

В. О. Коршняк
**ДИНАМІКА МОЗГОСПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ ТА МЕЛАТОНІНА
 ДО ТА ПІСЛЯ МІКРОХВИЛЬОВОЇ РЕЗОНАНСНОЇ ТЕРАПІЇ
 У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

В. А. Коршняк
Динамика мозгоспецифических белков и мелатонина до и после микроволновой резонансной терапии у больных с последствиями легкой черепно-мозговой травмы

V. O. Korshnyak
Dynamics of brain-specific proteins and melatonin to and then microwave resonance therapy in patients with mild brain injury consequences

У хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми через досить тривалий час мають місце активні автоімунні реакції до різних структур мозку, порушення екскреції мелатоніна, що є свідченням порушення регуляторних механізмів у віддаленому періоді легкої черепно-мозкової травми. Вивчено динаміку стану мозгоспецифічних білків та мелатоніна у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми до та після мікрохвильової резонансної терапії (МРТ). Показаний нормалізуючий вплив МРТ на функціонування гуморальних регуляторних механізмів при цьому виді патології.

Ключові слова: мозгоспецифічні білки, мелатонін, мікрохвильова резонансна терапія, наслідки легкої черепно-мозкової травми

У больных в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы имеют место активные аутоиммунные процессы к разным структурам мозга, нарушение экскреции мелатонина, что является свидетельством нарушения регуляторных механизмов в отдаленном периоде легкой черепно-мозговой травмы. Изучена динамика мозгоспецифических белков и мелатонина у этой группы больных до и после микроволновой резонансной терапии (МРТ). Показано нормализующее влияние МРТ на функционирование гуморальных регуляторных механизмов при данной патологии.

Ключевые слова: мозгоспецифические белки, мелатонин, микроволновая резонансная терапия, последствия легкой черепно-мозговой травмы

In patients with in a remote period of closed brain injury takes place active autoimmune processes to different brain structures, violation of excretion of melatonin, which is evidence of the violation of regulatory mechanisms in the long-term period of mild brain injury. We have studied the dynamics of brain-specific proteins and melatonin in these patients before and after microwave resonance therapy (MRT). MRT is shown a normalizing effect on the functioning of the humoral regulatory mechanisms in this pathology.

Keywords: brain-specific proteins, melatonin, microwave resonance therapy, mild brain injury consequences

Відомо, що легка закрыта черепно-мозкова травма (ЗЧМТ) призводить до розвитку стійкої дисфункції неспецифічних структур головного мозку і тривалих посттравматичних та нейрогуморальних порушень, що формує в подальшому симптомокомплекс неврологічних, психовегетативних і когнітивних розладів [9, 10, 14], які мають перебіг з частими станами декомпенсації.

Патологічна інтеграція, що виникає у нервовій системі при закритій черепно-мозковій травмі (ЗЧМТ), є наслідком дизрегуляторної патології, а її тривале існування можливо завдяки нейропластичності. Діяльність центральної нервової системи (ЦНС), як найважливішої інтегративної системи організму, що здійснює зв'язок з постійно мінливим зовнішнім середовищем, міцно пов'язана з пластичністю, без якої був би неможливий розвиток адаптаційних механізмів. Будь-яке ушкодження індукує пластичні перебудови та необхідну реорганізацію відповідних відділів нервової системи, тому патологічну пластичність слід відносити до розряду дизрегуляторної патології [4, 5].

Порушення структурно-функціональної організації мозкових структур призводить до спотвореної аферентації, яка в свою чергу, посилює вегетативні порушення і утворює «хибне коло». Функціональна неповноцінність надсегментарних неспецифічних структур мозку посилюється наявністю алергічних, парадоксальних реакцій на ліки, що поглиблює дизрегуляторну патологію функціональних систем мозку.

Таким чином, ЗЧМТ можна розглядати як прояв патологічної пластичності, порушення регіонарних контролюючих механізмів і загального інтегративного контролю

ЦНС, як «зрив адаптації до зовнішніх умов», як «пусковий фактор певних зсувів», котрі порушують звичайний перебіг фізіологічних процесів в тканинах мозку [1, 8, 12, 14].

Основним патологічним механізмом пошкодження мозку при церебральній травмі є порушення в системі саморегуляції обмінних процесів, які визначають життєдіяльність та функціональну активність нервових клітин. Після ЗЧМТ формується інша нейрохімічна організація інтегративної взаємодії, характерною ознакою якої є порушення екскреції нейрогормонів, в тому числі і мелатоніна.

В прикладних та фундаментальних дослідженнях підтверджено прогресуючий характер змін в ЦНС, що виникають у гострому періоді та визначають розвиток віддалених наслідків закритої ЧМТ [6, 10, 14].

Наявність автосенсибілізації до різних структур мозку у віддаленому періоді легкої ЗЧМТ є свідченням порушення регуляторних механізмів, а ЧМТ сприяє посиленню запальних реакцій автоімунного походження [10, 12, 13]. За даними літератури [2, 11, 15], пошкодження гіпоталамуса та супрахіазмального ядра при травмі сприяє зниженню екскреції епіфізом мелатоніна, що в свою чергу посилює запальні реакції, порушує функції нейромедіаторних механізмів, активує апоптоз.

В розвинених країнах збільшується потреба в методах лікування, не пов'язаних із ризиком побічних ефектів. Це, однак, не означає відмови від офіційної медицини, тому що, відповідно до даних останнього опитування, понад 70 % респондентів хотіли б користуватися немедикаментозними методами як доповненням до традиційного лікування, щоб уникнути його можливих несприятливих наслідків, а 38 % населення в США лікуються нетрадиційними методами. Терапія наслідків ЗЧМТ

медикаментозними засобами не є простим завданням, а часта декомпенсація призводить до алергізації організму, зриву регуляторних процесів та інших розладів, пов'язаних з прийомом медпрепаратів [8].

Результати досліджень, проведених за останні роки, диктують необхідність розглядати патогенез багатьох захворювань нервової системи (в тому числі і черепно-мозкову травму) та питання відновлення порушених функцій з врахуванням процесів нейропластичності, в якій особливу роль відведено мелатоніну, що належить до фізіологічно активних гормонів, який бере участь у регулюванні пластичності, забезпеченні захисту клітин мозку від пошкодження.

В роботі Kelso M. M. et al. [15] показано, що мелатонін має високу антиоксидантну активність. Поряд з тим, він здатний нормалізувати функцію імунної системи, стимулюючи її за рахунок відновлення порушеної продукції антитіл та підвищення противірусної стійкості. Також мелатонін впливає на регуляцію вуглеводного та ліпідного обмінів, знижує кількість холестерину в крові, зменшує інтенсивність розвитку атеросклерозу, бере участь у гормональній регуляції артеріального тиску.

Мелатонін є багатофункціональним гормоном, тому що його рецептори присутні в нейронах різних утворень мозку. Найвищі рівень гормону та щільність мелатонінових рецепторів (MT₁, MT₂, MT₃) — в передньому гіпоталамусі (преоптична, медіобазальна ділянки), за якими йде проміжний мозок, гіпокамп, стріатум та неокортекс. Через ці рецептори мелатонін може впливати на ті порушення, що виникли внаслідок черепно-мозкової травми. Інший механізм регуляторного впливу мелатоніна полягає у зв'язку епіфіза з гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальною системою, якій належить провідна роль в реалізації відповіді на зовнішні впливи. На тлі стресової ситуації епіфіз підвищує секрецію мелатоніна, який стримує секрецію кортикостероїдів [3].

Вище ми згадали про пошкодження при ЗЧМТ структур гіпоталамуса, стовбура мозку, медіобазальних ядер. Оскільки для нейронів цих структур, з одного боку, характерна чутливість до мелатоніна, а з іншого — участь в регуляції циклу сон — неспанья, можливо припустити, що саме зміни в секреції мелатоніна внаслідок ЧМТ і є тим патогенетичним механізмом, що бере участь у формуванні вегетативних порушень як наслідків церебральної травми [7, 11].

Враховуючи все вищевикладене, метою нашої роботи стало вивчення динаміки мозкоспецифічних білків та мелатоніна у хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми до та після мікрохвильової резонансної терапії (МРТ).

Обстежено 20 хворих з віддаленими наслідками закритої ЧМТ, віком від 25 до 43 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інституту. Давність травми складала від 2 до 5 років. Усі хворі до цього періодично отри-

мували традиційне медикаментозне лікування за місцем проживання з короткочасним позитивним ефектом або без такого. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей віком від 27 до 40 років.

МРТ проводили за допомогою генератора G4-141, джерела міліметрового випромінювання, з діапазоном генеруючих частот 37,50—53,57 ГГц та потужністю випромінювання, що не перевищувала на виході хвилеводу 2 мВ/см². Для кожного хворого підбирали індивідуальну, так звану резонансну терапевтичну частоту впливу, що спричиняє характерні сенсорні реакції, і за допомогою фторопластового хвилеводу підводили до заданої біологічно активної точки (VB₂₀; E₈; TR₅; F₂; F₃; RP₆; TR₁₈; MC₇). На кожний сеанс МРТ використовували одну біологічно активну точку. Тривалість сеансу складала 20—30 хвилин. Курс лікування становив 9—12 сеансів, щоденно.

Для вивчення стану динаміки мозкоспецифічних білків був використаний метод перехресного імуноелектрофорезу, що має високу роздільну здатність і дає можливість оцінити відносні концентрації антигенів, що досліджуються. Вивчали автоантитіла (ААТ) до білків S-100; гліально-фібрилярно-кислого білка (GFAP), енцефалогенного білка (ЕБ); 3G-9-D6; основного білка мієліну (ОБМ). Деякі білки (S-100) є специфічними біохімічними маркерами при травматичних ушкодженнях головного мозку та відіграють важливу роль у прогнозуванні захворювання.

Визначення показників мелатоніна у крові хворих (пг/мл) проводили методом радіоімунного аналізу, з використанням аналізатора і тест-системи фірми Gamma master, Pharmacia LKB Biotechnology AB (Швеція), LDN Labor Diagnostica Nord GmbH (Німеччина).

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Висновок про статистичну значимість одержаних даних давали при рівні вірогідності похибки $p < 0,05$.

Оцінку та ефективність результатів застосування МРТ у хворих з наслідками легкої ЧМТ подано в таблиці.

Підвищення рівня протимозкових антитіл та циркулюючих імунних комплексів, як правило, є одним із критеріїв прогресивності захворювання. Наявність нейроспецифічних автоантитіл у хворих з наслідками ЗЧМТ підтверджує прогресивність процесу запуском вторинних автодеструктивних біохімічних процесів у віддалений період (через 3—5 років) після легкої ЧМТ, як і різноспрямованість автоімунних реакцій на різні нейроспецифічні білки, що може свідчити про розвиток травматичної хвороби головного мозку. Так, вміст автоантитіл до мозкоспецифічних білків S-100, основного білка мієліну, енцефалогенного білка, гліально-фібрилярно-кислого білка та білка 3G-9-D6 у хворих після легкої ЗЧМТ значно перевищував їхню концентрацію в порівнянні з контрольною групою донорів, в анамнезі яких не було ЗЧМТ.

Вміст ААТ у сироватці крові хворих з наслідками легкої черепно-мозкової травми до і після мікрохвильової резонансної терапії

Група	Вміст автоантитіл (ум. од.) до:				
	S-100	ОБМ	ЕБ	3G-9-D6	GFAP
Контрольна (n = 20)	0,115 ± 0,020	2,516 ± 0,250	0,688 ± 0,100	0,872 ± 0,090	1,266 ± 0,130
Хворі (n = 20): до МРТ після МРТ	0,566 ± 0,030 0,117 ± 0,020*	2,458 ± 0,120 2,500 ± 0,180*	2,218 ± 0,200 3,683 ± 0,340*	1,240 ± 0,500 0,209 ± 0,120*	2,716 ± 0,300 1,238 ± 0,300*

Примітка: * — $p < 0,05$

Після проведеної МРТ вміст ААТ до білків S-100, GFAP, 3G-9-D6 знизився та наблизився до показників контрольної групи, а вміст ААТ до ЕБ підвищився, хоча до початку лікування цей показник був утричі більший, ніж у контрольній групі, це може свідчити про тривалі нейроімунні процеси проти нейронів та глії, що пов'язані з пошкодженням гематоенцефалічного бар'єра в головному мозку хворих з наслідками ЗЧМТ. МРТ зменшує активність цих реакцій та збалансовує показники гуморальної регуляції.

До початку лікування у 14 (70 ± 10 %) ($p < 0,01$) обстежених показники мелатоніна були вищими (24—32 пг/мл), ніж контрольні значення — 8,0—20,0 пг/мл. У 2 (10 ± 7 %) хворих вони були на нижній межі норми, та у 4 (20 ± 9 %) пацієнтів вони були нижчими (5,5—6,3 пг/мл), ніж контрольні показники. Після проведеного лікування в межах норми показники мелатоніна були у 13 (65 ± 11 %) хворих ($p < 0,05$), підвищеними залишилися (хоча вони і знизилися, але не наблизилися до контрольних показників) у 4 (20 ± 9 %) осіб (21—23 пг/мл), та у 3 (15 ± 8 %) вони були нижчими, ніж контрольні значення.

Таким чином, можна стверджувати, що даний метод терапії є досить ефективним в лікуванні хворих з наслідками закритої ЧМТ. Він веде до нормалізації функціонування гуморальних регуляторних механізмів, що виникли в результаті ЧМТ, яка у низці випадків робить неможливим формування як генералізованої адаптивної реакції, так і поточної адаптогенної метаболічної перебудови організму хворого. Нормалізація стану мозко-специфічних білків та мелатоніна, зменшення активності цих реакцій та збалансованість їх у більшості хворих з віддаленими наслідками ЗЧМТ під дією МРТ веде до нормалізації загального стану пацієнтів.

Підвищення рівня мелатоніна у більшості хворих може бути зумовленим, з одного боку, проявом компенсаторної реакції, що спровокована травмою на ті порушення, що мають місце у віддаленому періоді церебральної травми, з іншого боку, як спроба нормалізації та пригнічення запальних автоімунних реакцій до різних структур тканин головного мозку. В цьому разі вторинна мобілізація залози цілком може розглядатися як захисний феномен, що спрямований на боротьбу з дизрегуляторними порушеннями, що виникли після травми, та нормалізацію ритмічних процесів, які мають місце у віддаленому періоді ЗЧМТ. Доведено [3, 8, 13], що у віддаленому періоді (через 3—5 років після гострого періоду травми) мають місце автоімунні порушення в головному мозку, а недостатність мелатоніна сприяє цьому процесу. Відповідно, щоб зменшити реакцію цих процесів, відбувається посилення продукції мелатоніна, який на клітинному рівні здатний забезпечити комплексну нейропротекцію, спрямовану на обмеження масштабів пошкодження мозкової тканини та нормалізацію енергетичного обміну і порушених функцій нейромедіаторних механізмів.

Отже, можна стверджувати, що даний метод лікування не тільки веде до нормалізації стану вивчених нейрогуморальних показників, але й покращує нейропластичні процеси, забезпечуючи тим самим захист мозку від ушкоджувальних чинників у цих хворих.

Список літератури

1. Агаева К. Ф. Процесс накопления последствий травм головы среди населения / К. Ф. Агаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 5. — С. 46—48.
2. Арушанян Э. Б. Терапевтические возможности эпифизарного гормона мелатонин при черепно-мозговой травме / Э. Б. Арушанян // Там же. — 2012. — № 11. — Т. 112. — С. 73—78.
3. Арушанян Э. Б. Место эпифизарно-адренкортикальных отношений в поправочной регуляции поведения / Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Эльбекьян К. С. // Успехи физиологических наук. — 1993. — Т. 24. — № 4. — С. 12—28.
4. Дизрегуляторная патология / под ред. Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — 92 с.
5. Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. — М.: «МИА», 2009. — 512 с.
6. Иванова М. Ф. Особенности консервативной терапии черепно-мозговых травм в остром и отдаленном периодах (лекция) / Иванова М. Ф., Евтушенко С. К., Евтушенко И. С. // Международный неврологический журнал. — 2015. — № 2 (72). — С. 76—80.
7. Ковальзон В. М. Мелатонин и сон / В. М. Ковальзон, А. М. Вейн // В кн.: Мелатонин в норме и патологии. — М., 2004. — С. 182—197.
8. Коршняк В. О. Микрорезонансная терапия синдрома вегетативной дистонии у хворих з екзогенним ураженням центральної нервової системи / В. О. Коршняк // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010. — № 8 (38). — С. 81—86.
9. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение / Л. Б. Лихтерман. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 488 с.
10. Мироненко Т. В. Клініко-діагностична характеристика та особливості лікування наслідків легкої черепно-мозкової травми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Т. В. Мироненко. — 2000. — 36 с.
11. Насібуллін Б. А. Мелатонін і вегетативна регуляція циркадних процесів в життєдіяльності людини в нормі і при деяких патологічних процесах / Б. А. Насібуллін, В. О. Корняк // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2012. — Т. 7. — № 4 (додаток А). — С. 17—23.
12. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: уч.-метод. пособие / [Педаченко Е. Г., Шлапак И. П., Гук А. П., Пилипенко М. Н.]. — Киев: «Випол», 2009. — 216 с.
13. Ромоданов А. П. Черепно-мозговая травма и иммунологическая реактивность организма / А. П. Ромоданов, Н. И. Лисяный. — Киев: «Здоров'я», 1991. — 151 с.
14. Тайцлин В. И. Закрытая черепно-мозговая травма и её последствия / В. И. Тайцлин // Международный медицинский журнал. — 2002. — № 1—2. — С. 58—63.
15. Kelso M. L. Melatonin and minocycline for combinatorial therapy to improve functional and histopathological deficits following traumatic brain injury / Kelso M. L., Scheff N. W., Scheff S. N. // Neurosci Lett. — 2011. — № 488. — P. 60—69.

Надійшла до редакції 01.10.2015 р.

КОРШНЯК Володимир Олексійович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків

KORSHNYAK Volodymyr, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Neuropsychocypernetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv