

С. В. Зяблицев<sup>1</sup>, Я. С. Юзьків<sup>1</sup>, О. О. Дядик<sup>2</sup>

## Динаміка вмісту нейроспецифічних білків та їх утворення при експериментальній черепно-мозковій травмі

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

**Ключові слова:** черепно-мозкові травми, нейроспецифічний білок S100B, NSE, GFAP.

**Мета роботи** – визначення вмісту нейроспецифічних білків та механізмів їх утворення та попадання у кров при експериментальній черепно-мозковій травмі середньоважкого ступеня.

**Матеріали та методи.** Експерименти здійснені на 95 білих безпородних щурах-самцях, яким наносили ЧМТ середньоважкого ступеня тяжкості за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зяблицева (2005) [4]. При патологоанатомічному макроскопічному дослідженні встановили, що стандартна ЧМТ, котра була відтворена, характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток склепіння черепа без зсуву середньоважкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневих часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневих часток (у зоні протиудару). У тканині головного мозку були наявні дифузні дрібноточкові крововиливи.

**Результати.** Показано накопичення у крові протягом 21 доби після травми нейроспецифічних білків: рівень білка S100B підвищувався стрибкоподібно із двома піками – через 1 і 7 діб після травми, рівень NSE наростав поступово, рівень GFAP – двофазно з максимумами на 1 та 7 добу. Вочевидь саме на 7 добу відбувалося вторинне посилення деструкції нервової тканини та проникності гемато-енцефалічного бар'єра. Імуногістохімічне дослідження, котре здійснено на 7 добу після травми, показало, що в ушкоджених нейронах зникла та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування S100, GFAP і NSE, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження. Поряд з цим навколо таких нейронів знайдено високого ступеня виразності забарвлення S100, котре притаманне гліоцитам та, меншою мірою, ендотеліоцитам, що можна розглядати як причину різкого збільшення рівня у крові нейроспецифічних білків.

**Висновки.** Причиною повторного збільшення рівня у крові білка S100B, на наш погляд, могла бути повторна активація його синтезу в активованих гліоцитах перифокальних зон та активний транспорт через гемато-енцефалічний бар'єр, що активувало запальні реакції пошкодження, сприяло прогресуванню процесів нейродеструкції на 7 добу після травми й відбувалося у природі рівня у крові GFAP та наступному накопиченні NSE. Ці події могли означати початок нової ланки патогенезу травматичної хвороби головного мозку – аутоімунного запалення, що сприяло прогресуванню посттравматичного пошкодження мозку у пізньому періоді.

### Динамика содержания нейроспецифических белков и их образование при экспериментальной черепно-мозговой травме

С. В. Зяблицев, Я. С. Юзьков, Е. А. Дядик

**Цель работы** – определение содержания нейроспецифических белков, механизмов их образования и попадания в кровь при экспериментальной черепно-мозговой травме среднетяжелой степени.

**Материалы и методы.** Эксперименты были проведены на 95 белых беспородных крысах-самцах, которым наносили ЧМТ среднетяжелой степени тяжести по модели В. Н. Ельського, С. В. Зяблицева (2005) [4]. При патологоанатомическом макроскопическом исследовании установлено, что воспроизведенная стандартная ЧМТ характеризовалась наличием кожной и «оболочковой» гематом в зоне удара, переломами костей свода черепа без смещения среднетяжелой степени; раздроблением коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основы лобных и височных долей (в зоне противоудара). В ткани головного мозга имели место диффузные мелкоочечные кровоизлияния.

**Результаты.** Показано накопление в крови в течение 21 суток после травмы нейроспецифических белков: уровень белка S100B повышался скачкообразно с двумя пиками – через 1 и 7 суток после травмы, уровень NSE нарастал постепенно, уровень GFAP – двухфазно с максимумами на 1 и 7 сутки. Очевидно, что именно на 7 сутки происходило вторичное усиление деструкции нервной ткани и проницаемости гемато-энцефалического барьера. Иммуногистохимическое исследование, проведенное на 7 сутки после травмы, показало, что в поврежденных нейронах исчезала и/или значительно уменьшалась интенсивность окраски S100, GFAP и NSE, что отражало резкие дегенеративные изменения в участках повреждения. Наряду с этим вокруг таких нейронов найдено высокой степени выраженности окрашивание S100, которое было характерно для глиоцитов и, в меньшей мере, для эндотелиоцитов, что можно было рассматривать как причину резкого увеличения уровня в крови нейроспецифических белков.

**Выводы.** Причиной повторного увеличения уровня в крови белка S100B, на наш взгляд, могла быть повторная активация его синтеза в активированных глиоцитах перифокальных зон и активный транспорт через гемато-энцефалический барьер, что активировало воспалительные реакции повреждения и способствовало прогрессированию процессов нейродеструкции на 7 сутки после травмы, отражалось в приросте уровня в крови GFAP и дальнейшем накоплении NSE. Эти события могли знаменовать собой начало нового звена патогенеза травматической болезни головного мозга – аутоиммунного воспаления, что способствовало прогрессированию посттравматического повреждения мозга в позднем периоде.

**Ключевые слова:** черепно-мозговые травмы, нейроспецифический белок S100B, NSE, GFAP.

**Патология.** – 2016. – №1 (36). – С. 49–53

## Dynamics of neurospecific proteins content and their formation in experimental brain injury

S. V. Zablitsev, Ya. S. Yuzkiv, O. O. Dyadyk

**The aim** of this study was the determination of neurospecific proteins content, mechanisms of their formation and transfer into blood in the experimental craniocerebral trauma of medium-heavy degree.

**Results.** The accumulation of neurospecific proteins in the blood during 21 days after the trauma is shown: S100B level increased saltatorily with two maximums – on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days after the trauma, the NSE level grew gradually, the GFAP level – biphasically with maximums on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days. Obviously, there was the secondary strengthening of destruction of nervous tissue and hemato-encephalic barrier permeability exactly on the 7<sup>th</sup> day. The immunohistochemical research conducted on the 7<sup>th</sup> day after the trauma showed that in the damaged neurons the S100, GFAP and NSE staining intensity disappeared or significantly diminished, which reflected sharp degenerative changes in the areas of damage. Along with this the S100 high degree staining was found around such neurons, that was characteristic for gliocytes and, in a less measure, for endotheliocytes, that can be considered as a cause of sharp increase of neurospecific proteins blood level.

**Conclusions.** The reason of the repeated increase of S100B blood level, in our view, could be the repeated activating of its synthesis in activated gliocytes in perifocal zones and active transport through the hemato-encephalic barrier, that activated the inflammatory damage reactions and contributed to the progression of neurodestruction on the 7<sup>th</sup> day after the trauma, reflected in the increase of GFAP blood level and further NSE accumulation. These events could signify the beginning of new pathogenesis link of the traumatic brain illness – autoimmune inflammation, that contributed to the progression of posttraumatic brain damage in the late period.

**Key words:** Traumatic Brain Injuries, Neurospecific Protein S100B, NSE Protein, GFA Protein.

**Pathologia.** 2016; №1 (36): 49–53

Розвиток запальних реакцій при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) запускається процесами деструкції нервової тканини, внаслідок чого мозкові антигени набувають здатності безпосередньо контактувати з клітинами імунної системи [1,2]. Цей процес викликає прогресування запальних процесів, що завдяки порушенню гемато-енцефалічного бар'єра збільшує попадання у кров нейрональних антигенів. Своєю чергою це призводить до поглиблення ступеня гіпоксичних і метаболічних порушень, повторно активує процеси нейродегенерації [2]. Отже, за умов ЧМТ імунна система сенсibiliзується мозковими аутоантигенами, що й запускає у деяких випадках аутоімунний процес. Ці зміни відбуваються на тлі зростаючої Т-лімфопенії з порушенням взаємовідносин імунорегуляторних клітин, прогресуючого зниження рівня IgG та фагоцитарної активності лейкоцитів, що, своєю чергою, зумовлює численні бактеріальні ускладнення при ЧМТ [3]. Наявність «повторної хвилі» нейросенсибилізації, збільшення рівнів нейроспецифічних антигенів і циркулюючих імунних комплексів відзначена у багатьох наукових публікаціях [1–3], але причини та механізми цього явища доки невідомі.

### Мета роботи

Визначити вміст нейроспецифічних білків і механізмів, їх утворення та попадання у кров при експериментальній черепно-мозковій травмі.

### Матеріали і методи дослідження

Експерименти здійснені на 95 білих безпородних щурах-самцях, яким наносили ЧМТ середньоважкого ступеня тяжкості за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зяблицева (2005) [4]. Під час патологоанатомічного макроскопічного дослідження встановили: стандартна ЧМТ, що була відтворена, характеризувалася наявністю шкірної та «оболонкової» гематом у зоні удару; переломами кісток склепіння черепа без зсуву середньоважкого ступеня; розтрощенням кори тім'яних і скроневих часток (у зоні удару) й основи лобових і скроневих часток (у зоні протиудару). У тканині головного мозку були наявні

дифузні дрібноточкові крововиливи.

У динаміці посттравматичного періоду (на 1, 3, 7, 14 та 21 добу) у крові імуноферментним методом визначали вміст нейронального білка S100B, нейроспецифічної енолази (NSE) та гліального фібрилярного кислого білка (GAPF; набори реактивів DRG International, Inc. та BioVender Corp.).

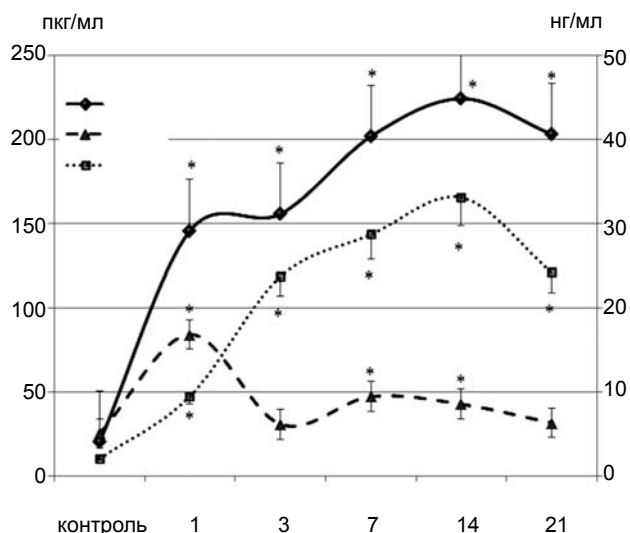
На 7 добу головний мозок, що отримали при декапітації під загальною анестезією, поміщали в нейтральний забуферений розчин формальдегіду (pH 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочків їх заливали в парафін за стандартною методикою. Зрізи завтовшки 3–4 мікрони отримували на ротаційних мікротомах МПС-2 та Microm HM 335 E. Надалі зрізи досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Використовували світлооптичний мікроскоп «Olimpus BX 40» із цифровою камерою «Olimpus C3030-ADU» та C200o ZOOM, «Olimpus BX 43» з цифровою камерою «Olimpus SC100» та програмним забезпеченням «Olimpus DP-Soft» і світлооптичний мікроскоп Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (ФРН) із системою опрацювання даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива x5, x10, x20, x40, бінокулярної насадки x1,5 та окуляра x10. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином за методом Ніссля. Для імуногістохімічного дослідження (ІГХД) зрізи розміщували на покриті адгезивом скельця Super Frost Plus (Menzel, ФРН). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи термічно обробляли в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) із використанням мікрохвильової печі. Потім зрізи обробляли ферментативно протеїназою К (DAKO) протягом 5 хвилин. Надалі здійснювали блокування ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком і неспецифічного зв'язування – протеїновим блоком (DAKO). Після чого наносили первинні антитіла – білок S-100 (багатофункціональний, code z0311), нейроспецифічну енолазу (NSE; code N1557), гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP; code IS 524). Візуалізацію первинних антитіл

виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO PolyVue HRP/DAB. Статистичні розрахунки здійснили в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

### Результати та їх обговорення

S100 є специфічними для нервової тканини кислими кальцій-зв'язувальними внутріклітинними білками, котрі становлять до 90% розчинної фракції білків нервових клітин і зосереджені переважно в астроглії [5]. Основними їхніми функціями є медіаторна й модуляторна в глія-нейрональних і глія-гліальних відносинах, а основним медіатором є білок S100B, який секретується гліальними клітинами [6]. NSE становить  $\gamma\gamma$ -субодиницю ферменту ендолази з циклу гліколізу, що локалізується в цитоплазмі клітин нейроектодермального походження (нейрони головного мозку й периферичної нервової системи) [7]. Відповідно, появу у крові, слині або спинномозковій рідині підвищеного вмісту S100B та NSE за умов ЧМТ розцінюють як маркер ушкодження нервової тканини, котрий відбиває активність нейродеструктивного процесу, а крім того, – ступінь порушення гемато-енцефалічного бар'єра [5,8]. Більш специфічним і чутливим маркером деструкції нервової тканини вважають GFAP, який є основним білком цитоскелета астроцитів, його рівень доволі специфічно підвищується в гостру фазу посттравматичної реакції та прямо відбиває важкість травматичного пошкодження [9].

Динаміка рівня у крові нейрональних білків, котрі з'являються у крові при ЧМТ, наведена на *рисунку 1*. У контрольній групі вміст білка S100B становив  $20,3 \pm 1,8$  пкг/мл, NSE –  $2,06 \pm 0,14$  нг/мл та GFAP –  $25,4 \pm 1,6$  пкг/мл.



*Рис. 1.* Динаміка вмісту білка S100B і GFAP (по правій осі; пкг/мл) і NSE (по лівій осі; нг/мл) у посттравматичному періоді;

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$  при порівнянні середніх величин із контрольною групою.

Через 1 та 3 доби після травми рівень білка S100B перевищував контрольні значення в 7,2 й 7,7 рази відповідно ( $p < 0,05$  в обох випадках). Вторинний приріст рівня у крові білка S100B відбувся через 7 днів після

травми – в 9,9 рази; надалі його рівень стабілізувався на цих значеннях, перевищуючи контрольний через 14 і 21 добу після травми в 11 і 10 разів відповідно ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Необхідно відзначити, що рівень у крові білка S100B через 7 годин був статистично вірогідно вищим, ніж через 3 доби (в 1,3 рази;  $p < 0,05$ ), тоді як між значеннями 7, 14 і 21 доби статистично значущої різниці не зафіксували. Це вказувало на те, що зростання рівня у крові білка S100B відбувалося не поступально, а стрибкоподібно із двома піками: перший – через 1 добу, а другий – через 7 днів після травми. Вочевидь у пізньому періоді відбувалося посилення деструкції нервової тканини внаслідок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту та нейродегенерації.

У посттравматичному періоді рівень NSE істотно підвищувався й в усі терміни спостереження був статистично значуще вищим за контрольні величини. При цьому характер зростання рівня NSE (на відміну від білка S100B) був не стрибкоподібним, а поступальним, однак відрізнявся значно більшою вираженістю. Так, рівень NSE через 1 добу після травми перевищував контрольний в 4,6 рази, через 3 доби – в 11,5 рази. Через 7 днів після травми рівень NSE продовжував збільшуватись і перевищив контрольний у 13,9 рази. Через 14 і 21 добу після травми рівень NSE перевищував контрольний у 16,1 й 11,7 рази відповідно. Це вказувало на прогресування деструкції нервової тканини й порушення функції гемато-енцефалічного бар'єра й у пізній термін після травми.

Як і для інших нейроспецифічних білків, було відзначено різке зростання вмісту GFAP у крові вже на 1 добу – у 3,3 рази. Надалі рівень білка знижувався до рівня, який статистично не відрізнявся від контролю. На 7 добу був відзначений повторний приріст рівня GFAP, який зберігався до 14 доби. На 21 добу рівень білка повторно повертався майже до норми. Тобто динаміка рівня у крові GFAP у посттравматичному періоді була двофазною та відрізнялася двома максимумами – через 1 добу і повторно – на 7–14 добу. Це узгоджувалося із даними про те, що GFAP є маркером гострого пошкодження нервової тканини [9], та засвідчило про розвиток повторного її ураження на 7 добу.

На другому етапі здійснили морфологічне дослідження. Оскільки після аналізу динаміки рівня у крові нейроспецифічних білків встановили, що вторинне пошкодження відбувалося на 7 добу, морфологічне дослідження виконали саме в цей термін.

У великій корі були знайдені певні морфологічні зміни: набряк, «розрідження» гліальної тканини, дегенеративні зміни у нейронах і судинах мікроциркуляторного русла. Морфологічно у більшості великих і середніх пірамідних клітин знайдені дистрофічні зміни у вигляді гідропічної дистрофії та «гідропізації» ядер, що призводило до збільшення їх у розмірі, збільшення розміру перикаріону нейронів, втрати відростків, зміни нейрон-гліальних відносин, у тому числі шляхом некрозу та перичелюлярного набряку.

В ушкоджених нейронах ядра виглядають світлими із темними нитками хроматину, що зосереджується частіше на периферії, нейроплазма перикаріону тонкою смужкою оточує набряклі ядра. У більшості нейронів спостерігалась втрата відростків, у гліоцитах переважали гідропічні зміни, які проявлялися набряканням цитоплазми, різкою вакуолізацією ядер, нерівномірною проліферацією частини гліоцитів.

У корі великого мозку, окрім відзначених вище змін у нейронах, спостерігали порушення у кровоносних судинах мікроциркуляторного русла. В одних судинах були морфологічні прояви стазу – розширення просвіту, заповнені форменими елементами, в інших – прояви спазму з різким звуженням просвіту. В усіх судинах спостерігали набряк ендотеліоцитів, виражений периваскулярний набряк.

Під час проведення ІГХД знайдено, що в ушкоджених клітинах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування GFAP та NSE, що показувало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження. В оточуючих ділянках мозку нами знайдені компенсаторні зміни – збереження морфо-функціонального стану та в окремих клітинах – збільшення фарбування GFAP та NSE.

Під час ІГХД знайдено, що в загиблих або ушкоджених нейронах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування білка S100, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження.

Поряд з цим навколо таких нейронів знайдено високого ступеня виразності забарвлення S100, яке притаманне гліоцитам та, меншою мірою, ендотеліоцитам. Отже, у тканині головного мозку при ЧМТ виявлена мозаїчність забарвлення нейроспецифічного білка S100 в ділянках ураження та по їхній периферії.

Можливо, що причиною різкого збільшення рівня у крові білка S100B була саме активація його синтезу в активованих гліоцитах перифокальних зон та активний транспорт через ендотеліоцити мікроциркуляторного русла. Те саме могло пояснювати підвищення рівня у крові GFAP на 7 добу після травми.

Оцінюючи порівняльну динаміку рівнів у крові нейрональних білків із результатами ІГХД, варто відзначити: гліальні клітини не тільки формують структурний тривимірний каркас для нейронів, але й інтенсивно взаємодіють із ними [7]. Завдяки наявності іонних каналів, а також рецепторів до нейротрансмітерів та інших сигнальних молекул в їхніх дистальних відростках астроцити здатні реєструвати зміну активності нейронів

і відповідати на це підвищенням концентрації кальцію в цитозолі з генерацією кальцієвих хвиль [7,10].

Далі за безпосередньою участю білків S100 кальцієвий сигнал перетворюється в модуляцію експресії відповідних генів, зміну морфології астроглії та секрецію ними низки нейроактивних молекул, таких як глутамат, D-серин, АТФ, таурин, нейротрофіни й цитокіни [6]. Однак білок S100B проявляє нейротрофічну активність при фізіологічній концентрації, а при високій концентрації – нейротоксичну. Так, білок S100B, що вивільняється з нейронів при їхньому некрозі, підсилює нейродегенерацію шляхом запуску S100B-індукованого апоптозу [10]. Це зумовлено здатністю S100B активувати прозапальні цитокіни, оксидативний стрес, індукбельну NO-синтазу [6]. Своєю чергою, ці фактори індукують експресію S100B, утворюючи замкнене коло нейротоксичних ефектів білка S100B. Причиною повторного збільшення рівня у крові білка S100B, на наш погляд, могла бути повторна активація його синтезу в активованих гліоцитах перифокальних зон та активний транспорт через гемато-енцефалічний бар'єр, що активувало запальні реакції пошкодження та сприяло прогресуванню процесів нейродеструкції на 7 добу після травми й відбивалося у прирості рівня у крові GFAP і надалі в накопиченні NSE. Ці події могли означати початок нової ланки патогенезу травматичної хвороби головного мозку – аутоімунного запалення, що сприяло прогресуванню посттравматичного пошкодження мозку в пізньому періоді.

#### Висновки

1. При експериментальній ЧМТ середньоважкого ступеня відбувалося зростання рівня у крові нейроспецифічних білків. Рівень білка S100B підвищувався стрибкоподібно із двома піками – через 1 і 7 діб після травми, рівень NSE наростав поступово, рівень GFAP – двофазно з максимумами на 1 та 7 добу. Вочевидь саме на 7 добу відбувалося вторинне посилення деструкції нервової тканини та проникності гемато-енцефалічного бар'єра.

2. ІГДХ, що здійснене на 7 добу після травми, показало: в ушкоджених нейронах зникала та/або значно зменшувалась інтенсивність фарбування S100, GFAP та NSE, що віддзеркалювало різкі дегенеративні зміни в ділянках ураження. Поряд з цим навколо таких нейронів знайдено високого ступеня виразності забарвлення S100, яке притаманне гліоцитам та значно менше ендотеліоцитам, що можна розглядати як причину різкого збільшення рівня у крові нейроспецифічних білків.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Список літератури

1. Иммуный статус в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы при развитии гнойно-септических осложнений / Т.И. Борщикова, Н.Н. Епифанцева, Г.С. Суржикова и др. // *Общая реаниматология*. – 2010. – Т. 6. – №3. – С. 35–42.
2. Иммунологические изменения при черепно-мозговой травме / Р.Х. Исаева, И.А. Антонюк, А.В. Гридякина, А.Е. Евстафьева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – №8-2. – С. 41–47.
3. Мамытова Э.М. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы / Э.М. Мамытова, Э.С. Майназарова, А.Т. Жусупова // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. – 2014. – Т. 14. – №4. – С. 120–123.
4. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
5. Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин, Т.Г. Гришанова и др. // *Медицина неотложных состояний*. – 2010. – №2(27). – С. 87–92.

6. S100B expression in and effects on microglia / C. Adami, G. Sorci, E. Blasi et al. // *Glia*. – 2001. – Vol. 33. – P. 131–142.
  7. Žurec J. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive of outcome in children with traumatic brain injury / J. Žurec, M. Fedora // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2012. – Vol. 154(1). – P. 93–103.
  8. Білошицький В.В. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми / В.В. Білошицький, О.Я. Кобилецький // *Український нейрохірургічний журнал*. – 2015. – №1. – С. 4–14.
  9. Acute Temporal Profiles of Serum Levels of UCH-L1 and GFAP and Relationships to Neuronal and Astroglial Pathology following Traumatic Brain Injury in Rats / X.J. Huang, O. Glushakova, S. Mondello et al. // *J. Neurotrauma*. – 2015. – Vol. 32(16). – P. 1179–1189.
  10. Роль апоптозу в системних проявах тяжкої травми / А.А. Гудима, М.Р. Хара, Л.С. Фіра та ін. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – 241 с.
- References**
1. Borshchikova, T. L., Epifantseva, N. N., Surzhikova, G. S., Churlyayev, Yu. A., Klochkova-Abelyants, S. A., Khering, L. G., & Yekimovskikh, A. V. (2010). Immunity status in acute period of severe brain injury in the development of pyoseptic complications. *Obshchaya reanimatologiya*, 6(3), 35–42. doi: 10.15360/1813-9779-2010-3-35. [in Russian].
  2. Isaeva, R. Ch., Antoniuk, I. A., Gridyakina, A. V., & Evstafieva, A. E. (2014). Immunologicheskie izmeneniya pri cherepno-mozgovej travme [Immunologic changes in traumatic brain injury]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 8-2, 41–47. [in Russian].
  3. Mamytova, E. M., Majnazarova, E. S., & Zhusupova, A. T. (2014). Osobennosti immunnykh narushenij v ostrom periode cherepno-mozgovej travmy [Immunological dysfunction peculiarities in acute period of traumatic brain injury]. *Vestnik Kirgizsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta*, 14(4), 120–123. [In Kirgizstan].
  4. El'skij, V. N., & Zyblicev, S. V. (2008). *Modelirovanie cherepno-mozgovej travmy [Design of brain injury]*. Doneck: Novyj mir. [in Ukrainian].
  5. Grigor'ev, E. V., Vavin, G. V., Grishanova, T. G., Budaev, A. V., & Derbeneva, O. A. (2010). Nejrnspecificheskie belki – markery e'ncefalopatii pri tyazhiolj sochetannoј travme [Neurospecific proteins are markers of encephalopathy at a heavy multiply trauma] *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 2(27), 87–92. [in Ukrainian].
  6. Adami, C, Sorci, G., Blasi, E., Agneetti, A.L., Bistoni, F., & Donato, R. (2001). S100 expression in and effects on microglia. *Glia*, 33(2), 131–142. doi: 10.1002/1098-1136(200102)33:2<131::AID-GLIA1012>3.0.CO;2-D.
  7. Žurec, J., & Fedora, M. (2012). The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)*, 154(1), 93–103. doi: 10.1007/s00701-011-1175-2.
  8. Biloshytskyi, V. V., & Kobyletskyi, O. Ya. (2015). Mozhlyvosti biokhimichnykh biomarkeriv yak zasobiv prohnouzuvannia perebihu cherepno-mozkovoј travmy [Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course]. *Ukrainskyi neurokhirurhichnyi zhurnal*, 1, 4–15. [in Ukrainian].
  9. Huang, X. J., Glushakova, O., Mondello, S., Van, K., Hayes, R. L., & Lyeth, B. G. (2015). Acute temporal profiles of serum levels of UCH-L1 and GFAP and relationships to neuronal and astroglial pathology following traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*, 32(16), 1179–1189. doi: 10.1089/neu.2015.3873.
  10. Hudyma, A. A., Khara, M. R., Fira, L. S., et al. (2010). *Rol apoptozu v systemnykh proiavakh tiazhkoј travmy [A role of apoptosis in the system displays of heavy trauma]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].

**Відомості про авторів:**

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, професор каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, зав. відділу патофізіології, імунології та трансплантології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, E-mail: zsv@endosurg.com.ua.

Юзьків Я. С., асистент каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

Дядик О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної та топографічної анатомії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

**Сведения об авторах:**

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, профессор каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, зав. отделом патофизиологии, иммунологии и трансплантологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, E-mail: zsv@endosurg.com.ua.

Юзьков Я. С., ассистент каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

Дядик Е. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической и топографической анатомии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика.

**Information about authors:**

Ziablitsev S. V., MD, PhD, DSci, Professor of Pathophysiology Department of the O.O. Bogomolets National Medical University, E-mail: zsv@endosurg.com.ua.

Yuzkiv Ya. S., Assistant of Pathophysiology Department of the O.O. Bogomolets National Medical University.

Dyadyk O. O., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Pathological and Topographic Anatomy Department of the P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

Надійшла в редакцію 11.04.2016 р.