

УДК: 616.831-001-036:11-073.756.8:681.31

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.48249

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ СПІВВІДНОШЕННЯ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

© З. В. Салій

У 220 хворих з наслідками черепно-мозкової травми різного ступеня тяжкості методом проточної цитофлуориметрії дослідили відсоток лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу та некрозу. Встановили достовірне зростання даних показників, особливо за умови прогресування патології за рахунок приєднання екстрапірамідної недостатності, когнітивного дефіциту

**Ключові слова:** наслідки черепно-мозкової травми, апоптоз, некроз, лейкоцити

**The aim of this study** was to establish main peculiarities of apoptosis of peripheral blood leukocytes in patients with traumatic brain injury consequences of varying severity under conditions of disease progression

**Methods.** In 220 patients with the effects of light (71), moderate (59) and hard (90) TBI and the catamnesis of trauma in the age from 1 to 30 years percentage of peripheral blood leukocytes in stage of apoptosis (ANV+) and necrotic (PI+) and the level of reactive oxygen species (ROS+) was explored by flow cytometry method. The control group consisted of 30 people representative by age and sex. Neurological status was assessed by Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), cognitive status – Montreal scale for cognitive deficit (Mosa), the level of anxiety and depression – by the HADS scale

**Results.** Patients with TBI consequences of varying severity established significant growth indicators characterizing the level of necrosis and apoptosis of peripheral blood leukocytes, and increase the percentage of cells containing active oxygen species. Reliable dependence of indicators RI + ANV + peripheral blood leukocytes and ROS + on patient's age, duration and type of injury was not found

**Conclusions.** Conditioned upon progression of neurological deficit (accession of extra-pyramidal symptoms, occurrence and progression of cognitive disorders, etc.) significantly higher values RI + ANV + peripheral blood leukocytes and ROS+ were found

**Keywords:** consequences of traumatic brain injury, apoptosis, necrosis, leukocytes

### 1. Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є провідною причиною смерті та інвалідності серед осіб до 45 років [1]. Тільки в США, щорічно діагностують більше 1,7 млн ЧМТ, і, принаймні, 5,3 млн американців живуть з довгостроковою або довічною інвалідністю [2], у всьому світі ж таких осіб налічується більше 57 мільйонів [3]. В умовах сьогодення значно зросла актуальність даної проблеми і в Україні. Функціональні порушення, які виникають внаслідок травми, значно знижують якість життя пацієнта [4].

За останні два десятиліття, низка досліджень [3–5] продемонстрували важливу роль вторинних ушкоджень головного мозку після ЧМТ, як наслідок складного каскаду біохімічних процесів, що в кінцевому результаті призводить до пошкодження тканин, клітинної смерті [6] та прогресування захворювання.

### 2. Обґрунтування дослідження

Важливою формою клітинної загибелі в постконтузійній зоні головного мозку є церебральний апоптоз, а високі його темпи в пробірці пов'язують з поганим прогнозом гострого періоду травми [7]. Саме цей процес лежить в основі розвитку та прогресування багатьох нейродегенеративних захворювань. З іншого боку, ЧМТ виступає встановленим фактором ризику такої нейродегенеративної патології як

хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, деменція та постконтузійна енцефалопатія [8].

Однак, проблема запрограмованої смерті клітин залишається відкритою, значна кількість робіт носять експериментальний характер. Клінічні матеріали, зокрема дослідження, які стосуються ролі апоптозу при травматичному пошкодженні головного мозку є фрагментарними та малочисельними і стосуються, зазвичай, гострого періоду ЧМТ.

ЧМТ запускає низку біохімічних та молекулярних подій, які властиві хронічним нейродегенеративним захворюванням. Системні порушення, включаючи набряк, підвищений внутрішньочерепний тиск і крововиливи, сприяють зменшенню мозкового кровотоку і порушенню обміну речовин, що призводить до ішемії. Ішемія, в свою чергу, ініціює біохімічні і клітинні каскади, в тому числі ексайтотоксичність, накопичення внутрішньоклітинного кальцію, активацію продукції активних форм кисню (АФК), дисфункцію мітохондрій, запальні зміни і активацію про-апоптотичних генів [9, 10]. В результаті, загибель нейронів відбувається шляхом некрозу (швидко, неконтрольовано) або запрограмовано [11].

Цінними інструментами для з'ясування складних клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в ЧМТ є біомаркери крові. Профілювання різних кла-

сів біомаркерів може допомогти в ідентифікації та характеризації як первинної травми, так і вторинних патологічних процесів.

Так, встановлено достовірне зростання рівнів раннього та пізнього апоптозу лейкоцитів периферичної крові в гострому періоді ЧМТ. Причому, виявили диференційовані зміни в підмножинах лейкоцитів. Особливий зв'язок між тяжкістю гострого періоду, тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії та наслідками травми зафіксовано з рівнем апоптозу нейтрофілів та моноцитів [12].

Лейкоцити периферичної крові часто використовують для дослідження механізмів патогенезу нейродегенеративних захворювань зважаючи на схожість процесів синтезу та обміну дофаміну в клітинах імунної та нейрональної систем [13].

В дослідженні [14] встановлено активацію апоптозу в підмножинах лейкоцитів при хворобі Паркінсона, а в експерименті зафіксовано зв'язок між процесами втрати дофаміну нейронами смугастого тіла та апоптозом лейкоцитів. Отримані кореляції між зазначеними вище показниками та тяжкістю захворювання [15], дозволили припустити, що апоптоз нейронів головного мозку та лейкоцитів периферичної крові, є важливим біомаркером оцінки функціонального стану при хворобі Паркінсона та може бути предиктором прогресування нейродегенеративного процесу.

Порушення гематоенцефалічного бар'єру викликає запалення в чорній субстанції за активної участі лімфоцитів, активації мікроглії та збільшення прозапальних цитокінів [16]. Відсутність значної сили кореляційних зв'язків між тяжкістю захворювання та показниками апоптозу пояснюють тим фактом, що імунні реакції, пов'язані з загибеллю клітин відбуваються за декілька років до клінічної маніфестації захворювання, тому і зміни периферійної крові можуть передувати запальним змінам у головному мозку [17]. Інші дослідження підтверджують, що активація параметрів запалення на периферії (кров) здійснює синергічний ефект на нігростріатну дофамінергічну систему [18].

Вплив ЧМТ на розвиток когнітивного дефіциту в майбутньому звертають увагу багато дослідників, зокрема робиться наголос, що наявність в анамнезі ЧМТ є додатковим фактором ризику когнітивного зниження з віком [19], а також розвитку хвороби Альцгеймера [20]. Встановлено одну з біологічних ланок між ЧМТ та хворобою Альцгеймера – APOE ε4 алель [21]. Однак, існує ймовірність наявності ще неідентифікованих факторів, які ведуть до прогресуючого когнітивного зниження після ЧМТ. У клінічних та експериментальних роботах встановлено, що ступінь апоптозу нейронів після ЧМТ корелює з когнітивними порушеннями і довгостроковим прогнозом [22].

Зважаючи на той факт, що згідно статистики ЧМТ вражає переважно осіб молодого та середнього віку, актуальним є дослідження можливих патогенетичних ланок, а також встановлення предикторів даного прогресування з метою розробки методів профілактики [23].

### 3. Мета дослідження

Метою даного дослідження було встановлення особливостей апоптозу лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості за умови прогресування захворювання.

### 4. Матеріал і методи

Проведено обстеження 220 хворих з наслідками ЧМТ. Дизайн дослідження передбачав: формування груп з різною тяжкістю ЧМТ (легка (ЛЧМТ), середньої тяжкості (СТЧМТ) та тяжка (ТЧМТ)) та катамнезом травми (від 1 року і більше), вік від 18 до 60 років, відсутність в анамнезі даних за онкопатологію та соматичної патології в стадії декомпенсації. До контрольної групи увійшли 30 осіб репрезентативних за віком та статтю.

Неврологічний статус оцінювали за Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) [24], стан когнітивної сфери – за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA) [25]. З метою скринінгу рівня тривоги та депресії усі пацієнти заповнювали опитувальник HADS [26].

Характеристику хворих основної групи відображено в табл. 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих з наслідками ЧМТ

Показник	Наслідки ЛЧМТ	Наслідки СТЧМТ	Наслідки ТЧМТ
Кількість хворих, число (%)	71 (32,27 %)	59 (26,82 %)	90 (40,91 %)
Середній вік, років	44,27±0,94	44,19±1,25	41,22±1,01
Чоловіки, Число (%)	78,90 %	88,14 %	85,55 %
Жінки, число (%)	21,10 %	11,86 %	14,45
Катамнез травми, середній, роки	12,78±1,26	9,36±0,97 p1-2<0,05	8,43±0,56 p1-3<0,01
- 1-5 років, число (%)	25 (35,21 %)	24 (40,68 %)	30 (33,33 %)
- 6-10 років, число (%)	16 (22,53 %)	15 (25,42 %)	30 (33,33 %)
- більше 10 років, число (%)	30 (42,45 %)	20 (33,90 %)	30 (33,33 %)
Шкала NOS-TBI, бали	2,58±1,22	2,91±0,26	4,55±0,26 p1-3<0,05
Шкала MoCA, бали	22,79±0,32	21,51±0,43	21,08±0,39
Шкала HADS, бали			
- тривога	10,10±0,40	9,54±0,41	9,50±0,29
- депресія	8,77±0,43	8,52±0,37	8,12±0,31

Примітки: p1-2 – достовірність різниці між групами з наслідками ЛЧМТ та СТЧМТ; p1-3 – достовірність різниці між групами з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ

Представлені групи були репрезентативні за віком та статтю, достовірно вищим (p<0,01) було лише

значення тривалості посттравматичного періоду у хворих з наслідками ЛЧМТ. За рівнем когнітивного функціонування, тривоги та депресії групи не відрізнялися. Достовірно ( $p < 0,05$ ) вище значення показника NOS-TBI у хворих з наслідками ТЧМТ було закономірним.

Лабораторні дослідження. Для оцінки апоптозу лейкоцитів крові використовували FITC (флюоресцеїн ізотіоціанат) – мічений анексин V з набору реагентів «ANNEXIN V FITC» («Beckman Coulter», США). Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Erics XL («Beckman Coulter», США) з аргоновим лазером. Досліджувану популяцію клітин гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували на наявність флуоресценції в координатах на основі Dot Plot. Використовували автоматичне програмне забезпечення і методи збору та аналізу даних з високою роздільною здатністю (1024 канали). Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа анексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті включав: 2-ий квадрант – клітини, позитивні за PI і анексином V-FITC – пізня стадія апоптозу або некроз; 3-ій квадрант – клітини, негативні за PI і анексином V-FITC – життєздатні клітини; 4-ий квадрант – клітини, позитивні за анексином V-FITC і негативні за PI – рання стадія апоптозу.

Рівень продукції АФК аналізували за інтенсивністю світіння барвника дихлорфлюоресцеїнуацетату («Sigma Aldrich», USA) на проточному цитофлюориметрі Erics XL («Beckman Coulter», США). Значення дослідженого параметру виражали у відсотках [27].

Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» за допомогою програмного пакета Statsoft Statistica.

**5. Результати дослідження**

Результати дослідження відсотка лейкоцитів периферичної крові, які знаходяться в стадії апоптозу та некрозу, а також вміст АФК, % відображені в табл. 2.

Таблиця 2

Вміст PI+, %, ANV+, % та АФК+, % в периферичній крові хворих з наслідками ЧМТ, (M±m)

Показник	Контрольна група, n=30	Хворі з наслідками ЛЧМТ, n=71	Хворі з наслідками СТЧМТ, n=59	Хворі з наслідками ТЧМТ, n=90
PI+, %	0,79±0,03	1,58±0,15*	1,61±0,15*	2,02±0,16* P1-3<0,097
ANV+, %	12,68±0,57	29,54±1,44*	26,83±1,08* P 1-2<0,076	27,60±0,98* P1-3<0,096
АФК+, %	19,08±0,86	37,80±1,24*	39,64±0,15*	39,40±1,34*

Примітки: \* – достовірність різниці між значенням контрольної та основних груп ( $p < 0,01$ ), p1-2 – достовірність різниці між значеннями груп з наслідками ЛЧМТ та СТЧМТ, p1-3 – достовірність різниці між значеннями груп з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ

Згідно даних табл. 2, у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості зафіксовано достовірно ( $p < 0,01$ ) вищі (в порівнянні з нормою) значення показників, які характеризують процеси некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові. Співвідношення PI+/ANV+ у даних групах коливалося в межах від 18,69 (наслідки ЛЧМТ) до 13,49 (наслідки ТЧМТ), при значенні контрольної групи у 16,05. Даний факт може вказувати на дисбаланс в процесах активації некрозу та апоптозу у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості.

Незважаючи на певні тенденції (вищі значення ANV+ у хворих з наслідками ЛЧМТ, а PI+ – у хворих з наслідками ТЧМТ), достовірного характеру різниці між групами не носила.

Свідченням активації окислювального стресу у хворих з наслідками ЧМТ є достовірно ( $p < 0,01$ ) вищі за норму значення АФК, %.

У групах хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ не зафіксовано достовірних кореляційних зв'язків між значеннями PI+, ANV+ та віком пацієнтів й терміном травми. У групі хворих з наслідками ЧМТ середньої тяжкості виявлено середньої сили ( $r = +0,31$ ) залежність між терміном травми та рівнем ANV+. Слабку кореляційну залежність між АФК та ANV+ ( $r = +0,27$ ) та середньої сили з показником PI+ ( $r = +0,30$ ) встановлено у групі з наслідками ЛЧМТ, схожі тенденції були і в інших групах.

Згідно рис. 1 та 2, у групах хворих, розділених за віковим критерієм, значення PI+ та ANV+ продемонстрували певну динаміку: у всіх вікових групах найвищий рівень PI+ був у хворих з наслідками ТЧМТ, а найвищий рівень ANV+ – у хворих з наслідками СТЧМТ (30 – 39 років) та ЛЧМТ (40–49 років та 50–59 років).

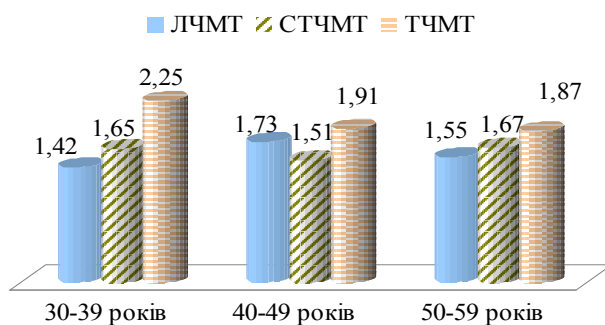


Рис. 1 Значення PI+, % у вікових групах хворих з різним ступенем тяжкості ЧМТ в анамнезі

Нами не встановлено достовірно різниці між значеннями вмісту лейкоцитів у стадії некрозу та апоптозу у хворих з наявою супутньою патологією (гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень в стадії ремісії, цукровий діабет легка форма тощо) та без неї.

Аналізуючи динаміку захворювання та основні анамнестичних даних встановлено, що у 138 (62,7 %) пацієнтів незалежно від тяжкості первинного епізоду діагностували прогресування патологічного процесу

у вигляді приєднання екстрапірамідної симптоматики, виникнення та поглиблення когнітивного дефіциту (до рівня помірного та вираженого когнітивного зниження), а також судомного та лікворно-гіпертензійного синдромів. Слід зазначити, що співвідношення між групами було наступним: 30,4 % – ЛЧМТ, 26,1 % – СТЧМТ та 43,5 % – ТЧМТ. Клінічна характеристика груп пацієнтів з непрогресуючим (група 1) та прогресуючим (група 2) перебігом наслідків ЧМТ відображена в табл. 3.

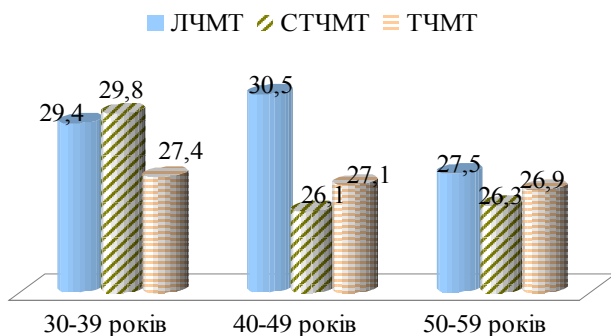


Рис. 2 Значення ANV+, % у вікових групах хворих з різним ступенем тяжкості ЧМТ в анамнезі

Таблиця 3

Клінічна характеристика груп хворих залежно від перебігу захворювання

Показник	Група	Наслідки ЛЧМТ	Наслідки СТЧМТ	Наслідки ТЧМТ
Кількість пацієнтів	1	29 (40,8 %)	23 (38,98 %)	30 (33,3 %)
	2	42 (59,2 %)	36 (61,02 %)	60 (66,7 %)
Середній вік, років	1	43,72±1,50	43,61±2,22	39,07±1,61 p1–2,3<0,02
	2	44,64±1,19	44,92±1,51	42,30±1,24
Чоловіки Жінки, Число, %	1	21 (72,4 %): 7 (27,6 %)	19 (82,61 %) 4 (17,39 %)	25 (83,3 %) 5 (16,7 %)
	2	35 (83,3 %) 7 (16,7 %)	33 (91,7 %) 3 (8,3 %)	42 (86,7 %) 8 (13,3 %)
Катамнез травми, середній, років	1	8,50±1,77 *	11,31±1,61 P2–1,3<0,01	7,97±1,03
	2	15,52±1,62 P1–2,3<0,01	8,17±1,22 *	8,66±0,66 *
– 1–5 років	1	19 (65,5 %)	8 (47,0 %)	13 (43,3 %)
	2	6 (14,3 %)	16 (50%)	17 (28,3 %)
– 6–10 років	1	2 (6,9 %)	4 (23,6 %)	8 (26,7 %)
	2	14 (33,3 %)	11 (34,4 %)	22 (36,7 %)
– більше 10 років	1	8 (27,6 %)	5 (29,4 %)	9 (30 %)
	2	22 (52,4 %)	9 (15,6 %)	21 (35 %)
Шкала NOS–ТВІ, бали	1	2,65±0,36	2,74±0,41	4,47±0,44
	2	2,52±0,28 P1–3<0,01	3,03±0,34	4,60±0,32
Шкала МоСА, бали	1	24,31±0,44	23,20±0,47	22,73±0,27*
	2	21,74±0,36 *	20,36±0,55*	20,25±0,54* P1–3<0,04
Шкала HADS, бали – Тревога	1	9,00±0,02	9,56±0,53	9,50±0,40
	2	10,63±0,43*	9,53±0,58	9,50±0,38
– Депресія	1	7,41±0,57	8,17±0,51	8,33±0,53
	2	9,50±0,56 * P1–3 <0,05	8,75±0,52	8,02±0,38

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) різниця між групами з прогресуючим та не прогресуючим перебігом; p – достовірна різниця між значенням груп з різною тяжкістю ЧМТ

Таким чином, кількість хворих з прогресуючим перебігом переважала незалежно від тяжкості ЧМТ. Різниця у віці була достовірною лише між групами прогресуючого та непрогресуючого перебігу наслідків ТЧМТ. Співвідношення чоловіки:жінки утримувалося на одному рівні (5:1) лише у групі з ТЧМТ в анамнезі. В інших групах воно зростало на користь чоловіків (у хворих з наслідками ЛЧМТ з 3:1 до 5:1 та у хворих з наслідками СТЧМТ з 5:1 до 11:1).

В середині груп з наслідками ЧМТ різної тяжкості встановлено достовірну різницю між катамнезом травми, причому, за умови прогресування ЛЧМТ та ТЧМТ – в сторону збільшення, за умови прогресування СТЧМТ – в сторону зменшення. 50 % хворих з наслідками СТЧМТ були з катамнезом в межах 1–5 років, а 52,4 % пацієнтів з наслідками ЛЧМТ – з катамнезом травми більше 10 років, що і пояснює середні значення тривалості посттравматичного періоду.

Оскільки у шкалі NOS–ТВІ відсутні пункти з оцінки функції екстрапірамідної системи, то і суттєвої різниці в значеннях цієї шкали між прогресуючим та непрогресуючим варіантом ми не зафіксували у жодній з досліджуваних груп.

Шкала МоСА закономірно продемонструвала достовірно нижчі значення у всіх групах з прогресуючим перебігом патологічного процесу. Достовірною (p<0,04) також була різниця між показниками когнітивного функціонування хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ.

У хворих з наслідками ЛЧМТ прогресуючий перебіг поєднувався з достовірним зростанням рівня тривоги та депресії за шкалою HADS.

Вміст PI+, %, ANV+, % та АФК+, % в периферичній крові хворих з наслідками ЧМТ залежно від прогресування подано в табл. 4.

Таблиця 4

Вміст PI+, %, ANV+, % та АФК+, % в периферичній крові хворих з наслідками ЧМТ залежно від прогресування, (M±m)

Показник	Перебіг	Групи хворих		
		наслідки ЛЧМТ	наслідки СТЧМТ	наслідки ТЧМТ
PI+, %	непрогресуючий	1,20±0,11	1,57±0,30	2,21±0,30
	прогресуючий	1,85±0,25 * P<0,03	1,63±0,17	1,86±0,18
ANV+, %	непрогресуючий	24,87±1,46	24,02±1,29	24,87±1,48
	прогресуючий	32,81±1,45 P<0,01	28,63±1,50 P<0,08	29,30±1,20 p<0,01
АФК+, %	непрогресуючий	34,32±1,67	36,35±1,90	35,39±2,34
	прогресуючий	40,20±1,65 P<0,01	41,59±1,77	41,07±1,60

Примітка: \* – достовірність різниці між значеннями груп з прогресуючим та непрогресуючим перебігом

Різниця між вмістом лейкоцитів периферичної крові позитивних за PI була лише в групі з наслідками ЛЧМТ. Вміст аннексин позитивних лейкоцитів за умови прогресування був достовірно вищим у хворих



з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ. У всіх групах прогресування захворювання супроводжувалося зростанням продукції активних форм кисню. Між значеннями груп з різною тяжкістю ЧМТ достовірної різниці встановлено не було. Рівень кореляційного зв'язку між значенням ANV+ та прогресуванням в загальній групі хворих становив  $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ .

#### 6. Обговорення результатів дослідження

В результаті проведеного дослідження встановлено активацію процесів некрозу та апоптозу серед лейкоцитів периферичної крові у хворих наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості. Даний факт узгоджується з висновками роботи [12], де наголошується на важливій ролі даних явищ в прогнозуванні коротко- та довготривалих наслідків гострої ЧМТ. Однак, на відміну від гострого періоду, нами не встановлено статистично достовірного впливу тяжкості перенесеної травми на значення PI+, ANV+ та АФК+, що спонукало до пошуку факторів, які впливають на зростання вмісту лейкоцитів мічених анексином та пропідію йодидом. Вік пацієнтів, термін травми та наявна супутня соматична патологія також не належали до впливових чинників.

На основі аналізу клінічної картини, у 138 (62,7 %) пацієнтів встановлено прогресування симптоматики за чотирма синдромами: екстрапірамідним, когнітивним, судомним та лікворно-гіпертензійним. Достовірно вищі значення АФК+ (ЛЧМТ, СТЧМТ, ТЧМТ), PI+ (ЛЧМТ), ANV+ (ЛЧМТ, ТЧМТ) в групах з прогресуючим перебігом вказують на взаємозв'язок даних процесів.

За умови прогресування наслідків ЛЧМТ встановлено кореляційний зв'язок MoCA/ANV+ на рівні  $r=-0,38$ , за умови відсутності симптомів прогресування – на рівні  $r=-0,48$ . Такі ж закономірності були і стосовно інших показників: так, рівень депресії за шкалою HADS знаходився в прямій залежності від значення АФК ( $r=+0,29$  в групі з прогресуючим перебігом та  $r=+0,40$  – в групі без ознак прогресування). Таким чином, при достовірно вищих значеннях зазначених показників в групі з прогресуючим перебігом, їх вплив на окремі клінічні характеристики був слабшим, ніж у групі без ознак прогресування. Опираючись на дані літератури [17], можна припустити, що ослаблення зв'язку пов'язане з тим, що негативний вплив змін периферичної крові передують клінічній маніфестації ознак. Адже синергізм між запаленням на периферії та в нігостріарній дофамінергічній системі, зокрема, є фактом доведеним. Тому, перспективним є детальне дослідження взаємозв'язку між апоптозом лейкоцитів периферичної крові та прогресуванням нейродегенеративних змін, ініційованих ЧМТ з метою ранньої доклінічної діагностики.

#### 7. Висновки

1. У хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості встановлено достовірне зростання показників, які характеризують рівень некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові, а також збільшення відсотка клітин, які містять активні форми кисню.

2. Не встановлено достовірної залежності показників PI+, ANV+ та АФК+ лейкоцитів периферичної крові від віку пацієнта, терміну та виду травми.

3. У пацієнтів з прогресуючим перебігом травматичної хвороби головного мозку встановлено достовірно вищі значення PI+, ANV+ та АФК+ лейкоцитів периферичної крові.

#### Література

1. McIntosh, T. K. The dorothy russell memorial lecture. The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: Pathogenetic mechanisms [Text] / T. K. McIntosh, K. E. Saatman, R. Raghupathi, D. I. Graham, D. H. Smith, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 1998. – Vol. 24, Issue 4. – P. 251–267. doi: 10.1046/j.1365-2990.1998.00121.x
2. Faul, M. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths 2002–2006 [Text] / M. Faul, L. Xu, M. M. Wald, V. G. Coronado. – Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
3. Faden, A. I. Pharmacologic treatment of acute traumatic brain injury [Text] / A. I. Faden // *Journal of the American Medical Association*. – 1996. – Vol. 276, Issue 7. – P. 569–570. doi: 10.1001/jama.276.7.569
4. Weaver, S. M. Genetic polymorphisms influence recovery from traumatic brain injury [Text] / S. M. Weaver, A. Chau, J. N. Portelli, J. Grafman // *Neuroscientist*. – 2012. – Vol. 18, Issue 6. – P. 631–644. doi: 10.1177/1073858411435706
5. Ramlackhansingh, A. F. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury [Text] / A. F. Ramlackhansingh, D. J. Brooks, R. J. Greenwood, S. K. Bose, F. E. Turkheimer, K. M. Kinnunen et al. // *Annals of Neurology*. – 2011. – Vol. 70, Issue 3. – P. 374–383. doi: 10.1002/ana.22455
6. Stoica, B. A. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury [Text] / B. A. Stoica, A. I. Faden // *Neurotherapeutics*. – 2010. – Vol. 7, Issue 1. – P. 3–12. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.023
7. Miñambres, E. Cerebral apoptosis in severe traumatic brain injury patients: an in vitro, in vivo, and postmortem study [Text] / E. Miñambres, M. A. Ballesteros, M. Mayorga, M. J. Marin, P. Muñoz, J. Figols, M. López-Hoyos // *Journal of Neurotrauma*. – 2008. – Vol. 25, Issue 6. – P. 581–591. doi: 10.1089/neu.2007.0398
8. Gardner, R. C. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease [Text] / R. C. Gardner, K. Yaffe // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2015. – Vol. 66. – P. 75–80. doi: 10.1016/j.mcn.2015.03.001
9. Cheng, G. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies [Text] / G. Cheng, R. H. Kong, L. M. Zhang, J. N. Zhang // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 167, Issue 4. – P. 699–719. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x
10. De Calignon, A. Caspase activation precedes and leads to tangles [Text] / A. De Calignon, L. M. Fox, R. Pitstick, G. A. Carlson, B. J. Bacskai, T. L. Spires-Jones et al. // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, Issue 7292. – P. 1201–1204. doi: 10.1038/nature08890
11. Christofferson, D. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death [Text] / D. E. Christofferson, J. Yuan //

Current Opinion in Cell Biology. – 2010. – Vol. 22, Issue 2. – P. 263–268 doi: 10.1016/j.ceb.2009.12.003

12. Wang, H.-Ch. Serial Serum Leukocyte Apoptosis Levels as Predictors of Outcome in Acute Traumatic Brain Injury [Text] / H.-Ch. Wang, T.-M. Yang, Y.-J. Lin et al. // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–11. doi: 10.1155/2014/720870

13. Cosentino, M. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils [Text] / M. Cosentino, F. Marino, R. Bombelli, M. Ferrari, S. Lecchini, G. Frigo // Life Sciences. – 1999. – Vol. 64, Issue 11. – P. 975–981. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00023-5

14. Calopa, M. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients [Text] / M. Calopa, J. Bas, A. Cal-lén, M. Mestre // Neurobiology of Disease. – 2010. – Vol. 38, Issue 1. – P. 1–7. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.017

15. Lin, W.-Ch. Peripheral Leukocyte Apoptosis in Patients with Parkinsonism: Correlation with Clinical Characteristics and Neuroimaging Findings [Text] / W.-Ch. Lin, N.-W. Tsai, Y.-Ch. Huang et al. // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7. doi: 10.1155/2014/635923

16. Hirsch, E. C. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? [Text] / E. C. Hirsch, S. Hunot // The Lancet Neurology. – 2009. – Vol. 8, Issue 4. – P. 382–397. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6

17. Bergquist, J. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop [Text] / J. Bergquist, A. Tarkowski, R. Ekman, A. Ewing // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1994. – Vol. 91, Issue 26. – P. 12912–12916. doi: 10.1073/pnas.91.26.12912

18. Blandini, E. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease [Text] / F. Blandini, E. Sinforiani, C. Pacchetti et al. // Neurology. – 2006. – Vol. 66, Issue 4. – P. 529–534. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b3

19. Moretti, L. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury [Text] / L. Moretti, I. Cristofori, S. M. Weaver, A. Chau, J. N. Portelli, J. Grafman // Lancet Neurology. – 2012. – Vol. 11, Issue 12. – P. 1103–1112. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70226-0

20. Vincent, A. S. Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: implications for aging military personnel [Text] / A. S. Vincent, T. M. Roebuck-Spencer, A. Cernich // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 10, Issue 3. – P. S.174–S.187. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.006

21. Kukull, W. A. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study [Text] / W. A. Kukull, R. Higdon, J. D. Bowen, W. C. McCormick, L. Teri, G. D. Schellenberg, G. van Belle, L. Jolley, E. B. Larson // Archives of Neurology. – 2002. – Vol. 59, Issue 11. – P. 1737–1746. doi: 10.1001/archneur.59.11.1737

22. Plassman, B. L. Traumatic brain injury and late-life dementia [Text] / B. L. Plassman, J. Grafman // Handbook of Clinical Neurology. – 2015. – Vol. 128. – P. 711–722. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00044-3

23. Wakade, C. Vender J. R. Delayed reduction in hippocampal postsynaptic density protein-95 expression temporally correlates with cognitive dysfunction following

controlled cortical impact in mice [Text] / C. Wakade, S. Sukumari-Ramesh, M. D. Laird, K. M. Dhandapani, J. R. Vender // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 113, Issue 6. – P. 1195–1201. doi: 10.3171/2010.3.JNS091212

24. Wilde, E. A. Feasibility of the Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) in Adults [Text] / E. A. Wilde, S. R. McCauley, T. M. Kelly et al. // Journal of Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, Issue 6. – P. 975–981. doi: 10.1089/neu.2009.1193

25. MoCA [Electronic resource]. – Available at: <http://www.moca-test.org>

26. Bjelland, I. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review [Text] / I. Bjelland, A. Dahl, T. Haug, D. Neckelmann // Journal of Psychosomatic Research. – 2002. – Vol. 52, Issue 2. – P. 69–77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3

27. Li, W. Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2) [Text] / W. Li, H. Liu, J.-S. Zhou et al. // The Journal of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 287, Issue 25. – P. 20922–20930. doi: 10.1074/jbc.M112.352336

## References

1. McIntosh, T. K., Saatman, K. E., Raghupathi, R., Graham, D. I., Smith, D. H., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q. (1998). The Dorothy Russell Memorial Lecture\* The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 24 (4), 251–267. doi: 10.1046/j.1365-2990.1998.00121.x

2. Faul, M., Xu, L., Wald, M. M., Coronado, V. G. (2010). Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths 2002–2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.

3. Faden, A. I. (1996). Pharmacologic treatment of acute traumatic brain injury. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276 (7), 569–570. doi: 10.1001/jama.276.7.569

4. Weaver, S. M., Chau, A., Portelli, J. N., & Grafman, J. (2012). Genetic Polymorphisms Influence Recovery from Traumatic Brain Injury. *The Neuroscientist*, 18 (6), 631–644. doi: 10.1177/1073858411435706

5. Ramlackhansingh, A. F., Brooks, D. J., Greenwood, R. J., Bose, S. K., Turkheimer, F. E., Kinnunen et al. (2011). Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury. *Annals of Neurology*, 70 (3), 374–383. doi: 10.1002/ana.22455

6. Stoica, B. A., Faden, A. I. (2010). Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 7 (1), 3–12. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.023

7. Miñambres, E., Ballesteros, M. A., Mayorga, M., Marin, M. J., Muñoz, P., Figols, J., López-Hoyos, M. (2008). Cerebral Apoptosis in Severe Traumatic Brain Injury Patients: An In Vitro, In Vivo, and Postmortem Study. *Journal of Neurotrauma*, 25 (6), 581–591. doi: 10.1089/neu.2007.0398

8. Gardner, R. C., Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 75–80. doi: 10.1016/j.mcn.2015.03.001

9. Cheng, G., Kong, R., Zhang, L., Zhang, J. (2012). Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-tar-

geted multipotential therapeutic strategies. *British Journal of Pharmacology*, 167 (4), 699–719. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x

10. De Calignon, A., Fox, L. M., Pitstick, R., Carlson, G. A., Bacskai, B. J., Spires-Jones, et al. (2010). Caspase activation precedes and leads to tangles. *Nature*, 464 (7292), 1201–1204. doi: 10.1038/nature08890

11. Christofferson, D. E., Yuan, J. (2010). Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. *Current Opinion in Cell Biology*, 22 (2), 263–268. doi: 10.1016/j.ceb.2009.12.003

12. Wang, H.-C., Yang, T.-M., Lin, Y.-J., Chen, W.-F., Ho, J.-T., Lin, et al. (2014). Serial Serum Leukocyte Apoptosis Levels as Predictors of Outcome in Acute Traumatic Brain Injury. *BioMed Research International*, 2014, 1–11. doi: 10.1155/2014/720870

13. Cosentino, M., Marino, F., Bombelli, R., Ferrari, M., Lecchini, S., Frigo, G. (1999). Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils. *Life Sciences*, 64 (11), 975–981. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00023-5

14. Calopa, M., Bas, J., Callén, A., Mestre, M. (2010). Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients. *Neurobiology of Disease*, 38 (1), 1–7. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.017

15. Lin, W.-C., Tsai, N.-W., Huang, Y.-C. et al. (2014). Peripheral Leukocyte Apoptosis in Patients with Parkinsonism: Correlation with Clinical Characteristics and Neuroimaging Findings. *BioMed Research International*, 2014, 1–7. doi: 10.1155/2014/635923

16. Hirsch, E. C., Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*, 8 (4), 382–397. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6

17. Bergquist, J., Tarkowski, A., Ekman, R., & Ewing, A. (1994). Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91 (26), 12912–12916. doi: 10.1073/pnas.91.26.12912

18. Blandini, F., Sinforiani, E., Pacchetti et al. (2006). Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology*, 66 (4), 529–534. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b3

19. Moretti, L., Cristofori, I., Weaver, S. M., Chau, A., Portelli, J. N., Grafman, J. (2012). Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 11 (12), 1103–1112. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70226-0

20. Vincent, A. S., Roebuck-Spencer, T. M., Cernich, A. (2014). Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: Implications for aging military personnel. *Alzheimer's & Dementia*, 10 (3), S174–S187. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.006

21. Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer Disease Incidence. *Archives of Neurology*, 59 (11), 1737–1746. doi: 10.1001/archneur.59.11.1737

22. Plassman, B. L., Grafman, J. (2015). Traumatic brain injury and late-life dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 128, 711–722. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00044-3

23. Wakade, C., Sukumari-Ramesh, S., Laird, M. D., Dhandapani, K. M., Vender, J. R. (2010). Delayed reduction in hippocampal postsynaptic density protein-95 expression temporally correlates with cognitive dysfunction following controlled cortical impact in mice. *Journal of Neurosurgery*, 113 (6), 1195–1201. doi: 10.3171/2010.3.jns091212

24. Wilde, E. A., McCauley, S. R., Kelly, T. M. et al. (2010). Feasibility of the Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) in Adults. *Journal of Neurotrauma*, 27 (6), 975–981. doi: 10.1089/neu.2009.1193

25. MoCA. Available at: <http://www.moca-test.org>

26. Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 52 (2), 69–77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3

27. Li, W., Liu, H., Zhou, J.-S. et al. (2012). Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2). *Journal of Biological Chemistry*, 287 (25), 20922–20930. doi: 10.1074/jbc.m112.352336

*Рекомендовано до публікації доктором мед. наук, професор Шкробот С. І.  
Дата надходження рукопису 15.06.2015*

**Салій Зоя Василівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет МОЗ України», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001  
E-mail: margaruta@mail.ru