

16. Нейроксон в лечении больных с ишемическим инсультом / [В. В. Никонов, В. Н. Мищенко, И. В. Здесенко, А. Н. Колесников] // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2013. — № 7 (61). — С. 41—48.

17. Копчак О. О. Про доцільність застосування цераксону в лікуванні постінсультних когнітивних розладів у хворих з метаболічним синдромом / О. О. Копчак // *Там само*. — 2011. — № 6 (44). — С. 78—85.

Надійшла до редакції 14.04. 2016 р.

**МИЩЕНКО Тамара Сергіївна**, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків; e-mail: mishchenko11@ukr.net

**МИЩЕНКО Владислав Миколайович**, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків; e-mail: 1976mv@ukr.net

**ЗДЕСЕНКО Ірина Володимирівна**, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку ДУ «ІНПН НАМН України» м. Харків; e-mail: izdesenko@yandex.ru

**МИХАЙЛОВ Володимир Борисович**, кандидат медичних наук, асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, м. Харків; e-mail: MykhaylovV@yandex.ru

**MISHCHENKO Tamara**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Vessels Pathology of Brain of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv; e-mail: mishchenko11@ukr.net

**MISHCHENKO Vladyslav**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocypernetics of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: 1976mv@ukr.net

**ZDESENKO Iryna**, MD, PhD, Leading Researcher of Department of Vessels Pathology of Brain of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: izdesenko@yandex.ru

**MYKHAYLOV Volodymyr**, MD, PhD, assistant of Department of psychiatry, narcology and medical psychology of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv; e-mail: MykhaylovV@yandex.ru

УДК 616.833.1-001.1-009.11

*З. В. Салій, С. І. Шкробот*

## АПОПТОЗ ЛЕЙКОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

*З. В. Салій, С. І. Шкробот*

Апоптоз лейкоцитов периферической крови у больных с последствиями черепно-мозговой травмы

*Z. V. Saliy, S. I. Shkrobot*

Apoptosis of peripheral blood leukocytes in patients with traumatic brain injury consequences

Метою цього дослідження було встановлення особливостей апоптозу лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ) різного ступеня тяжкості. У 280 хворих з наслідками легкої (95), середньої тяжкості (72) та важкої (113) ЧМТ і катамнезом травми від 0,5 до 30 років методом проточної цитофлуориметрії дослідили вміст лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу (AnV<sup>+</sup>) та некрозу (PI<sup>+</sup>). До контрольної групи увійшли 30 осіб, репрезентативних за віком та статтю. Неврологічний статус оцінювали за Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), стан когнітивної сфери — за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA), рівень тривоги та депресії — за шкалою HADS.

У пацієнтів основної групи діагностовано активацію процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові. Не встановлено достовірної залежності цих показників від статі, катамнезу та тяжкості травми, а також наявності супутньої соматичної патології. Достовірної різниці значень PI<sup>+</sup> та AnV<sup>+</sup> у пацієнтів різних вікових груп не було. Однак, з віком посилювався негативний зв'язок між AnV<sup>+</sup> та MoCA-тестом. Посилення депресивного розладу (шкала HADS) також поєднувалося з активацією процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові.

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

Целью данного исследования было установление особенностей апоптоза лейкоцитов периферической крови у больных с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) различной степени тяжести. У 280 больных с последствиями легкой (95), средней тяжести (72) и тяжелой (113) ЧМТ и катамнезом травмы от 0,5 до 30 лет методом проточной цитофлуориметрии исследовали содержание лейкоцитов периферической крови в стадии апоптоза (AnV<sup>+</sup>) и некроза (PI<sup>+</sup>). Контрольную группу составили 30 человек, репрезентативных по возрасту и полу. Неврологический статус оценивали по Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), состояние когнитивной сферы — по Монреальской шкале когнитивного дефицита (MoCA), уровень тревоги и депрессии — по шкале HADS.

У пациентов основной группы диагностирована активация процессов некроза и апоптоза лейкоцитов периферической крови. Не установлено достоверной зависимости данных показателей от пола, катамнеза и тяжести травмы, а также наличия сопутствующей соматической патологии. Достоверной разницы значений PI<sup>+</sup> и AnV<sup>+</sup> у пациентов разных возрастных групп не было. Однако, с возрастом усиливалась отрицательная связь между AnV<sup>+</sup> и MoCA-тестом. Усиление депрессивного расстройства (шкала HADS) также сочеталось с активацией процессов некроза и апоптоза лейкоцитов периферической крови.

**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы, апоптоз, лейкоциты периферической крови

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. In 280 patients with the effects of light (95), moderate (72) and hard (113) TBI and the catamnesis of trauma in the age from 1 to 30 years percentage of peripheral blood leukocytes in stage of apoptosis (AnV<sup>+</sup>) and necrotic (PI<sup>+</sup>) was explored by flow cytofluorometry 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 (MoCA), the level of anxiety and depression — by the HADS scale.

Activation of necrosis and apoptosis of peripheral blood leukocytes was diagnosed in patients of the main group. Credible dependency of these data on gender, case history, severity of injury and presence of concomitant somatic pathology was not defined. There was no significant difference between PI<sup>+</sup> and AnV<sup>+</sup> values in patients of different age groups. However, with age, negative relationship between AnV<sup>+</sup> and MoCA test amplified. Increased depressive disorder (HADS scale) was also combined with activation of necrosis and apoptosis of peripheral blood leukocytes.

**Keywords:** traumatic brain injury consequences, apoptosis, peripheral blood leukocytes

Згідно з Європейськими епідеміологічними даними, поширеність черепно-мозкової травми (ЧМТ) складає 235 випадків на 100 тис. населення на рік, у той час як летальність — 11 на 100 тис. населення з 775 500 нових випадків щороку [1], що виводить цю патологію в ранг значних проблем охорони здоров'я та величезного соціально-економічного тягаря.

За даними літератури, провідну роль в тривалих незворотних процесах після ЧМТ відіграють гіпоксія, енергодефіцит, активація перекисного окислення ліпідів і протеолізу, вивільнення збуджувачих нейромедіаторів, що спричиняє порушення нейродинаміки, ініціювання апоптозу і некрозу [2]. Ці процеси призводять до руйнування нервових клітин, їх випадіння з інтеграційних взаємодій, формування різноманітних віддалених наслідків травми. Особливо чутливі до впливу ЧМТ нейрони, які інтегрують дофамінергічні, норадреналінергічні і серотонінергічні системи мозку [3—5].

Хоча участь апоптозу у розвитку відстроченої загибелі нейронів головного мозку після травматичного пошкодження вважається доведеною, питання про біологічну роль є предметом наукових дискусій. Остаточо не з'ясовано, чи є апоптоз тільки «шкідливим» і чи завжди процес усунення не функціонуючих (а фактично, в стані парабіозу) клітин є адекватним, особливо в умовах підвищеного внутрішньочерепного тиску, порушень церебральної мікро- і макроциркуляції, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра. Разом з тим, знищення пошкоджених клітин у віддаленому періоді має, безумовно, саногенний характер, важливий для структурного і функціонального відновлення після травми головного мозку. Таким чином, продовження дослідження з цієї проблеми є обґрунтованим і актуальним [2].

Інтенсивність досліджень проблеми апоптозу в останні роки пов'язана з низкою обставин. Насамперед, з'явилися методичні можливості реєстрації різних проявів апоптозу та аналізу його молекулярних механізмів, які міцно пов'язані з механізмами інших важливих явищ (наприклад, активацію клітин і пов'язаної з нею сигнальною трансдукцією) [6].

Хороший біомаркер при ЧМТ повинен бути чутливим і високоспецифічним щодо мозкової тканини, виявлятися у сироватці крові, оскільки спинномозкова рідина не завжди доступна [7]. Також він повинен мати невелику мінливість залежно від статі і віку.

Вивченню біологічної активності білків, які належать до сімейства аннексину, присвячені роботи останнього десятиліття. Механізм дії аннексину А5, як і інших аннексинів, ґрунтується на властивості зв'язуватися з негативно зарядженими фосфоліпідами, в тому числі з фосфатиділсерином, експозиція якого на клітинній мембрані є одним з ранніх ознак апоптозу [8]. Цю властивість рекомбінантного аннексину А5 використовують для визначення та підрахунку апоптотичних клітин в периферичній крові. Дані про вміст в периферичній крові аннексин V-апоптотичних клітин у хворих з наслідками ЧМТ не численні [9]. Так, встановлено достовірне підвищення 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 [10].

В іншому дослідженні встановлено активацію апоптозу у хворих з проявами астенії та афективними розла-

дами через 3 роки після перенесеної ЧМТ [11]. Автор робить припущення, що виникнення апоптозу, очевидно, було спровоковано затяжним характером запалення і порушенням гематоенцефалічного бар'єра.

Мета роботи полягала в дослідженні вмісту лейкоцитів периферичної крові в стадії некрозу та апоптозу у хворих з наслідками ЧМТ

Проведено обстеження 280 хворих з наслідками ЧМТ. Середній вік основної групи — (42,54 ± 0,59) роки, середній катамнез травми — (8,02 ± 0,49) роки. Чоловіків було 233 (83,21 %). Дизайн дослідження передбачав: вік пацієнтів від 18 до 60 років, формування груп з різною тяжкістю ЧМТ (легка — ЛЧМТ, середньої тяжкості — СТЧМТ та тяжка — ТЧМТ) та катамнезом травми, відсутність в анамнезі даних щодо онкопатології 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) [12], стан когнітивної сфери — за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA) [13]. З метою скринінгу рівня тривоги та депресії усі пацієнти заповнювали опитувальник HADS [14]. Характеристику хворих основної групи відображено в табл. 1.

Досліджувані групи були репрезентативні за віком, статтю й тривалістю посттравматичного періоду. За рівнем когнітивного функціонування, тривоги та депресії групи також не відрізнялися. Достовірно ( $p < 0,05$ ) вище значення показника NOS-TBI у хворих з наслідками ТЧМТ було закономірним.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих з наслідками ЧМТ

| Показник                         | Наслідки ЛЧМТ | Наслідки СТЧМТ | Наслідки ТЧМТ                   |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------------------------------|
|                                  | 1             | 2              | 3                               |
| Кількість хворих, абс. (%)       | 95 (33,93 %)  | 72 (25,71 %)   | 113 (40,36 %)                   |
| Середній вік, роки               | 43,89 ± 0,89  | 43,65 ± 1,21   | 41,11 ± 0,97                    |
| Чоловіки, абс. (%)               | 74 (77,90 %)  | 64 (88,89 %)   | 92 (81,42 %)                    |
| Жінки, абс. (%)                  | 21 (22,10 %)  | 8 (11,11 %)    | 17 (15,04 %)                    |
| Катамнез травми, середній, роки: | 9,75 ± 1,09   | 8,95 ± 0,81    | 9,65 ± 1,09                     |
| — до 1 року, абс. (%)            | 24 (25,26 %)  | 13 (18,06 %)   | 23 (20,35 %)                    |
| — 1—5 років, абс. (%)            | 25 (26,32 %)  | 24 (33,33 %)   | 30 (26,55 %)                    |
| — 6—10 років, абс. (%)           | 16 (16,84 %)  | 15 (20,83 %)   | 30 (26,55 %)                    |
| — більше ніж 10 років, абс. (%)  | 30 (31,58 %)  | 20 (27,78 %)   | 30 (26,55 %)                    |
| Шкала NOS-TBI, бали              | 2,58 ± 1,22   | 2,28 ± 0,19    | 4,36 ± 0,98<br>$p_{1-3} < 0,05$ |
| Шкала MoCA, бали                 | 22,51 ± 0,31  | 21,39 ± 0,37   | 21,09 ± 0,88                    |
| Шкала HADS, бали                 |               |                |                                 |
| тривога                          | 9,73 ± 0,36   | 9,14 ± 0,36    | 9,73 ± 0,29                     |
| депресія                         | 8,48 ± 0,34   | 8,40 ± 0,33    | 8,12 ± 0,31                     |

Примітки:  $p_{1-3}$  — достовірність різниці між групами з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ

Для оцінювання апоптозу лейкоцитів крові використовували FITC (флюоресцеїн ізотіоціанат) — мічений аннексин V з набору реагентів "ANNEXIN V FITC" ("Beckman Coulter", США). Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Epics XL ("Beckman Coulter", США) з аргонним 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 подавали у відсотках (співвідношення кількості аннексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті включав: 2-й квадрант — клітини, позитивні за прорідію йодидом (PI<sup>+</sup>) і аннексином V-FITC (AnV<sup>+</sup>) — пізня стадія апоптозу або некроз; 3-й квадрант — клітини, негативні за PI і аннексином V-FITC — життєздатні клітини; 4-й квадрант — клітини, позитивні за аннексином V-FITC і негативні за PI — рання стадія апоптозу.

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

У хворих основної групи встановлено збільшення вмісту PI<sup>+</sup> — (1,75 ± 0,07) % проти (0,79 ± 0,03) % в групі контролю (*p* < 0,001) та AnV<sup>+</sup> — (27,94 ± 0,53) % проти (12,68 ± 0,57) %, відповідно, (*p* < 0,001). Співвідношення PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> в основній групі становило 1:15,69, проти 1:16,05 — в контрольній, що вказує на рівномірний характер активації процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ. Встановлено такі кореляції: PI<sup>+</sup>/тяжкість травми — *r* = +0,185, *p* = 0,002, AnV<sup>+</sup>/тяжкість травми — *r* = -0,113, *p* = 0,05, AnV<sup>+</sup>/МоСА-тест — *r* = -0,30, *p* = 0,0001, AnV<sup>+</sup>/HADS депресія — *r* = +0,13, *p* = 0,03.

Основна група була представлена пацієнтами різних вікових категорій. Так, у віці до 29 років було 33 пацієнти (11,78 %), катанез травми — (3,96 ± 0,90) роки, тяжкість неврологічного дефіциту за NOS-TBI — (2,73 ± 0,39) бали. Значення PI<sup>+</sup> — (1,83 ± 0,15) %, AnV<sup>+</sup> — (27,64 ± 1,43) %, PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> — 1:15,10. Кореляційна залежність між AnV<sup>+</sup>/NOS-TBI — *r* = -0,34, *p* = 0,05, AnV<sup>+</sup>/МоСА-тест — *r* = -0,25, *p* = 0,155, PI<sup>+</sup>/NOS-TBI — *r* = -0,21, *p* = 0,259.

Вікова група 30—39 років — 70 пацієнтів (25 %), катанез травми — (6,36 ± 0,59) роки, PI<sup>+</sup> — (1,81 ± 0,18) %, AnV<sup>+</sup> — (28,25 ± 1,22) %, PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> — 1:15,61. Кореляційна залежність між AnV<sup>+</sup>/HADS депресія — *r* = +0,28, *p* = 0,017, AnV<sup>+</sup>/МоСА-тест — *r* = -0,30, *p* = 0,011.

Найчисельнішою — 103 особи (36,78 %) була вікова група пацієнтів 40—49 років з катанезом травми (10,79 ± 0,97) роки. Показники PI<sup>+</sup> — (1,73 ± 0,13) %, AnV<sup>+</sup> — (28,26 ± 0,82) %, PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> — 1:16,33. Кореляційний зв'язок PI<sup>+</sup>/HADS депресія — *r* = +0,48, *p* = 0,019.

Частка хворих найстаршої (50—59 років) групи — 26,43 % (*n* = 74), катанез травми — (7,56 ± 0,96) роки, PI<sup>+</sup> — (1,68 ± 0,13) %, AnV<sup>+</sup> — (27,35 ± 1,03) %, PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> — 1:16,28. Кореляційна залежність між вмістом AnV<sup>+</sup> та рівнем когнітивного функціонування за шкалою МоСА — *r* = -0,39, *p* = 0,001.

Отже, попри певні коливання значень PI<sup>+</sup> та AnV<sup>+</sup> в різних вікових групах, статистично достовірної різниці встановити не вдалося. Співвідношення PI<sup>+</sup>/AnV<sup>+</sup> є відображенням тенденцій до активації процесів апоптозу з віком. Зафіксований вплив показників апоптозу лейкоцитів периферичної крові на окремі категорії клінічної картини наслідків ЧМТ підтверджує припущення про наявність взаємозв'язку між цими явищами, цей факт потребує детального аналізу. Слід зазначити, що нега-

тивна динаміка AnV<sup>+</sup>/МоСА-тест з віком посилювалася, а поглиблення депресивного розладу (шкала HADS) поєднувалося з активацією процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові.

Групи жінок (47) та чоловіків (233) з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості були репрезентативними за віком: (41,57 ± 1,38) роки — жінки та (42,73 ± 0,65) роки — чоловіки (*p* > 0,05) й катанезом травми — (7,54 ± 1,03) та (8,12 ± 0,55) роки, відповідно (*p* > 0,05). Неврологічний дефіцит за шкалою NOS-TBI у групі чоловіків був майже вдвічі тяжчим: (3,30 ± 0,16) бали проти (1,87 ± 0,23) бали, *p* < 0,05. Рівень PI<sup>+</sup> у жінок — (1,87 ± 0,23) %, у чоловіків — (1,72 ± 0,08) %, *p* < 0,23; AnV<sup>+</sup> — (29,62 ± 1,25) % та (27,61 ± 0,58) %, відповідно, *p* > 0,05. У групі чоловіків встановлений слабкий зворотний кореляційний зв'язок між AnV<sup>+</sup>/МоСА-тестом: *r* = -0,256, *p* = 0,0001, у жінок аналогічна залежність була на рівні *r* = -0,57, *p* = 0,0001. Також у жінок зафіксовано взаємозалежність AnV<sup>+</sup>/HADS депресія на рівні *r* = +0,29, *p* = 0,05. Таким чином, у осіб жіночої статі зв'язок між окремими проявами клінічної картини та AnV<sup>+</sup> був сильнішим.

Результати дослідження вмісту лейкоцитів периферичної крові, мічених прорідію йодидом та аннексином, у групах з різною тяжкістю ЧМТ подано на рис. 1, 2.

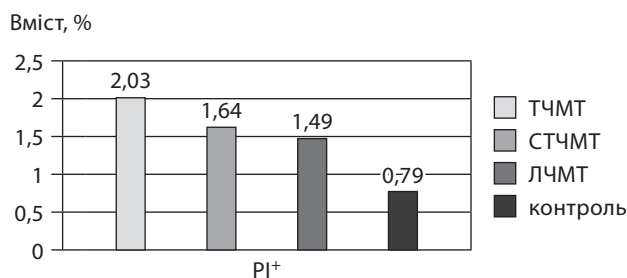


Рис. 1. Вміст PI<sup>+</sup>-лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості

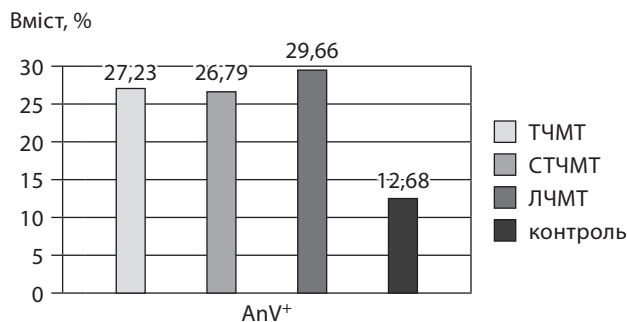


Рис. 2. Вміст AnV<sup>+</sup>-лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості

Отримані результати достовірно (*p* < 0,01) відрізнялися від значень контролю, що свідчить про активацію в усіх групах процесів апоптозу та некрозу лейкоцитів периферичної крові. Встановлено наявність достовірної різниці за вмістом клітин в стадії некрозу в групах з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ.

Для дослідження впливу вікового чинника на показники, що вивчаються, пацієнтів поділили на 4 групи: I — до 29 років, II — 30—39 років, III — 40—49 років, IV — 50—59 років (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст PI<sup>+</sup>- та AnV<sup>+</sup>-лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ різних вікових груп, %

| Вікові групи            | Показник         | Наслідки ЛЧМТ | Наслідки СТЧМТ                                 | Наслідки ТЧМТ                                 |
|-------------------------|------------------|---------------|--|---|
|                         |                  | 1             | 2  | 3   |
| I група (до 29 років)   | PI <sup>+</sup>  | 0,94 ± 0,28   | 1,57 ± 0,33<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,29  | 2,16 ± 0,18<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,06 |
|                         | AnV <sup>+</sup> | 28,75 ± 4,60  | 22,8 ± 2,65<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,28  | 27,81 ± 1,81                                  |
| II група (30—39 років)  | PI <sup>+</sup>  | 1,41 ± 0,26   | 1,65 ± 0,44                                    | 2,26 ± 0,33<br><i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,15 |
|                         | AnV <sup>+</sup> | 29,36 ± 3,58  | 30,47 ± 2,48*                                  | 27,39 ± 1,64                                  |
| III група (40—49 років) | PI <sup>+</sup>  | 1,73 ± 0,25   | 1,51 ± 0,20<br><i>p</i> <sub>2-3</sub> < 0,23  | 1,91 ± 0,22                                   |
|                         | AnV <sup>+</sup> | 30,52 ± 1,45  | 26,08 ± 0,49<br><i>p</i> <sub>1-2</sub> < 0,15 | 27,10 ± 1,41                                  |
| IV група (50—59 років)  | PI <sup>+</sup>  | 1,55 ± 0,27   | 1,67 ± 0,25                                    | 1,87 ± 0,22                                   |
|                         | AnV <sup>+</sup> | 27,52 ± 0,91  | 26,31 ± 1,74                                   | 27,82 ± 1,69                                  |

Примітка: *p* — достовірність різниць між в межах однієї вікової групи але з різною тяжкістю ЧМТ; \* — достовірність різниць між показниками у хворих з наслідками СТЧМТ II (30—39 років) та III (40—49 років) груп

Через невелику кількості спостережень у віковій групі до 29 років різниця між показниками раннього та пізнього апоптозу не мала достовірного характеру. Пацієнти з наслідками СТЧМТ у віці 30—39 років продемонстрували статистично достовірну активацію процесів раннього

апоптозу у порівнянні з віковою групою 40—49 років. У пацієнтів різних вікових груп з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ достовірної різниці між значеннями AnV<sup>+</sup> не було.

У хворих з ЛЧМТ в анамнезі кореляційна залежність між віком та показниками, що вивчаються, була такою: група до 29 років — PI<sup>+</sup>/вік *r* = -0,73; група 50—59 років — PI<sup>+</sup>/вік *r* = +0,22, AnV<sup>+</sup>/вік *r* = +0,60. У хворих з наслідками СТЧМТ отримали такий результат: у віковій групі до 29 років — PI<sup>+</sup>/вік *r* = +0,44, AnV<sup>+</sup>/вік *r* = +0,41; у віковій групі 30—39 років — AnV<sup>+</sup>/вік *r* = +0,30; у групі 40—49 років — AnV<sup>+</sup>/вік *r* = +0,61; у віковій групі 50—59 років — PI<sup>+</sup>/вік *r* = +0,37. Серед хворих з наслідками ТЧМТ лише в наймолодшій віковій групі зафіксовані кореляційні залежності PI<sup>+</sup>/вік *r* = -0,26, AnV<sup>+</sup>/вік *r* = -0,63. Таким чином, серед пацієнтів з наслідками ЛЧМТ та СТЧМТ у віці старших за 30 років характерною була пряма кореляційна залежність між віком та вмістом аннексин-позитивних лейкоцитів. У пацієнтів з наслідками ТЧМТ, за винятком групи до 29 років, вплив вікового чинника був мінімальним.

Досліджувана група охопила широкий діапазон посттравматичного періоду (від 6 місяців до 28 років), що безумовно матиме вплив на результати. Кореляційний зв'язок між терміном травми та AnV<sup>+</sup> у групі хворих з наслідками СТЧМТ — *r* = +0,27, з наслідками ЛЧМТ — *r* = +0,12. Слід взяти до уваги, що частка хворих з терміном травми від 6 місяців до одного року в усіх групах була значною: від 18,06 % — СТЧМТ до 25,26 % — ЛЧМТ. Результати у групах, поділених за катамнезом травми, подані в табл. 3.

Таблиця 3. Вміст PI<sup>+</sup>- та AnV<sup>+</sup>-лейкоцитів периферичної крові у хворих залежно від катамнезу ЧМТ, %

| Групи хворих   | Показник                            | Групи пацієнтів за катамнезом ЧМТ |                    |   |  |
|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|--|
|                |                                     | до 1 року                         | 1—5 років          | 6—10 років                              | більше ніж 10 років                          |
|                |                                     | 1                                 | 2                  | 3                                       | 4  |
| Наслідки ЛЧМТ  | Кількість хворих середній вік, роки | 24<br>40,79 ± 2,10                | 25<br>44,36 ± 0,50 | 16<br>40,06 ± 2,12                      | 30<br>46,47 ± 1,02                           |
|                | PI <sup>+</sup> , %                 | 1,23 ± 0,14                       | 1,25 ± 0,14        | 1,60 ± 0,16                             | 1,85 ± 0,32, <i>p</i> <sub>1-4</sub> < 0,13  |
|                | AnV <sup>+</sup> , %                | 30,02 ± 2,00                      | 26,88 ± 1,78       | 28,85 ± 2,56                            | 32,12 ± 1,68, <i>p</i> <sub>2-4</sub> < 0,05 |
| Наслідки СТЧМТ | Кількість хворих середній вік, роки | 13<br>40,23 ± 3,53                | 24<br>43,92 ± 2,16 | 15<br>42,93 ± 2,49                      | 20<br>46,10 ± 1,42                           |
|                | PI <sup>+</sup> , %                 | 1,80 ± 0,19                       | 1,44 ± 0,15        | 1,81 ± 0,38                             | 1,66 ± 0,23                                  |
|                | AnV <sup>+</sup> , %                | 25,85 ± 2,12                      | 24,10 ± 1,30       | 27,21 ± 2,65                            | 30,32 ± 1,52*, <i>p</i> <sub>1,2-4</sub>     |
| Наслідки ТЧМТ  | Кількість хворих середній вік, роки | 23<br>40,09 ± 2,68                | 30<br>37,5 ± 2,02  | 30<br>42,20 ± 1,60                      | 30<br>43,97 ± 1,43                           |
|                | PI <sup>+</sup> , %                 | 2,06 ± 0,18*                      | 2,34 ± 0,33        | 1,72 ± 0,14                             | 1,88 ± 0,29                                  |
|                | AnV <sup>+</sup> , %                | 27,13 ± 1,26                      | 28,38 ± 1,57       | 24,23 ± 1,42, <i>p</i> <sub>3-2,4</sub> | 28,84 ± 1,84                                 |

Примітка. \* — PI<sup>+</sup> (ЛЧМТ/ТЧМТ) *p* < 0,006

Аналізуючи дані таблиці 3, можна констатувати певну закономірність: так, значення PI<sup>+</sup> у хворих з наслідками ЛЧМТ підвищувалися в міру збільшення катамнезу травми, причому значення у пацієнтів I та IV груп достовірно відрізнялися. Вміст аннексин-позитивних клітин, незалежно від тяжкості ЧМТ, досягав максимуму в групі з катамнезом більше ніж 10 років. Значення PI<sup>+</sup> у пацієнтів з катамнезом ЛЧМТ до 1 року було достовірно нижчим, ніж в аналогічних групах з наслідками СТЧМТ та ТЧМТ.

У хворих з наслідками ЛЧМТ кореляція PI<sup>+</sup>/катамнез на ранніх термінах травми (до 1 року) — *r* = +0,42, на пізніших: *r* = -0,30 (1—5 років), *r* = -0,34 (більше ніж 10 років). Кореляційний зв'язок AnV<sup>+</sup>/катамнез — *r* = -0,36 (1—5 років) та *r* = +0,43 (6—10 років).

У хворих з наслідками СТЧМТ кореляція PI<sup>+</sup>/катамнез — *r* = +0,37 (до 1 року); *r* = +0,24 (1—5 років); *r* = -0,49 (більше ніж 10 років). Аналогічна залежність AnV<sup>+</sup>/катамнез — *r* = -0,27 (до 1 року), *r* = +0,51 (1—5 років). Тобто, в обох групах простежували певні тенденції: в міру збільшення терміну травми прямо пропорційний зв'язок PI<sup>+</sup>/катамнез трансформувався у зворотню пропорційний, а AnV<sup>+</sup>/катамнез — навпаки, у прямо пропорційний. Серед груп з ТЧМТ в анамнезі кореляційні зв'язки заперечують будь-яку залежність між терміном травми і вмістом лейкоцитів периферичної крові в стадії некрозу та апоптозу.

Приймаючи до уваги можливий вплив супутньої патології на стан процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові, ми поділили пацієнтів на дві групи.

Частка хворих з супутньою патологією в загальній групі склала 27,5 % (ЛЧМТ — 22,10 %, СТЧМТ — 33,33 %, ТЧМТ — 27,58 %). Значення  $PI^+$  у групі з супутньою патологією —  $(1,86 \pm 0,17)$  % проти  $(1,70 \pm 0,08)$  % у групі без супутньої патології ( $p < 0,1$ ),  $AnV^+$  ( $27,64 \pm 0,96$ ) % проти  $(28,06 \pm 0,64)$  % ( $p < 0,19$ ). Співвідношення  $PI^+/AnV^+$  у групі з супутньою патологією 1:14,8, у групі без супутньої патології — 1:16,5 (в контрольній групі — 1:16,05), що вказує на порушення балансу між процесами некрозу/апоптозу за умови наявності супутньої патології. Аналогічний аналіз всередині груп з різною тяжкістю ЧМТ лише підтвердив цей висновок. Так, достовірною ( $p < 0,04$ ) була різниця між показниками  $PI^+$  лише у хворих з наслідками ТЧМТ.

Передбачувана різниця між значеннями  $PI^+$  та  $AnV^+$  в групах, поділених за клінічною формою ЛЧМТ (струс, забій головного мозку легкого ступеня), була виявлена лише за умови катамнезу до 5 років. Так, в групі з давністю травми до 1 року значення  $PI^+$  —  $(1,04 \pm 0,17)$  % та  $(1,36 \pm 0,19)$  %,  $AnV^+$  —  $(31,62 \pm 3,98)$  % та  $(28,88 \pm 1,88)$  %, відповідно. У групі з катамнезом ЛЧМТ 1—5 років  $PI^+$  —  $(0,75 \pm 0,16)$  % та  $(1,48 \pm 0,16)$  %,  $AnV^+$  —  $(22,70 \pm 3,52)$  % та  $(28,85 \pm 1,85)$  %, відповідно. Цей факт дозволяє припустити, що характер перенесеної ЛЧМТ впливає на результати дослідження лише на ранніх етапах періоду залишкових проявів.

Оскільки певна частка пацієнтів, які перенесли СТЧМТ (18, 25 %) та ТЧМТ (44, 38,94 %), були оперовані з приводу епі-, суб- та внутрішньомозкових гематом, ми проаналізували показники в групах, поділених за фактом оперативного втручання. Так, серед пацієнтів з наслідками СТЧМТ значення  $PI^+$  ( $1,70 \pm 0,14$ ) % мали неоперовані,  $(1,45 \pm 0,21)$  % — оперовані,  $AnV^+$  ( $28,36 \pm 1,06$ ) % проти  $(22,07 \pm 1,50)$  % ( $p < 0,05$ ), відповідно. Отже, групи з різними варіантами лікування гострого періоду СТЧМТ відрізнялися лише за одним показником —  $AnV^+$ . Кореляція між вмістом аннексин-позитивних клітин та: МоСА-тестом  $r = -0,33$ ,  $p = 0,015$ , рівнем депресії за шкалою HADS  $r = +0,47$ ,  $p = 0,046$ . Також у цій групі відзначено помірний негативний вплив тривоги та депресії на значення МоСА-тесту:  $r = -0,46$ ,  $p = 0,01$  та  $r = -0,36$ ,  $p = 0,015$ , відповідно. За умови консервативного лікування гострого періоду ТЧМТ:  $PI^+$  ( $1,94 \pm 0,16$ ) %,  $AnV^+$  ( $28,33 \pm 1,10$ ) %, за умови оперативного втручання:  $PI^+$  ( $2,09 \pm 0,19$ ) %,  $AnV^+$  ( $26,54 \pm 1,14$ ) %,  $p > 0,05$ . Таким чином, незалежно від тяжкості та виду лікування в гострому періоді ЧМТ, підвищення вмісту клітин в стадії апоптозу мало негативний вплив на рівень когнітивного функціонування за МоСА-тестом.

Достовірна різниця у вмісті лейкоцитів в стадії апоптозу, яку виявили лише у пацієнтів з наслідками СТЧМТ, може мати й інше пояснення. Одним із можливих чинників слід розглядати рівень впливу депресії на активність апоптозу у групі оперованих пацієнтів, втричі більший катамнез травми у неоперованих пацієнтів (хоча вплив цього чинника був на рівні слабкого ( $r = +0,21$ ), а також частка пацієнтів з прогресуючим перебігом травматичної хвороби головного мозку — 53,70 % (неоперовані), проти 50 % (оперовані).

Таким чином, у пацієнтів з наслідками ЧМТ діагностовано активацію процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові. Не встановлено достовірної залежності цих показників від статі, катамнезу та тяжкості травми, а також наявності супутньої соматичної патології. Достовірної різниці значень  $PI^+$  та  $AnV^+$  у пацієнтів різних вікових груп не було. Однак, з віком посилювався негативний зв'язок між  $AnV^+$  та МоСА-тестом. Посилення депресивного розладу (шкала HADS) поєднувалося

з активацією процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові.

#### Список літератури

1. Maas A. I. Moderate and severe traumatic brain injury in adults / Maas A. I., Stocchetti N. and Bullock R. // The Lancet Neurology. — 2008. — Vol. 7. — P. 728—741.
2. Трофимов А. О. Апоптоз нейронів при черепно-мозговій травмі / А. О. Трофимов, Л. Я. Кравец // Современные технологии в медицине. — 2010. — № 3. — С. 92—97.
3. Correlation between catecholamine levels and outcome in patients with severe head trauma / [Salehpour F., Bazzazi A. M., Estakhri R. et al.] // Pak. J. Biol. Sci. — 2010. — Vol. 13. — № 15. — P. 738—742.
4. Kobori N. Altered adrenergic receptor signaling following traumatic brain injury contributes to working memory dysfunction / Kobori N., Hu B., Dash P. K. // Neuroscience. — 2011. — Vol. 172. — P. 293—302.
5. Traumatic brain injury reduces striatal tyrosine hydroxylase activity and potassium-evoked dopamine release in rats / [Shin S. S., Bray E. R., Zhang C. Q., Dixon C. E.] // Brain Res. — 2011. — Vol. 1369. — P. 208—215.
6. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 288 с.
7. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma / [Pelinka L. E., Kroepfl A., Schmidhammer R. et al.] // J Trauma. — 2004. — 57(5). — P. 1006—1012.
8. Protease involvement in fodrin cleavage and phosphatidylserine exposure in apoptosis / [Vanags D. M., Pörn-Ares M. I., Coppola S. et al.] // Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 31075—31085.
9. Niu Gang. Apoptosis Imaging: Beyond Annexin V / Gang Niu, Xiaoyuan Chen // J Nucl Med. November 1. — 2010. — Vol. 51. — № 11. — P. 1659—1662.
10. Казаков В. Е. Иммуные нарушения как предвестники неблагоприятного течения черепно-мозговой травмы / В. Е. Казаков // Український вісник психоневрології — 2014. — Т. 22, вип. 1 (78). — С. 129—131.
11. Feasibility of the Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) in Adults / [Wilde E. A., McCauley S. R., Kelly T. M. et al.] // Journal of Neurotrauma. — 2010. — Vol. 27(6). — P. 975—981.
12. www.moca-test
13. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. Journal of Psychosomatic Research / [Bjelland I., Dahl A., Haug T., Neckelmann D.]. — 2002. — Vol. 52 (2). — P. 69—77.
14. Serial Serum Leukocyte Apoptosis Levels as Predictors of Outcome in Acute Traumatic Brain Injury / [Hung-Chen Wang, Tzu-Ming Yang, Yu-Jun Lin et al.] // BioMed Research International. — 2014. — Vol. 2014, Article ID 720870, 11 pages.

Надійшла до редакції 25.02.2016 р.

**САЛІЙ Зоя Василівна**, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», м. Тернопіль; e-mail: margaruta@mail.ru

**ШКРОБОТ Світлана Іванівна**, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль; e-mail: Svitlana\_2006@mail.ru

**SALII Zoia**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the State Higher Educational Institution "I. Ya. Horbachevskyi's Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil; e-mail: margaruta@mail.ru

**SHKROBOT Svitlana**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the State Higher Educational Institution "I. Ya. Horbachevskyi's Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil; e-mail: Svitlana\_2006@mail.ru