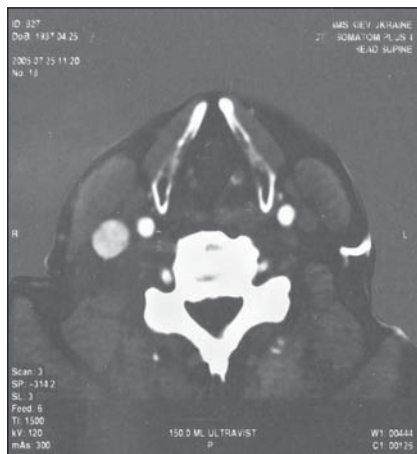
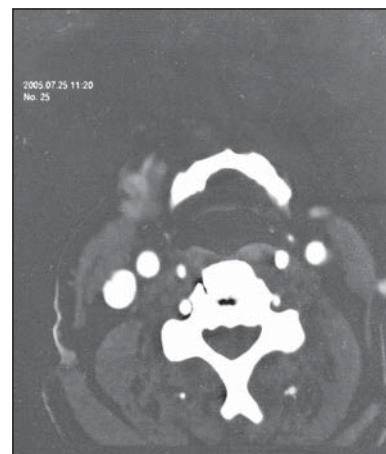


*a*



*б*



*в*

Рис. 2. Хворий К., 68 років. Подвійний перегин сонної артерії, зміщення, звуження артерії, проростання метастатичним вузлом (*a*). Рентгенівська комп'ютерна ангіографія (*б*). Тривимірна реконструкція (*в*)

шуванні в зоні сонного трикутника й на шії: з гілок зовнішньої СА й підключичної артерії.

Встановлення до операції меж поширення джерел кровопостачання, з'ясування взаємовідношень метастатичної пухлини з магістральними судинами шії має важливе значення при плануванні хірургічного втручання.

#### Висновки

Ангіографічне дослідження сонних артерій (за допомогою МРА) доцільно проводити перед плануванням операційного втручання у хворих на рак гортані з регіонарним метастазуванням.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Евчев Ф. Д., Колотилов Н. Н. Рак гортані и патологические деформации сосудов шеи // ЖУНГБ. — 2004. — № 3. — С. 115-116.

2. Elevated levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera of cancer patients / Z. Y. Dirix, P. B. Vermeulen, A. Pawinski et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 76. — P. 238-243.

3. Homer J. J., Anyawu K., Ell S. R. Serum vascular endothelial growth factor in patients with head and neck squamous cell carcinoma // Clin. Otolaryngol. — 1999. — Vol. 24. — P. 426-430.

4. Qian C. N., Zhang C. O., Guo X. Tlevation of serum vascular endothelial growth factor in male patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 2555-2561.

5. Vascular endothelial cell growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initifted angiogenesis / D. Shweiki, A. Itin, D. Softer et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 843-845.

6. Vacca A., Ribatti D., Ruco Z. Angiogenesis extent and macrophage density increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodghin s lymphomas // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 965-970.

УДК 612.826+612.8.-009

А. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.,

Л. С. Годлевский, д-р мед. наук, проф., А. В. Петелкаки

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 612.826+612.8.-009

О. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. В. Петелкаки

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

В огляді проаналізовані дані літератури, що свідчать про важливе значення механізмів сполучення активності нейромедіаторних систем мозку — системи збуджувальних амінокислот і дофамінергічної системи — з імунологічними механізмами у формуванні порушення діяльності мозку, викликаного його травмою. Вказується на перспективність комплексного застосування дофаміноміметиків і препаратів, які знижують активність прозапальних цитокінів у посттравматичному періоді.

**Ключові слова:** травма головного мозку, дофамінергічна система, збуджувальні амінокислоти, прозапальні цитокіни, перекисне окиснення ліпідів.

Literature data have been analyzed by authors, which are in favor for the precipitance of trauma — released brain functions deterioration as a result of interrelationships of activity of both endogenous systems of excitatory amino acids and dopaminergic system, on the one side, with the immunological mechanisms, on the other side. The beneficial effects in posttraumatic period of combined usage of dopaminomimetics with pharmacons, which are able to reduce the activity of endogenous proinflammatory cytokine system is stressed.

**Key words:** brain trauma, dopaminergic system, excitatory amino acids, proinflammatory cytokines, lipid peroxidation.

## Введение

Патогенез черепно-мозговой травмы (ЧМТ) сегодня представляется весьма сложным, затрагивающим практически все основные функции головного мозга, — биоэлектrogenез, синтез и высвобождение нейротрансмиттеров, а также обмен макромолекулярных соединений. Причем в основе развития последствий ЧМТ лежит своеобразный воспалительный процесс, протекающий с участием как специфических медиаторов воспаления (интерлейкинов, простагландинов, биогенных аминов и др.), так и нейромедиаторов, обеспечивающих специфические функции головного мозга [1–4].

В последнее время установлено наличие взаимосвязи между системами контроля функции нейронов и иммунологической системой — как лимфоцитарным звеном, так и факторами гуморальной природы [5; 6]. Поэтому представляет интерес анализ существующих данных относительно возможного значения подобных патогенетических взаимоотношений как основы рационального подхода к терапии ЧМТ, а также патогенетически родственных нейропатологических синдромов, что и составило основную задачу данного обзора.

### Роль нейромедиаторных и нейро модуляторных систем мозга в патогенезе ЧМТ

Известно, что ЧМТ сопровождается значительным высвобождением нейротрансмиттеров, например глутаминовой кислоты, и увеличением внутриклеточного содержания ионизированного кальция [7–10]. Следует подчеркнуть, что глутаминовая кислота — один из важнейших медиаторов, обеспечивающих патогенетические изменения при ЧМТ [11]. В исследовании [12] показано, что в условиях модели ЧМТ у крыс антагонисты рецепторов глутамата и антагонисты пуриновых рецепторов — АМРА УМ872 оказывают нейропротекторный эффект в отношении двигательных нарушений, объема повреждения ткани мозга. Кроме того, авторы исследовали показатели отека ткани и функциональное состояние ГЭБ и установили, что введение УМ872 (20 мг/(кг·ч), 20 мг/3 мл)

сопровождалось существенным снижением выраженности отека, особенно в зоне нанесения гидродинамического удара. В этих условиях в зоне травмы также выявлялось низкое содержание иммуноглобулинов.

Под влиянием глутаминовой кислоты происходит изменение экспрессии генов [7]. Многие из активирующихся генов и продуцируемых ими молекул протеиновой природы могут иметь значение при модификации механизмов памяти. Поэтому, как справедливо полагают авторы, в механизмах последствий травмы мозга существенную роль могут играть нарушения нейрофизиологических функций со стороны гиппокампа наряду с нарушениями обмена — синтеза и высвобождения протеинов отдельными его нейронами. В этой связи важно отметить, что в гранулярных клетках гиппокампа отмечается увеличенная экспрессия продинорфина, что происходит в результате увеличения внутриклеточного накопления ионизированного кальция [7]. Продинорфиновый белок в результате протеолиза дает начало множеству динорфиновых пептидов, которые, в свою очередь, могут модулировать высвобождение нейротрансмиттеров посредством активирования пресинаптических каппа-опиоидных рецепторов [2]. Таким образом, авторы указывают на существенную роль следующих факторов в патогенезе ЧМТ:

1) ЧМТ вызывает преходящее увеличение мРНК продинорфина в гиппокампе;

2) динорфиновая иммунореактивность увеличивается на протяжении 24 ч с момента нанесения ЧМТ;

3) внутричерепральная инфузия антагониста каппа-опиатных рецепторов биналторфимина изменяет поведение животных в тестах пространственного обучения.

Таким образом, активация системы динорфина может играть положительную роль в патогенезе посттравматических нарушений. Динорфин — это нейропептид, который в высоких концентрациях представлен в дорзальных рогах спинного мозга, где участвует в контроле болевого чувства. Однако его роль в патогенезе травмы спинного мозга остается неясной. Показано, что введение динорфина крысам во

внутриклеточное спинальное пространство сопровождается ишемией, повреждением клеток и нарушениями двигательной функции. Введение аналогичным путем антител к динорфину после травмы улучшает показатели восстановления двигательной функции, редуцирует отек и нарушения со стороны клеток. В исследовании [13] сообщается, что в условиях применения антител к динорфину (1:200) в посттравматическом периоде улучшились показатели спинальных вызванных потенциалов. При этом существенно редуцировалась проницаемость микрососудов, задерживалось развитие отека, а также уменьшались признаки выраженности повреждения клеток.

Существующая взаимосвязь между эндогенной системой возбуждающих аминокислот и опиатной системой мозга, включающей и динорфин, позволяет полагать, что их взаимодействие имеет существенное значение в патогенезе ЧМТ. Причем каждая из указанных систем играет важную роль в формировании иммунного ответа [2; 14; 15]. Установлено, что реализация эффектов бактериального липополисахарида осуществляется с участием рецепторов глутаминовой кислоты [12], в то время как депрессия клеточного и гуморального компартментов иммунной системы обеспечивается, в основном, активированием опиатергических механизмов [2; 16; 17].

### **Иммунологические нарушения при ЧМТ**

Роль иммунологических механизмов в патогенезе травмы головного мозга подтверждается авторами работы [18], которые обнаружили увеличенную иммунореактивность в отношении компонентов комплемента C1q, C3b и C3d, а также со стороны комплекса C5b-9, агрессивного по отношению к мембранам. Указанные изменения отмечались в области, близкой к зоне контузии. Применяя метод *in situ* гибридизации, авторы показали, что мРНК C3-компонента была экспрессирована в зоне контузии ткани мозга, что указывает на местную продукцию данного соединения. Кроме того, в этой зоне отмечалось увеличение уровня кластерина, регулирующего активность эндогенного комплемента. Исследователи полагают, что неидентифицированные вещества — это продукты остатков нейронов или миелина при их расщеплении — образуют C5b-9. Активированный комплемент в свою очередь может стимулировать аккумуляцию воспалительных клеток и формирование отека мозга, а также мембранодестабилизирующий эффект за счет появления мембраноагрессивных факторов, что обеспечивает вторичный повреждающий эффект.

С другой стороны, циклоспорин А, обладающий способностью угнетать иммунологичес-

кую реактивность, представляет собой многообещающее средство лечения пациентов с травмой головного мозга [19]. Учитывая иммуноотропный характер эффектов препарата, можно полагать, что под его влиянием происходит угнетение синтеза, в том числе иммуноглобулинов и цитокинов, обеспечивающих ранние стадии развертывания воспалительного процесса. Так, в исследованиях авторов было установлено, что внутривенное применение циклоспорина А в дозе 10 мг/кг обеспечивало диффузную нейропротекцию в отношении повреждения аксонов, связанного с накоплением амилоидного белка в ткани мозга.

Представляют интерес данные, полученные при исследовании уровня отдельных интерлейкинов в ткани мозга у животных, перенесших травму мозга [20; 21]. Авторы установили, что травма коры головного мозга у интактных мышей, индуцируемая ее замораживанием, сопровождается реактивным астроглиозом и вовлечением макрофагов, начиная с первого посттравматического дня и с максимумом развития данных нарушений на 3–10-е сутки, в то время как к 20-м суткам отмечалось начало формирования глиального шва при минимуме указанных реактивных нарушений. У мышей с выпадением гена, кодирующего ИЛ-6, аналогичное замораживание ткани коры мозга, реактивный астроглиоз и вовлечение макрофагов выявлялись значительно реже в течение всего периода наблюдения. Экспрессия антиоксидантного и антиапоптотического фактора металлотионеина I+II (MT-I+II) существенно увеличивалась под влиянием замораживания коры мозга, но данный эффект не выявлялся или был значительно редуцирован у мышей с дефицитом ИЛ-6. В противоположность данным нарушениям экспрессия Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), Mn-СОД и каталазы не изменялась у мышей с дефицитом ИЛ-6. У животных с генетическими нарушениями стресс-вызванные нарушения были более выраженными в сравнении с интактными мышами: отмечалось существенное возрастание концентрации малонового диальдегида (МДА) и нитротирозина, а также более высокая активность индуцибельной NO-синтазы. Количество апоптотически измененных нейронов также было более высоким у мышей с дефицитом ИЛ-6. Авторы полагают, что отмеченные нарушения в нервной ткани у мышей с дефицитом ИЛ-6, возможно, обусловлены снижением экспрессии MT-I+II.

Несмотря на многочисленные данные о патогенетической роли воспалительного процесса в исходе ЧМТ, в последнее время начинает утверждаться точка зрения о том, что некоторые связанные с этим механизмы могут иметь положительное значение [22]. Авторы исследовали влияние внутрижелудочкового применения

моноклональных антител против ИЛ-6 и ФНО-альфа на исход экспериментальной травмы головного мозга, индуцируемой у крыс с помощью гидродинамического удара. В течение первой посттравматической недели не было обнаружено эффекта в отношении когнитивных нарушений, вызванных ЧМТ, неврологических двигательных расстройств, а также таких проявлений, как отек мозга.

Таким образом, активирование провоспалительного звена системы цитокинов представляет собой важный патогенетический механизм развития пост-ЧМТ нарушений [11; 23; 24].

### **Система оксида азота и ПОЛ в патогенезе ЧМТ**

Следует подчеркнуть, что в патогенезе ЧМТ первичную роль играет экспрессия цитокинов, которые могут индуцировать активность индуцибельной синтазы оксида азота [4; 25; 26].

Оксид азота — один из универсальных медиаторов биологических эффектов в мозге, и его продукция возрастает в условиях воспроизведения ЧМТ [25]. Авторы отмечают, что все три изоформы фермента: индуцибельная, эндотелиальная и нейрональная формы синтазы оксида азота — увеличивают свою активность в посттравматическом периоде. При этом экспрессия индуцибельной формы синтазы была максимальной в течение 6 ч с момента перенесенной ЧМТ пациентами, с пиком в период между 8 и 23 ч. Экспрессия индуцибельной формы синтазы отмечалась в нейронах, макрофагах, нейтрофилах, астроцитах и олигодендроцитах. В различные периоды времени посттравматического периода источниками данного фермента выступали различные клеточные компартменты. Важным был факт отсутствия различия в экспрессии эндотелиальной и нейрональной форм.

Через 2 дня с момента травмы головного мозга в ткани мозга пациентов, погибших от ЧМТ, обнаруживалась активность индуцибельной NO-синтазы [26]. Активность фермента преобладала в нейтрофилах и микроглии / макрофагах зон, окружавших очаги некроза в коре головного мозга, а также в глубоких отделах коры и зубчатой извилине гиппокампа, соседствующей с участком геморрагии. Кроме того, активность выявлялась также в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов артерий малого калибра и артериолах, окружавших участок некроза. Подобная картина не обнаруживалась через 8 сут с момента ЧМТ. Полученные результаты показали, что индуцибельная NO-синтаза играет ключевую роль в цереброваскулярной патологии и вторичном повреждении ткани мозга. При этом интенсивная продукция оксида азота может иметь существен-

ное значение во вторичной гибели нейронов в посттравматическом периоде.

Исследования экспериментальной травмы мозга также свидетельствуют о двойственной патогенетической роли индуцибельной синтазы оксида азота [4]. Вскоре после действия травматического агента активность данного фермента, сопровождающаяся накоплением пероксинитритов, может рассматриваться в качестве патогенного фактора, а применение ингибиторов индуцибельной синтазы NO — фармакопротективного. Авторы исследовали посттравматические изменения у мышей с генетическим дефектом выпадения индуцибельной синтазы оксида азота. Исследования носили комплексный характер, применялись методы электронного парамагнитного резонанса, спектроскопии со спиновыми метками. Уровень аскорбиновой кислоты определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Кроме того, применяли методику двойного окрашивания макрофагов и визуализации миелопероксидазы в срезах мозга с помощью нитросинего тетразолия. Было выявлено, что парамагнитный электронно-резонансный сигнал в присутствии спиновых меток, свидетельствующих о накоплении нитритов, был в два раза более интенсивным у мышей дикой линии без генетического дефекта выработки индуцибельной синтазы NO в сравнении с таковой у мышей с генетическим дефектом. Данный эффект отмечался через 72 ч с момента нанесения черепно-мозговой травмы.

Е. D. Hall и соавторы [27] установили, что пик нейродегенерации у мышей линии CF-1, у которых воспроизводили травму головного мозга средней степени тяжести, приходился на период с 72 до 120 ч с момента ЧМТ. В этот же период концентрация продуктов действия пероксинитрита была максимальной. Зона присутствия 4-гидроксинонэнала была гораздо шире, чем у 3-нитротирозина.

Следует также отметить, что дезоксигемоглобин, карбоксигемоглобин и оксигемоглобин легко взаимодействуют с NO с образованием устойчивых комплексов или превращением NO в нитрат. Гемоглобин можно рассматривать как важный фактор модуляции уровня оксида азота в организме, а HbNO оказывается одним из промежуточных соединений между синтезом и местом приложения действия NO и влияет на его эффекты в норме и патологии [17; 28; 29]. Поэтому в патогенезе ишемического травматического повреждения ткани мозга существенными могут быть компоненты, связанные с гемической гипоксией.

С этой точки зрения, важными представляются данные о положительном терапевтическом действии ацетилцистеина при ЧМТ, который также является весьма эффективным и при гемической гипоксии [30]. Патогенез ЧМТ свя-

зан с развитием выраженного ПОЛ [23; 31–34]. Активность гемоксигеназы-1 индуцируется в глиальных клетках под влиянием ЧМТ, что является одним из показателей стресса. Причем авторы показали, что активация данного фермента является максимальной через 6 ч с момента травмы и удерживается на высоком уровне на протяжении 24 ч. Применение N-ацетилцистеина эффективно блокировало активацию указанного фермента и оказывало положительное терапевтическое действие в отношении исхода ЧМТ у животных.

Оксид азота принимает активное участие в возникновении и прекращении судорожных реакций. Так, в частности, в исследованиях К. С. Раевского и соавторов [17] на высоте судорожного припадка, вызванного максимальным электрошоком (тоническая фаза судорог), введением коразола или тиосемикарбазида (ТСК), содержание NO в коре мозга крыс в 3–5 раз превышало контрольную величину. В среднем количество NO в коре мозга, образующееся за 30 мин, на модели максимального электрошока составило ( $5 \pm 1$ ) нмоль/г против ( $1,5 \pm 0,5$ ) нмоль/г в коре мозга контрольных животных. При клонико-тонических судорогах, вызванных коразолом (120 мг/кг), содержание NO в коре мозга крыс возрастало в 5 раз по сравнению с контролем. Содержание NO при судорогах, вызванных ТСК, также значительно превышало контрольные значения и составило ( $6,0 \pm 1,0$ ) нмоль/г.

В работе [32] изучали экспрессию циклооксигеназы-2, простагландина E (ПГЕ) и ПГЕ синтазы на моделях травмы головного мозга у крыс. Авторы установили, что в условиях моделирования травмы с помощью гидродинамического удара мозга отмечалась билатеральная индукция мРНК циклооксигеназы-2 в зубчатой извилине и в коре головного мозга, в то время как контролируемая контузия мозга с помощью падающего груза индуцировала мРНК циклооксигеназы-2 на стороне удара в зубчатой извилине. Индукция активности фермента регистрировалась на протяжении 24 ч с момента травмы. При этом активность циклооксигеназы-2 отмечалась в этих зонах и в ипсилатеральных отделах неокортекса на протяжении 72 ч с момента механической травмы. Данный энзим задействован в синтезе ПГ-2, ПГЕ2 и ПГЕ2-альфа посредством как энзиматических, так и неэнзиматических механизмов. В условиях гибридизации *in situ* было установлено, что мРНК ПГ-синтазы и микросомальной ПГЕ-синтазы наличествуют в хориоидальном сосудистом сплетении. Микросомальная ПГЕ-синтаза индуцировалась билатерально после гидродинамического удара и ипсилатерально — после механического воздействия.

Таким образом, генерирование свободных радикалов представляет собой один из наиболее важных механизмов последующих нарушений в ткани головного мозга при его травме [35]. Мишенью нейротоксических эффектов продуктов ПОЛ в нервной ткани является дофаминергическая система мозга [3; 10; 28]. Снижение активности данной системы, отмечающееся в процессе старения, связано с накоплением в результате стрессорных реакций токсических катехолэстрогенов и последующими нейродегенеративными изменениями дофаминергических нейронов [7; 17]. Подобная нейродегенерация обуславливает снижение двигательной активности, повышение мышечного тонуса, угнетение активности репродуктивной системы и другие признаки старения [33, 34].

### Эффекты модуляции дофаминергической системы на вызванные ЧМТ нарушения деятельности мозга

В работе [35] изучены нейропротекторные эффекты бромкриптина — агониста дофаминовых рецепторов второго типа, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами, влияет на когнитивную функцию, гистопатологические характеристики и перекисное окисление липидов на модели нейротравмы у грызунов. Бромкриптин (5,0 мг/кг) вводили внутрибрюшинно за 15 мин до моделирования травмы головного мозга. Авторы показали, что у животных, которым бромкриптин вводили в пост-ЧМТ периоде, сохранялась значительно более высокая способность локализовать платформу в плавательном тесте Морриса. При этом также в большей степени сохранялись нейроны поля СА3 гиппокампа. В результате травмы головного мозга во всех исследованных регионах мозга отмечалось увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА), в то время как на фоне применения бромкриптина подобные изменения отсутствовали: существенно меньшими были концентрации МДА в стриатуме ( $(4,22 \pm 0,52)$  против  $(5,60 \pm 0,44)$  нмоль/мг ткани) и черном веществе —  $(4,18 \pm 0,35)$  против  $(7,76 \pm 2,05)$ . В то же время во фронтальной коре различия были недостоверны. Применение галоперидола — антагониста D-2 рецепторов (0,3 мг/кг) — усиливало вызванные ЧМТ нарушения когнитивных функций, определяемых в плавательном тесте Морриса [36].

На моделях экспериментальных травм головного мозга, индуцированных гипобарической гипоксией, установлено, что применение дофаминомиметиков — ропинерола и дигидроергокриптина, которые вводили подкожно в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг ежедневно в течение 7 дней крысам-самцам, блокирует у животных эф-

фект амнезии в тесте активного и пассивного избегания [37]. Кроме того, указанные препараты были эффективны в восстановлении двигательных и поведенческих реакций у крыс, перенесших травму мозга, индуцированную обратимой окклюзией сонных и позвоночных артерий. Авторы отметили, что на модели каинат-провоцированного эпилептогенеза дофаминомиметики не оказывали влияния на параметры судорожной активности, но уменьшали летальность животных. Показатель глутатион-редокс-потенциала (отношение восстановленного к окисленному глутатиону) снижался в условиях травмы в структурах фронтальной коры, стриатума и гиппокампа, что происходило параллельно уменьшению содержания глутатиона в структурах мозга. Дофаминомиметики увеличивали редокс-потенциал во всех структурах мозга.

Существует достаточно экспериментальных и клинических сведений, показывающих эффективность применения дофаминомиметиков для восстановления функций мозга в посттравматическом периоде [38; 39]. Необходимо также подчеркнуть, что блокирование дофаминергической медиации сопровождается снижением выраженности иммунного ответа на действие антигенных раздражителей [40].

Таким образом, в значительной степени патогенез ЧМТ связан с изменением активности дофаминергической системы мозга, ее вовлечением в механизмы контроля нейрональных функций и иммунологической реактивности. Учитывая, что реализация взаимодействия может происходить при участии механизмов оксидантного стресса, представляет существенный интерес комплексная характеристика посттравматического периода с точки зрения состояния иммунологической реактивности, функциональной активности дофаминергической системы мозга и антиоксидантной системы мозга.

### Заключение

Таким образом, приведенные данные показывают, что проблема коррекции посттравматических изменений в головном мозгу за счет модуляции активности его эндогенных систем, в том числе имеющих отношение к состоянию иммунологической реактивности организма, является весьма актуальной. Имеющиеся подходы к данной проблеме основаны в подавляющем числе случаев на изучении патогенетического значения эндогенной системы возбуждающих аминокислот, а также участия эндогенной опиатной системы и не затрагивают непосредственно механизмов, лежащих в основе центральных эффектов медиаторов иммунной системы.

Одним из важных выводов является то, что установленное значение блокирования дофами-

новых рецепторов в предотвращении усиления ПОЛ при ЧМТ указывает на перспективность исследований эффективности применения препаратов, модулирующих активность данной системы, с целью экспериментального купирования нарушений поведения, иммунологической реактивности, характерных для посттравматического периода.

С другой стороны, накопилось достаточное число экспериментальных и клинических сведений, показывающих, что принципиальные характеристики посттравматического периода — усиление ПОЛ, апоптоза и нейродегенеративных процессов — имеют в своей основе иммуногенное происхождение. С этих позиций, следует указать на бесспорные факты снижения тяжести поражения ткани мозга за счет неспецифического угнетения синтеза белка (циклоспорин А, циклофосфан, винкристин и другие цитостатики), которые, по всей видимости, затрагивают и механизмы синтеза, накопления и высвобождения гуморальных и клеточных факторов местного и общего иммунитета. Этот момент имеет безусловное перспективное значение для разработки новых подходов к коррекции раннего периода ЧМТ.

Поэтому изучение патогенеза посттравматического периода, индуцированного ЧМТ у экспериментальных животных, с позиций роли факторов, определяющих иммунную реактивность организма, позволит разработать новые подходы к более эффективной комплексной коррекции соответствующих нарушений, что может иметь значение также и для экспериментального лечения группы нейродегенеративных заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Болдырев А. А.* Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге // *Нейрохимия*. — 1995. — Т. 12, вып. 3. — С. 313-317.
2. *Громов Л. А.* Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 243 с.
3. *Гуляева Н. В., Ерин А. Н.* Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) // *Нейрохимия*. — 1995. — Т. 12, вып. 2. — С. 315.
4. *Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS / H. Bayir, V. E. Kagan, G. G. Borisenko et al.* // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol. 25. — P. 673-684.
5. *Арушанян Э. Б., Бейер Э. В.* Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // *Успехи физиол. наук*. — 2004. — Т. 35. — С. 49-64.
6. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1991. — 237 с.
7. *Redell J. B., Moore A. N., Dash P. K.* Expression of the prodynorphin gene after experimental brain injury and its role in behavioral dysfunction // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228. — P. 261-269.
8. *Wasterlain G. C., Sankar R. T.* Excitotoxicity and the developing brain // *Epileptogenic and excitotoxic mecha-*

- nisms / G. Avanzini et al., (eds.). — John Libbey. London; Paris; Rome, 1993. — P. 351-353.
9. *Albers G. W., Goldberg M. P., Choi D. W.* Do NMDA Antagonists Prevent Neuronal Injury? Yes // *Archives of Neurology*. — 1992. — Vol. 49. — P. 418-420.
  10. *Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В.* Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // *Бюл. экспер. биол. мед.* — 1994. — № 10. — С. 343-348.
  11. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.
  12. *The glutamate AMPA receptor antagonist, YM872, attenuates regional cerebral edema and IgG immunoreactivity following experimental brain injury in rats / T. Atsumi, S. Hoshino, T. Furukawa et al. // Acta Neurochir. Suppl.* — 2003. — Vol. 86. — P. 305-307.
  13. *Topical application of dynorphin A (1-17) antiserum attenuates trauma induced alterations in spinal cord evoked potentials, microvascular permeability disturbances, edema formation and cell injury: an experimental study in the rat using electrophysiological and morphological approaches / T. Winkler, H. S. Sharma, T. Gordh et al. // Amino Acids.* — 2002. — Vol. 23. — P. 273-281.
  14. *Участие дофаминергической системы в стимулирующем иммунный ответ эффекте мурамилпептида / Е. Л. Альперина, З. Зидек, Г. В. Идова, Л. В. Девойно // Бюл. экспер. биол. и мед.* — 1988. — Т. 106. — С. 198-199.
  15. *Sternberg E. M.* Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2641-2647.
  16. *Genovese R. F., Moreton J. E., Tortella F. C.* Evaluation of neuroprotection and behavioral recovery by the kappa-opioid, PD117302 following transient forebrain ischemia // *Brain Res. Bulletin.* — 1994. — Vol. 34. — P. 111-116.
  17. *Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф.* Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 1116-1120.
  18. *Complement activation in the human brain after traumatic head injury / B. M. Bellander, S. K. Singhrao, M. Ohlsson et al. // J. Neurotrauma.* — 2001. — Vol. 18. — P. 1295-1311.
  19. *Dose-response of cyclosporin A in attenuating traumatic axonal injury in rat / D. O. Okonkwo, D. E. Melon, A. J. Pellicane et al. // Neuroreport.* — 2003. — Vol. 14. — P. 463-466.
  20. *Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice / M. Penkowa, M. Giralt, J. Carrasco et al. // Glia.* — 2000. — Vol. 32. — P. 271-285.
  21. *Zinc or copper deficiency-induced impaired inflammatory response to brain trauma may be caused by the concomitant metallothionein changes / M. Penkowa, M. Giralt, P. S. Thomsen et al. // J. Neurotrauma.* — 2001. — Vol. 18. — P. 447-448.
  22. *Administration of monoclonal antibodies neutralizing the inflammatory mediators tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 does not attenuate acute behavioral deficits following experimental traumatic brain injury in the rat / N. Marklund, C. Keck, R. Hoover et al. // Restor. Neurol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 23. — P. 31-42.
  23. *Волохова Г. О.* Роль травматического ушкодження головного мозку в патогенезі епілептичного синдрому (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1995. — 24 с.
  24. *Таранова Н. П.* Липиды центральной нервной системы при повреждающих воздействиях. — Л.: Наука, 1988. — 315 с.
  25. *Gahm C., Holmin S., Mathiesen T.* Nitric oxide synthase expression after human brain contusion // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 50. — P. 1319-1326.
  26. *Induction of nitric oxide synthase by traumatic brain injury / Y. Orihara, K. Ikematsu, R. Tsuda, I. Nakasono // Forensic. Sci. Int.* — 2001. — Vol. 123. — P. 142-149.
  27. *Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury / E. D. Hall, M. R. Detloff, K. Johnson, N. C. Kupina // J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 21. — P. 9-20.
  28. *Bauer R., Fritz H.* Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 65-73.
  29. *Yi J. H., Hazell A. S.* N-acetylcysteine attenuates early induction of heme oxygenase-1 following traumatic brain injury // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1033. — P. 13-19.
  30. *Барінова Г. Є.* Фармакологічна корекція гемічної гіпоксії аргініном, ацетилцистеїном та еномеланіном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1997. — 16 с.
  31. *Alvarez S., Boveris A.* Inhibition of xanthine oxidase by lipoic acid // *Biothiols in health and disease / L. Packer, E. Cadenas (eds.).* — Marcel Dekker, USA, 1995. — P. 427-435.
  32. *Cyclooxygenase-2, prostaglandin synthases, and prostaglandin H2 metabolism in traumatic brain injury in the rat / T. Kunz, N. Marklund, L. Hillered, E. H. Oliw // J. Neurotrauma.* — 2002. — Vol. 19. — P. 1051-1064.
  33. *Ou P., Trischler H. J., Wolff S. P.* Thioctic (Lipoic) acid: A therapeutic metalchelating antioxidant? // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 320-333.
  34. *Antioxidant properties and Clinical implications of alpha lipoic acid / L. Packer, E. H. Witt, H. J. Trischler et al. // Biothiols in health and disease / L. Packer, E. Cadenas, (eds.) — Marcel Dekker, USA, 1995. — P. 479-516.*
  35. *Bromocriptine reduces lipid peroxidation and enhances spatial learning and hippocampal neuron survival in a rodent model of focal brain trauma / A. E. Kline, J. L. Masucci, X. Ma et al. // J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 12. — P. 12-22.
  36. *Wilson M. S., Gibson C. J., Hamm R. J.* Haloperidol, but not olanzapine, impairs cognitive performance after traumatic brain injury in rats // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — Vol. 82. — P. 871-879.
  37. *Behavioral and neurochemical effects of dopaminergic drugs in models of brain injury / M. Medico, S. De Viv, C. Tomasello et al. // Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 187-194.
  38. *Newburn G., Newburn D.* Selegiline in the management of apathy following traumatic brain injury // *Brain Inj.* — 2005. — Vol. 19. — P. 149-154.
  39. *Deficits in decision-making in head injury survivors / C. H. Salmond, D. K. Menon, D. A. Chatfield et al. // J. Neurotrauma.* — 2005. — Vol. 22. — P. 613-622.
  40. *Девойно Л. В., Ильюченко П. Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунной реакции. — Новосибирск, 1983. — 193 с.