

## ДИНАМІКА МОЗКОСПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ ТА НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА МОЗКУ (BDNF) У ХВОРІХ ІЗ НАСЛІДКАМИ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ДО ТА ПІСЛЯ МІКРОХВИЛЬОВОЇ РЕЗОНАНСНОЇ ТЕРАПІЇ

ДИНАМІКА МОЗКОСПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ ТА НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА МОЗКУ (BDNF) У ХВОРІХ ІЗ НАСЛІДКАМИ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ДО ТА ПІСЛЯ МІКРОХВИЛЬОВОЇ РЕЗОНАНСНОЇ ТЕРАПІЇ (МРТ) – Показано динаміку стану мозкоспецифічних білків та нейротрофічного фактора (BDNF) у хворих із наслідками легкої черепно-мозкової травми до та після мікрохвильової резонансної терапії. Виявлено, що навіть через досить тривалий час після одержаної черепно-мозкової травми, у даної групи хворих мають місце активні автоімунні реакції до різних структур мозку, що є свідченням порушення регуляторних механізмів у віддаленому періоді легкої черепно-мозкової травми.

ДИНАМИКА МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА (BDNF) У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ДО И ПОСЛЕ МИКРОВОЛНОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ (МРТ) – Показана динамика мозгоспецифических белков и нейротрофического фактора (BDNF) у больных с последствиями легкой закрытой черепно-мозговой травмой до и после микроволновой резонансной терапии (МРТ). Выявлено, что даже через очень длительный период после полученной черепно-мозговой травмы, у данной группы больных имеют место активные аутоиммунные процессы к разным структурам мозга, что является свидетельством нарушения регуляторных механизмов в отдаленном периоде легкой черепно-мозговой травмы.

DYNAMICS OF BRAIN-SPECIFIC PROTEINS AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) IN PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY BEFORE AND AFTER MICROWAVE RESONANCE THERAPY (MRT) – The dynamics of brain-specific proteins and neurotrophic factor (BDNF) in patients with mild consequences of closed head injury before and after microwave resonance therapy (MRT) was shown. It was revealed that even after a very long period after the traumatic brain injury in this group of patients there are active autoimmune processes to the different structures of the brain, which is evidence of violations of regulatory mechanisms in the long term mild traumatic brain injury.

**Ключові слова:** мозкоспецифічні білки, нейротрофічний фактор мозку, мікрохвильова резонансна терапія, наслідки легкої черепно-мозкової травми.

**Ключевые слова:** мозгоспецифические белки, нейротрофический фактор мозга, микроволновая резонансная терапия, последствия легкой черепно-мозговой травмы.

**Key words:** brain-specific proteins, brain-derived neurotrophic factor, microwave resonance therapy, effects of mild traumatic brain injury.

**ВСТУП** Кожного року у всьому світі на один мільйон населення реєструється від 5000 до 7000 черепно-мозкових травм (ЧМТ), більшість із яких (85–90 %) – легкі [1–3]. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2 до 6 випадків на 1000 населення, тобто близько 200 тис. [4], у Росії – 4 особи на 1000 населення [2]. Кількість закритих ЧМТ (ЗЧМТ) збільшується, а наслідки від одержаних травм залишаються.

Загальновідомо, що легка ЧМТ призводить до розвитку стійкої дисфункції неспецифічних структур головного мозку та тривалих посттравматичних і нейрогуморальних

порушень, що в поєднанні з психогенічною реакцією у 30–40 % хворих формує в подальшому симптомокомплекс неврологічних психовегетативних і когнітивних розладів [5], які перебігають з частими станами декомпенсації.

Патологічна інтеграція, що виникає у нервовій системі при закритій черепно-мозковій травмі (ЗЧМТ), є наслідком дизрегуляційної патології, а її тривала існування можливо завдяки нейропластичності. Діяльність центральної нервової системи (ЦНС), як найважливішої інтегративної системи організму, що здійснює зв'язок із постійно змінюючим зовнішнім середовищем, тісно пов'язана з пластичністю, без якої був би неможливий розвиток адаптаційних механізмів. Будь-яке пошкодження індукує пластичні перебудови та необхідну реорганізацію відповідних відділів нервової системи, тому патологічну пластичність варто відносити до розряду дизрегуляційної патології [6, 7].

Порушення структурно-функціональної організації мозкових структур призводить до спотвореної аферентації, яка, у свою чергу, посилює вегетативні порушення і утворює хибне коло. Функціональна неповноцінність надсегментарних неспецифічних структур мозку посилюється наявністю алергічних, парадоксальних реакцій на ліки, що поглиблює дизрегуляційну 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 зсуви”, котрі порушують звичайний плин фізіологічних процесів у тканинах мозку [1, 5, 8].

Основним патологічним механізмом пошкодження мозку є порушення в системі саморегуляції обмінних процесів, які визначають життєдіяльність та функціональну активність нервових клітин.

У прикладних та фундаментальних дослідженнях підтверджено прогресуючий характер змін в ЦНС, що виникають у гострому періоді та визначають розвиток віддалених наслідків закритої ЧМТ [14, 15].

Збереження автосенсибілізації до різних структур мозку у віддаленому періоді легкої ЗЧМТ є свідченням порушення регуляторних механізмів.

У розвинутих країнах зростає 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. Терапія наслідків ЗЧМТ медикаментозними засобами не є простим завданням, а частина декомпенсації призводить до алергізації організму, зриву регуляторних процесів та інших розладів, пов'язаних з прийманням медпрепаратів [9].

Результати досліджень, проведених за останні роки, диктують необхідність розглядати патогенез багатьох захворювань нервової системи (в тому числі й черепно-мозкову травму) та питань відновлення порушених функцій із врахуванням процесів нейропластичності, особливу роль у якій відведено нейротрофічному рос-

тковому фактору (НРФ), що належить до фізіологічно активних поліпептидів, які регулюють ріст та диференціацію нейронів в онтогенезі та сприяють формуванню нових синаптических зв'язків.

Серед багатьох НРФ, що існують у даний час, особливе положення займає нейротрофічний фактор мозку (BDNF), який являє собою білок з молекулярною масою 27 кДа. Він має високу подібність до ряду інших НРФ, таких, як NGF, NT-3, NT-4 [10], та модулює активність різних типів нейронів ЦНС. Встановлено, що BDNF експресується у фібробластах, астроцитах, нейронах, тромбоцитах [11]. Основним джерелом молекул BDNF у сироватці крові є тромбоцити, що зв'язують, депонують та вивільняють BDNF у відповідь на зовнішні стимули. Було підтверджено [12] можливість проникнення нейротрофічних факторів через гематоенцефалічний бар'єр.

У дорослому організмі BDNF відіграє нейропротективну роль. Пік його концентрації в головному мозку припадає на молоді роки, а відносно постійний рівень відмічають у зрілому віці. Цікавий той факт, що збільшення рівня BDNF співпадає з періодом, коли лобні частки дозрівають структурно і функціонально. У зрілому віці НРФ захищають нейрональні структури від травматичного, гіпоксичного та інших пошкоджень [13].

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

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ми обстежили 20 хворих із віддаленими наслідками закритої ЧМТ віком від 25 до 43 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці інституту. Давність травми складає від 2 до 5 років. Усі хворі до цього періодично отримували традиційне медикаментозне лікування за місцем проживання з короткотривалим позитивним ефектом або без такого. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей віком від 27 до 40 років.

**Таблиця 1. Вміст автоантитіл у сироватці крові хворих із наслідками легкої черепно-мозкової травми до і після мікрохвильової резонансної терапії**

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

Примітка. \* – p<0,05.

Підвищення рівня протимозкових антитіл та циркулюючих імунних комплексів, як правило, є одним із критеріїв прогредієнтності захворювання. Наявність нейроспецифічних автоантитіл у хворих із наслідками ЗЧМТ підтверджує прогредієнтність процесу запуском вторинних автодеструктивних біохімічних процесів у віддалений період (через 3–5 років) навіть після легкої ЧМТ, як і різнонаправленість 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 (ОБМ), енцефалогенного білка (ЕБ), гліально-фібрілярнокислого білка (ГФКБ) та білка 3G-9-D6 у хворих після легкої ЗЧМТ значно перевищувало їх концентрацію, порівняно з контрольною групою донорів, у анамнезі яких не було ЗЧМТ.

Після проведеної МРТ вміст ААТ до білків S-100, ГФКБ, 3G-9-D6 знишився та наблизився до показників контрольної групи, а вміст ААТ до ЕБ підвищився, хоча

МРТ проводили за допомогою генератора Г4-141, джерела міліметрового випромінення, з діапазоном генеруючих частот 37,50–53,57 ГГц та потужністю випромінення, що не перевищувала на виході хвилеводу 2 мВ/см<sup>2</sup>. Для кожного хворого підбирали індивідуальну, так звану резонансну терапевтичну частоту впливу, що викликає характерні сенсорні реакції, і за допомогою фоторопластового хвилеводу підводили до заданої біологічно активної точки (VB<sub>20</sub>; E<sub>8</sub>; TR<sub>5</sub>; F<sub>2</sub>; F<sub>3</sub>; RP<sub>6</sub>; TR<sub>18</sub>; MC<sub>7</sub>). На кожний сеанс МРТ використовували одну точку. Тривалість сеансу складала 20–30 хв. Курс лікування – 9–12 сеансів щоденно.

Для вивчення стану динаміки мозкоспецифічних білків було використано метод перехресного імуноелектрофорезу, що має більш високу роздільність і дає можливість оцінити відносні концентрації антигенів, які досліджують. Вивчали автоантитіла (ААТ) до білків S-100; гліально-фібрілярнокислого білка (GFAP), енцефалогенного білка (ЕБ); 3G-9-D6; основного білка мієліну (ОБМ). Деякі білки (S-100) є специфічними біохімічними маркерами при травматичних пошкодженнях головного мозку, та відіграють важливу роль у прогнозуванні захворювання.

Вивчення нейротрофічного фактора мозку (BDNF) проводили за допомогою імуноферментного аналізу. При цьому рекомендують використовувати 4-параметричну калібрувочну криву. При розведені зразків необхідно концентрацію, отриману з використанням калібрувальної кривої, помножити на фактор розведення.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за допомогою програми "Statistica 6.0". Висновки про статистичну значимість одержаних даних були при рівні вірогідності похибки p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Оцінку та ефективність результатів застосування мікрохвильової резонансної терапії у хворих із наслідками легкої ЧМТ представлено в таблиці 1.

до початку лікування цей показник був утрічі більший, ніж у контрольній групі, може свідчити про тривалі прогресуючі, нейроімунні процеси проти нейронів та глії, що пов'язані з пошкодженням гематоенцефалічного бар'єра в головному мозку хворих із наслідками ЗЧМТ. МРТ зменшує активність цих реакцій та збалансовує показники гуморальної регуляції.

Вміст BDNF у даної групи обстежених до лікування був значно нижчий (253,2±12,4) нг/л від контрольних показників (459,2±21,6) нг/л (p<0,01). Зменшення рівня BDNF у сироватці крові, на наш погляд, свідчить про значущу дезінтеграцію нейропластичних процесів. Усе це говорить про те, що дизрегуляція, яка має місце у віддаленому періоді захворювання, є однією із ланок патогенезу пошкодження ЦНС при наслідках ЗЧМТ, а процеси нейропластичності й нейрогенезу – невід'ємними ланками цього патогенетичного каскаду [5]. Після проведеної МРТ показник BDNF збільшився з (253,2±12,4)

нг/л до (403,1±21,02) нг/л ( $p<0,05$ ), практично наблизився до показників контрольної групи.

**ВИСНОВКИ** Можна стверджувати, що даний метод терапії є досить ефективним в лікуванні хворих із наслідками закритої ЧМТ. Він призводить до нормалізації функціонування гуморальних регуляторних механізмів, який зумовлює системний характер неврологічних порушень, який спотворює, а у ряді випадків робить неможливим формування як генералізованої адаптивної реакції, так і поточної адаптогенної метаболічної перебудови. Нормалізація стану мозкоспецифічних білків під дією МРТ, зменшення активності цих реакцій та збалансованість їх призводить до нормалізації загального стану пацієнтів. У роботах деяких авторів [5] доведено роль нейротрофічного фактора мозку BDNF не тільки в трофічній дизрегуляції мозку, але й у чіткій кореляції цих показників із показниками пам'яті та уваги, емоційної сфери людини. Отже, можна стверджувати, що даний метод лікування не тільки приводить до нормалізації стану вивчених показників, але й покращує когнітивні функції, емоційні розлади та нейропластичні процеси у цієї групи хворих.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тайцлин В. И. Закрытая черепно-мозговая травма и её последствия / В. И. Тайцлин // Международный мед. журнал. – 2002. – № 1–2. – С. 58–63.
2. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма / Л. Б. Лихтерман. – М., 2003. – 365 с.
3. Мироненко Т. В. Клініко-діагностична характеристика та особливості лікування наслідків легкої черепно-мозкової травми : автореф. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Т. В. Мироненко. – 2000. – 36 с.
4. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи : уч.-метод. пособие / Е. Г. Педаченко, И. П. Шлапак, А. П. Гук, М. Н. Пилипенко. – К. : ЗАО "Випол", 2009. – 216 с.
5. Куфтеріна Н. С. Клініко-діагностичні особливості хворих, що перенесли легку черепно-мозкову травму : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – 2013. – 20 с.
6. Дизрегуляционная патология / под ред. Г. Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – 92 с.
7. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО "МИА", 2009. – 512 с.
8. Ромоданов А. П. Черепно-мозговая травма и иммунологическая реактивность организма / А. П. Ромоданов, Н. И. Лисяный. – Киев : Здоров'я, 1991. – 151 с.
9. Коршняк В. О. Мікрохвильова резонансна терапія синдрому вегетативної дистонії у хворих з екзогенным ураженням центральної нервової системи / В. О. Коршняк // Міжнародний неврологічний журнал. – 2010. – № 8(38). – С. 81–86.
10. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study / C. H. Chen, B. Lennox, R. Jacob [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2006. – № 59. – Р. 31–39.
11. Brainderived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation / H. Fujimura, C. Altar, R. Chen [et al.] // Thromb. Haemost. 2002. – № 87. – Р. 728–734.
12. F. Karege, G. Perrez, G. Bondolfi [et al.] Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. // Psychiatry Res. – 2002. – Vol. 109. – Р. 143–148.
13. Агаева К. Ф. Процесс накопления последствий травмы головы среди населения / К. Ф. Агаева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 5. – С. 46–48.
14. Григорова И. А. Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и краинофациальной травмой / И. А. Григорова, Н. О. Некрасова, С. М. Григоров // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 6(10). – С. 23–29.
15. Иванова М. Ф. Особенности консервативной терапии черепно-мозговых травм в остром и отдаленном периодах (лекция) / М. Ф. Иванова С. К. Евтушенко, И. С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 2(72). – С. 76–80.

Отримано 18.06.15