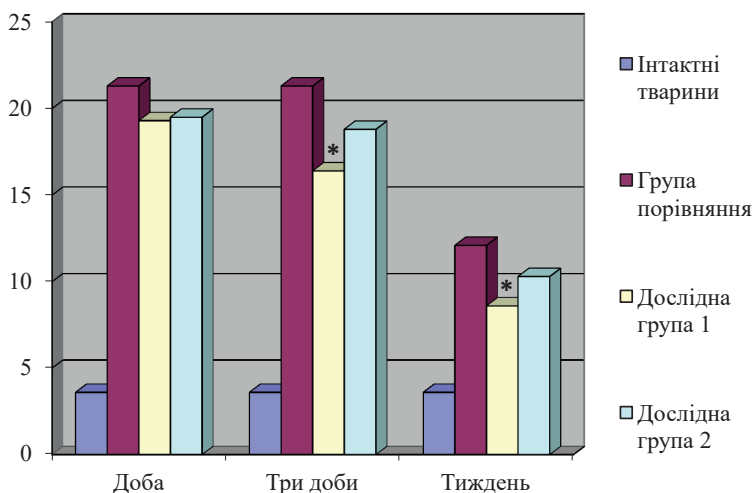


Рис. 6.2. Показники неврологічного дефіциту всіх експериментальних груп у динаміці (балів).

* — $p < 0,05$ при співставленні з групою порівняння

відновлення загальної неврологічної симптоматики у щурів під дією карбацетаму вже через три доби та тиждень лікування ЧМТ, зокрема у рефлекторній сфері, поведінці та свідомості. ДГКТ мав вірогідно більший ефект по відношенню до дії карбацетаму тільки у руховій сфері. Це може бути використано при розробці методичних вказівок для лікування та реабілітації хворих на ЧМТ у залежності від сфери найбільших неврологічних розладів.

6.3. Корекція порушень вищої нервової діяльності

- *На першу добу після травми всі показники ВНД були суттєво знижені та не відрізнялися у групах, що вказувало на стандартність нанесення травми та порівнянність результатів, що було отримано.*
- *Без використання фармакологічної корекції функція ЦНС після ЧМТ протягом 30 діб не відновлювалася.*
- *Протягом спостереження під впливом карбацетаму, як і ДГКТ було відмічено достеменно відновлення порушень ВНД. Через один місяць відновлювалася орієнтовно-дослідна активність. Причому карбацетам був ефективнішим за ДГКТ.*

У тварин аналогом для вивчення когнітивних розладів є тести «відкритого поля» (кількість пересічених квадратів та оглянутих отворів) та «норковий рефлекс» (НР), що дозволяють дати чітку оцінку орієнтовної та рухової активності (ОРА), дослідній діяльності, навики навчання, емоціональності та тривожності тварин. В експерименті з восьмирукавним лабіринтом (ВЛ) вивчаються робоча (тимчасова) і референтна («семантична», «довготривала») пам'ять. Вимірюється кількість заходів в рукави з годинницями без повторів (тобто чи пам'ятає щур, що заходив в цей рукав, чи ні, а також навик, що виробляється з часом, обстежувати рукави по виробленій методиці запам'ятовування, тобто навчання). При аналізі ОРА, НР та ВЛ у хибнотравмованих тварин протягом 30 діб (табл. 6.5) були відмічені певні відмінностей між показниками пересічених квадратів, кількості оглянутих отворів, часу переходу до темної камери та кількості вдалих заходів до рукавів.

Як показують отримані дані, кількість пересічених квадратів з часом має тенденцію до зниження, яка, однак, статистичної значущості протягом експерименту не набуває. Кількість оглянутих отворів теж знижується і на 14 та 30 добу експерименту складає, відповідно, 72 % та 79 % ($p < 0,05$ у обох випадках). Такі зміни, на наш погляд, відображали звикання тварин до умов експерименту. Про це ж свідчить й зменшення часу переходу тварин у темну камеру — через 14 діб до 62 % від першої доби експерименту ($p < 0,05$), а через місяць — майже у двічі ($p < 0,05$).

Далі було вивчено ці ж показники після ЧМТ у динаміці (доба, три доби, тиждень, два тижні та місяць) у експериментальних групах. Аналіз результатів поведінкових та рефлексорних реакцій тварин протягом 30 діб спостереження показав звикання тварин до умов експерименту та відповідні зміни показників, що підтверджувало правильність порівнян-

Таблиця 6.5

Показники орієнтовно-рухової активності, норкового рефлексу та експерименту «восьмирукавий лабіринт» хибнотравмованих тварин у динаміці ($M \pm m$)

Показник	Доба	Три доби	Тиждень	14 діб	30 діб
Кількість пересічених квадратів, одиниць	15,7 $\pm$ 1,5	15,8 $\pm$ 1,6	14,7 $\pm$ 1,4	13,7 $\pm$ 1,0	12,6 $\pm$ 1,3
% до попереднього вимірювання	—	101	93	93	92
% до першої доби	—	101	94	87	80
Кількість оглянутих отворів, одиниць	13,1 $\pm$ 1,2	13,1 $\pm$ 1,2	11,4 $\pm$ 1,3	9,4 $\pm$ 1,0	10,3 $\pm$ 0,7
% до попереднього вимірювання	—	100	87	82	110
% до першої доби	—	100	87	72*	79*
Норковий рефлекс, секунд	108 $\pm$ 10	108 $\pm$ 10	85 $\pm$ 11	67 $\pm$ 8	55 $\pm$ 8
% до попереднього вимірювання	—	100	79	79	82
% до першої доби	—	100	79	62*	51*
Кількість вдалих заходів до рукавів, одиниць	6,7 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,5	7,6 $\pm$ 0,7
% до попереднього вимірювання	—	106	106	100	101
% до першої доби	—	106	112	112	113

Примітка: * — $p < 0,05$ при співставленні з відповідним значенням.

ня отриманих в експериментальних групах даних з даними хибнотравмованих тварин. ЧМТ на першу добу призводила до суттєвого зниження ($p < 0,05$) відносно до контролю кількості пересічених квадратів (43%), оглянутих отворів (21%) та вдалих заходів до рукавів (48%; $p < 0,05$ для всіх порівнянь); НР гальмувався (збільшувався час переходу до темної камери на 88%; $p < 0,05$).

Протягом спостереження ці показники відновлювалися, але і через місяць спостереження контрольний рівень хибнотравмованих тварин не досягали (кількість пересічених квадратів склала 75 %, кількість оглянутих отворів — 64 %, кількість вдалих заходів до рукавів — 82 % ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). Відносно відновлення мав тільки показник НР — час переходу до темної камери хоча і був на 27 % вище за

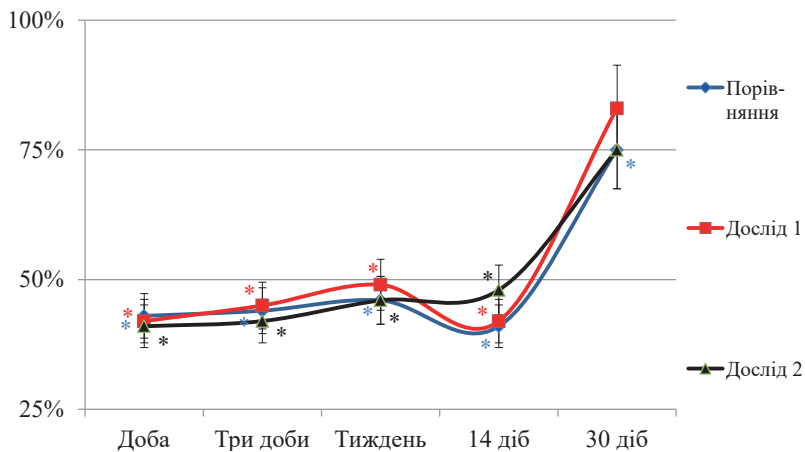


Рис. 6.3. Динаміка змін показнику кількості пересічених квадратів усіх експериментальних груп (% до хибнотравмованих тварин; * — $p < 0,05$)

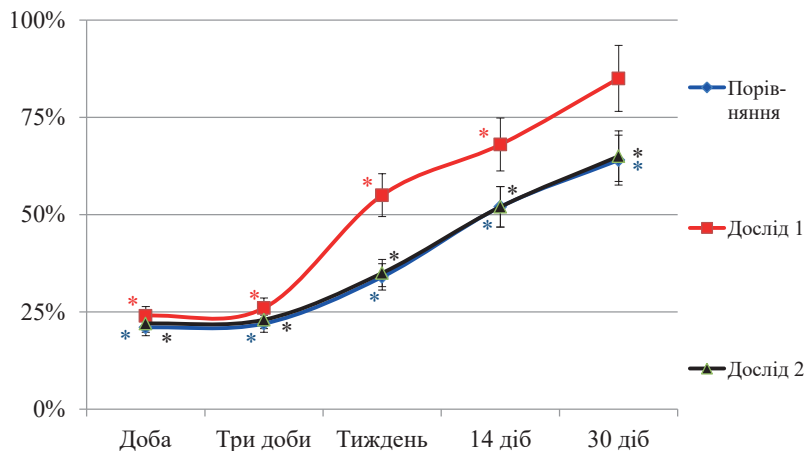


Рис. 6.4. Динаміка змін показнику кількості оглянутих отворів усіх експериментальних груп (% до хибнотравмованих тварин; * — $p < 0,05$)

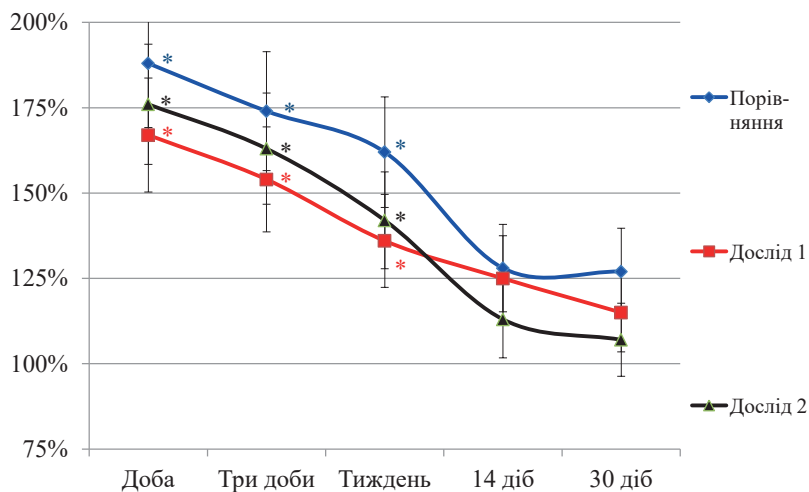


Рис. 6.5. Динаміка змін показнику ниркового рефлексу (час переходу тварини до темної камери) усіх експериментальних груп (% до хибнотравмованих тварин; * — $p < 0,05$)

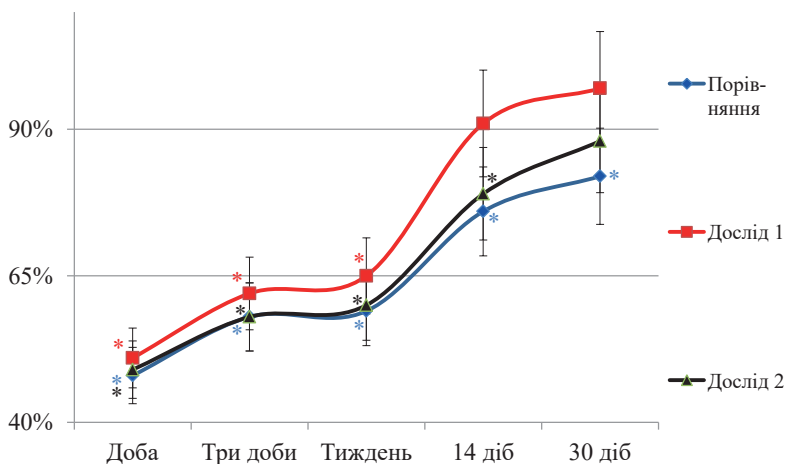


Рис. 6.6. Динаміка змін показнику кількості вдалих заходів до рукавів з годівницями усіх експериментальних груп (% до хибнотравмованих тварин; * — $p < 0,05$)

показник хибнотравмованих тварин, але різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$). Таким чином, без використання фармакологічної корекції, показники функції ЦНС після ЧМТ протягом місяця не відновлювалися.

Під дією карбацетаму протягом 30 діб експерименту відмічено вірогідне відновлення посттравматичних порушень ВНД: показники ОРА через місяць спостереження статистично значуще не відрізнялися від рівнів хибнотравмованих тварини (кількість пересічених квадратів склала 83 %, кількість оглянутих отворів — 85 %; $p > 0,05$). Кількість вдалих заходів до рукавів та показник НР досягли контрольних значень (склали, відповідно, 97 % та 115 % від значень у хибнотравмованих тварин; $p > 0,05$).

Під дією ДГКТ протягом 30 діб експерименту також відмічено вірогідне відновлення функції ЦНС. Показники кількості пересічених квадратів, НР та кількості вдалих заходів до рукавів в цілому мали тенденцію до більш кращих показників при використанні карбацетаму, але різниці між дослідними групами були статистично не значущі на всіх строках дослідження, що не дозволяє на доказовому рівні стверджувати про перевагу того чи іншого напрямку експериментальної терапії. Виключення склав показник кількості оглянутих отворів, який з тижневого строку був вищим у дослідній групі 1, ніж у дослідній групі 2. Це вказувало на більш ефективне відновлення ОРА при використанні карбацетаму та початок такого відновлення через 7 діб після травми.

6.4. Корекція порушень нейрогуморальної регуляції

- *Загалом після ЧМТ мала місце гіперреактивна реакція ГКАС та секреції ВП, яка супроводжувалася вторинним виснаженням центральних ланок цих систем через два тижня після травми. Завдяки двохкратному приросту рівня у крові АКТГ був відмічений трьохкратний приріст рівню у крові КС, що вказувало на формування та підтримку протягом двох тижнів посттравматичного періоду центрального гіперкортицизму. На 30 добу розвивалось виснаження й периферійної ланки — надниркових залоз. Протягом всього періоду спостереження відбувалося прогресуюче гальмування секреції СТГ, що могло гальмувати анаболічні та репаративні процеси.*
- *Карбацетам мав модулюючий ефект щодо нейрогормональних систем при ЧМТ — запобігав гіперактивації ГКАС, гіперсекреції ВП і послідовному їх виснаженню та гальмуванню секреції СТГ.*
- *Був визначений позитивний вплив ДГКТ на стан нейрогормональних систем, який відрізнявся від впливу карбацетама: ДГКТ не впливав на первинну гіперактивацію центральної ланки ГКАС та секреції ВП, але ефективно запобігав їх виснаженню через 14 діб; секреція СТГ зберігалася на зниженому рівні, але у меншій ступені, ніж у групі порівняння.*

Відомо, що гормони надниркових залоз відіграють суттєву роль в регуляції життєво важливих функцій організму за умов гострого та хронічного стресу та травми (Зябіцев С.В., 2005). Їх вплив на регуляцію енергетичного обміну клітини є одним із ключових моментів гомеостатичної регуляції при травмі та включає в себе активацію глюконеогенезу, глюкогенолізу, протеолізу та гіперглікемію, а основними органами-мішенями є печінка, жирова та м'язова тканини. Отже, в даній експериментальній серії було поставлено завдання вивчити стан нейрогормональних систем при відтворенні ЧМТ та вплив на нього карбацетама та ДГКТ. Оскільки фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів тісно пов'язані з ефектами СТГ, а регуляція функціонування центральної ланки ГКАС (секреція АКТГ в аденогіпофізі) здійснюється за рахунок тих же нейрохімічних механізмів, що і секреція в аденогіпофізі СТГ, в даному підрозділі нами було розглянуто також і зміни вмісту СТГ в плазмі крові тварин із ЧМТ.

Порівняльна динаміка рівню у крові гормонів наведена на рисунках 6.7–6.10.

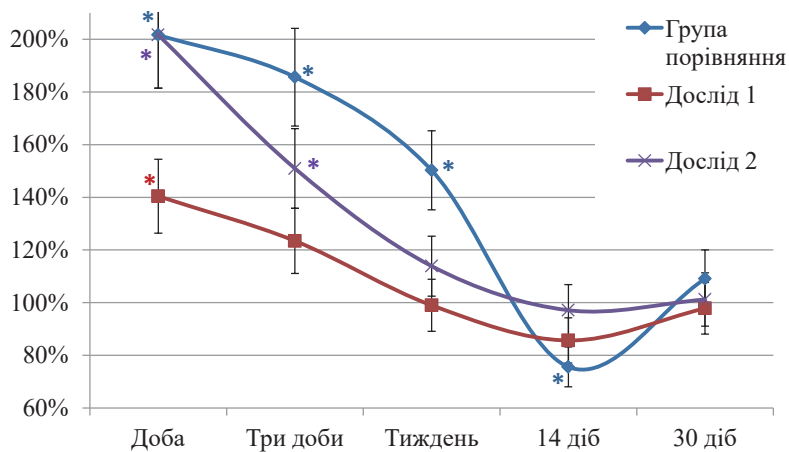


Рис. 6.7. Динаміка рівню АКТГ
(% до інтактних тварин; * — $p < 0,05$)

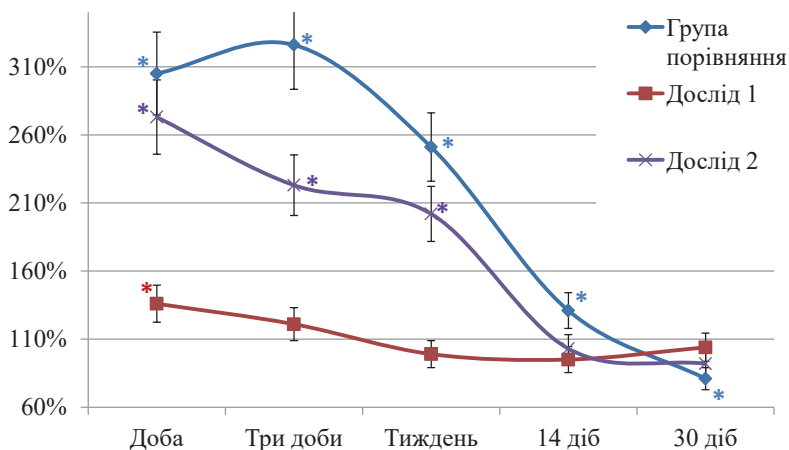


Рис. 6.8. Динаміка рівню КС
(% до інтактних тварин; * — $p < 0,05$)

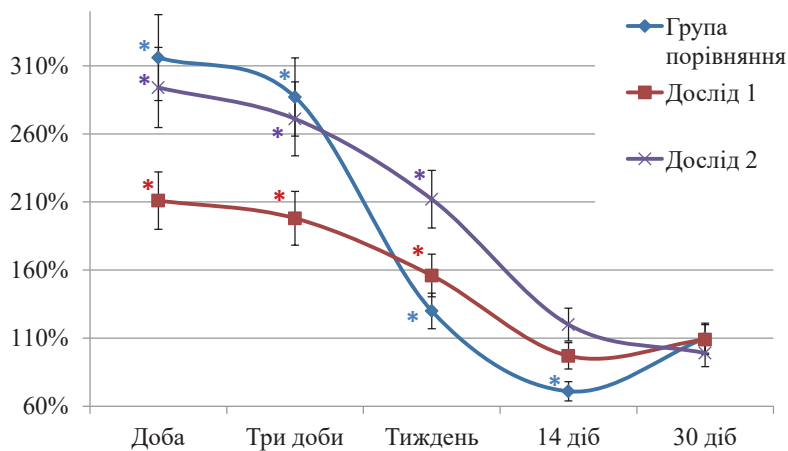


Рис. 6.9. Динаміка рівню ВП
(% до інтактних тварин; * — $p < 0,05$)

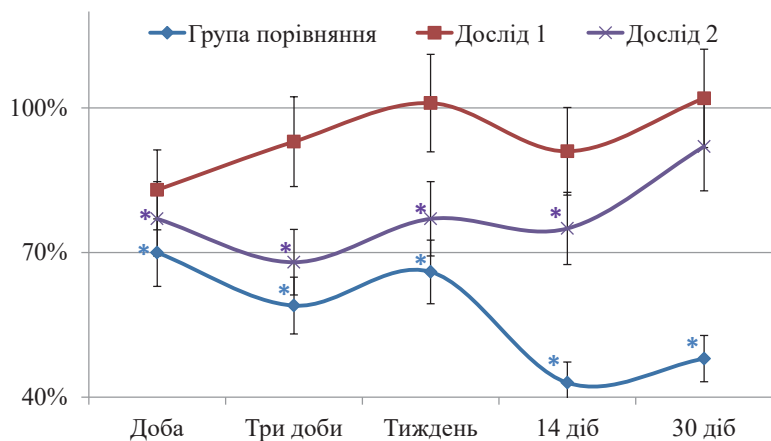


Рис. 6.10. Динаміка рівню СТГ
(% до інтактних тварин; * — $p < 0,05$)

Проведене динамічне дослідження показало певні закономірності посттравматичної реакції нейрогормональних систем. Загалом після ЧМТ мала місце гіперреактивна реакція ГКАС та секреції ВП, яка супроводжувалася вторинним виснаженням центральних ланок цих систем через два тижня після травми. Завдяки двохкратному приросту рівня у крові АКТГ був відмічений трьохкратний приріст рівню у крові КС, що вказувало на формування та підтримку протягом двох тижнів посттравматичного періоду центрального гіперкортицизму. На 30 добу розвивалось виснаження й периферійної ланки — надниркових залоз. Протягом всього періоду спостереження відбувалося прогресуюче гальмування секреції СТГ, що могло гальмувати анаболічні та репаративні процеси.

У дослідній групі 1 (з введенням карбацетама) через добу після ЧМТ підвищувався рівень АКТГ на 40 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, що вказувало на ранній ефект карбацетама — вже перше введення препарату суттєво гальмувало посттравматичний приріст рівню АКТГ, який був на 31 % нижче за відповідний рівень у групі порівняння ($p < 0,05$). Рівень КС також підвищився — на 36 % ($p < 0,05$). У порівнянні з групою порівняння цей показник був на 55 % ($p < 0,05$) нижчим. Отже, і периферійна ланка ГКАС активувалася у меншому ступені, відповідно до меншого степеню активації центральної ланки. Рівень ВП у дослідній групі 1 через добу після ЧМТ збільшився на 111 % ($p < 0,05$) щодо контролю, але був нижчим на 33 % ($p < 0,05$) щодо групи порівняння. Це також вказувало на більш помірну активацію нейросекреторних процесів у гіпоталамусі. Рівень СТГ у дослідній групі 1 на весь період спостереження хоча і трохи знижувався, але не мав вірогідних різниць з контролем та на першу добу не мав вірогідних різниць із групою порівняння.

Через три доби після травми рівень АКТГ у дослідній групі 1 був вищим за контрольний рівень на 23 %, що, однак, було статистично не значущим ($p > 0,05$) та — на 34% нижчим за групу порівняння ($p < 0,05$). Концентрація КС почала зменшуватись і була нижчою на 67% ($p < 0,05$) від групи порівняння. Рівень ВП у дослідній групі 1 був вищим на 98 % ($p < 0,05$) щодо контролю, але нижчим на 31% ($p < 0,05$) щодо групи порівняння. Рівень СТГ у дослідній групі 1 був на 59% вищим у співставленні з групою порівняння ($p < 0,05$).

Через тиждень після травми у дослідній групі 1 рівень АКТГ не мав вірогідних різниць відносно контролю, але був меншим на 34 % за групу порівняння ($p < 0,05$). Концентрація КС була нижче на 61 % за групу порівняння ($p < 0,05$) і також не мала вірогідних різниць щодо контролю. Рівень ВП був вищим на 56 % ($p < 0,05$) щодо контролю, але не мав вірогідних різниць із групою порівняння. Отже, функціонування ГКАС та нейросекреції ВП за умов введення карбацетама повністю відновлю-

валося вже на сьому добу після травми. Рівень СТГ у дослідній групі 1 через тиждень був на 53 % вищим за групу порівняння ($p < 0,05$), що вказувало на відсутність гальмування процесу секреції СТГ під впливом карбацетаму.

Через 14 діб після травми у дослідній групі 1 рівні АКТГ і КС не мали вірогідних різниць ні відносно контролю, ні за групу порівняння. Рівень ВП не мав вірогідної різниці щодо контролю, але був вищим на 36 % ($p < 0,05$) щодо групи порівняння.

Ці факти свідчили про те, що карбацетам на перший тиждень спостереження запобігав гіперактивації центральної ланки ГКАС (АКТГ, ВП) та периферійної ланки ГКАС (КС), а через два тижні нормалізував та запобігав виснаженню цих ланок.

Через 30 діб після травми у дослідній групі 1 рівні гормонів не мали вірогідних різниць щодо контролю та групи порівняння.

Таким чином, дія карбацетама у відношенні до центральної ланки ГКАС та секреції ВП реалізувалася вже після першого введення препарату та включала запобігання первинної гіперактивації нейрогормональних систем та їх послідуєчого виснаження. Це призводило також до попередження розвитку вторинного посттравматичного гіперкортицизму, а також запобігало гальмуванню секреції СТГ.

Отримані дані дослідної групи 2 вказували на позитивний вплив ДГКТ на стан ГКАС, який відрізнявся від впливу карбацетама: ДГКТ не гальмував первинну гіперактивацію центральної ланки ГКАС та секреції ВП, але ефективно запобігав виснаженню їх через 14 діб; крім того, в меншому ступені знижалася секреція СТГ.

6.5. Вплив карбацетаму на експресію нейромаркерів у тканинах головного мозку

- *Проведене комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса і гіпокампу при експериментальній ЧМТ показало, що карбацетам у різній мірі впливає на дегенеративні зміни в нервовій системі:*
- *В СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса препарат діє як на нейрони, так і на глію, покращуючи метаболізм нейронів та активуючи астроцитарну функцію гіпоталамічних ядер, що має ключову роль у підтриманні нормального функціонального стану нервової тканини.*
- *В гіпокампі (зоні СА3) карбацетам чинить вплив здебільшого на нейрональну складову нервової тканини. Крім того, нейрони гіпокампу більш стійкі до наслідків ЧМТ, оскільки, як показало імуногістохімічне дослідження, метаболізм клітин знаходиться на високому рівні як у тварин групи порівняння, так і на тлі введення карбацетаму. Однак після введення карбацетаму в більшості нейронів відновилась нормальна морфологія та зникли дегенеративні ознаки.*

Паравентрикулярне ядро (лат. *nucleus paraventricularis*) належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. В групі порівняння ПВЯ представлено 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 кількістю.

Найбільш поширеним типом гліальних клітин є астроцити, які добре виявляються імуногістохімічними методами, оскільки маркером цих клітин виступає GFAP. У тварин групи порівняння (рис. 6.11) ступінь експресії GFAP був не досить виражений, що свідчить про наявність незначного ушкодження нервової тканини.

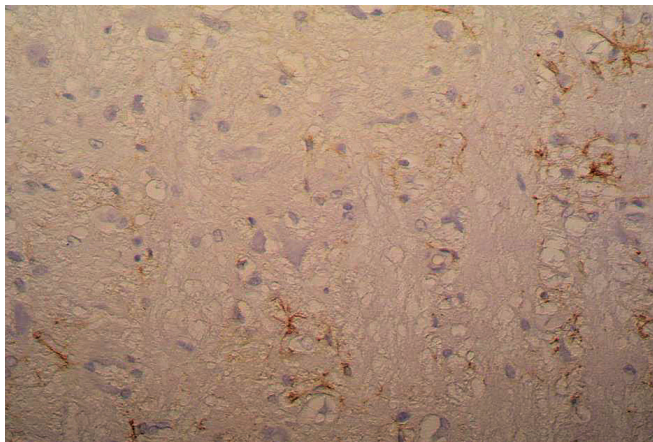


Рис. 6.11. ПВЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння при ЧМТ.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

Морфологічно це підтверджується переважною кількістю нормальних нейронів, без дегенеративних ознак. Лише незначна частина нервових клітин має гіперхромні ядра неправильної форми, що відображає порушення функціональної активності аж до повної втрати функцій. В цілому в ПВЯ тварин групи порівняння спостерігаються морфологічні та імуногістохімічні ознаки деструктивних змін нервової тканини. ПВЯ у групі тварин з введенням карбацетаму загалом зберігає ті ж самі морфологічні риси, як і у тварин групи порівняння. Зустрічаються гетерогенні нейрони: як овальні зі світлими ядрами, так і клітини неправильної форми з гіперхромними ядрами (рис. 6.12). Показовою ознакою астроцитів у даній групі є значно менший ступінь експресії GFAP, ніж у тварин групи порівняння (рис. 6.13). Такі зміни можуть бути пов'язані з коригуючим впливом карбацетаму на деструкційні зміни нервової тканини внаслідок ЧМТ, зокрема, на її гліальний компонент.

При дослідженні експресії NSE в ПВЯ гіпоталамуса спостерігається невисокий рівень експресії даного нейромаркера у тварин групи порівняння (рис. 6.14).

Оскільки NSE вважається маркером метаболічно активних нейронів, незначний рівень його експресії можна розглядати як ознаку низького енергообміну в нервовій тканині.

На тлі введення карбацетаму в ПВЯ гіпоталамусу спостерігається високий рівень експресії NSE відносно до групи порівняння (рис. 6.15),

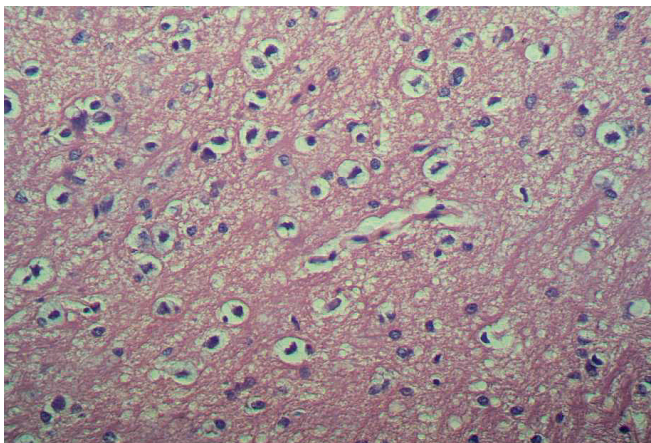


Рис. 6.12. ПВЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

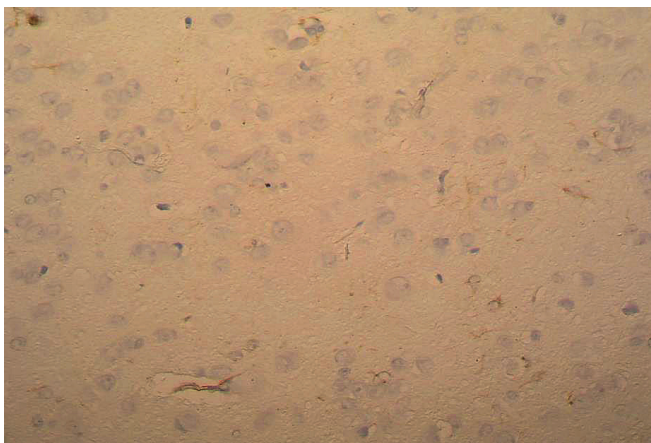


Рис. 6.13. ПВЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

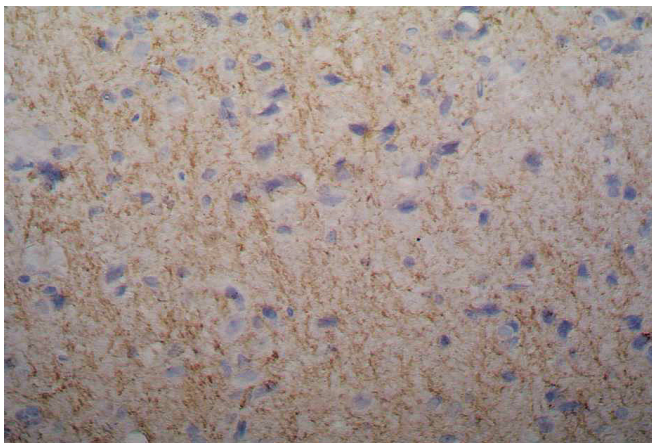


Рис. 6.14. ПВЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$

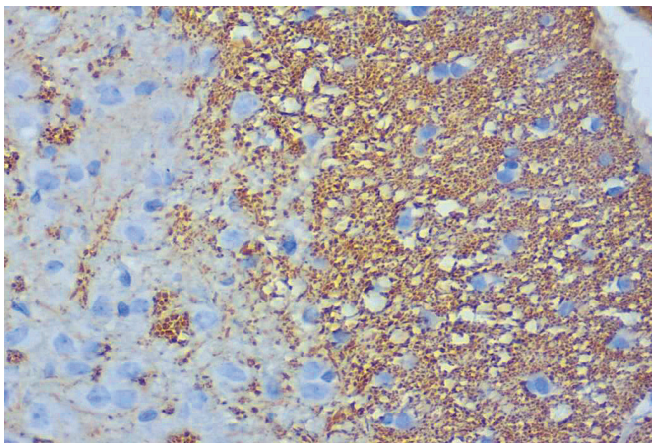


Рис. 6.15. ПВЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$

що ілюструє більший рівень метаболічної активності нейронів у результаті дії даного препарату.

При імуногістохімічному дослідженні експресії S100 в ПВЯ гіпоталамуса тварин групи порівняння були виявлені астроцити, які виділяють цей білок (рис. 6.16).

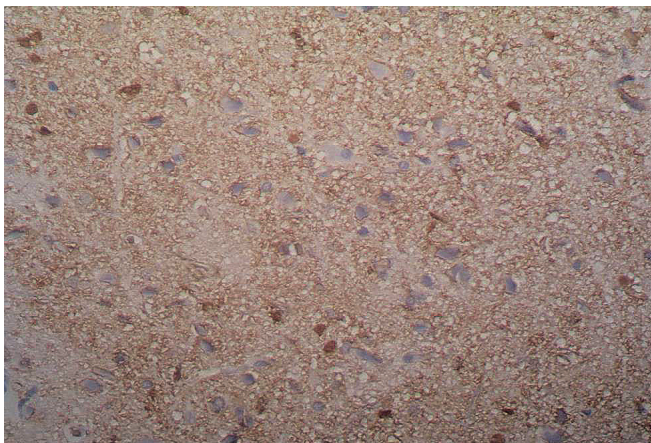


Рис. 6.16. ПВЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення S100. $\times 400$

Порівняно невелика кількість таких клітин свідчить про незначний ступінь ураження нервової тканини після ЧМТ та збереження здатності нейронів та глії до регенерації.

У тварин, які отримували карбацетам, у ПВЯ гіпоталамуса також виявлялися клітини, що експресують білок S100 (рис. 6.17). Ступінь експресії S100 в даній групі була меншою з ступень експресії у групі порівняння, тобто карбацетам спричинив зниження експресії цього нейромаркера. Відповідно, можна було заключити, що під впливом карбацетаму відбулося відновлення астроцитарної функції, пошкодженої внаслідок ЧМТ.

Супраоптичне ядро (СОЯ, лат. nucleus supraopticus), як і ПВЯ, належить до крупноклітинних ядер гіпоталамуса. У тварин групи порівняння СОЯ представлене нейронами та більш дрібними гліальними клітинами, що оточують нейрони. У частини нейронів відмічаються крупні округлі світлі ядра з невеликими глибокими хроматину, які зміщені переважно на периферію ядра, що відображає високу функціональну активність клі-

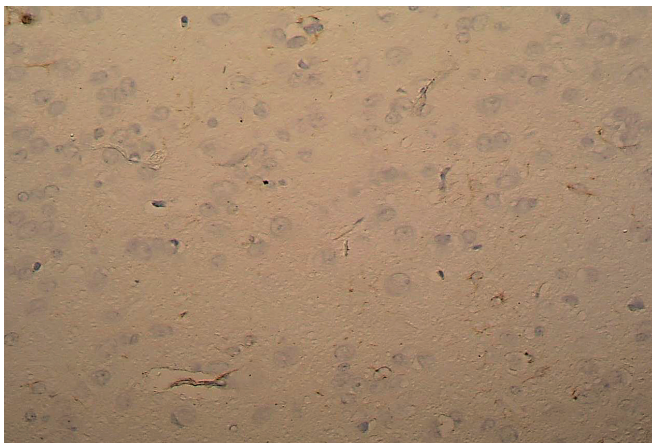


Рис. 6.17. **ПВЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.**
Імуногістохімічне виявлення S100. $\times 400$.

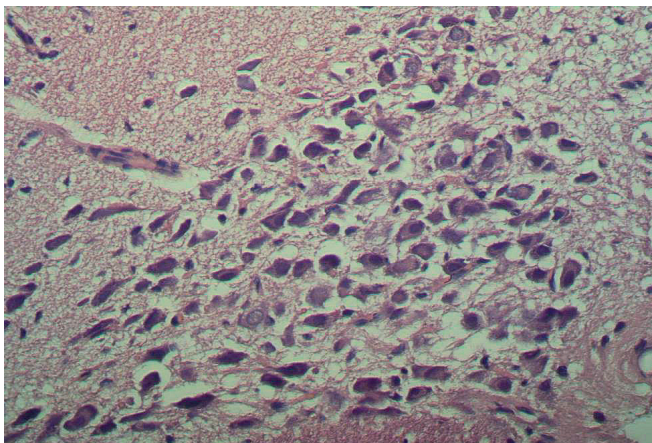


Рис. 6.18. **СОЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.**
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

тин. Але у значної частини нервових клітин переважає гетерохроматин, через що ядра набувають темного забарвлення (рис. 6.18). Це є проявом низької функціональної активності клітин.

Крім того, ядрам нейронів притаманна певна зморшкуватість (відхилення від характерної круглої чи овальної форми), що вказує на дегенеративні процеси в клітині.

У тварин групи порівняння навколо нейронів помітний високий рівень експресії GFAP, що притаманне для загибелі клітин і підтверджується морфологічними даними (рис. 6.19).

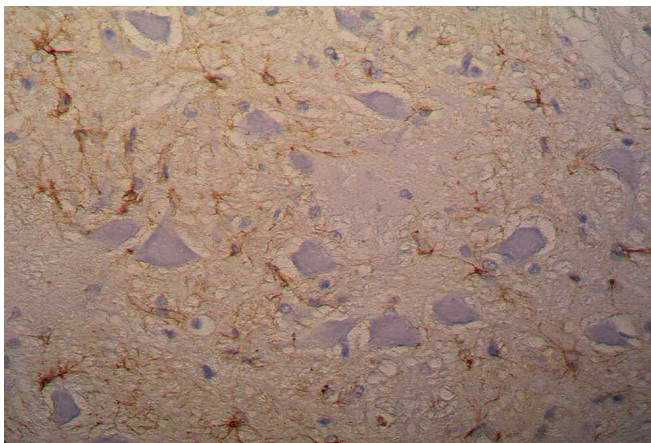


Рис. 6.19. СОЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

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.

СОЯ гіпоталамуса після введення карбацетаму, в цілому, зберігає ті ж самі особливості, що і в групі порівняння (рис. 6.20). Імуногістохімічне дослідження показує зниження експресії GFAP відносно до групи порівняння, що свідчить про зменшення дегенеративних уражень нервової тканини внаслідок ЧМТ (рис. 6.21).

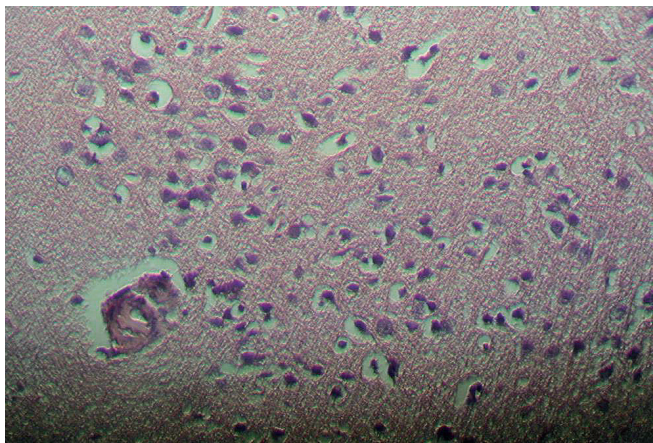


Рис. 6.20. СОЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

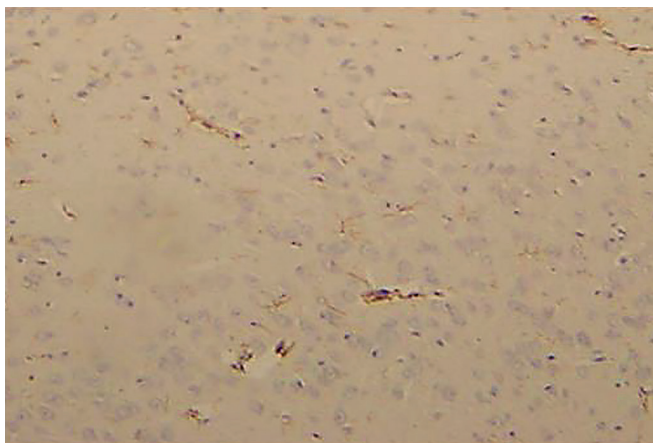


Рис. 6.21. СОЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

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).

Таким чином, в СОЯ гіпоталамуса 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 тварин групи порівняння показали невисокий рівень експресії даного нейромаркера (рис. 6.22), що можна було пов'язати з низькою метаболічною активністю більшості нейронів.

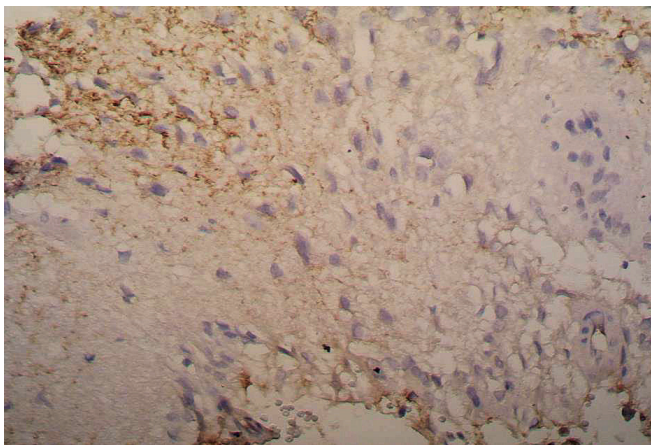


Рис. 6.22. СОЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$

На тлі введення карбацетаму спостерігається експресія NSE в усіх нейронах даної ділянки мозку. Тобто введення цього препарату спричинило зростання рівня експресії NSE в СОЯ гіпоталамуса відносно до групи порівняння (рис. 6.23).

Такі зміни в рівні експресії даного нейромаркера можна пояснити підсилюючим впливом карбацетаму на метаболізм у нейронах.

Імуногістохімічне виявлення S100 в СОЯ гіпоталамуса тварин групи порівняння показало, що даний нейромаркер експресується в багатьох астроцитах цієї ділянки гіпоталамуса (рис. 6.24), що вказує на значний рівень пошкодження нервової тканини внаслідок ЧМТ.

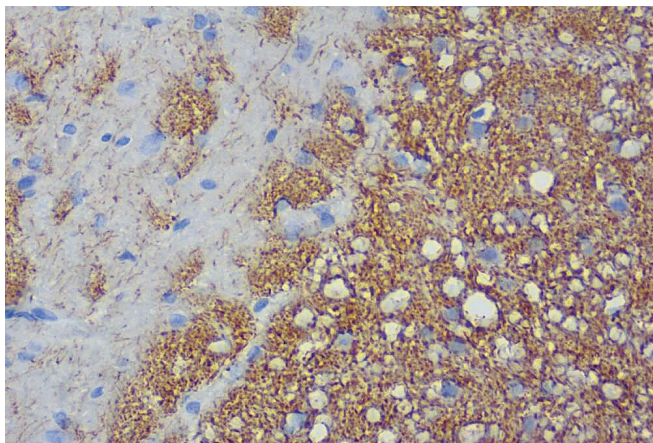


Рис. 6.23. СОЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$

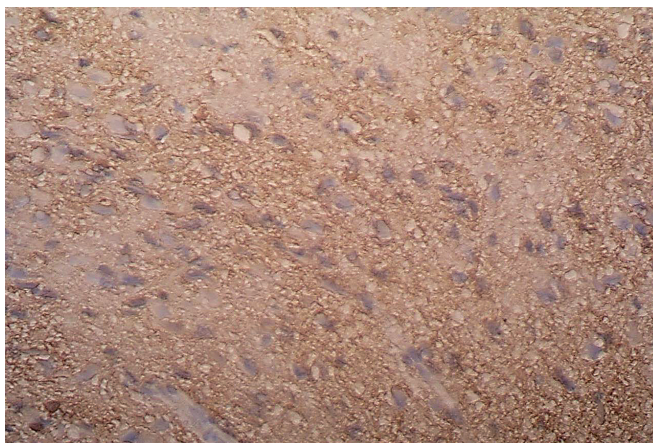


Рис. 6.24. СОЯ гіпоталамуса тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення S100. $\times 400$

На тлі введення карбацетаму ступінь експресії S100 в СОЯ гіпоталамуса незначно відрізняється від групи порівняння в бік зменшення (рис. 6.25).

Таким чином, можна зазначити, що препарат у певній мірі пригнічує інтенсивність дегенеративних процесів у даній ділянці гіпоталамуса після ЧМТ.

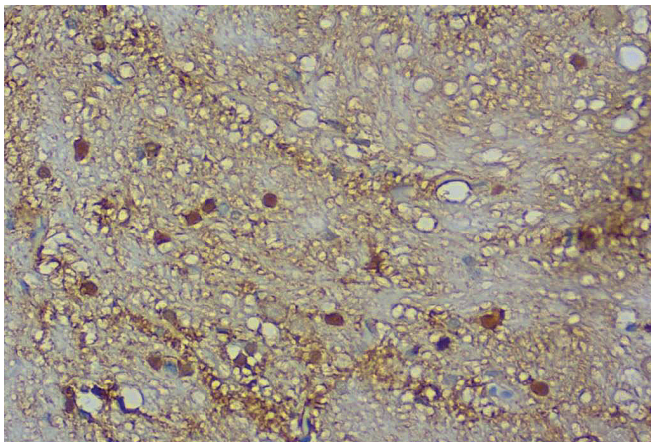


Рис. 6.25. СОЯ гіпоталамуса тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення S100. $\times 400$

Гіпокамп розташований у внутрішній частині скроневої області мозку, і за формою схожий на морського коника. На гістологічному препараті чітко визначається шарувата цитоархітектура гіпокампу: крайовий, або поліморфний шар (лат. *Stratum oriens*), утворений аксонами пірамідних нейронів і тілами корзинчатих нейронів гіпокампу; пірамідний шар (лат. *Stratum pyramidale*), утворений тілами пірамідних нейронів; молекулярний шар (лат. *Stratum moleculare*), утворений головним чином дендритами пірамідних нейронів (рис. 6.26). В молекулярному шарі можна додатково виділити підшари: еумолекулярний (лат. *Substratum eumoleculare*), лакунарний (лат. *Substratum lacunosum*), радіальний (лат. *Substratum radiatum*) і світлий (лат. *Substratum lucidum*). Основна маса клітин знаходиться в пірамідному шарі, який представлений нейронами пірамідної (трикутної) форми, в яких чітко візуалізується ядро і одне ядерце. В межах пірамідного шару виділяють чотири зони (CA1, CA2, CA3 і CA4), які представляють собою поля щільно розташованих

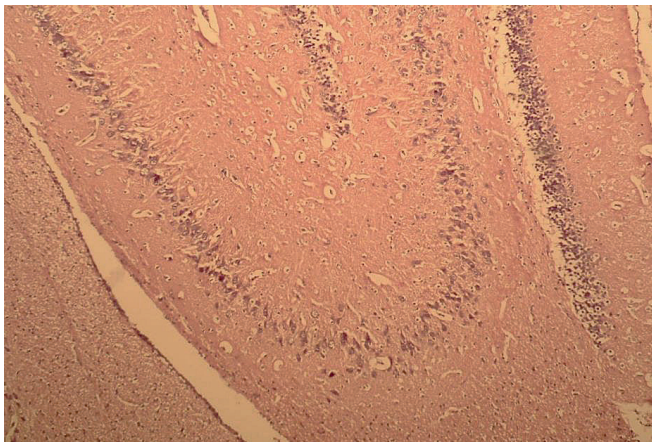


Рис. 6.26. Гіпокамп тварини групи порівняння.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

нейронів і нервових волокон. Кровоносні судини прослідковуються в усіх шарах гіпокампу.

Стінка капілярів утворена ендотеліоцитами зі сплюсненими темними ядрами, які лежать на базальній мембрані.

Окрім трьох шарів, у гіпокампі розрізняють зубчасту звивину, або зубчасту фасцію (лат. *Dentate gyrus, seu Fascia dentata*), яка представлена компактною смужкою дрібних (гранулярних) нейронів. Зубчаста звивина також складається з трьох шарів: молекулярного (лат. *Stratum moleculare*), гранулярного, або зернистого (лат. *Stratum granulare*) і поліморфного, або мультиформного (лат. *Stratum multiforme*).

У даному дослідженні була обрана зона СА3 гіпокампу, оскільки відмічається залежність структурних змін цієї області від часу й інтенсивності стресу і підвищення рівня стресорних гормонів, що саме й притаманне для ЧМТ. Зона СА3 гіпокампу тварин групи порівняння, в цілому, характеризується пухким розташуванням крупних овальних нейронів. Крім того спостерігається часткове клітинне спустошення цього шару. Для деяких нейронів притаманне набухання ядер та нечіткість апікальних дендритів. Також мають місце поліморфні зміни хроматофільної речовини нейронів у вигляді вогнищового хроматолізу та брильчатої конденсації (рис. 6.27).

Імуногістохімічне дослідження виявило експресію GFAP (рис. 6.28) в астроцитах тварин групи порівняння зони СА3 гіпокампу.

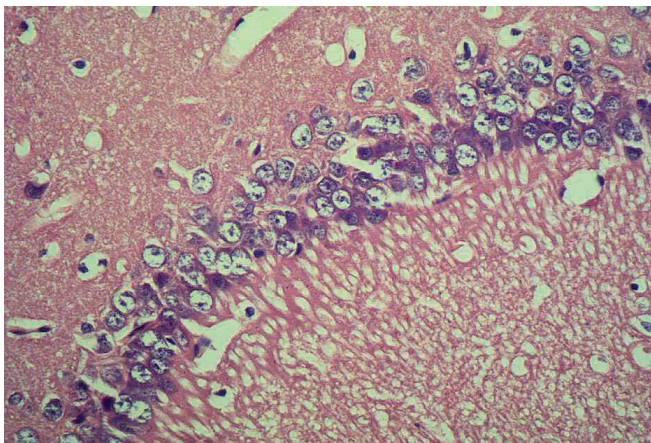


Рис. 6.27. Гіпокамп тварини групи порівняння.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

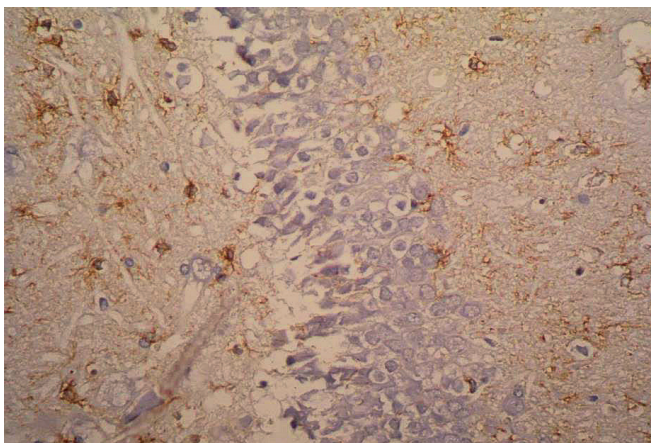


Рис. 6.28. Зона СА3 гіпокамбу тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

GFAP досить чітко візуалізується у відростках астроцитів, які тісно переплітаються між собою, утворюючи мережу. На тлі введення карбацетаму зона СА3 гіпокампу, в цілому, зберігає ті ж самі морфологічні особливості, що і у тварин групи порівняння, але нервова тканина характеризується наявністю нейронів правильної форми зі світлими ядрами та чітко виражених дендритів. В даній групі тварин майже відсутні клітини з ознаками вогнищового хроматолізу та брильчатої конденсації (рис. 6.29), на відміну від групи порівняння.

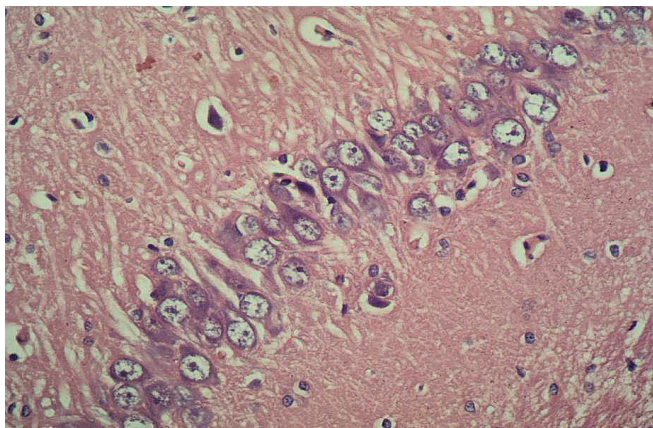


Рис. 6.29. Зона СА3 гіпокампу тварини на тлі введення карбацетаму. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$

Таким чином, карбацетам здійснює регенеруючий вплив на пошкоджену внаслідок ЧМТ нервову тканину гіпокампу, що підтверджується морфологічно.

При імуногістохімічному дослідженні експресії GFAP у зоні СА3 гіпокампу на тлі введення карбацетаму виявилось, що рівень експресії даного маркера фактично не відрізняється від групи порівняння, однак морфологічно різниця між клітинами різних груп наявна (рис. 6.30).

Імуногістохімічне виявлення NSE в зоні СА3 гіпокампу (рис. 6.31) у тварин групи порівняння показує високий ступінь експресії цього нейромаркера, що свідчить про інтенсивний метаболізм у нейронах.

На тлі введення карбацетаму експресія NSE візуалізується в усіх нервових відростках (рис. 6.32) і знаходиться на такому ж рівні, як і у тварин групи порівняння, тобто істотних змін не спостерігалось, відповідно, можна було заключити, що рівень метаболізму не змінювався після введення препарату.

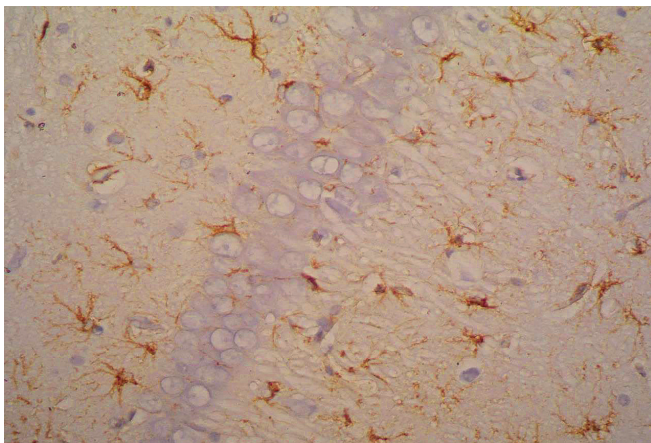


Рис. 6.30. Зона СА3 гіпокамбу тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення GFAP. $\times 400$

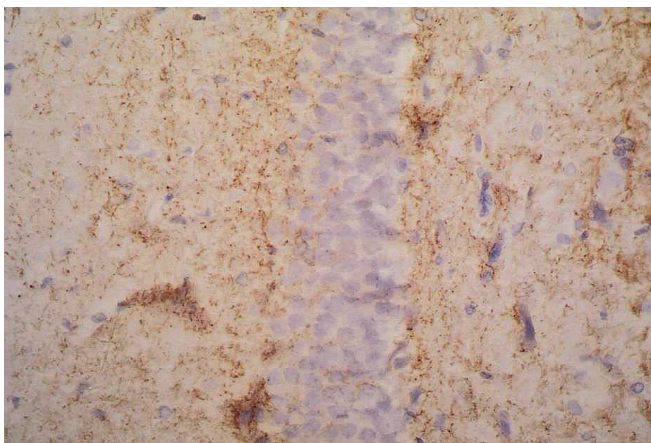
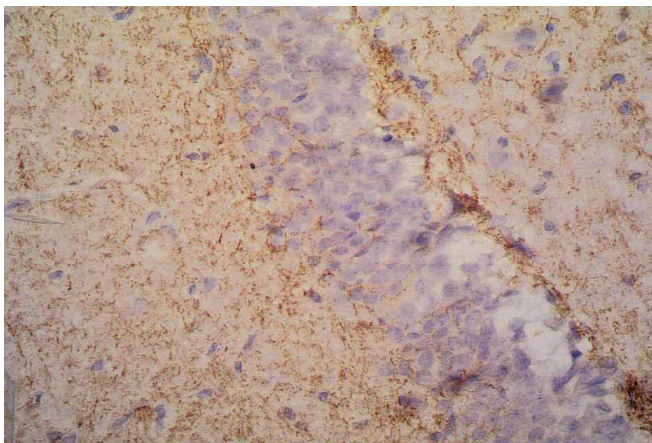
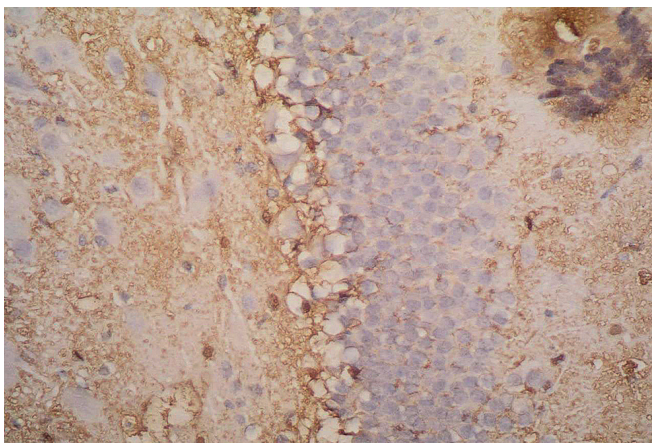


Рис. 6.31. Зона СА3 гіпокамбу тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення NSE. $\times 400$



**Рис. 6.32. Зона СА3 гіпокампу тварини на тлі введення карбацетаму.
Імуногістохімічне виявлення NSE. ×400**



**Рис. 6.33. Зона СА3 гіпокампу тварини групи порівняння.
Імуногістохімічне виявлення S100. ×400**

Імуногістохімічне виявлення білка S100 в зоні СА3 гіпокампу тварин групи порівняння показує високий рівень експресії (рис. 6.33), що відображає пошкодження нервової тканини після ЧМТ.

На тлі введення карбацетаму (рис. 6.34) експресія S100 спостерігається в усіх відростках астроцитів і не відрізняється від такого рівня у тварин групи порівняння. Відповідно, введення препарату не змінило ступеня прояву пошкоджуючого впливу ЧМТ на нервову тканину, зокрема, на астроцити.

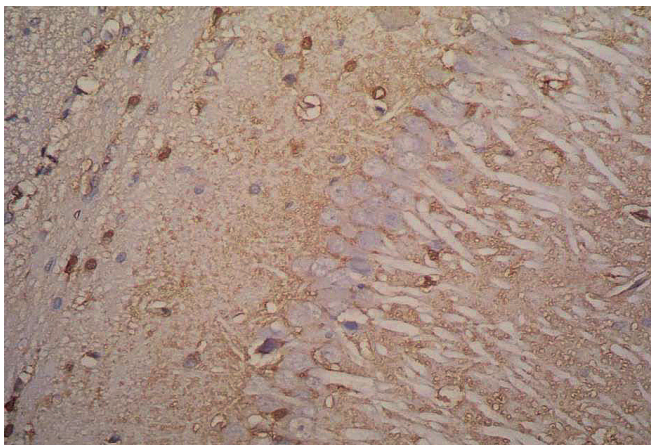


Рис. 6.34. Зона СА3 гіпокампу тварини на тлі введення карбацетаму. Імуногістохімічне виявлення S100. $\times 400$

В цілому, дослідження морфології нервової тканини нейросекреторних ядер гіпоталамусу (СОЯ і ПВЯ) та гіпокампу (зони СА3) показало, що при ЧМТ частина нейронів даних ділянок мозку має виражені в різній мірі ознаки пошкодження: неправильну форму та темний колір ядер, скупчення гетерохроматину тощо.

Імуногістохімічне виявлення неймаркерів GFAP, NSE та S100 підтверджує наявність дегенеративних змін у нервовій тканині при ЧМТ. В нервовій тканині GFAP та S100 експресуються астроцитами, а S100 — нейронами. В свою чергу в СОЯ та ПВЯ гіпоталамуса і в гіпокампі тварин з ЧМТ спостерігалися високі рівні експресії GFAP та S100, що свідчить про порушення нейрон-гліальних взаємодій та всіх процесів, які залежать від скоординованої роботи нейронів і астроцитів. Експресія NSE в гіпоталамічних ядрах була незначною, що пов'язано з порушенням метаболізму в нейронах внаслідок ЧМТ, в той час як у гіпокампі

спостерігався високий рівень експресії NSE, що корелює з нормальним нейрональним метаболізмом.

Отже, в досліджених гіпоталамічних ядрах прослідковуються морфологічні та імуногістохімічні ознаки пошкодження нервової тканини, що відображається у порушенні функціональних можливостей нервових і гліальних клітин. Для гіпокампу також притаманні морфологічні та імуногістохімічні ознаки пошкодження, однак, в цілому, метаболічна активність нейронів знаходиться на високому рівні, на що вказує експресія маркера NSE.

На тлі введення карбацетами нейрони СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса і гіпокампу демонстрували морфологічні ознаки клітин з нормальними функціональними можливостями: округла чи овальна форма ядер, високий вміст еухроматину, відсутність дистрофічних ознак. При дослідженні експресії нейромаркерів у гіпоталамічних ядрах спостерігалось зниження рівня експресії GFAP та S100, що ілюструє зменшення/зникнення дегенеративних змін у нервовій тканині. В гіпокампі має місце інакша ситуація — високий рівень експресії GFAP та S100, як і в групі порівняння, тобто — зниження деструктивних змін у гліальному елементі нервової тканини не спостерігається. 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 при ЧМТ, внаслідок чого порушується нейрональна функція. Астроцити, в свою чергу, активуються для максимальної компенсації функцій пошкоджених нейронів, що має місце при ЧМТ. Експресія нейромаркера NSE, в свою чергу, спостерігалася в усіх нейронах СОЯ і ПВЯ гіпоталамуса і гіпокампу, що демонструє високу метаболічну активність у нервових клітинах даних ділянок мозку.

6.6. Концепція патогенетичного впливу карбацетаму при ЧМТ

- *Дія карбацетаму на центральну ланку ГКАС та секрецію ВП реалізувалася вже після першого введення препарату та включала запобігання первинної гіперактивації нейрогормональних систем та їх послідуєчого виснаження.*
- *Це призводило до попередження розвитку вторинного посттравматичного гіперкортицизму, а також запобігало гальмуванню секреції СТГ.*
- *Отже, карбацетам мав модулюючий ефект щодо нейрогормональних систем при ЧМТ — запобігав гіперактивації ГКАС, гіперсекреції ВП та гальмуванню секреції СТГ.*

Як виявилось ще на початку дослідження, летальність протягом всього періоду спостереження (один місяць) суттєво відрізнялася у групах тварин. Так у контрольній групі (з введенням фізіологічного розчину) сумарна летальність склала 50 %, тоді як у 1-й дослідній (введення карбацетаму) — 16 %, а у 2-й (введення ДГКТ) — 36 % ($p < 0,05$). Отже, можна було стверджувати карбацетам статистично значуще знижував летальність травмованих тварин (у 3,1 рази; $p = 0,001$).

Отримані дані вказували на помірне, проте вірогідне відновлення загальної неврологічної симптоматики у щурів під дією карбацетаму вже через три доби та тиждень лікування ЧМТ, зокрема у рефлекторній сфері, поведінці та свідомості (ступень неврологічного дефіциту на сьому добу знижувалася на 57 % (у групі порівняння — на 43 %; $p < 0,05$). Отримані дані вказували на помірне, проте вірогідне відновлення загальної неврологічної симптоматики у щурів під дією карбацетаму через тиждень лікування ЧМТ, зокрема у сфері свідомості (на 8 % відносно групи порівняння; $p < 0,05$) та поведінкових реакцій (на 4 % відносно групи порівняння; $p < 0,05$).

Під дією карбацетаму протягом 30 діб експерименту відмічено вірогідне відновлення посттравматичних порушень ВНД: показники ОРА через місяць спостереження статистично значуще не відрізнялися від рівнів хибнотравмованих тварини (кількість пересічених квадратів склала 83 %, кількість оглянутих отворів — 85 %; $p > 0,05$). Кількість вдалих заходів до рукавів та показник НР досягли контрольних значень (склали, відповідно, 97 та 115 % від значень у хибнотравмованих тварин; $p > 0,05$).

Отже, карбацетам може бути рекомендовано для наступних клінічних досліджень та лікування ЧМТ з метою профілактики розвитку неврологічних, когнітивних та мнестичних порушень у пацієнтів.

Патогенез пригнічення функції ЦНС (когнітивних та мнестичних порушень) при ЧМТ та відновлення її функції під дією карбацетаму можна схематично представити на рисунках 1 та 2.

Через добу після травми ми отримали різке збільшення рівня АКТГ, що пов'язано з первинною активацією нейросекреторної діяльності міл-коклітинних ядер переднього гіпоталамуса та відображає зміни його ней-рохімічного (перш за все медіаторного) балансу. Цікавою особливістю реакції ГКАС було те, що рівень АКТГ, збільшуючись удвічі, викликав трьохкратне підвищення в крові рівня КС. Можливо, останнє у тварин групи порівняння було обумовлено не тільки посиленням секреції КС в корі надниркових залоз, але і зниженням зв'язуючих властивостей транскортину і альбумінів та зниженням кон'югації та екскреції КС у печінці. Також це вказувало на формування та підтримку протягом двох тижнів посттравматичного періоду центрального гіперкортицизму. На 30 добу розвивалось виснаження й периферійної ланки — над-ниркових залоз.

Отже, після ЧМТ мала місце гіперреактивна реакція ГКАС та се-креції ВП, яка супроводжувалася вторинним виснаженням централь-них ланок цих систем через два тижня після травми. Також було від-значено значне зниження рівня СТГ, що може бути пов'язано з пере-будовою медіаторного балансу гіпоталамо-гіпофізарної системи та гі-перметаболізмом.

Регуляторами цих процесів є лімбічна система та ретикулярна фор-мація, які при стресі знаходяться у стані збудження. Останні за допомо-гою змін нейрохімічного балансу, а саме — активації холінореактивних і глутаматних систем мозку, активують вироблення кортиколіберіну міл-коклітинними ядрами переднього гіпоталамуса, в результаті чого може знижуватися поріг чутливості останніх до глюкокортикоїдів. Це може пояснювати гальмування зворотного зв'язку глюкокортикоїди-гіпота-ламус у посттравматичному періоді та визначати приріст рівня АКТГ у крові. Виснаження периферійної ланки ГКАС (надниркових залоз) трапилося прогнозовано після попереднього виснаження центральної ланки ГКАС.

При дії карбацетаму ми спостерігали значно нижчий рівень гіпе-рактивації центральної і периферичної ланок ГКАС, що свідчило про відновлення центральних взаємозв'язків та нейросекреції в гіпоталаму-сі та гіпофізі. Карбацетам на перший тиждень спостереження запобігав гіперактивації центральної ланки ГКАС (АКТГ, ВП) та периферійної ланки ГКАС (КС), а через два тижні нормалізував та запобігав висна-женню цих ланок. Можливо, що під дією карбацетаму відбувається від-новлення зворотного гальмування секреції АКТГ високою концентра-

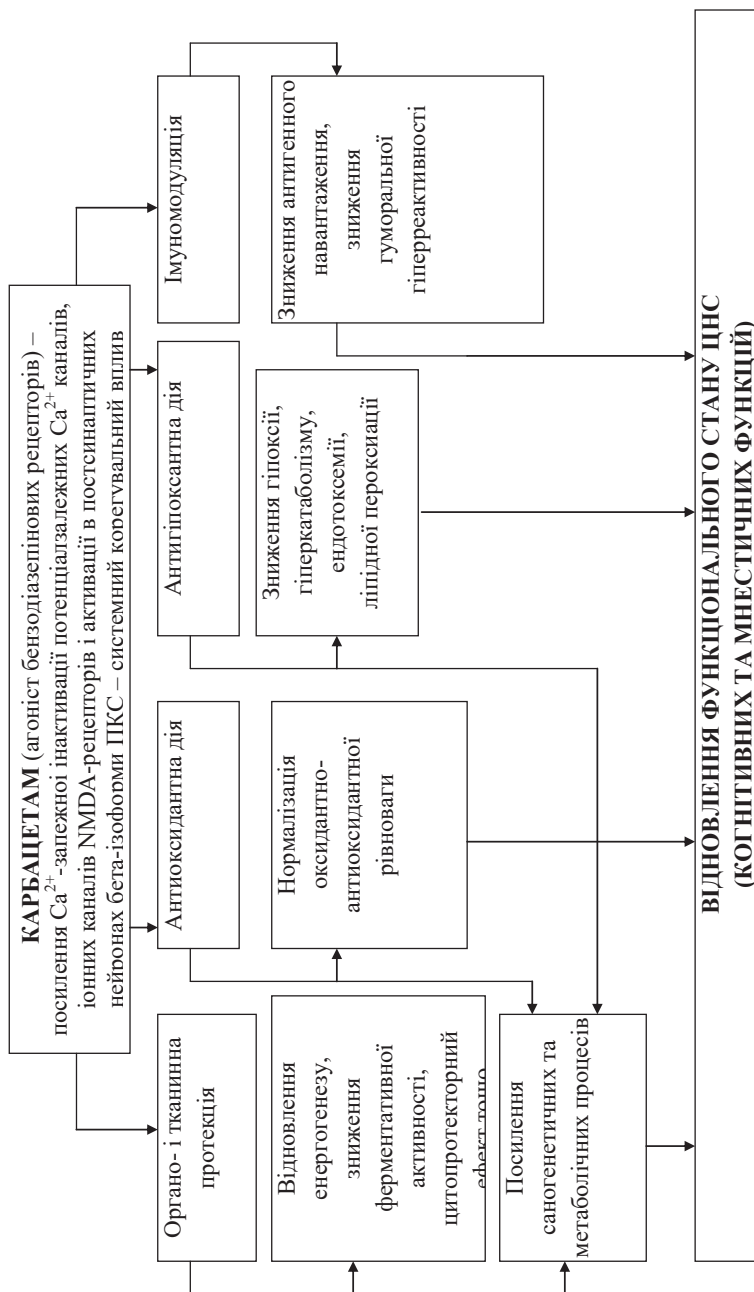


Рис. 6.35. Відновлення функцій ЦНС (когнітивних та мнестичних функцій) під дією карбацетама

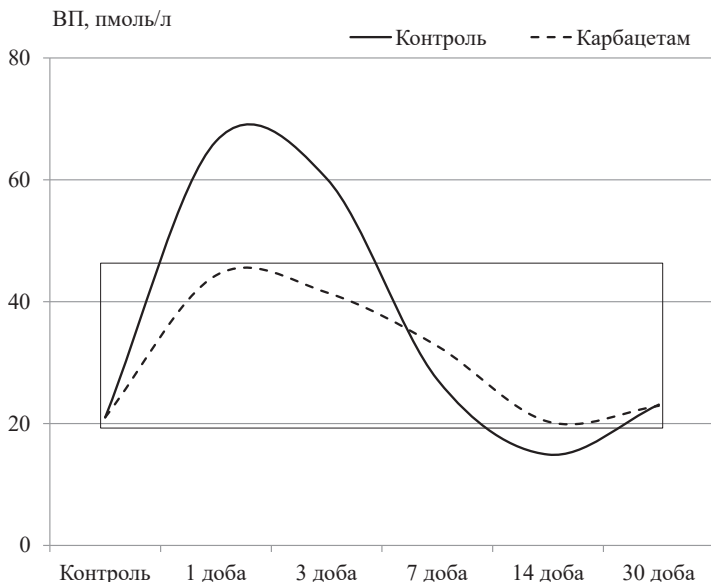


Рис. 6.36. Динаміка вмісту ВП у контролі (сполошна лінія) та при дії карбацетаму (пунктирна лінія); прямокутником виділена область «гальмівної дії карбацетаму» — запобігання первинній гіперактивації та вторинному виснаженню нейросекреції

цією КС. Це може бути спричинено посиленням процесу гальмування нейросекреції гіпоталамо-гіпофізарної системи, одним із механізмів якої є підвищення чутливості аденцитів до периферичних гормонів.

Таким чином встановлено, що дія карбацетаму на центральну ланку ГКАС та секрецію ВП реалізувалася вже після першого введення препарату та включала запобігання первинної гіперактивації нейрогормональних систем та їх послідуєного виснаження. Це призводило також до попередження розвитку вторинного посттравматичного гіперкортицизму, а також запобігало гальмуванню секреції СТГ. Отже карбацетам мав модулюючий ефект щодо нейрогормональних систем при ЧМТ — запобігав гіперактивації ГКАС, гіперсекреції ВП та гальмуванню секреції СТГ.

На рисунку 6.36 на прикладі динаміки вмісту ВП показаний гальмівний ефект карбацетаму. Вплив препарату полягав в обмеженні первинної гіперактивації та запобіганню вторинному виснаженню процесів нейросекреції при ЧМТ.

ОСНОВНІ ЗДОБУТКИ ПРОВЕДЕНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплексне дослідження, що було проведено, дозволило прийти до деяких висновків, які уточнюють розуміння загальнопатологічних процесів, що відбуваються при ЧМТ. Важливим з наукової та практичної точки зору, на наш погляд, є виділення окремих синдромів травматичної хвороби при ЧМТ, що дозволяє уявити як окремі ланки пато- і са-ногенеза хвороби, так і, поєднуючи ці синдроми, — її загальний перебіг.

Для клінічної патофізіології ключовим є поняття про стадійність, тобто часову динаміку розгортання як компенсаторно-приспосувальних реакцій, так і реакцій пошкодження. Саме чітке розуміння цього питання дозволить правильно орієнтувати патогенетично спрямовану терапію на ключові ланки реакцій пошкодження залежно від стадії травматичної хвороби.

Необхідно також враховувати, що залежно від особливостей травми, ті чи інші стадії можуть подовжуватися або, навпаки — скорочуватися, для чого нами виділено прогностичні (маркерні) критерії розгортання стадій травматичної хвороби. За цими критеріями можна діагностувати стадію відповідного синдрому, визначити ступінь її вираженості та контролювати ефективність терапії, що застосовується.

Пускову роль має синдром нейроендокринної дизрегуляції, який починає формуватися відразу після травми та включає зміни активності (переважно активацію або гіперактивацію) нейроендокринних систем. Разом із рефлекторною активацією симпато-адреналової системи значно посилюється секреція вазопресину гіпоталамо-нейрогіпофізарною системою. Адекватною можна вважати тривалість цієї реакції протягом 24–48 годин після травми. Більш виражена та тривала активація цієї системи (гіперреактивність) притаманна несприятливому перебігу ЧМТ, супроводжується виснаженням як клітин-мішеней, так і самих нейросекреторних клітин гіпоталамусу. У наших дослідженнях вміст вазопресину прямо корелював із ступенем неврологічного дефіциту.

Також до першочергових ланок необхідно віднести гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналову систему. Посттравматичний гіперкортицизм має центральний характер (збільшення секреції АКТГ), що при несприятливому перебігу набуває ознак гіперреактивності та швидкого виснаження периферійної ланки (кори надниркових залоз).

Щодо гіпоталамо-гіпофізірно-тиреоїдної системи, то після ЧМТ розвивалася її недостатність (посттравматичний гіпотиреоз), коли мало місце раннє (вже протягом перших годин після травми) і різко виражене зниження вмісту в крові ТТГ, загальних й, особливо, вільних фракцій тиреоїдних гормонів, а також тироксин-зв'язуючого глобуліну. Необхідно відзначити, що співвідношення АКТГ/ТТГ добре відображає ступінь нейроендокринної дизрегуляції та відповідає тяжкості перебігу ЧМТ. Також визначено й гальмування секреції соматотропу.

Для несприятливого перебігу ЧМТ була характерна надмірна активація не тільки секреції глюко-, але й мінералокортикоїдів, до якої долучалася ще й активація ренин-ангіотензинової системи, що призводило до багаторазового збільшення рівню у крові альдостерону (посттравматичний гіперальдостеронизм) і активності ренину плазми. Останні реакції добре корелювали із ступенем неврологічного дефіциту.

Встановлено, що сприятливий перебіг ЧМТ характеризувався стабільною еукальціємією і гіперфосфоремією на тлі посттравматичного гіперпаратиреозу. При несприятливому перебігу мала місце прогресуюча гіпокальціємія і гіперфосфоремія на тлі посттравматичного виснаження секреції паратиреоїдного гормону. Наростаюча гіпокальціємія (менше 2,0 ммоль/л) і низький індекс відношення Ca/P (менше 0,5 ум. од.) були маркерами несприятливого перебігу ЧМТ.

Вже с перших годин після травми формувався посттравматичний центральний гіпогонадотропний гіпогонадизм: через 24 години тестостерон фактично зникав з крові травмованих тварин. При сприятливому перебігу через 48 годин після травми була відзначена тенденція до відновлення секреції гормону та підвищення секреції естрогенів. Відповідно до даних, отриманих за допомогою нейромережевого моделювання, ключовими ланками синдрому нейроендокринної дизрегуляції при ЧМТ виявилися: ушкодження гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу (гіпокальціємія і гіперфосфоремія), надлишкова секреція вазопресину і АКТГ, посттравматичний гіпотиреоз. Математичні моделі залежності тяжкості перебігу гострого періоду ЧМТ від показників нейрогуморальних систем мають високий ступінь точності.

За допомогою комплексного аналізу було встановлено, що вже у ранньому посттравматичному періоді розвивається гіперглікемія, причиною якої є посттравматичний центральний гіперкортицизм. Причинно-наслідковий зв'язок у розвитку патологічних реакцій порушення регуляції вуглеводного обміну був такий: нейрогенна активація катаболічних реакцій (через активацію синтезу катаболічних гормонів) → гіперглікемія (як компенсаторна реакція на підвищення метаболізму головного мозку) → гіперінсулінемія (підвищення секреції інсуліну

у відповідь на гіперглікемію) → розвиток інсулінорезистентності (ймовірно, на пострецепторному рівні, внаслідок порушення передачі сигналу й фосфорилування у інсулінозалежних тканинах). Таким чином, формується «пентада розладів вуглеводного обміну при травмі»: гіперглікемія, гіперінсулінізм, інсулінорезистентність, виснаження функціональної активності β -клітин підшлункової залози, зниження чутливості тканин до інсуліну.

Порушення вуглеводного обміну, утворення АТФ і розвиток системної гіпоксії при ЧМТ відбиває накопичення у крові лактату. Нагромадження в крові сечовини й креатинину є проявом системної посттравматичної інтоксикації. Різниця між стандартною і справжньою сечовиною крові (показник метаболізму) відбиває стан азотистого обміну й переважну спрямованість метаболізму. Результати розрахунку показнику метаболізму показали його високу чутливість щодо порушень обмінних процесів і, з огляду на легкість розрахунку показника, дозволили рекомендувати його до використання в клінічній практиці.

Відображенням ушкодження тканин і розвитку запальної реакції є гіперферментемія і нагромадження у крові молекул середньої маси (МСМ) вже з перших годин після травми. Необхідно відзначити, що після 2-3-ї доби було відмічено вторинне лавиноподібне нагромадження МСМ у крові з перевагою нуклеотидної фракції й посиленням ароматичності пептидів, що входять до складу МСМ, особливо при несприятливому перебігу ЧМТ. Також у крові йде нагромадження продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що мало два наростаючих піки — через 48 і 72 години після травми на тлі виснаження активності антиоксидантних систем.

Ендотоксикоз зумовлювався не тільки нагромадженням метаболітів і токсинів, але й системними реакціями, у тому числі запальними. Накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та С-реактивного білку (СРБ) можна було вважати захисно-компенсаторною реакцією, спрямованою на зв'язування надлишку мозкових аутоантігенів, яка відображала також і генералізацію запальної реакції. Віддзеркаленням останнього можна вважати також й реакцію цитокінового каскаду («інтерлейкінову бурю»). У наших дослідженнях найбільшого абсолютного приросту досягав рівень IL-1b, який був основним реактантом з боку імунної системи при ЧМТ.

Аналіз причинно-наслідкових зв'язків дозволив виділити чотири стадії пребігу ЧМТ:

1. Реактивно-метаболічна стадія, яка характеризувалася активацією нейроендокринних систем, гіперглікемією і гіперметаболізмом.

2. Запально-токсична стадія, яка характеризувалася вираженою гіперферментемією, що вказувала на ушкодження клітинних мембран і мембран лізосом; проявами ендогенної інтоксикації (нагромадження в крові МСМ і продуктів ПОЛ); генералізованими запальними реакціями (збільшення вмісту в крові ЦІК, СРБ, церуплазміну, IL-1 β , TNF α , IL-6).

3. Стадія системної ендогенної інтоксикації, яка характеризувалася різким нагромадженням у крові лактату, що свідчило про приєднання системної гіпоксії; різким вторинним приростом МСМ із нагромадженням низькомолекулярних і ароматичних пептидів; виснаженням антиоксидантних систем; різким приростом прозапальних цитокінів, особливо IL-1 β і IL-6; активацією металопротіназ.

4. Стадія розвитку поліорганної недостатності, яка характеризувалася нагромадженням у крові сечовини й креатиніну, зниженням показнику метаболізму, що свідчило про глибокі порушення метаболізму й порушення функції печінки, нирок, серця; подальшим нагромадженням МСМ; ушкодженням еритроцитів.

У відповідь на ЧМТ виникала типова захисна реакція у вигляді нейтрофільного лейкоцитозу. Розвиток імунodefіцитного синдрому проявлявся через виражений клітинний імунodefіцит, який розвивався вже з першої доби після ЧМТ.

Маркером пошкодження ЦНС при ЧМТ можна вважати зростання вмісту в крові білка S100B, яке відбувалося стрибкоподібно із двома піками: перший — через 1, а другий — через 7 діб після травми; у пізньому періоді відбувалося посилення деструкції нервової тканини за рахунок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту і нейродегенерації. Характер зростання вмісту у крові нейро-специфічної енолази (NSE), на відміну від білка S100B, був не стрибкоподібним, а поступальним, однак відрізнявся значно більшою вираженістю. Двома піками відрізнялася динаміка вмісту в крові специфічного маркеру астроцитарної деструкції GFAP — через 1 добу і, повторно, — на 7–14 добу.

Паралельно розвитку нейрозапалення при ЧМТ запускався також і аутоімунний процес. Прогресуюче накопичення у крові антифосфоліпідних антитіл показало можливість формування антифосфоліпідного синдрому; це могло сприяти тромбоутворенню у мікросудинах мікроциркуляторного русла, підвищувало проникність гемато-енцефалічного бар'єру. Вміст антинейрональних антитіл (АТ-ОБМ) підвищувався у крові починаючи з 7-ї доби після травми, а максимального значення сягав на 21-у добу, що прямо підтвердило аутоімунне пошкодження нервової тканини при ЧМТ.

Імуногістохімічне дослідження, проведене на 7 добу після травми, показало що в ушкоджених нейронах зникала та/або значно зменшувалася

лась інтенсивність фарбування S100, GFAP та NSE, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження. Поряд з цим, навколо таких нейронів знайдено високого ступеню виразності специфічне забарвлення, яке було притаманне гліоцитам та, меншою мірою, ендотеліоцитам, що можна розглядати як причину різкого збільшення рівня у крові нейромаркерів.

До особливостей імунного нейрозапалення відносилося й переважне накопичення у судинах мозку В-лімфоцитів-CD20+ у порівнянні з Т-лімфоцитами-CD3+, при відсутності тканинної лімфоцитарної інфільтрації. Дифузна активація макрофагальної-CD68+ реакції з інфільтрацією тканини мозку, судин та судинного сплетіння, на наш погляд, була фактором, що запускає гуморальні механізми вторинного аутоімунного пошкодження головного мозку при ЧМТ.

Нейроморфологічні дослідження дозволили встановити певні закономірності реакції ушкодження: утворення мікротромбів і оклюзії максимальної кількості капілярів головного мозку, що призводило до збільшення зони ушкодження; прогрес периваскулярного і перичелюлярного набряку з розвитком нейронодистрофії; специфічна реакція тканини головного мозку — імунофагоцитоз з нейронофагією; неспецифічна реакція за участю макроглії і поліморфноядерних лейкоцитів.

Синдром функціональних порушень нервової системи в експерименті відображав тяжкий неврологічний дефіцит за шкалою Stroke Index McGrow у більшості тварин (76–79 %) протягом перших трьох діб; відмічені порушення м'язового тону (87 %), координації рухів (97 %) та орієнтовно-дослідницької поведінки (98 %), що пов'язане із розвитком нейродегенеративних процесів внаслідок травми. За 100-бальною шкалою Todd et al. (1981) ЧМТ призводила до збільшення ступеню неврологічного дефіциту у 5,9 рази вже на першу добу, що згодом регресувало, але без лікування й на сьому добу лишалося вірогідно високим (у 3,4 рази; $p < 0,05$) у порівнянні з хибнотравмованими тваринами. Неврологічний дефіцит було переважно обумовлений порушеннями рефлексорної (37,6 %) сфери.

Нами було показано, що вітчизняний препарат карбацетам, який був розроблений в Інституті фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України (м. Донецьк) та належить до ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β -карболіну, у експериментально визначеній ефективній дозі 5 мг/кг знижує летальність на 34 % ($p = 0,001$), ступень неврологічного дефіциту на 7 добу — на 57 %. Вірогідне відновлення загальної неврологічної симптоматики під дією карбацетаму через тиждень лікування ЧМТ відбувалося у сфері свідомості та поведінкових реакцій. Без використання

фармакологічної корекції функція ЦНС після ЧМТ протягом 30 діб не відновлювалася, тоді як під впливом карбацетаму на цей термін відновлювалася орієнтовно-дослідна активність.

Показано, що карбацетам мав модулюючий ефект при ЧМТ — запобігав гіперактивації нейроендокринних систем (зокрема гальмував гіперсекрецію АКТГ і вазопресину), а також запобігав гальмуванню секреції соматотропна. При цьому, карбацетам впливав на дегенеративні зміни в нервовій системі: в нейросекреторних нейронах гіпоталамусу препарат покращував метаболізм нейронів та активував астроцитарну функцію. В гіпокампі (зоні СА3) карбацетам чинив вплив здебільшого на нейрональну складову нервової тканини: після введення карбацетаму в більшості нейронів відновилась нормальна морфологія та зникли дегенеративні ознаки. Такі дані дозволяли рекомендувати карбацетам для подальших доклінічних досліджень при ЧМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев ИГ. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2001;4:3-9.
2. Алешин БВ. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М.: Медицина, 1971. 439 с.
3. Арутюнов АИ, Лейбзон НД (ред.). Тяжелая черепно-мозговая травма. М.: Медицина, 1969. 296 с.
4. Багненко СФ. (ред.). Сочетанная механическая травма. Терминология и классификация механических повреждений: (Учебно-методическое пособие). СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2001; Вып. 1: 36 с.
5. Байкова ЕЕ, Каде АХ, Музлаев ГГ, Лебедев ВП, Занин СА. Динамика цитокинового статуса у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести. Кубанский научн. мед. вестник. 2014;3:15-9.
6. Баринов ЭФ, Зяблицев СВ. Способ моделирования шока: А.с.N 1691875 СССР, МКИ. G 09 B 23/28. Открытия. Изобретения. 1991;42.
7. Белецкая ОМ. Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина: Научн. обзор. Харьков: ХИУВ, 1992. 84 с.
8. Бехтерева НП. (ред.). Механизмы деятельности мозга человека. Часть первая. Нейрофизиология человека. Л.: Наука, 1988. 677 с.
9. Вологжанин ДА. Метаболические основы вторичной иммунной недостаточности при травматической болезни: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.5. Санкт-Петербург, 2005. 318 с.
10. Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Эффективность препаратов эндогенного происхождения при комплексной патогенетической терапии черепно-мозговой травмы. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2009; 2; 137-47.
11. Гельфанд ВБ, Маламуд МД, Истратов ВГ. Закрытая черепно-мозговая травма (клинико-лабораторные исследования). Кишинев.: Штиинца. 1986. 278 с.
12. Гизатуллин ШХ. Травматическая болезнь при огнестрельных ранениях и травмах черепа и головного мозга: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999. 39 с.
13. Гудима АА, Козак ДВ, Богза СЛ. Профілактичний вплив препарату ноотропної дії на антиоксидантно-прооксидантний баланс, рівень цитолізу та ендогенної інтоксикації в умовах політравми. Інформаційний лист. Київ; 2014:399-2014. 5 с.
14. Гук АП. Закономірності смертності від травм голови та черепно-мозкових травм в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2010;3:48-53.
15. Гук АП. Клініко-епідеміологічні характеристики черепно-мозкової травми в Україні за 1999-2008 роки. Україна. Здоров'я нації. 2011;2:52-6.

16. Гуманенко ЕК, Немченко НС, Бадалов ВИ. Патобиохимические особенности тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы. Вестн. Рос. воен. мед. академии. 2000;1:46-50.
17. Гурьянов ВГ, Казаков ВН, Лях ЮЕ, Кутько ИИ, Панченко ОА, Мануйлов АМ. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессия». Очерки биологической и медицинской информатики. Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2001. 160 с.
18. Дерябин ИИ, Насонкин ОС. Травматическая болезнь. Л.: Медицина, 1987. 304 с.
19. Дзяк ЛА., Кобеляцкий ЮЮ, Йовенко ИА, Царев АВ. Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ®, «Мерц Фарма ГмбХ и Ко»). Медицина неотложных состояний. 2015;71:57-65.
20. Долгих ВТ, Захаров ИВ. Метаболические нарушения в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме и методы их коррекции. Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: Сб. научн. тр., посвящ. 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы. СПб, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб, 2002:210-9.
21. Дуленко ВИ, Комиссаров ИВ, Долженко АТ, Николюкин ЮА, Андронати СА. β-карболины. Химия и нейробиология. Киев: Наук. Думка; 1992. 216 с.
22. Ельский ВН, Кардаш АМ, Городник ГА. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Под ред. В.И. Черния. Донецк: Новый мир, 2004. 200 с.
23. Емельянов АЮ. Травматическая энцефалопатия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2000. 41 с.
24. Зарубина ИВ, Нурманбетова ФН, Шабанов ПД. Экспериментальное обоснование применения производных бензимидазола в качестве противоастенических средств после черепно-мозговой травмы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; 68(3): 46-9.
25. Исаева РХ, Антонюк ИА, Гридякина АВ, Евстафьева АВ. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;8(ч. 2):41-7.
26. Кармен НБ. Состояние мембран клеток в острый посттравматический период тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы. Вестник интенсивной терапии. 2001; 1: 31-34.
27. Карякина ЕВ, Белова СВ. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений: (обзор лит.). Клин. лаб. диагностика. 2004;3:3-7.
28. Козак ДВ. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації в умовах політравми та його корекція карабцетамом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015; 2-3: 58-60.
29. Кравцов СА, Агаджанян ВВ, Крейнсес ВМ, Новокшонов АВ. Рабочая классификация острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы. Диагнос-

- тика и лечение политравм: Всерос. конф., 8-10 сент. 1999. Ленинск-Кузнецкий, 1999:108.
30. Крыжановский ГН. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
 31. Кукарин АБ, Монахов АГ, Анфимов ПЕ. Экспериментальная модель дозированной черепно-мозговой травмы у мелких лабораторных животных. Актуальные вопросы ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии. Сборник научных работ. Н.Новгород; 1999: 71-2.
 32. Куршакова ИВ. Типовые патологические процессы, как патогенетическая основа формирования неврологических осложнений травматической болезни. Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: Сб. научн. тр., посвящ. 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы. СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 2002:181-5.
 33. Кучин ДГ. Патофизиологическая роль (прогностическое значение) металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология», 03.00.04 «Биохимия». Челябинск, 2005. 24 с.
 34. Лихтерман ЛБ. Черепно-мозговая травма. М.: Медицинская газета, 2003. 357 с.
 35. Лубенец АЕ, Карпов СМ. Клинико-иммунологические особенности острого периода детской черепно-мозговой травмы. Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(4):147-8.
 36. Льовкін ОА, Голдовський БМ, Серіков КВ. Аналіз надання спеціалізованими бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги постраждалим із тяжкою черепно-мозковою травмою. Медицина неотлож. состояний. 2014;7:118-20.
 37. Мамытова ЭЛ, Кадыралиев ТК, Жолдошев ЭК. Динамика морфофункциональных изменений в ткани мозга при черепно-мозговой травме на фоне нейропротективной терапии. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014;14(10):159-64.
 38. Мамытова ЭЛ. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы. Вестник Авиценны. 2013;4:72-6.
 39. Матяш ВВ, Киришук СІ, Верхратський ОН. Експресія та функціональні властивості глутаматних рецепторів в клітинах бергманівської глії in situ. Журн. АМН України. 1997;3(1):100-11.
 40. Мироненко ТВ, Федорковский СА, Стасюк СВ. и др. Показатели иммунологической реактивности организма у пострадавших, перенесших легкую черепно-мозговую травму. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013;VIII(1):135-42.
 41. Молдованов МА, Клименко ВЕ, Полещук АВ, Шуматов ВБ, Андреева НН, Кирилин ДН. Диагностика и мониторинг нейронального повреждения при тяжёлой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2010; 6(1): 17-21.

42. Муравський АВ. Особливості вмісту нейротропних аутоантитіл у боксерів з легкими черепно-мозковими травмами: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2013; 22 (1): 169-76.
43. Нганкам Л, Казанцева НВ, Герасимова ВВ. Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы. Неврология и психиатрия. 2011;7:61-5.
44. Нганкам Л. Диагностическое и прогностическое значение антител к основному белку миелина и фосфолипидам в остром периоде черепно-мозговой травмы : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Нервные болезни». Нижний Новгород, 2011. 24 с.
45. Патюков КА. Оптимизация патогенетической оценки эндотоксикоза у больных с травматической болезнью головного мозга : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология». Омск, 2008. 23 с.
46. Педаченко ЕГ, Семисалов СЯ, Ельский ВН, Кардаш АМ. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы. Донецк: Апекс; 2002. 156 с.
47. Педаченко ЕГ. Черепно мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2000; 1: 5-8.
48. Петрова НВ. Антиоксиданты в интенсивной терапии изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология». Санкт-Петербург, 2005. 22 с.
49. Платонов ИА. Системный анализ материального субстрата формирования отека-набухания головного мозга. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2001;4:14-6.
50. Поленов АЛ. Гипоталамическая нейросекреция. Ленинград: Наука, 1968. 159 с
51. Потапов АА, Лихтерман ЛБ. (ред.). Доказательная нейротравматология. М.: ОАО «Внешторгиздат», 2003. 518 с.
52. Промыслов МШ. Молекулярная патология черепно-мозговой травмы. Перший з'їзд нейрохірургів України. Київ, 1993:27.
53. Промыслов МШ. Обмен веществ в мозге и его регуляции при черепно-мозговой травме. М.: Медицина, 1984. 88 с.
54. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Змечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):86-9.
55. Ромоданов АП, Копьев ОВ, Педаченко ЕГ, Пархомец ВП и др. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга. Вopr. нейрохирургии. 1990;6:10-3.
56. Ромоданов АП, Лисяный НИ. Черепно-мозговая травма и иммунологическая реактивность организма. Київ: Здоров'я, 1991. 150 с.
57. Садова ВА, Кузнецов НЮ, Сумная ДБ. Провоспалительные цитокины в остром периоде черепно-мозговых травм средней степени тяжести, осложненных развитием нозокомиальных пневмоний. Инновационные технологии в науке и образовании: материалы Междунар. науч.–практ.

- конф., Чебоксары, 15 мая 2015 г. Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015:56-62.
58. Саркисов ДС. Соотношение структурных и функциональных изменений в динамике патологического процесса. Сов. Мед. 1982;4:58-62.
 59. Селезнев СА, Багненко СФ, Шапот ЮБ. Изменения функций внутренних органов при тяжелой сочетанной механической травме. Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях: Материалы к «круглому столу». СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2001. 18 с.
 60. Селезнев СА, Худайберенов ГС. Травматическая болезнь. Ашхабад, 1984; 224 с.
 61. Серняк ПС, Денисов ВК, Захаров ВВ, Чернобрицев ПА, Богомолов АМ, Губа ГБ. А. с. 1797069 СССР, SU 1797069 A1 G 01 N 33/68. Способ определения состояния азотистого обмена у больных с хронической почечной недостаточностью (СССР). №4686804/14; заявл. 03.05.89; опубл. 23.02.93, Бюл. № 7.
 62. Старкова НТ. Руководство по клинической эндокринологии. СПб.: Питер, 1996. 544 с.
 63. Тайцлин ВИ. Закрытая черепно-мозговая травма и её последствия. Междунар. мед. журн. 2002;8(1-2):58-62.
 64. Черный ВИ, Кардаш АМ, Городник ГА. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга. Киев : Здоров'я; 1997. 228 с.
 65. Черный ТВ, Андропова ИА, Черный ВИ, Городник ГА. Принципы коррекции холинергической недостаточности, развивающейся в восстановительном периоде лечения травматической болезни головного мозга и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. 2012; 3(49): 108-16.
 66. Черний ТВ. Концепція патогенетичної нейропротекції ураженого мозку (клініко-експериментальне дослідження) [дисертація]. Луганськ; 2013. 320 с.
 67. Чернышев АВ. Изменения основных показателей состояния углеводного обмена в остром периоде травматической болезни: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни». Москва, 2004. 21 с.
 68. Шрайбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага.: Авиценум, 1987. 493 с.
 69. Штарк МБ. Мозгоспецифические белки (антигены) и функция нейрона. М.;1989. 302 с.
 70. Abou-El-Hassan H, Dia B, Choucair K, Eid SA, Najdi F, Baki L, Talih F, Eid AA, Kobeissy F. Traumatic brain injury, diabetic neuropathy and altered-psychiatric health: The fateful triangle. Med Hypotheses. 2017 Oct;108:69-80. doi: 10.1016/j.mehy.2017.08.008.
 71. Abrahám G, Sólyom S, Csuzdi E, Berzsenyi P, Ling I, Tarnawa I, Hámori T, Pallagi I, Horváth K et al. New Non Competitive AMPA Antagonists? Bioorg. Med. Chem. 2000; 8: 2127-43.

72. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;12(1):125-69. doi:10.1016/S0968-0896(00)00133-4.
73. Akinyi L, Scharf D, Mo J, Larner SF, Muller U, Oli MW et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci*. 2010 Feb;31(4):722-32. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07097.x.
74. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury Pathophysiology and Treatments: Early, Intermediate, and Late Phases Post-Injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(1):309-41.
75. Alvarez XA, Sampedro C, Perez P, Laredo M, Couceiro V, Hernandez A, Figueroa J. и др. Положительные эффекты лечения церебролизином, выражающиеся в улучшении когнитивных функций, клинической картины и нормализации биоэлектрической активности мозга у пациентов с травматическим повреждением головного мозга в подостром периоде. *Международный неврологический журнал*. 2009; 1(23). http://www.mif-ua.com/archive/article_print/8088.
76. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, Roberts KN, Gilmer LK, Yang C, Shaw G. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008 Sep;25(9):1079-85. doi: 10.1089/neu.2007.0488.
77. Arciniegas DB. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. *Current Psychiatry Reports*. 2003; 5: 391-9.
78. Arima Y, Harada M, Kamimura D et al. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier. *Cell*. 2012;148(3):447-57.
79. Armstead WM. Role of impaired cAMP and calcium-sensitive K⁺ channel function in altered cerebral hemodynamics following brain injury. *Brain Res*. 1997;12(1-2):177-84.
80. ArunaDevi R, Lata S, Bhadoria BK, Ramteke VD, Kumar S, Sankar P, et al. Neuroprotective effect of 5,7,3',4',5'-pentahydroxy dihydroflavanol-3-O-(2''-Ogalloyl)-beta-D-glucopyranoside, a polyphenolic compound in focal cerebral ischemia in rat. *Eur. J. Pharmacol*. 2010; 626 (2-3): 205-12.
81. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Moll. Life Sci*. 2004; 61(6):657-68.
82. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from a long-term benzodiazepine use. *Journal of International Neuropsychological Society*. 2005;11: 281-9.
83. Barr TL, Latour LL, Lee KY, Schaewe TJ, Luby M, Chang GS, El-Zammar Z, Alam S, Hallenbeck JM, Kidwell CS, Warach S. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9. *Stroke*. 2010; 41(3):123-8. doi: 10.1161/STROKEAHA. 109.570515.
84. Beaumont A, Marmarou A, Czigner A. The impact-acceleration model of head injury: injury severity predicts motor and cognitive performance after trauma. *J. Neurol*. 1999; 21: 742-54.

85. Bednarek N, Svedin P, Garnotel R, Favrais G, Loron G, Schwendiman L, Hagberg H, Morville P, Mallard C, Gressens P. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2012;71(1):63-70. doi: 10.1038/pr.2011.3.
86. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Perón CS, Krebs CL, Oppitz PP, D'Avila TT, Souza DO, Portela LV, Stefani MA. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2011 Jun;68(6):1624-30; discussion 1630-1. doi: 10.1227/NEU.0b013e318214a81f.
87. Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Front Immunol.* 2018 Aug 16;9:1900. doi: 10.3389/fimmu.2018.01900.
88. Bunevicius A, Smith T, Laws ER. Low Tri-Iodothyronine Syndrome in Neurosurgical Patients: A Systematic Review of Literature. *World Neurosurg.* 2016 Nov;95:197-207. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.035.
89. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Leza JC, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke. *Stroke.* 2008; 39(4):1314-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.498212.
90. Chen Y, Lomnitski L, Michaelson DM. Motor and cognitive deficits in apolipoprotein E-deficient mice after closed head injury. *Neuroscience.* 1997; 5(1): 1255-62.
91. Cheng P, Yin P, Ning P, Wang L, Cheng X, Liu Y, Schwebel DC, Liu J, Qi J, Hu G, Zhou M. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study. *PLoS Med.* 2017 Jul 11;14(7):e1002332. doi: 10.1371/journal.pmed.1002332.
92. Cole E, Gillespie S, Vulliamy P, Brohi K. Multiple organ dysfunction after trauma. *Br J Surg.* 2019 Nov 6. doi: 10.1002/bjs.11361. [Epub ahead of print]
93. Conductier G, Blondeau N, Guyon A, Nahon JL, Rovère C. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. *J Neuroimmunol.* 2010;224:93-100.
94. Corrigan F, Mander KA, Leonard AV, Vink R. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *J Neuroinflammation.* 2016 Oct 11; 13(1):264.
95. Czosnyka M, Pickard JD, Steiner LA. Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. *Handb Clin Neurol.* 2017; 140: 67-89. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00005-2.
96. Dai Y, Jin 1, Cheng 1, Yu 1, Chen 1, Ni H. Nur77 is a promoting factor in traumatic brain injury-induced nerve cell apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Dec;108:774-782. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.091.
97. Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2012;9:236-41. doi: 10.1186/1742-2094-9-236.
98. Deepika A, Devi BI, Shukla D, Sathyaprabha TN, Christopher R, Ramesh SS. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study of

- Interdependency of Inflammatory Markers and Heart Rate Variability in Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018 May 15;35(10):1124-1131. doi: 10.1089/neu.2017.5151.
99. Desai M, Jain A. Neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2018 Oct;62(5):563-573. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04476-4. Epub 2018 May 22.
 100. Dienel GA & Hertz L. Glucose and lactate metabolism during brain activation. *J. Neurosci. Res*. 2011; 66(5):824-38. doi: 10.1002/jnr.10079.
 101. Dixon CE, Clifton G L, Lighthall JW. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J. Neurosci. Methods*. 1991; 39: 253-62.
 102. Dolmans RGF, Hulsbergen AFC, Gormley WB, Broekman MLD. Routine blood tests for severe traumatic brain injury: can they predict outcomes? *World Neurosurg*. 2019 Oct 23. pii: S1878-8750(19)32705-6. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.086. [Epub ahead of print]
 103. Donato R & Heizmann CW. S100B protein in the nervous system and cardiovascular apparatus in normal and pathological conditions. *Cardiovasc. Psychiat. Neurol*. 2010;92:87-92.
 104. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun; 23(3):293-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e328337f451.
 105. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):129. doi: 10.1186/s13054-016-1293-6.
 106. Du Q, Weng JF, Luo LF, Cen M, Yu WH, Zheng YK, Hu W, Pan JW, Dong XQ. Serum ST2 as a potential prognostic biomarker for traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*. 2018 Dec;487:145-152. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.035.
 107. Du XD, Li H, Liao L. Experimental study on protective effects of dexamethasone on traumatic brain injury in rats. *Sichuan Da Xue Xue Yi Xue Ban*. 2009; 40 (3): 486-9.
 108. El-Menyar A, Sathian B, Wahlen BM, Al-Thani H. Serum cardiac troponins as prognostic markers in patients with traumatic and non-traumatic brain injuries: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019 Jan;37(1):133-142. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.002.
 109. Emelifeonwu JA, Flower H, Loan JJ, McGivern K, Andrews PJD. Prevalence of Anterior Pituitary Dysfunction Twelve Months or More following Traumatic Brain Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2019 Oct 21. doi: 10.1089/neu.2018.6349.
 110. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine*. 2006; 7: 17-24.
 111. Estrada-Rojo F, Martínez-Tapia RJ, Estrada-Bernal F, Martínez-Vargas M, Perez-Arredondo A, Flores-Avalos L, Navarro L. Models used in the study of traumatic brain injury. *Rev Neurosci*. 2018 Feb 23;29(2):139-149. doi: 10.1515/revneuro-2017-0028.
 112. Evran S, Calis F, Akkaya E, Baran O, Cevik S, Katar S, Gurevin EG, Hanimoglu H, Hatiboglu MA, Armutak EI, Karatas E, Kocyigit A, Kaynar MY.

- The effect of high mobility group box-1 protein on cerebral edema, blood-brain barrier, oxidative stress and apoptosis in an experimental traumatic brain injury model. *Brain Res Bull.* 2019 Nov 9. pii: S0361-9230(19)30268-0. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.10.013. [Epub ahead of print]
113. Faul M, Wald MM, Xu L, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002–2006. 2010 Mar. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/blue_book.pdf.
 114. Feng MJ, Ning WB, Wang W, Lv ZH, Liu XB, Zhu Y, Gao W, Jin HZ, Gao SS. Serum S100A12 as a prognostic biomarker of severe traumatic brain injury. *Clin Chim Acta.* 2018 May;480:84-91. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.044.
 115. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Mar;44(1):151-9. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.012. Epub 2014 Nov 4.
 116. Frati A, Cerretani D, Fiaschi AI, Frati P, Gatto V, La Russa R, Pesce A. Диффузное повреждение аксонов и окислительный стресс: комплексный обзор. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12). PII: E2600. doi: 10,3390 / ijms18122600.
 117. Girard S, Brough D, Lopez-Castejon G, Giles J, Rothwell NJ, Allan SM. Microglia and macrophages differentially modulate cell death after brain injury caused by oxygen-glucose deprivation in organotypic brain slices. *Glia.* 2013;61(5):813-24. doi: 10.1002/glia.22478.
 118. Gliem M, Mausberg AK, Lee JJ, Simiantonakis I, van Rooijen N, Hartung HP, Jander S. Macrophages prevent hemorrhagic transformation in murine stroke models. *Ann Neurol.* 2012;71:743-52. doi: 10.1002/ana.23529.
 119. Golden N, Mahadewa TGB, Aryanti C, Widyadharma IPE. S100B Serum Level as a Mortality Predictor for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Nov 15;6(11):2239-44. doi: 10.3889/oamjms.2018.432.
 120. Goyal K, Hazarika A, Khandelwal A, Sokhal N, Bindra A, Kumar N, Kedia S, Rath GP. Non- Neurological Complications after Traumatic Brain Injury: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Sep;22(9):632-638. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_156_18.
 121. Griffin GD. The injured brain: TBI, mTBI, the immune system, and infection: connecting the dots. *Mil Med.* 2011;176:364-8.
 122. Groswasser Z, Peled I. Survival and mortality following TBI. *Brain Inj.* 2018;32(2):149-157. doi: 10.1080/02699052.2017.1379614.
 123. Gyoneva S & Ransohoff RM. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell–cell communication by chemokines. *Trends in pharmacological sciences.* 2015; 36(7);471-80.
 124. Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA, Vink R. Increased expression of neuronal glucose transporter 3 but not glial glucose transporter 1 following severe diffuse traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma.* 2001;18(10):1011-8. doi: 10.1089/08977150152693700.
 125. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain injury and peripheral immune suppression: primer and prospectus. *Front. Neurol.* 2015 Nov; 6:235. doi: 10.3389/fneur.2015.00235.

126. Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJ. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 Feb; 31(2):658-70.
127. Hirsiger S, Simmen HP, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:315941. doi: 10.1155/2012/315941.
128. Hohl A, Zanela FA, Ghisi G, Ronsoni MF, Diaz AP, Schwarzbold ML, Dafre AL, Reddi B, Lin K, Pizzol FD, Walz R. Luteinizing Hormone and Testosterone Levels during Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: Prognostic Implications for Adult Male Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Feb 13;9:29. doi: 10.3389/fendo.2018.00029.
129. Hsu IL, Li CY, Chu DC, Chien LC. An Epidemiological Analysis of Head Injuries in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Nov 4;15(11). pii: E2457. doi: 10.3390/ijerph15112457.
130. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol.* 2018 Apr; 19(4):327-41.
131. Hwang F, Pentakota SR, Glass NE, Berlin A, Livingston DH, Mosenthal AC. Older Patients With Severe Traumatic Brain Injury: National Variability in Palliative Care. *J Surg Res.* 2019 Oct 10;246:224-230. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.002. [Epub ahead of print]
132. Itoh T, Satou T, Nishida S, Tsubaki M, Imano M, Hashimoto S. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats. *Neurochem Res.* 2010; 35(2): 348-55.
133. Javidi E & Magnus T. Autoimmunity After Ischemic Stroke and Brain Injury. *Front Immunol.* 2019 Apr 2;10:686. doi: 10.3389/fimmu.2019.00686.
134. Jochems D, van Wessem KJP, Houwert RM, Brouwers HB, Dankbaar JW, van Es MA, Geurts M, Slooter AJC, Leenen LPH. Outcome in Patients with Isolated Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Crit Care Res Pract.* 2018 Sep 23;2018:3769418. doi: 10.1155/2018/3769418.
135. Katz PS, Molina PE. A Lateral Fluid Percussion Injury Model for Studying Traumatic Brain Injury in Rats. *Methods Mol Biol.* 2018;1717:27-36. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_3.
136. Kgosidialwa O & Agha A. Hypopituitarism post traumatic brain injury (TBI): review. *Ir J Med Sci.* 2019 Nov;188(4):1201-1206. doi: 10.1007/s11845-019-02007-6.
137. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(9):689-695. doi: 10.2174/1871527317666180627120501.
138. Khellaf A, Khan DZ, Helmycorresponding A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol.* 2019; 266(11): 2878-89. Published online 2019 Sep 28. doi: 10.1007/s00415-019-09541-4.
139. Kleinveld DJ, Tuip-de Boer AM, Hollmann MW, Juffermans NP. Early increase in anti-inflammatory biomarkers is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in severely injured trauma patients. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2019 Oct 23;4(1):e000343. doi: 10.1136/tsaco-2019-000343.

140. Kobeissy FH, Ottens AK, Zhang Z, Liu MC, Denslow ND, Dave JR, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Novel differential neuroproteomics analysis of traumatic brain injury in rats. *Mol Cell Proteomics*. 2006 Oct;5(10):1887-98.
141. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H et al. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: Diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2012;14(2):135-41.
142. Koning JFR, Klippel RA. The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins Comp., 1963: 263 p.
143. Kumar Sahel D, Kaira M, Raj K, Sharma S, Singh S. Mitochondrial dysfunctioning and neuroinflammation: Recent highlights on the possible mechanisms involved in Traumatic Brain Injury. *Neurosci Lett*. 2019 Sep 25;710:134347. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134347.
144. Lahner D, Fritsch G. [Pathophysiology of intracranial injuries]. *Unfallchirurg*. 2017 Sep;120(9):728-733. doi: 10.1007/s00113-017-0388-0. [Article in German]
145. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Emergency department visits, hospitalizations, and deaths [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2006 [cited 2018 jun. 6]. Available from: www.cdc.gov/ncipc/tbi/TBI.htm.
146. Laurer HL, McIntosh TK. Pharmacologic therapy in traumatic brain injury: update on experimental treatment strategies. *Curr. Pharm. Des*. 2001;7(15):1505-16.
147. Leclercq PD, Stephenson MS, Murray L. simple morphometry of axonal Swellings can not be used in isolation for dating lesion after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2002; 19 (10): 1183-92.
148. Lee S, Hwang H, Yamal JM, Goodman JC, Aisiku IP, Gopinath S, Robertson CS. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2019 Jan 11:1-7. doi: 10.3171/2018.8.JNS18676. [Epub ahead of print]
149. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007 Dec; 38(12):1336-45.
150. Li Y, Zhang L, Kallakuri S, Cohen A, Cavanaugh JM. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBI. *J Neurol Sci*. 2015 Dec 15;359(1-2):280-6. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.035.
151. Lima FD, Souza MA, Furian AF, Rambo LM, Ribeiro LR, Martignoni FV, Hoffmann MS, Figuera MR, Royes LF, Oliveira MS, de Mello CF. Na⁺, K⁺-ATPase activity impairment after experimental traumatic brain injury: relationship to spatial learning deficits and oxidative stress. *Behav. Brain Res*. 2008; 193(2):306-10. doi: 10.1016/j.bbr.2008.05.013.
152. Liu MC, Akle V, Zheng W, Kitlen J, O'Steen B, Larner SF, Dave JR, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Extensive degradation of myelin basic protein isoforms by calpain following traumatic brain injury. *J Neurochem*. 2006 Aug;98(3):700-12.

153. Liu ZM, Chen QX, Chen ZB, Tian DF, Li MC, Wang JM, Wang L, Liu BH, Zhang SQ, Li F, Ye H, Zhou L. RIP3 deficiency protects against traumatic brain injury (TBI) through suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis: Dependent on AMPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 May 5;499(2):112-119. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.150.
154. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014 Oct 18; 384(9952):1455-65.
155. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Pérez-Cejas A, Ramos L, Argüeso M, Solé-Violán J, Cáceres JJ, Jiménez A, García-Marín V. Serum melatonin levels in survivor and non-survivor patients with traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2017 Jul 19;17(1):138. doi: 10.1186/s12883-017-0922-2.
156. Lorente L, Martín MM, González-Rivero AF, Pérez-Cejas A, Argüeso M, Ramos L, Solé-Violán J, Cáceres JJ, Jiménez A, García-Marín V. High Serum Caspase-Cleaved Cytokeratin-18 Levels and Mortality of Traumatic Brain Injury Patients. *Brain Sci*. 2019 Oct 10;9(10). pii: E269. doi: 10.3390/brainsci9100269.
157. Lorente L. Biomarkers Associated with the Outcome of Traumatic Brain Injury Patients. *Brain Sci*. 2017 Oct 27;7(11). pii: E142. doi: 10.3390/brainsci7110142.
158. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, González-Rivero AF, Argüeso M, Ramos L, Solé-Violán J, Cáceres JJ, Jiménez A, García-Marín V. Serum caspase-3 levels during the first week of traumatic brain injury. *Med Intensiva*. 2019 Oct 30. pii: S0210-5691(19)30205-0. doi: 10.1016/j.medin.2019.09.005. [Epub ahead of print]
159. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015 Jul 16; 523(7560):337-41.
160. Lutton EM, Farney SK, Andrews AM, Shuvaev VV, Chuang GY, Muzykantov VR, Ramirez SH. Endothelial Targeted Strategies to Combat Oxidative Stress: Improving Outcomes in Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2019 Jun 6;10:582. doi: 10.3389/fneur.2019.00582.
161. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):987-1048.
162. Maiden MJ, Cameron PA, Rosenfeld JV, Cooper DJ, McLellan S, Gabbe BJ. Long-Term Outcomes Following Severe Traumatic Brain Injury in Older Adults: A Registry-Based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 28. doi: 10.1164/rccm.201903-0673OC. [Epub ahead of print]
163. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health*. 2016 Dec;1(2):e76-e83. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2.
164. Martínez-Morillo E, Childs C, García BP, Álvarez Menéndez FV, Romaschin AD, Cervellin G, Lippi G, Diamandis EP. Neurofilament medium polypeptide (NFM) protein concentration is increased in CSF and serum samples from patients with brain injury. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Sep 1;53(10):1575-84. doi: 10.1515/cclm-2014-0908.

165. Martino EA, Baiardo Redaelli M, Sardo S, Lembo R, Giordano VF, Winterton D, Ruggeri L, Hajjar LA, Zangrillo A, Landoni G. Steroids and Survival in Critically Ill Adult Patients: A Meta-analysis of 135 Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Oct;32(5):2252-2260. doi: 10.1053/j.jvca.2018.04.017. Epub 2018 Apr 6.
166. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*. 2010 Aug;27(8):1529-40. doi: 10.1089/neu.2010.1358.
167. McAllister TW, Flashman LA, Sparling MB, Saykin AJ. Working memory deficits after traumatic brain injury: chatecholaminergic mechanisms and prospects for treatment – review. *Brain Injury*.2004; 18: 331-50.
168. McIntosh TK, Noble L, Andrews B. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a midline fluid-percussion model. *Cent. Nerv. Syst. Trauma*. 1987; 4(2):119-34.
169. McIntosh TK, Vink R, Noble L. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience*. 1989;28(1):233-44.
170. McKee CA, Lukens JR. Emerging Roles for the Immune System in Traumatic Brain Injury. *Front Immunol*. 2016 Dec 5;7:556.
171. Meldurn BS. Glutamate as neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr*. 2000;4S:1007S-1015S.
172. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J. Head Trauma Rehabilitation*.2002; 17: 300-13.
173. Moein H, Khalili HA, Keramatian K. Effect of metilphenidate on ICU and hospital length of stay in patients with severe and moderate traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006; 108: 539-42.
174. Mondello S, Robicsek SA, Gabrielli A, Brophy GM, Papa L, Tepas J, Robertson C. et alt. α II-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*. 2010 Jul;27(7):1203-13. doi: 10.1089/neu.2010.1278.
175. Mondello S, Linnet A, Buki A, Robicsek S, Gabrielli A, Tepas J, Papa L, Brophy GM, Tortella F, Hayes RL, Wang KK. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):666-75. doi: 10.1227/NEU.0b013e318236a809.
176. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock*. 2001 Sep; 16(3):165-77.
177. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Apr; 8(2):101-5.
178. Morganti-Kossmann MC, Yan E, Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model reproduce human injury in the laboratory. *Injury*. 2010; 41(Suppl.1): 10-3.
179. Mrakovcic-Sutic I, Tokmadzic VS, Laskarin G, Mahmutefendic H, Lucin P, Zupan Z, Sustic A. Early changes in frequency of peripheral blood lymphocyte subpopulations in severe traumatic brain-injured patients. *Scand J Immunol*. 2010 Jul;72(1):57-65. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02407.x.

180. Nayak C, Nayak D, Bhat S, Raja A, Rao A. Relationship between neurological outcome and early oxidative changes in erythrocytes in head injury patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(5):629-33. doi: 10.1515/CCLM.2007.123.
181. Ni BK, Cai JY, Lin Q, Zheng KH, Lin L, Wu JH. Evaluation of serum pannexin-1 as a prognostic biomarker for traumatic brain injury. *Clin Chim Acta.* 2019 Jan;488:159-164. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.015.
182. Nokkari A, Abou-El-Hassan H, Mechref Y, Mondello S, Kindy MS, Jaffa AA, Kobeissy F. Implication of the Kallikrein-Kinin System in Neurological Disorders: Quest for Potential Biomarkers and Mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2018 Jun-Aug; 165-167: 26–50. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.01.003.
183. Okonkwo DO, Yue JK, Puccio AM, Panczykowski DM, Inoue T, McMahon PJ, Sorani MD et al. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study. *J Neurotrauma.* 2013 Sep 1;30(17):1490-7. doi: 10.1089/neu.2013.2883.
184. O'leary RA, Nichol AD. Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):542-548. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04501-0.
185. Organization for Security and Co-operation in Europe. OSCE. Thematic report: Findings on Formerly State-Financed Institutions in the Donetsk and Luhansk Regions, 30 March 2015 [Internet]: 17 p. Available from: <https://www.osce.org/ukraine-smm/148326?download=true>.
186. Ottens AK, Golden EC, Bustamante L, Hayes RL, Denslow ND, Wang KK. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: characterization by mass spectrometry. *J Neurochem.* 2008 Mar;104(5):1404-14.
187. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF, Tan CN et al. GFAP out-performs S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma.* 2014 Nov 15;31(22):1815-22. doi: 10.1089/neu.2013.3245.
188. Papa L, Robertson CS, Wang KK, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, Schmalfuss I, Gabrielli A, Hayes RL, Robicsek SA. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2015 Feb;22(1):52-64. doi: 10.1007/s12028-014-0028-2.
189. Parrish W & Ulloa L. High-mobility group box-1 isoforms as potential therapeutic targets in sepsis. *Methods Mol. Biol.* 2007;361:145-62. doi:10.1385/1-59745-208-4:145.
190. Pei L, Castrillo A, Tontonoz P. Regulation of macrophage inflammatory gene expression by the orphan nuclear receptor Nur77. *Mol. Endocrinol.* 2006;20(4):786-94. doi:10.1210/me.2005-0331.
191. Pin-On P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, Kacha S, Wilairat D. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(45):e13081. doi: 10.1097/MD.00000000000013081.
192. Posmantur RM, Zhao X, Kampfl A, Clifton GL, Hayes RL. Immunoblot analyses of the relative contributions of cysteine and aspartic proteases to neurofilament

- breakdown products following experimental brain injury in rats. *Neurochem Res.* 1998 Oct;23(10):1265-76.
193. Prieto R, Gutiérrez-González R, Pascual JM, Roda JM, Cerdán S, Matias-Guiu J, et al. Experimental models of traumatic brain injury. *Neurocirugia.* 2009; 20(3): 225-44.
 194. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Hoppu S, Luoto T, Ala-Kokko T, Tetri S. et al. Temporal Trends in Healthcare Costs and Outcome Following ICU Admission After Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med.* 2018 Apr;46(4):e302-e309. doi: 10.1097/CCM.0000000000002959.
 195. Robicsek SA, Bhattacharya A, Rabai F, Shukla K, Doré S. Blood-Related Toxicity after Traumatic Brain Injury: Potential Targets for Neuroprotection. *Mol Neurobiol.* 2019 Oct 16. doi: 10.1007/s12035-019-01766-8. [Epub ahead of print]
 196. Rodney T, Osier N, Gill J. Pro- and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: A review. *Cytokine.* 2018 Oct;110:248-256. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.012.
 197. Rodríguez-Triviño CY, Torres Castro I, Dueñas Z. Hypochloremia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Possible Risk Factor for Increased Mortality. *World Neurosurg.* 2019 Jan 22. pii: S1878-8750(19)30119-6. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.025. [Epub ahead of print]
 198. Rovegno M, Soto PA, Sáez JC, von Bernhardt R. Biological mechanisms involved in the spread of traumatic brain damage. *Med Intensiva.* 2012 Jan-Feb;36(1):37-44.
 199. Rowland B, Savarraj JPJ, Karri J, Zhang X, Cardenas J, Choi HA, Holcomb JB, Wade CE. Acute Inflammation in Traumatic Brain Injury and Polytrauma Patients Using Network Analysis. *Shock.* 2019 Mar 28. doi: 10.1097/SHK.0000000000001349. [Epub ahead of print]
 200. Rowlands EL, Morris KP. Management of severe traumatic brain injury. *Paediatr Child Health* (2007) 17:82–8. doi:10.1016/j.paed.2007.01.011.
 201. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, Toledo A, Chacín M, Silva C, Pacheco E, Rojas J, Bermúdez V. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices.* 2014 Dec 15;2014:653045. doi: 10.1155/2014/653045.
 202. Saaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2017 Jan; 33(1):167-91.
 203. Sav A, Rotondo F, Syro LV, Serna CA, Kovacs K. Pituitary pathology in traumatic brain injury: a review. *Pituitary.* 2019 Jun;22(3):201-11. doi: 10.1007/s11102-019-00958-8.
 204. Schmidt M, Dekker FJ, Maarsingh H. Exchange protein directly activated by cAMP (epac): a multidomain cAMP mediator in the regulation of diverse biological functions. *Pharmacological Reviews.* 2013;65(2):670-709. doi:10.1124/pr.110.003707.
 205. Schulte S, Podlog LW, Hamson-Utley JJ, Strathmann FG, Strüder HK. A systematic review of the biomarker S100B: implications for sport-related concussion management. *J Athl Train.* 2014 Nov-Dec;49(6):830-50. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.33.

206. Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC, Semple D. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:459-73.
207. Seyed Saadat SM, Bidabadi E, Seyed Saadat SN, Mashouf M, Salamat F, Yousefzadeh S. Association of persistent hyperglycemia with outcome of severe traumatic brain injury in pediatric population. *Childs Nerv Syst.* 2012 Oct; 28(10):1773-7.
208. Shemilt M, Boutin A, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nadeau L, Fergusson DA, Mercier E, Archambault P, Lamontagne F, Perron C, Léger C, Turgeon AF. Prognostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein in Patients With Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2019 Jun;47(6):e522-e529. doi: 10.1097/CCM.0000000000003728.
209. Shen Q, Hiebert JB, Hartwell J, Thimmesch AR, Pierce JD. Systematic Review of Traumatic Brain Injury and the Impact of Antioxidant Therapy on Clinical Outcomes. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2016 Oct;13(5):380-389. doi: 10.1111/wvn.12167. Epub 2016 May 31.
210. Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, Wang S. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):71052-71061. doi: 10.18632/oncotarget.11958.
211. Shibahashi K, Sugiyama K, Okura Y, Hoda H, Hamabe Y. Multicenter Retrospective Cohort Study of «Talk and Die» After Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2017 Nov;107:82-86. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.117.
212. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D et al. Blood–brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:393-403.
213. Siman R, Giovannone N, Hanten G, Wilde EA, McCauley SR, Hunter JV, Li X, Levin HS, Smith DH. Evidence That the Blood Biomarker SNTF Predicts Brain Imaging Changes and Persistent Cognitive Dysfunction in Mild TBI Patients. *Front Neurol.* 2013 Nov 18;4:190. doi: 10.3389/fneur.2013.00190. eCollection 2013.
214. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 419: 136-138.
215. Siwicka-Gieroba D, Malodobry K, Biernawska J, Robba C, Bohatyrewicz R, Rola R, Dabrowski W. The Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio Predicts Mortality in Severe Traumatic Brain Injury Patients. *J Clin Med.* 2019 Sep 12;8(9). pii: E1453. doi: 10.3390/jcm8091453.
216. Smith DH, Soares H D, Pierce J S. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects. *J. Neurotrauma.* 1995;12:169-78.
217. Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, Outtrim JG, Manktelow A, Hutchinson PJ, Pickard JD, Menon DK, Czosnyka M. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2012 Apr;16(2):258-66. doi: 10.1007/s12028-011-9630-8.
218. Sun X, Lee J, Navas T, Baldwin DT, Stewart TA, Dixit VM. RIP3, a novel apoptosis-inducing kinase. *J Biol Chem.* 1999; 274 (24): 16871-5. doi:10.1074/jbc.274.24.16871.

219. Tang YP, Noda Y, Tang YP. Hasegawa concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory. *J. Neurotrauma*. 1997; 14: 851-62.
220. Tehse J, Taghibiglou C. The overlooked aspect of excitotoxicity: Glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries. *Eur J Neurosci*. 2019 May;49(9):1157-1170. doi: 10.1111/ejn.14307.
221. Thelin EP, Tajsic T, Zeiler FA, Menon DK, Hutchinson PJA, Carpenter KLH, Morganti-Kossmann MC, Helmy A. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury. *Front Neurol*. 2017 Jul 20;8:351. doi: 10.3389/fneur.2017.00351.
222. Tomura S, de Rivero Vaccari JP, Keane RW, Bramlett HM, Dietrich WD. Effects of therapeutic hypothermia on inflammasome signaling after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2012;32:1939-47. doi: 10.1038/jcbfm.2012.99.
223. Tritos NA, Yuen KC, Kelly DF; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State clinical review: a neuroendocrine approach to patients with traumatic brain injury. *Endocr Pract*. 2015 Jul;21(7):823-31. doi: 10.4158/EP14567.DSCR.
224. Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary*. 2019 Jun;22(3):296-304. doi: 10.1007/s11102-018-0917-z.
225. Unterberg A, Schneider GH, Gottschalk J. Development of traumatic brain edema in old versus young rats. *Acta. Neurochirurgica*. 1994;60:431-3.
226. Verfaillie CJ, Delanghe JR. Hemolysis correction factor in the measurement of serum neuron-specific enolase. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jun;48(6):891-2. doi: 10.1515/CCLM.2010.159.
227. Vink R, Nimmo AJ. Multifunctional drugs for head injury. *Neurotherapeutics*. 2009;6(1):28-42. doi: 10.1016/j.nurt.2008.10.036.
228. Vink R, Gabrielian L, Thornton E. The Role of Substance P in Secondary Pathophysiology after Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2017 Jun 28;8:304. doi: 10.3389/fneur.2017.00304.
229. Wan H, Warburton EC, Zhu XO, Koder TJ, Park Y, Aggleton JP, Cho K, Bashir ZI, Brown MW. Benzodiazepine impairment of perirhinal cortical plasticity and recognition memory. *Eur J Neurosci*. 2004 Oct;20(8):2214-24. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03688.x.
230. Wang HC, Ma YB. Experimental models of traumatic axonal injury. *J. Clin. Neurosci*. 2010; 17(2): 157-62.
231. Wang H, Zhu X, Liao Z, Xiang H, Ren M, Xu M, Zhao H. Novel-graded traumatic brain injury model in rats induced by closed head impacts. *Neuropathology*. 2018 Oct;38(5):484-492. doi: 10.1111/neup.12509.
232. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, Manley GT. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Feb;18(2):165-180. doi: 10.1080/14737159.2018.1428089.
233. Warden DL, Gordon B, McAllister TW, Silver JM, Barth JT, Bruns J, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2006; 23(10): 1468-501.

234. Weber B, Lackner I, Haffner-Luntzer M, Palmer A, Pressmar J, Scharffetter-Kochanek K, Knöll B, Schrezenemeier H, Relja B, Kalbitz M. Modeling trauma in rats: similarities to humans and potential pitfalls to consider. *J Transl Med.* 2019 Sep 5;17(1):305. doi: 10.1186/s12967-019-2052-7.
235. Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, Uden J, Chen JY, Mika VH, Saville B et al. Ability of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B To Differentiate Normal and Abnormal Head Computed Tomography Findings in Patients with Suspected Mild or Moderate Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2016 Jan 15;33(2):203-14. doi: 10.1089/neu.2015.4149.
236. Wicki R, Marenholz I, Mischke D, Schaefer BW, Heizmann CW. Characterization of the human S100A12 (calgranulin C, p6, CAAF1, CGRP) gene, a new member of the S100 gene cluster on chromosome 1q21. *Cell Calcium.* 1996; 20: 459-464. doi:10.1016/S0143-4160(96)90087-1.
237. Wilson L, Stewart W, Dams-O'Connor K, Diaz-Arrastia R, Horton L, Menon DK, Polinder S. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 2017 Oct;16(10):813-825. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30279-X.
238. Xiong Ye, Mahmood A., Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Feb; 14(2): 128-142. doi: 10.1038/nrn3407.
239. Yamamoto T, Yamashita A, Yamada K, Hata R. Immunohistochemical localization of chemokine CXCL14 in rat hypothalamic neurons. *Neurosci Lett.* 2011;487:335-40. doi: 10.1016/j.neulet.2010.10.051.
240. Yokobori S, Zhang Z, Moghieb A, Mondello S, Gajavelli S, Dietrich WD, Bramlett H. et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report. *World Neurosurg.* 2015 May;83(5):867-78. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.012.
241. Yue Y, Shang C, Dong H, Meng K. Interleukin-1 in cerebrospinal fluid for evaluating the neurological outcome in traumatic brain injury. *Biosci Rep.* 2019 Apr 12;39(4). pii: BSR20181966. doi: 10.1042/BSR20181966.
242. Zaitsev OS, Melikyan ZA, Mikadze YV, Potapov AA. Psychopharmacotherapy of cognitive disorders after traumatic brain injury: a neuropsychological perspective. *ICRAN-2010 Neurotrauma: basic and applied aspects.* Saint-Petersburg; 2010: 59.
243. Zedler S & Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Dec; 12(6):595-601.
244. Zhang H, Adwanikar H, Werb Z, Noble-Haeusslein LJ. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: evolving roles in injury and reparative processes. *Neuroscientist.* 2010 Apr; 16 (2): 156-70. doi: 10.1177/1073858409355830.
245. Zhang L, Zhang L, Liu H, Jiang F, Wang H, Li D, Gao R. Inhibition of Epac2 Attenuates Neural Cell Apoptosis and Improves Neurological Deficits in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci.* 2018 Apr 23;12:263. doi: 10.3389/fnins.2018.00263.
246. Zhang ZY, Li J, Ye Q, Dong Y, Bao GM, Shen YK, Weng JF, Luo LF, Cen M. Usefulness of serum interleukin-33 as a prognostic marker of severe traumatic brain injury. *Clin Chim Acta.* 2019 Oct;497:6-12. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.008.

247. Zheng F, Xia ZA, Zeng YF, Luo JK, Sun P, Cui HJ, Wang Y, Tang T, Zhou YT. Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0182025. doi: 10.1371/journal.pone.0182025.
248. Zoltewicz JS, Mondello S, Yang B, Newsom KJ, Kobeissy F, Yao C, Lu XC et al. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Jul 1;30(13):1161-9. doi: 10.1089/neu.2012.2762.

Оригінальні наукові публікації авторів

1. Ельський ВН, Зяблицев СВ. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир; 2008. 140 с.
2. Ельський ВН, Зяблицев СВ. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. Донецк: Новый мир; 2008. 240 с.
3. Єльський ВМ, Зябліцев СВ, Кривобок ГК, [Крюк ЮЯ], Золотухин СЕ. Сучасні метаболічні та гормональні аспекти патогенезу травматичної хвороби. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2010; 5(3): 4-9.
4. Зяблицев СВ, Коровка СЯ, Пищулина СВ. Системные проявления неспецифической воспалительной реакции при травматической болезни головного мозга. *Травма*. 2012; 13(4); 85-8.
5. Зяблицев СВ, Коровка СЯ, Чернобрицев ПА, Пищулина СВ. Состояние реактивности нейрогормональных систем при травматической болезни головного мозга. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012; XI, 3(41), ч.1: 83-6.
6. Зяблицев СВ, [Крюк ЮЯ], Золотухин СЕ, Нечепорчук АВ. Патогенетическая значимость иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии. *Патологія*. 2013;3:56-60.
7. Зяблицев СВ, [Крюк ЮЯ], Золотухин СЕ, Нечипорук АВ. Патогенетическая значимость оксидативных нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2013;14(3):342-5.
8. Зяблицев СВ, Коровка СЯ, Чернобрицев ПА. Механизмы и ключевые звенья развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме. *Міжнародний вісник медицини*. 2013; 6(1):18-23.
9. Зяблицев СВ, Чернобрицев ПА, Коровка СЯ. Динаміка маркерів посттравматичного та аутоімунного пошкодження при черепно-мозковій травмі. *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. 2013; 9(1-2): 17-20.
10. Ельський ВН, Зяблицев СВ, [Крюк ЮЯ], Кривобок ГК, Золотухин СЕ, Колесникова СВ, Пищулина СВ и др. Патопатология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет). *Вісник морфології*. 2015;21(1): 242-51.

11. Зяблицев СВ, Панова ТІ, Стародубська ОО. Нейродеструкція гіпоталамічних ядер при черепно-мозковій травмі. Дія карбоцетамцу. Медична наука України. 2017; 13(3-4):3-9.
12. Зяблицев СВ, Стародубська ОО, Богза СЛ. Вплив карбацетаму на когнітивні порушення при експериментальній черепно-мозковій травмі, можлива роль вазопресину. Травма. 2017;18(2):10-14.
13. Зяблицев СВ, Стародубська ОО. Стан нейро-гормональних систем при черепно-мозковій травмі та вплив на нього карбацетаму. Патологія. 2017; 14, 1 (39): 95-9.
14. Зяблицев СВ, Стародубська ОО, Дядык ЕА. Вплив карбацетаму на процеси нейродеструкції в гіпокампі при експериментальній черепно-мозковій травмі. Морфологія. 2017; 11(2): 12-8.
15. Зяблицев СВ, Єльський ВМ. Стадійність розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при експериментальній черепно-мозковій травмі. Травма. 2019; 20(4): 80-7. doi: 10/22141.1608-1706.4.20.2019.178750.
16. Коровка СЯ, Зяблицев СВ, Піщуліна СВ. Стан вуглеводного обміну при експериментальній черепно-мозковій травмі. Нейронауки. 2012;8(2): 135-8.
17. Коровка СЯ, Зяблицев СВ, Піщуліна СВ. Динаміка показників ферментії та молекул середньої маси в ранньому посттравматичному періоді черепно-мозкової травми. Вісник невідкладної та відновної хірургії. 2013; 14(1): 30-1.
18. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND, Kmet TI, Slobodian XV. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. Archives of the Balkan Medical Union. 2019 March; 54(1):124-9.
19. Ziablitsev SV, Pishchulina SV, Kolesnikova SV. Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. Fiziol zhurn. 2016; 62(1): 67-72.

Відомості про авторів / Author's revue certificate



ЗЯБЛИЦЕВ Сергій Володимирович

Доктор медичних наук (2005), професор (2007), професор кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, віце-президент ГО «Національна академія наук вищої освіти України» з питань аналітичної, організаційно-методичної та організаційної діяльності.

E-mail: zsv1965@gmail.com

ZIABLITSEV Sergey V.

Doctor of Medical Sciences (2005), Professor (2007), Professor of Pathophysiology Department of Bogomolets National Medical University, Vice-President of the National Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine. Head on Analytical, Organizational, Methodological and Organizational Activities.

E-mail: zsv1965@gmail.com



ЄЛЬСЬКИЙ Віктор Миколайович

Член-кореспондент НАМН України (обраний 25.03.1994 за спеціальністю патофізіологія), доктор медичних наук (1978), професор (1981), двічі лауреат Академічної премії Президії АМН України (1998, 2002), завідувач кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету (1983-2013).

YELSKYY Victor M.

Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (elected March 25, 1994 at the specialty of pathophysiology), Doctor of Medical Sciences (1978), Professor (1981), twice winner of the Academic Award of the Presidium of the Academy of Medical Sciences of Ukraine (1998, 2002), Head of the Department of Pathophysiology, Donetsk National Medical University (1983-2013).

Наукове видання

**ЗЯБЛИЦЕВ Сергій Володимирович,
ЄЛЬСЬКИЙ Віктор Миколайович**

**СИНДРОМИ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ**

Монографія

Технічний редактор *Є. Кирієнко*

*Ілюстрації на обкладинці:
рисунок профілю черепа людини, що виконані
Леонардо да Вінчі 2 квітня 1489 р.*

Підписано до друку 27.01.2020. Формат 60х84/16.
Ум. друк. арк. 15,34. Тираж 300 прим. Зам. № 01-28.

Видавництво та друк ТОВ «КАШТАН»
84333, Донецька обл., м. Краматорськ, вул. Карпинського, 23.
Свідцтво про внесення до Державного реєстру суб'єкта
видавничої справи ДК № 1220 від 05.02.2003 р.