

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



На правах рукописи

Ступин Юрий Викторович

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ
СИСТЕМЫ КРОВИ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ В
ПАТОГЕНЕЗЕ УШИБА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
А.М. Мироманов

Чита – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА	
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Роль иммунной системы в течении и исходе черепно-мозговой	
травмы.....	13
1.2. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза черепно-	
мозговой травмы.....	21
1.3. Современные аспекты прогнозирования течения и исхода	
черепно-мозговой травмы.....	25
1.4. Заключение.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	31
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Клинические методы исследования.....	35
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	35
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	37
2.2.4. Методы статистической обработки результатов.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1. Содержание некоторых показателей системы иммунитета,	
гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с	
ушибом головного мозга.....	40
3.2. Исследование полиморфизма генов <i>F2-20210(G>A)</i> ,	
<i>F5-1691(G>A)</i> , <i>F7-10976(G>A)</i> , <i>FGB-455(G>A)</i> ,	
<i>MTHFR-677(C>T)</i> , <i>MTRR-66(A>G)</i> , <i>PAI-1-675(5G>4G)</i> ,	
<i>TLR2-753(Arg>Gln)</i> и <i>TLR4-299(Asp>Gly)</i> у пациентов с ушибом	
головного мозга в Забайкальском крае.....	47

3.3. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов свертывающей системы крови на уровень изучаемых показателей гемостаза.....	75
3.4. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов некоторых иммунорегуляторных молекул на уровень изучаемых параметров иммунной системы.....	81
3.5. Корреляционные взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов свертывающей системы крови, иммунорегуляторных молекул, показателей системы иммунитета, гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с ушибом головного мозга.....	85
3.6. Математическая модель прогноза неблагоприятного течения ушиба головного мозга.....	89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Травматизм занимает 3 место в структуре летальности населения [23, 25, 26]. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространенному виду повреждений и составляет от 36 до 40% от всех видов травм. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота ЧМТ ежегодно увеличивается на 2%, при этом отмечается нарастание частоты более тяжелых видов повреждений, что связано с развитием техники, прежде всего средств передвижения, увеличением количества автомашин, урбанизацией населения. В России частота ЧМТ составляет 4,5 на 1000 населения в год. Стационарное лечение проходят более 80000 пострадавших в течение года. ЧМТ наиболее часто подвержены люди трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет), т.е. наиболее активный контингент населения [9, 25, 26, 53, 143, 189, 213].

Это обосновывает необходимость и важность дальнейших научных исследований, направленных на углубленное изучение патогенетических особенностей ЧМТ с целью совершенствования диагностики, прогнозирования течения и исходов, оптимизации лечебных мероприятий [11, 12, 27, 28, 29, 30].

В настоящее время общепризнана роль тромбофилий в возникновении осложнений и отягощении течения различных заболеваний [8]. Установлено, что большая часть хирургической патологии протекает на фоне нарушений в системах гемостаза и иммунитета [18, 24]. Состояние последних оказывает значительное влияние на течение заболеваний, эффективность лечения и исход [1, 6, 12, 31, 32, 36, 37, 172]. Течение ЧМТ у больных с тромбофилиями зачастую сопровождается возникновением таких осложнений как венозный тромбоз различных локализаций, тромбэмболия легочной артерии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, кровотечений. Тяжёлая ЧМТ является пусковым моментом для возникновения ферментного каскада системы гемостаза, и при этом у пациентов, страдающих тромбофилией,

происходит срыв резервных возможностей организма, что неизбежно приводит к грубым патофизиологическим сдвигам, в частности, к выраженными сдвигам сосудисто-тромбоцитарного звена, свертывания крови и фибринолиза, которые во многих случаях приобретают признаки ДВС-синдрома [81, 82, 146, 172].

Степень разработанности темы. Вопросами патогенеза ушиба головного мозга (УГМ) занимались и продолжают заниматься многие отечественные и зарубежные авторы. В ходе изучения имеющихся исследований, представленные научные труды не раскрывают генетические аспекты иммунитета и гемостаза в патогенезе УГМ. В настоящее время выявлено несколько генетических дефектов, имеющих прямое или опосредованное отношение к нарушениям иммунной системы и гемостаза, утяжеляющих течение основного заболевания. Так, установлено, что около 60-70% всех случаев неблагоприятного течения ЧМТ обусловлено генетическими факторами, на фоне которых приобретенные факторы играют провоцирующую роль [64, 119, 120, 134]. В Забайкальском крае популяция людей в отношении ЧМТ является неизученной.

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [58, 128, 163].

Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% вариабельности исходов ЧМТ [214], тогда как около 65% исходов ЧМТ остается необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость все чаще признается важным фактором непостоянства посттравматического ответа хозяина [64, 119, 120, 134].

Поиск новых генетических и иммунологических механизмов влияющих на течение и исход УГМ позволит стратифицировать группы риска и своевременно проводить персонализированные профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развитие грозных осложнений и/или способствующие благоприятному течению травматической болезни головного мозга, что полностью соответствует приоритетному направлению стратегии развития науки и здравоохранения России до 2025 года, в частности – «развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях», а также «разработка и внедрение современных молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга течения заболеваний» [49].

Цель исследования

Выявить патогенетическую и прогностическую роль полиморфизма некоторых генов свертывающей системы крови (*F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) и иммунорегуляторных молекул (*TLR2-753(Arg>Gln)*, *TLR4-299(Asp>Gly)*) в неблагоприятном течении ушиба головного мозга.

Задачи исследования

1. Определить содержание цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10), показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), уровни тканевого фактора (TF), D-димера, параметры коагулограммы (фибриноген, МНО, АЧТВ) в сыворотке крови, а также общий объем очага ушиба, объем его жидкой части и оценить их вклад в развитие неблагоприятного течения ушиба головного мозга.
2. Установить значение носительства полиморфизма генов *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*, *TLR2-753(Arg>Gln)*, *TLR4-299(Asp>Gly)* и их комбинаций при неблагоприятном течении ушиба головного мозга.
3. Выявить влияние носительства полиморфизма генов (*F2-20210(G>A)*, *F5-*

1691(G>A), F7-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G)) на показатели фибриногена, МНО, АЧТВ, TF, D-димера и полиморфизма генов *TLR2-753(Arg>Gln)*, *TLR4-299(Asp>Gly)* на содержание цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10), показатель ЛТА в сыворотке крови при ушибе головного мозга.

4. Установить взаимосвязи между изучаемыми параметрами и выявить их прогностическую роль в неблагоприятном течении ушиба головного мозга.

Научная новизна исследования

Показано, что неблагоприятное течение ушиба головного мозга сопровождается значительным повышением в сыворотке крови на третьи сутки после травмы уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10), фибриногена, тканевого фактора, D-димера и снижением показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, МНО, АЧТВ по сравнению с пациентами при благоприятном исходе ЧМТ.

Впервые установлено, что при неблагоприятном течении травматической болезни головного мозга выявлена более высокая частота носительства генотипа -20210A/A гена *F2-20210(G>A)*, генотипа -10976A/A гена *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A гена *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G гена *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, и генотипа -299AspAsp гена *TLR4-299(Asp>Gly)*. Показано, что распределение частот аллелей и генотипов гена *F5-1691(G>A)* и гена *MTHFR-677(C>T)* у пациентов при ушибе головного мозга не отличается от практически здоровых резидентов.

Доказано, что увеличение содержания фибриногена, тканевого фактора и D-димера в сыворотке крови зависит от генотипа *MTRR66G/G* и *PAI-1675-4G/4G*; увеличение уровня тканевого фактора – от генотипа *FGB455A/A*, а повышение концентрации цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и снижение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии – от носительства генотипа *TLR2753Gln/Gln* и *TLR4299Asp/Asp*.

Впервые выявлена высокая сила взаимосвязей между полиморфизмами генов (*F7(G10976A)*, *FGB(G455A)*, *MTRR(A66G)*, *PAI-1(5G6754G)*, *TLR2(Arg753Gln)*, *TLR4(Asp299Gly)*), прогрессированием общего объема очага ушиба, объема его жидкой части и неблагоприятным течением ушиба головного мозга.

Впервые отмечено, что комбинация полиморфизма генов - *F7-10976(G>A)* x *FGB-455(G>A)* x *TLR2-753(Arg>Gln)*, *PAI-1-675(5G>4G)* x *MTRR-66(A>G)* x *FGB-455G>A* и *FII-20210(G>A)* x *MTRR-66(A>G)* x *PAI-1(5G>4G)* x *TLR4-299(Asp>Gly)* позволяет предвидеть неблагоприятное течение ушиба головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ценность работы заключается в расширении знаний о генетических факторах патогенеза ушиба головного мозга. Носительство генотипа -10976A/A гена *F7-10976(G>A)*, генотипа -455A/A гена *FGB-455(G>A)*, генотипа -66G/G гена *MTRR-66(A/G)*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1-675(5G>4G)*, генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, генотипа -299AspAsp гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и генотипа -20210A/A гена *F2-20210(G>A)* у резидентов является фактором риска неблагоприятного течения ушиба головного мозга.

Выявление генетических маркеров ушиба головного мозга позволит проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение развития осложнений, и будет способствовать благоприятному течению травматической болезни головного мозга.

Методология и методы исследования

При использовании различных методов исследований соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. № 266. Данное

диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы РК 025(11) № 01201251787.

В исследование включено 96 неродственных пациентов с УГМ II-III стадии от 18 до 44 лет (молодой возраст по ВОЗ), русской национальности, проживающие на территории Забайкальского края: 1 группа представлена 50 больными с УГМ средней степени в возрасте 29,5 [24; 33] лет; 2 группа (n=46) – пациенты с УГМ тяжелой степени (средний возраст 32,5 [28,5; 35] лет). Во 2 группе у 10 пациентов зафиксировано неблагоприятное течение травматической болезни головного мозга (st. letalis), у 86 больных 1 и 2 групп отмечено выздоровление.

Контрольную группу составили 100 резидентов аналогичного возраста, национальности и ареала проживания.

Критерии исключения: пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами, хроническим алкоголизмом, а также лица женского пола. Пациенты с другими клиническими формами, тяжестью ЧМТ и данными КТ головы, не соответствующие 2 и 3 степени УГМ. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие дезагрегационную и антикоагуляционную терапию на амбулаторном этапе.

В работе с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз УГМ выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и неврологического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (компьютерная томография (КТ) головного мозга)). Лечение проводили согласно современным клиническим рекомендациям.

В работе применялись следующие методы исследования: клинический; лабораторный – показатели ЛТА, FGB, МНО, АЧТВ, D-димер; ИФА для определения цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и TF, метод ПЦР для выявления полиморфизма генов: - *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*, *TLR2-*

753(Arg>Gln) и *TLR4-299(Asp>Gly)*; инструментальный – КТ головы; статистический (см. глава 2).

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие генотипа -20210A/A гена *F2*, генотипа -10976A/A гена *F7*, генотипа -455A/A гена *FGB*, генотипа -66G/G гена *MTRR*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1*, генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2* и генотипа -299AspAsp гена *TLR4* ассоциировано с прогрессированием объема очага ушиба головного мозга (УГМ), объема его жидкой части и неблагоприятным течением патологического процесса.
2. У пациентов при УГМ носительство генотипа *MTRR66G/G*, *PAI-1675-4G/4G* сопровождается высоким содержанием фибриногена (FGB), тканевого фактора (TF) и D-димера, генотип *FGB455A/A* – высокой концентрацией тканевого фактора, а генотип *TLR2753Gln/Gln*, *TLR4299Asp/Asp* – высоким содержанием цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и низким показателем лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.
3. Прогностическими факторами неблагоприятного течения УГМ является носительство комбинации генотипа -10976A/A гена *F7*, генотипа -455A/A гена *FGB*, генотипа -753 Gln/Gln гена *TLR2*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1* и генотипа -66G/G гена *MTRR*, а также носительство комбинации генотипа -20210A/A гена *F2*, генотипа -66G/G гена *MTRR*, генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1* и генотипа -299Asp/Asp гена *TLR4*.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследований доложены на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» (Чита, 2022); XII Всероссийском съезде травматологов-ортопедов «Достижения Российской травматологии и ортопедии» (Москва, 2022); VII Пироговском форуме травматологов-ортопедов (Салта – Махачкала, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Политравма.

Острые вопросы лечения повреждений опорно-двигательного аппарата: вчера, сегодня и завтра» (Благовещенск, 2022).

Полученные результаты в ходе диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии, травматологии и ортопедии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: из них 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ и 2 программы ЭВМ РФ.

Объем и структура работы

Диссертация содержит 147 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка использованной литературы (51 отечественных и 173 зарубежных источников). Работа иллюстрирована 44 таблицами и 6 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ЧМТ — это серьезная проблема, которая ложится тяжелым социальным и экономическим бременем во всем мире и ежегодно затрагивает более 50 миллионов человек [25, 26, 53, 213]. ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [112, 189], в том числе у молодых людей и детей [65, 106, 107, 131, 139, 143, 199, 215], причем у большей части данных пациентов регистрируется неблагоприятный исход (смерть) в течение 1–2 недель после травмы [96, 98, 112, 153, 158, 169]. В дальнейшем, ЧМТ способствует развитию различных хронических дегенеративных процессов, включая хроническую травматическую энцефалопатию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие патологические состояния ЦНС [56, 79, 87, 124, 198, 202, 203].

В патогенезе ЧМТ выделяют два периода: 1) **первичное повреждение** путем прямого воздействия или противоудара, которое приводит к сдвигу или растяжению ткани головного мозга и немедленной (некротической) гибели клеток, субдуральной гематомой и церебральной ишемией [150, 188]; 2) первичный ушиб инициирует каскад вторичных процессов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне, которые вызывают дополнительные — **вторичные повреждения** головного мозга с диффузным повреждением аксонов, местными и системными воспалительными реакциями. Некоторые авторы также выделяют **третий период** - восстановительный, характеризующийся регенерацией функции мозга или медленно прогрессирующими дегенеративными изменениями ЦНС [71, 139, 150, 160, 167, 207, 222].

1.1. Роль иммунной системы в течении и исходе черепно-мозговой травмы

Вторичная фаза, то есть фаза немеханического повреждения, является прогрессирующей и длится от нескольких часов до многих дней или месяцев, в значительной мере способствует развитию неврологических нарушений. Повреждение сосудистой сети головного мозга в момент ЧМТ нарушает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), приводит к быстрому проникновению иммунных клеток в паренхиму мозга и очаг повреждения и развитию местных и системных воспалительных реакций. Острые и хронические воспалительные реакции, вызванные активацией местных и системных иммунных реакций, имеют двойственный характер и могут или усугубить патологические нарушения после травмы, или способствовать процессу восстановления и регенерации [53, 150].

Отличительными признаками вторичных реакций повреждения головного мозга после ЧМТ могут быть разрушение ГЭБ, инфильтрация очага ушиба иммунными клетками, окислительный стресс, эксайтотоксичность глутамата и развитие нейровоспаления, которые могут развиваться сразу после первичного механического повреждения [87, 98, 150, 201].

Окислительный стресс, воспаление, возбуждающая токсичность аминокислот и нейрональная апоптоз играет важную роль в этом сложном каскаде механизмов вторичного повреждения и вносит заметный вклад в нейроваскулярную дисфункцию [150, 153, 169].

Стерильная иммунная реакция ЦНС на ЧМТ, резидентная и периферически происходящая из воспалительных клеток, быстро реагирует на повреждения головного мозга и даже может участвовать в процессе репарации [87, 92, 113].

Острая клеточная реакция на ЧМТ включает астроциты, микроглию, моноциты или макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, которые первоначально частично активируются передачей сигналов пуринергических рецепторов. Патогены могут запускать активацию врожденного иммунитета через

ассоциированные молекулы молекулярного паттерна, которые представляют собой консервативные структуры в классе микробов, распознаваемых Toll-подобными рецепторами или рецепторы распознавания патогенов. Однако в настоящее время признано, что повреждение тканей в отсутствие микробной инфекции могут спровоцировать инфламмосомы за счет активации врожденного иммунитета посредством высвобождения молекул, связанных с повреждением (DAMP), которые иногда называют сигналами опасности [87].

Эндогенные DAMP (алармины) высвобождаются клетками не подвергшимися апоптозной гибели или клетками иммунной системы. Некоторые примеры аларминов включают белки HMGB1, S-100, аденозинтрифосфат (АТФ), мочевую кислоту, ДНК или РНК, IL-1 и др. [87, 152], что запускает иммунную реакцию, направленную на восстановление тканевого гомеостаза. Тем не менее, тяжесть и продолжительность травмы могут способствовать нарушению адаптивных иммунных реакций, которые становятся опасными [212].

Развитие нейровоспаления связано с многочисленными процессами, включая инфильтрацию воспалительных клеток, высвобождение воспалительных цитокинов и пироптоз. Гиперактивация нейровоспаления считается основной причиной многих осложнений, возникающих после ЧМТ [87, 95, 200].

Доказано, что инфламмосомные сигналы участвуют в модуляции нейровоспаления не только при ЧМТ, но и при многих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [53, 132, 206]. Однако большинство этих исследований были сосредоточены на наиболее известной инфламмосоме NLRP3 или инфламмосомной сигнальной эффекторной каспазе-1 [52, 148], тогда как практически не исследовали одного из важных исполнителей пироптоза – газдермин D (GSDMD), который является членом семейства гасдерминов и обладает порообразующей активностью в мембранах [192]. В эксперименте показано, что активация воспалительных каспаз (каспаза 1/11 у мышей или каспаза 4/5 у человека) приводит к расщеплению полноразмерного GSDMD в сайте Asp276 или Asp275 у мышей и людей соответственно, что затем разрывает связь между двумя доменами и

высвобождает N-концевой домен (N-GSDMD) и C-концевой домен (C-GSDMD). Расщепление этой связи отменяет аутоингибирование домена C-GSDMD на домене N-GSDMD, а последний затем олигомеризуется и связывается с клеточной мембраной с образованием пор [115], что является необходимым для пироптоза и секреции IL-1 β в макрофагах [80, 118].

Аналогичный механизм установлен в экспериментальных моделях ишемического инсульта и аутоиммунного энцефаломиелита [54, 116]. Расщепление GSDMD управляется различными воспалительными сигналами, которые имеют одну и ту же эффекторную каспазу-1 в каноническом пути [117, 192]. Более того, установлено, что множественные инфламмосомы, включая NLRP1, AIM2, NLRP3 и NLRC4, участвуют в прогрессировании нейровоспаления после ЧМТ и что прямое или косвенное воздействие на сигнальные пути инфламмосомы может смягчить нейровоспаление и способствовать улучшению результатов лечения [59, 70, 135, 148, 164, 208, 221]. Тем не менее, учитывая активацию GSDMD многими сигналами воспаления, ингибирование одного пути воспаления может быть недостаточно эффективным. Также показано, что нокаут GSDMD (GSDMD-KO) ослаблял неврологический дефицит и нейропатологические изменения, главным образом, путем регуляции высвобождения воспалительных цитокинов через 3 дня после ЧМТ. Дальнейшие исследования подтвердили, что инфламмосома NLRP3 вносит основной вклад в расщепление GSDMD, а не другие инфламмосомы; и нокаут NLRP3 (NLRP3-KO) также оказывал нейропротекторное действие, подобное действию GSDMD-KO. Более того, секвенирование транскриптомной РНК (RNA-seq) показало, что как GSDMD-KO, так и NLRP3-KO обращают глобальную экспрессию генов, связанных с нейровоспалением и невропатологией. Эти результаты показали, что GSDMD является мощной терапевтической мишенью при УГМ, которая в основном управляется инфламмосомой NLRP3 [53, 123].

На продукцию медиаторов воспаления в норме оказывают влияние механизмы нейроэндокринной и иммунной регуляции по принципу обратной связи с гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системой и эфферентными

клетками симпатической нервной системы. При ЧМТ дисбаланс между этими регуляторными факторами может усиливать подавление иммунитета и приводить к иммунологической дисфункции, иммунной недостаточности или повышению восприимчивости к инфекции, с одной стороны, и к развитию нейроаутоиммунных реакций клеточного и гуморального типа – с другой [55, 73, 77, 90, 95, 150, 201, 210, 218].

Стресс играет не менее важную роль в механизмах нейровоспаления и приводит к активации микроглии в головном мозге, а стресс, перенесенный в раннем возрасте, вызывает гиперэкспрессию микроглии в более позднем возрасте из-за ее сенсibilизации [55, 73, 77, 90, 97, 100, 130, 191, 201, 210, 218].

Дополнительным общим патофизиологическим маркером ЧМТ и посттравматического стрессового расстройства является окислительный стресс. Окислительный стресс возникает в результате избыточной продукции реактивных окислительных формы (РОФ), что приводит к прямому повреждению клеток и может привести к их гибели. В нормальных условиях, гомеостаз достигается, когда РОФ удаляются антиоксидантами, однако, когда производство антиоксидантов не соответствует необходимой способности обратить вспять действие РОФ и токсичных свободных радикалов, происходит окислительное повреждение [83]. Эффекты окислительного повреждения нейронной функции после ЧМТ хорошо задокументированы [56, 203, 211]. Продукция РОФ и токсичных свободных радикалов при ЧМТ нарушает функцию сосудов головного мозга, снижает митохондриальное дыхание и вызывает дисфункцию ДНК, что вносит большой вклад в патофизиологию ЧМТ [101, 102, 166, 169].

Активированная микроглия реагирует на повреждение ЦНС за счет продукции про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, производство активных форм кислорода и фагоцитоза, что способствует отеку мозга, нарушению ГЭБ, гибели клеток и последующим функциональным и когнитивным нарушениям. Однако, микроглия также удаляет нежизнеспособный биологический материал («мусор»), способствует выработке фактора роста нервов и ангиогенез, и может способствовать выживанию клеток [78, 160]. Эта

кажущаяся дихотомия обусловлена множеством факторов, в том числе тяжестью травмы, острой и хронической активацией микроглии и дозо-реакцией продукции цитокинов. Гиперреакция микроглии на повреждение приводит к непропорциональной реакции и способствует дальнейшему повреждению тканей и ухудшению функционального и когнитивного восстановления [60, 165].

Инфламмосомные сигналы участвуют в модуляции нейровоспаления при многих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), депрессию и ЧМТ [53, 132, 206]. Однако большинство этих исследований были сосредоточены на наиболее известной инфламмосоме NLRP3 или инфламмосомной сигнальной эффекторной каспазе 1 [52, 148], в то время как они редко обращали внимание на исполнителя пироптоза – газдермин-D. GSDMD является членом семейства гасдерминов и обладает мембранообразующей порообразующей активностью [192]. Активация воспалительных каспаз (каспаза 1/11 у мышей или каспаза 4/5 у человека) приводит к расщеплению полноразмерного GSDMD в сайте Asp276 или Asp275 у мышей и людей соответственно, что затем разрывает связь между двумя доменами и высвобождает N-концевой домен (N-GSDMD) и C-концевой домен (C-GSDMD). Расщепление этой связи отменяет аутоингибирование домена C-GSDMD на домене N-GSDMD, а последний затем олигомеризуется и связывается с клеточной мембраной с образованием пор [115]. Недавно было обнаружено, что расщепление GSDMD воспалительными каспазами (в основном каспазой 1) необходимо для пироптоза и секреции IL-1 β в макрофагах мыши [78, 116]. Хотя было доказано, что GSDMD играет решающую роль в мышечных моделях ишемического инсульта и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [54, 116], роль GSDMD в прогрессировании нейровоспаления после ЧМТ не исследовалась.

Кроме того, ЧМТ вызывает системную воспалительную реакцию в организме на фоне поврежденного ГЭБ и это может привести к увеличению количества инфильтрирующих иммунных клеток в мозге и цитокинов в организме. Эти клетки и молекулы получают доступ к паренхиме мозга, в первую

очередь, в зоне повреждения и ухудшают патогенез ЧМТ [150]. Нарушение функции ГЭБ после ЧМТ может вызывать не только поступление в головной мозг воспалительных клеток и цитокинов, но и выход провоспалительных молекул, таких как цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, факторы комплемента, белки острой фазы и особенно аутоантигенов и белков поврежденных нервных клеток через поврежденный ГЭБ из мозга в циркуляцию. Это может привести к развитию синдрома системного аутоиммунного и воспалительного ответа, для которого характерно возникновение гипервоспалительной реакции в организме и выработка длительно существующих аутоантител к антигенам мозга, способных проникать в мозг и повреждать нервные клетки [150]. При ЧМТ возможно выделение лимфоцитами и макрофагами периферической крови и головного мозга противовоспалительных молекул, способных блокировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), что может блокировать развитие воспалительной реакции и тормозить регенерацию нервных клеток в зоне повреждения мозга. Неконтролируемое повышение содержания воспалительных цитокинов в крови и паренхиме мозга после ЧМТ может привести к синдрому полиорганной дисфункции и недостаточности вплоть до смерти [150]. Механизмы развития тех или иных иммунных реакций про- и противовоспалительной направленности при ЧМТ, несмотря на почти вековую историю изучения иммунологии нейротравмы, исследованы недостаточно. Вероятно, это обусловлено как характером и патогенезом самой ЧМТ, особенностями нарушения ГЭБ, так и постоянно меняющимися представлениями об иммунных реакциях, их роли в нейродегенеративных и регенеративных процессах в организме. После первичного повреждения в мозге запускаются клеточные эндогенные воспалительные реакции для восстановления поврежденной ткани, однако часто чрезмерное производство провоспалительных цитокинов, вероятно, становится важной движущей силой патологического прогрессирования при ЧМТ [150].

Нейтрофилы – это первые иммунные клетки из периферической крови, которые привлекаются в мозг в ответ на травму [121, 150]. Они появляются в

субарахноидальном и сосудистом пространстве вокруг места повреждения ткани в течение нескольких часов после травмы. Через 24 ч их выявляют в поврежденной паренхиме головного мозга. Считается, что они играют критическую роль в сдерживании и ограничении повреждения ткани мозга после травмы и удалении клеточного детрита и поврежденных клеток. Количество нейтрофилов в мозге преобладает в первые дни после травмы, однако в период с 3-х по 5-е сутки после травмы их число значительно уменьшается. В это время происходит проникновение других периферических иммунных клеток, в первую очередь, моноцитов в мозг [150].

Моноциты, экспрессирующие CCR2, представляют собой основную популяцию иммунных клеток, которая проникает в поврежденную ткань через 3–5 дней после травмы, хотя Т-клетки, естественные киллеры (NK) и дендритные клетки (DC) также могут быть обнаружены вокруг места повреждения. Через 2 недели после травмы в мозге практически не определяются инфильтрирующие иммунные клетки периферической крови. Тем не менее, активированные микроглия и астроциты и повышенный уровень воспалительных цитокинов могут быть обнаружены в течение нескольких месяцев или лет после повреждения головного мозга [137, 150, 212, 220]. Длительное существование активированных глиальных клеток и неуправляемая экспрессия цитокинов в течение нескольких месяцев или лет после ЧМТ позволяют предположить, что иммунный ответ на ЧМТ может сохраняться в течение длительного периода после первоначальной травмы, что подтверждается существованием в течение продолжительного время высокого уровня аутоантител к нейробелкам в крови после ЧМТ [150].

Известно о существовании большого количества субпопуляций Т- и В лимфоцитов, которые играют разную роль в иммунном ответе и секретируют цитокины, обладающие как цитотоксическими, так и стимулирующими регенерацию свойствами. Недостаточно данных о роли этих субпопуляций лимфоцитов в патогенезе ЧМТ, индукции воспаления и нейродегенерации, восстановлении и регенерации клеток мозга после травмы. У пациентов с ЧМТ отмечено развитие посттравматической иммуносупрессии, нарушение функции

иммунных органов, особенно тимуса, и развитие аутоиммунных реакций к антигенам поврежденных клеток головного мозга. Установлено, что подавление иммунитета после ЧМТ приводит к замедлению процессов заживления в инфраструктуре мозга. После тяжелой ЧМТ, через 18–72 ч после травмы головы количество циркулирующих Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров и NK-клеток снижалось, а количество В-лимфоцитов оставалось нормальным. Также наблюдали увеличение CD4+/CD45+-клеток [150]. Дисбаланс в составе лимфоцитов и иммуноглобулинов в крови сохранялся у больных длительное время, что указывает на формирование посттравматического вторичного иммунодефицита, требующего иммунокорригирующей терапии, в частности стимуляторами Т-клеточного звена иммунитета [150]. После ЧМТ в организме происходят разнонаправленные нарушения в определенных звеньях иммунной системы. Наблюдается достаточно длительное и глубокое угнетение Т-клеточного звена иммунитета, уменьшение концентрации отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов при незначительных изменениях содержания В-клеточного звена иммунитета. Выявленные отклонения в системном иммунитете свидетельствуют о формировании у пациентов после ЧМТ вторичного посттравматического иммунодефицита, тяжесть которого зависит как от степени повреждения при травме, так и от повторности травмы, что, с одной стороны, ограничивает интенсивность иммунопатологических реакций, а с другой – является неблагоприятным прогностическим фактором и может осложнять течение посттравматического периода [150].

Таким образом, условно можно выделить несколько этапов формирования иммунного ответа при ЧМТ: - первоначальная активация клеток врожденного иммунитета, а именно микроглии в головном мозге и удаление (фагоцитоз) поврежденной ткани; - синтез микроглией цитокинов и привлечение периферических иммунных клеток в паренхиму мозга; - развитие системных, специфических иммунных и воспалительных реакции в организме. На каждом из этих этапов возможно переключение направленности иммунных реакций с провоспалительных на противовоспалительные, с иммунопатологических на

иммуносупрессивные, с нейродегенеративных на стимулирующие регенерацию поврежденной ткани головного мозга иммунные процессы. Расширение представлений о функциях иммунных клеток и их разном влиянии на головной мозг позволяет шире подходить к оценке значения иммунных реакций в патогенезе ЧМТ. Дальнейшее изучение разнонаправленности иммунных реакций при ЧМТ позволит уточнить их патогенетическое и компенсаторное значение, найти методы их иммуномодуляции, что будет способствовать уменьшению нейродегенерации, инвалидизации пациентов и улучшению результатов лечения нейротравмы [150].

1.2. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза черепно-мозговой травмы

Одним из современных направлений медицины является выявление ассоциации носительства полиморфных маркеров генов с развитием и/или неблагоприятным течением различных осложнений (заболеваний) в том числе и при черепно-мозговой травме [11, 12].

Доказано, что ангиотензин превращающий фермент-I (АПФ) широко распространен в головном мозге (в стенках сосудов, на поверхности астроцитов). Ген данного фермента расположен на хромосоме 17 (17q23). В ряде исследований отмечено, что носительство D аллеля у пациентов с ЧМТ значительно повышает риск цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений, возможно за счет вазоспазма и ишемии головного мозга [11, 69, 133]. Другие исследования свидетельствуют о возможном воздействии данного полиморфизма на исход ЧМТ путем угнетения агрегации амилоидного белка [63].

В исследовании гена HMOX1 (расположен на хромосоме 22q12), кодирующего гемооксигеназу 1 (НО-1) показано, что его экспрессия в глиальных клетках мозга значительно возрастает в ответ на ишемию и гипотермию, что может иметь важное значение для эффективной нейтрализации воспалительных процессов, сопровождающихся также и окислительным стрессом [11].

В промоторной области гена HMOX1 человека в положении от –196 до –276 от участка инициации транскрипции обнаружен полиморфный микросателлит (GT)_n, число повторяющихся единиц в котором составляет от 12 до 40. Распределение аллелей по частоте является обычно бимодальным, наибольшие частоты обнаружены у аллелей 23 и 30, хотя значения их частот и аллелей значительно различаются в популяциях [11, 209]. Исследуя группу пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоотечением (АСК) и группу контроля установлено, что частота аллелей с длиной равной или более 36 регистрировалась больше у пациентов с АСК [174]. Интересные данные относительно роли гена HMOX1 получены при обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера – при наличии мутаций в гене APP, кодирующем предшественник амилоидного белка (APP), гемооксигеназная активность была на 45—50% ниже, чем у здоровых людей, что может являться следствием высокой окислительной нейротоксичности [11, 62].

Как было показано выше, ЧМТ сопровождается вторичным повреждением структур мозга (повышение ВЧД, снижение перфузии мозга, формирование как очагов ишемии, так и вторичных кровоизлияний, инициация апоптоза). Механизмы, активизирующие апоптоз после ЧМТ, до конца не выяснены [11, 12]. Некоторые авторы утверждают о влиянии на апоптоз белка p53 (участвует в регуляции транскрипции и поддержании геномного гомеостаза). Кодировать белок p53 ген TP53 (расположен на хромосоме 17q13.1). Выявление носительства и риск неблагоприятного исхода при ЧМТ полиморфного маркера гена TP53 (Pro/Arg) отмечено только в единичном исследовании. Показано, что носители генотипа Arg/Arg имели более высокий риск неблагоприятного исхода при тяжелой ЧМТ [185].

Белок нейроглобин (Ngb) играет существенную роль в остром периоде ЧМТ (защита нейронов от гипоксии). При исследовании полиморфизма гена Ngb (rs3783988 - кодирует кислородсвязывающую часть белка) у больных с тяжелой ЧМТ зафиксировано, что носители генотипа TT имели лучший исход по ШКГ и NRS-R (Neurobehavioral Rating Scale-Revised) [76].

При ЧМТ возрастает концентрация свободных радикалов и, как следствие, происходит повреждение ДНК. Для их репарации требуется генерация полимераз PARP (осуществляют синтез поли-АДФ-рибозных цепей). Ген полимеразы-1 (ADPRT1) кодирует PARP-1 (синтезирует до 90% всех цепей поли-АДФ-рибозы в клетке). PARP-1 определяют в нейронах, шванновских и эндотелиальных клетках. Гиперактивация PARP может приводить к истощению АТФ и в последствии - к гибели клетки [11]. В эксперименте показано, что гиперактивация PARP-1 является одним из ведущих звеньев в патогенезе ЧМТ и нейродегенеративных расстройствах [93], тогда как при использовании в эксперименте ингибиторов PARP-1 регистрировался значимый нейропротекторный эффект при ЧМТ [144]. Несмотря на важное влияние PARP-1 в патогенезе ЧМТ, исследований, посвященных выявлению носительства и ассоциаций полиморфных маркеров гена ADPRT1 с ЧМТ не отмечено в отечественной и зарубежной литературе [11].

Белок BDNF (нейротрофический фактор головного мозга) способствует поддержанию жизнедеятельности нейронов. Кодирует данный белок - одноименный ген (BDNF). В некоторых исследованиях установлено, что при ЧМТ определение носительства данного полиморфизма связано с влиянием на когнитивные способности (носители аллелей Val/Val имели более низкие показатели). Напротив, в работе S. Vagnato с соавт. (2012) не обнаружили какой-либо ассоциации носительства полиморфного маркера Val66Met с выходом из вегетативного состояния после тяжелой ЧМТ [11, 12, 75].

Семейство рецепторов дофамина (D1-, D2-подобные рецепторы) - трансмембранные G-белки. D1-подобные рецепторы (D1 и D5) кодируются двумя генами, D2-подобные рецепторы (D2, D3 и D4) — тремя генами. Полиморфизм гена D2 рецептора (ANKK1) может оказывать влияние на когнитивные нарушения (дисфункция дофаминергической системы головного мозга и нарушение регуляции эмоционального состояния) за счет снижения синтеза этих рецепторов [114]. Исследование McAllister T. и соавт. Показало, что аллель T ассоциирован со снижением в клетках стриатума генерации D2 рецептора на 40%.

Кроме того, у больных с ЧМТ 2 ст. выявление аллели Т гена DRD2 ассоциировано с когнитивными нарушениями [12, 103, 193].

В единичных изысканиях выявлены ассоциации полиморфизма гена COMT (Met158Val) с реализацией управленческих функций лобных долей головного мозга и неблагоприятным исходом ЧМТ, тогда как ассоциации полиморфного маркера гена SLC6A4 (кодирует переносчик серотонина) с развитием депрессивных состояний после ЧМТ не выявлено. Установлено, что полиморфизм гена MTHFR (C677T) ассоциирован со снижением синтеза серотонина в мозге за счет деметилирования гомоцистеина и образования метионина, однако работ по изучению генов, влияющих на нейротрансмиссию серотонина, при ЧМТ не отмечено [11, 12].

К настоящему времени имеется значительное количество научных исследований по изучению ассоциации полиморфизма генов цитокинов с ЧМТ. Так в исследовании Т. Tanriverdi с соавт. отмечено, что какой-либо ассоциации полиморфного маркера гена IL-1 α (C889T) с исходом ЧМТ в турецкой популяции не установлено [147]. И, напротив, выявлена ассоциация носительства аллелей Т и А полиморфизма гена IL-1 β (C3954T) и полиморфизма гена IL-1 β (G511A) с неблагоприятным исходом ЧМТ [66]. Аналогичные данные получены и в работе Е. Dardiotis с соавт. в греческой популяции [184]. Тем не менее, ассоциация полиморфизма гена IL-1 β (G511A) с неблагоприятным исходом ЧМТ не подтверждена при изучении греческой популяции, хотя и установлен риск геморрагий при носительстве аллеля 2 гена IL-1RN [126].

IL-6 играет ведущую роль в нейровоспалительном ответе при ЧМТ [219], т.к. его концентрация в плазме крови коррелирует не только с объемом инфаркта мозга, тяжестью и исходом инсульта, но и с тяжестью и исходом ЧМТ [11, 171]. Однако другие исследователи [88] не выявили ассоциацию полиморфизма гена IL-6 (G174C) с пониженным или повышенным содержанием IL-6 в крови и исходом ЧМТ.

Таким образом, изучение влияния полиморфизма различных генов к настоящему времени недостаточно отображено в отечественной и зарубежной

литературе ввиду малых выборок пациентов с ЧМТ и необходимы дальнейшие исследования с привлечением существенно больших групп пациентов и с использованием большего числа маркеров для окончательного решения вопроса об ассоциации того или иного полиморфизма гена с течением и исходом ЧМТ.

1.3. Современные аспекты прогнозирования течения и исхода черепно-мозговой травмы

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [58, 128, 163].

Классификация по шкале комы Глазго (ШКГ) и Роттердамской компьютерной томографии (КТ) часто используется для оценки клинической и рентгенологической тяжести ЧМТ [96, 158]. С целью улучшения прогностической способности данных шкал в отношении оценки тяжести и исхода ЧМТ в последнее десятилетие активно изучаются биомаркеры [105, 189, 190].

Установлена тесная связь с тяжестью травмы и клиническими исходами после ЧМТ таких биомаркеров как S100B, глиальные фибриллярный кислый белок, убиквитинкарбоксиконцевая гидролаза L1, основной белок миелина и нейронспецифическая енолаза [74, 181, 189, 195]. К сожалению, данные биомаркеры не внедрены широко в клиническую практику и все еще находятся в стадии разработки для анализа тяжести и прогноза ЧМТ [189].

Сложный каскад механизмов вторичного повреждения следуют за первичным механическим повреждением и эти патологические механизмы включают отек, ишемию, нейровоспаление и гипоксию [141, 142, 173].

В значительной степени вторичному повреждению при патологии ЧМТ способствует окислительный стресс. Активные формы кислорода (АФК) оказывают большое пагубное влияние на острое повреждение головного мозга

[87]. Так, в недавнем исследовании показано участие семейства ферментов NOX (NOX4) в течении ЧМТ. NOX4 обнаружен в нейронах, астроцитах и микроглии после контролируемого ударного повреждения коры у мышей, а мРНК NOX4 преимущественно локализована в нейронах поврежденной коры головного мозга [94]. Кроме того, в коре головного мозга после смерти человека экспрессия NOX4 обнаружена в нейронах и коррелировала с возрастающей тяжестью ЧМТ у человека по ШКГ [110], в том числе и у людей с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием [217].

В исследовании группы ученых продемонстрировано, что применение GKT137831 (специфический ингибитор Nox4) может существенно снизить гибель нейронов у крыс [94], что говорит о возможном использовании NOX4 в оценке тяжести травмы после ЧМТ [199].

К настоящему времени установлены и другие биомаркеры, которые циркулируют в острый период после ЧМТ [74, 105, 181, 190, 195, 199], однако они не обладают высокой прогностической ценностью в связи с небольшими выборками и также находятся в процессе клинических испытаний.

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на роль гематологических маркеров при различных патологических состояниях у взрослых [162, 177, 178, 205] и детей [86, 104, 109], включая ЧМТ [197, 204].

Ряд исследований сообщают о прогностической значимости различных гематологических параметров, таких как гемоглобин, эритроциты и отношение ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам (RDW), а также соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), лимфоцитов и моноцитов (LMR) при ЧМТ [108, 122, 205].

В травматологической практике, данные тесты в основном направлены на раннюю сортировку пациентов [183], прогнозирование тяжести травмы [178] и их связь с риском смертности [122, 205]. Эти исследования постоянно выявляли наличие гематологических аномалий, таких как аномалии коагуляции [82], более низкие уровни гемоглобина, увеличение NLR в ассоциации с худшим исходом и повышенной смертностью после ЧМТ [162, 215].

Несколько исследований указывали на начальный низкий уровень гемоглобина как независимый предиктор плохого функционального исхода у взрослых с ЧМТ [204], тогда как другие работы свидетельствовали об отсутствии такой связи [86, 223].

Некоторые авторы выявили связь между тяжестью клинического течения и степенью соотношения NLR. NLR как прогностический фактор установлен при ряде заболеваний [176, 182], в том числе и при ЧМТ [107, 162]. Показано, что ЧМТ приводит к внезапному увеличению лейкоцитов и глубокому снижению лимфоцитов [162]. В других работах выявлена прогностическая роль соотношения LMR [187] и RDW [109, 162].

В нашей стране также предпринимаются попытки найти предикторы неблагоприятного течения ЧМТ, в частности Л.С. Щеголевой и соавт. (2019) предлагается определять в периферической венозной крови у пострадавших в 1 сутки с момента травмы содержание IL-2 и концентрацию IgE. При содержании IL-2 > 50,00 пк/мл и IgE > 100,00 МЕ/мл прогнозируют высокую вероятность риска развития осложнения [28].

С целью раннего прогнозирования внутричерепной гипертензии (ВЧГ) у пациентов с ЧМТ, Хамидовой Л.Т. с соавт. (2020) рекомендуется проводить ультразвуковое исследование зрительного нерва в динамике ежедневно от момента травмы в течение 3-7 дней. Во время исследования в месте перехода наружной оболочки глазного яблока в твердую мозговую оболочку, окружающую зрительный нерв, измеряют диаметр наружного влагалища зрительного нерва (ДНВЗН). Измерение ДНВЗН проводят посуточно, по 3-4 раза на обоих глазах, вычисляя для каждого глаза среднее арифметическое значение от этих измерений. Одновременно с ультразвуковым исследованием зрительного нерва измеряют пульсационный индекс (ПИ) по средней мозговой артерии. На основании полученных значений ДНВЗД и ПИ вычисляют показатель Y по формуле: $Y = -17 + 2,56 \times \text{ДНВЗН} + 1,14 \times \text{ПИ}$. При выявлении увеличения значения Y от исходного положительного значения или при изменении отрицательного значения Y на

положительное прогнозируют ВЧГ, что позволяет принять адекватное решение по тактике хирургического лечения [29].

Другие авторы используют показатели ВЧД с целью прогнозирования исхода тяжелой ЧМТ, определяемые с помощью паренхиматозного или вентрикулярного сенсорного датчика, расположенного в полости черепа [27].

Для диагностики легкой ЧМТ Бояринцевым В.В. с соавт. (2021) предлагается использовать белковые биомаркеры, в качестве которых используют глиальный протеин, нейрофиламент и Тау-белок [30].

Таким образом, существующие к настоящему времени способы диагностики, в том числе и многовариантные модели прогнозирования, клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% вариабельности исходов ЧМТ [213], тогда как около 65% исходов ЧМТ остается необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость все чаще признается важным фактором непостоянства посттравматического ответа хозяина [64, 119, 120, 134].

Поиск новых генетических и иммунологических механизмов, влияющих на течение и исход УГМ позволит стратифицировать группы риска и своевременно проводить персонализированные профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития грозных осложнений и/или способствующие благоприятному течению травматической болезни головного мозга.

1.4. Заключение

Еще недавно считалось, что течение и исход ЧМТ зависят преимущественно от механизма и тяжести повреждения мозга, возраста пострадавшего и наличия сочетанных повреждений или сопутствующих заболеваний. Но, как показывает клинический опыт, даже при одинаковых конституциональных параметрах и степени тяжести повреждений, существует широкая вариабельность исходов. Современные функциональные методы мониторинга пациентов с тяжелой ЧМТ пока не позволяют выявлять скрытые механизмы развития вторичного повреждения мозга. Прогностическими факторами развития тех или иных клинических проявлений в остром и подостром периодах ЧМТ с оценкой ее исхода могут служить генетические маркеры некоторых ключевых молекул, участвующих в патогенетических и саногенетических механизмах травматического повреждения мозга [11, 12].

За последние несколько лет большое значение приобрели генетические исследования при полифакторных заболеваниях и травматических повреждениях нервной системы. Результаты этих исследований чаще противоречивы, но в целом свидетельствуют о влиянии многих генов (факторов воспаления, апоптоза, дегенерации, оксидативного стресса, репаративных процессов и нейропластичности) на течение и исход ЧМТ. До сих пор нет однозначной оценки степени риска развития неблагоприятных исходов или осложнений ЧМТ, обусловленных наличием того или иного полиморфизма [11, 12]. Тем не менее именно это имеет наибольшее значение для разработки алгоритмов диагностики и стратегии лечения травматической болезни мозга с целью предупреждения вторичного повреждения и ускорения восстановления таких пациентов с учетом их индивидуальных молекулярно-генетических особенностей. Интересным представляется не только изучение полиморфизмов отдельно взятых генов, но и выявление сочетаний полиморфизмов различных генов (гаплотипов), обуславливающих важнейшие патофизиологические механизмы (отек, вазоспазм, ишемию, нарушение гематоэнцефалического барьера, митохондриальную

дисфункцию и др.) травматической болезни мозга. Таким образом, безусловно необходимы дальнейшие, более масштабные исследования и более детальное изучение полиморфизма всех перечисленных выше генов, а также поиск новых генов-кандидатов для глубокого понимания патогенеза ЧМТ у каждого конкретного пациента и подбора индивидуальных методов лечения [11, 12].

Данная концепция полностью входит в приоритетное направление стратегии развития науки и здравоохранения России до 2025 года, в частности – «развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях», а также «разработка и внедрение современных молекулярно-генетических методов прогнозирования, диагностики и мониторинга течения заболеваний» [49].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Исследования проводились в период с 2011 по 2015 гг. в НИИ «Молекулярная медицина» при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – д.м.н., доцент Д.Н. Зайцев), клинико-диагностической лаборатории и травматологическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (главный врач Ф.Р. Чепцов).

В исследование включено 96 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (молодой возраст по ВОЗ) с ушибом головного мозга.

Пациенты разделены на следующие группы:

- **1 группа** представлена 50 больными с ушибом головного мозга средней степени в возрасте 29,5 [24; 33] лет;
- **2 группа** (n=46) – пациенты с ушибом головного мозга тяжелой степени (средний возраст 32,5 [28,5; 35] лет).

Учитывая, что во второй группе у 10 пациентов зафиксировано неблагоприятное течение травматической болезни головного мозга (st. letalis), нами произведено разделение пациентов в зависимости от исхода ЧМТ - подгруппа с благоприятным исходом – выздоровление (n=86) и подгруппа с летальным исходом (n=10).

Контрольную группу составили 100 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 44 лет (молодой возраст по ВОЗ).

Критерии включения:

- 1 подгруппа: а) *Клиническая форма. Ушиб головного мозга средней степени* проявлялся более отчетливой и стойкой общемозговой симптоматикой, длительным нарушением сознания до комы и в последующем нарушении сознания по типу сопора и оглушения (в отличии от УГМ легкой степени). Характерным являлось наличие длительных головных болей, многократной рвоты, продолжительной тошноты, выраженной амнезией, изменениями поведенческих реакций в виде психомоторного возбуждения, иногда бредом, нарушением функции тазовых органов. Отмечалась отчетливая очаговая симптоматика поражения полушарий головного мозга (часто в сочетании с диэнцефальными или мезенцефальными синдромами). Состояние больного характеризовалось как - средней тяжести или тяжелое [25, 26].

б) *Компьютерная томография головы.* У пострадавших с УГМ средней степени при КТ наблюдалось контузионное поражение мозга II типа, которое в месте удара локализовалось в корковой или корково-подкорковой зоне. Объем таких очагов не превышал 30 см³ (включая перифокальный отек). Особенностью контузионных очагов при средней степени ушиба являлось отсутствие признаков грубых деструктивных изменений, локальность поражения и обратное развитие в процессе комплексного лечения, которое происходило в течение 2-3 недель и сочеталось, как правило, с развитием умеренной атрофии мозга [25, 26].

- 2 подгруппа: а) *Клиническая форма. Ушиб головного мозга тяжелой степени* отличался развитием тяжелого или крайне тяжелого состояния сразу после травмы, длительным периодом потери сознания до комы, появлением нарушения витальных функций на фоне клинических проявлений стволового поражения. При благоприятном исходе длительное время сохранялась как общемозговая, так и очаговая симптоматика, зачастую обуславливающая инвалидность в последующем [25, 26].

б) *Компьютерная томография головы.* По данным КТ выделяли клинический вариант, который характеризовался наличием контузионного ушиба III типа в виде зон неоднородного или интенсивно гомогенного повышения плотности вещества мозга. Объем таких очагов составлял от 30 до 40 см³ (включая перифокальный отек), который имел склонность к нарастанию на 3-10 сутки. У пациентов с неблагоприятным исходом отек проявлялся уменьшением показателей плотности в перифокальной зоне очага геморрагического ушиба до +18 НУ и распространялся на соседние доли с тенденцией к генерализации и увеличению объемного эффекта, который вызывал компрессию и деформацию желудочковой системы и субарахноидальных пространств, а также смещение срединных структур головного мозга. При выраженном смещении желудочковой системы отмечалось резкое сдавление передних отделов боковых желудочков с полным сдавлением тела, заднего и нижнего рогов на стороне поражения. Отличительной особенностью динамики очагов геморрагических ушибов (за исключением пациентов с неблагоприятным исходом) являлось уменьшение в последующем, как их, так и объема перифокального отека, сопровождающееся постепенным регрессом объемного воздействия до полного его исчезновения. На месте очага геморрагического ушиба после его рассасывания регистрировалась зона вещества мозга пониженной плотности, приближающейся к плотности спинномозговой жидкости (+15...+20 НУ) [25, 26].

Критерии исключения - пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями/травмами, хроническим алкоголизмом, а также лица женского пола. Пациенты с другими клиническими формами, тяжестью ЧМТ и данными КТ не попадающие под критерии включения. Кроме того, из исследования исключались пациенты и резиденты, получающие дезагрегационную и антикоагуляционную терапию перед госпитализацией (рис. 1).

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

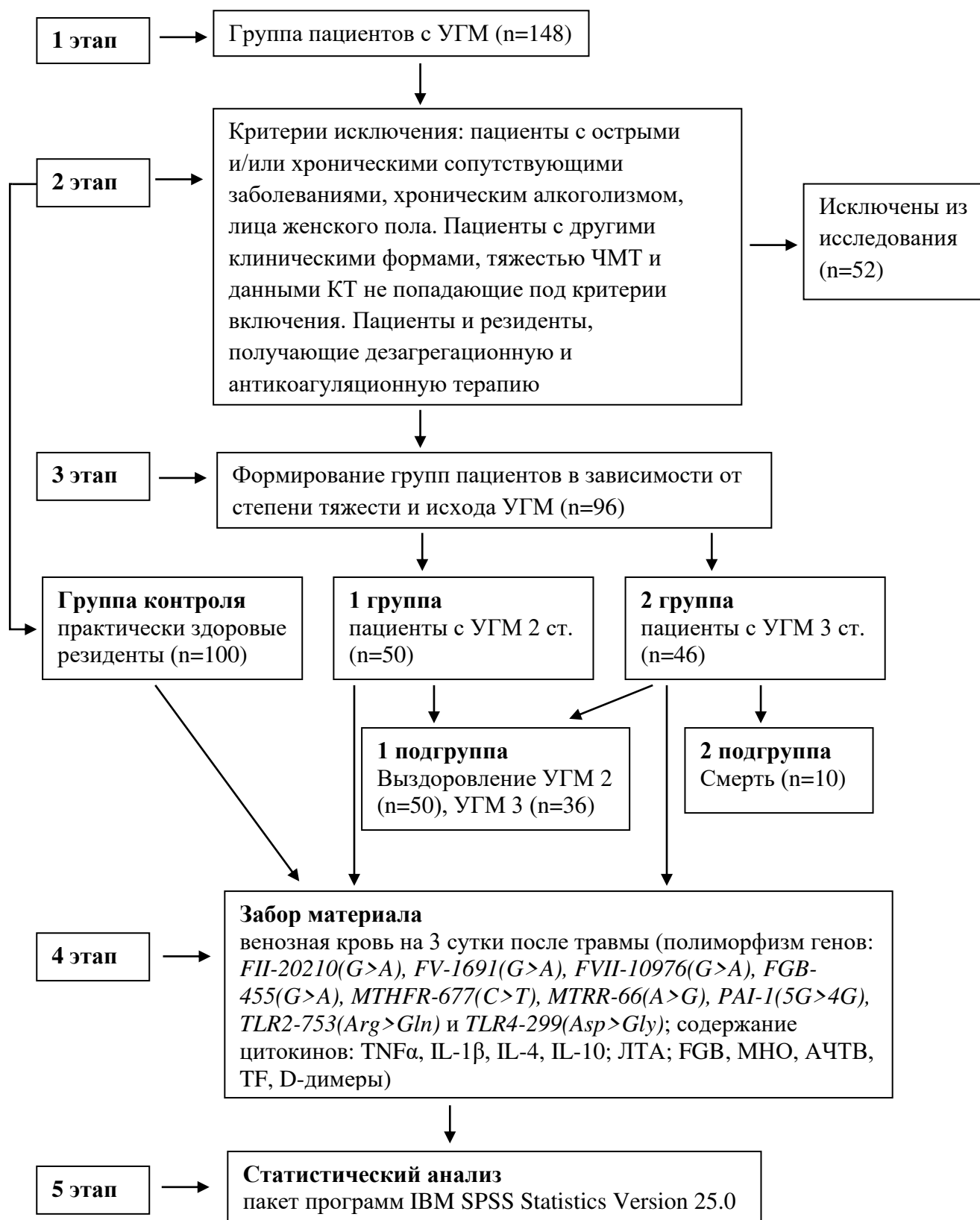


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В работе с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз УГМ выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и неврологического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (компьютерная томография (КТ) головного мозга)). Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям [25, 26].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

В обследовании больных с ушибом головного мозга использовались стандартные методы, используемые в клинических рекомендациях и национальных руководствах по неврологии и нейрохирургии [25, 26].

Важным моментом в диагностике и лечении УГМ являлась оценка его неблагоприятного течения, а у пациентов с тяжелым ушибом – определение риска смерти. Сроки наблюдения за пациентами составили: при поступлении в стационар (первые сутки после травмы), 3, 10 сутки после течения УГМ и в дальнейшем – при выписке из клиники.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Иммунологические исследования

Для исследования иммунологических показателей использовалась периферическая кровь из локтевой вены. Забор материала для лабораторных исследований производился однократно (на 3 сутки после ЧМТ).

Для выявления концентрации **цитокинов** (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), методом ИФА [20].

Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу Ю.А. Витковского с соавт. (1999) [2]. Свежую гепаринизированную кровь обследуемых больных наслаивали на градиент урографин-фиколл (плотность 1,077) и выделяли лимфоциты. Собирали интерфазное кольцо,

содержащее клетки и кровяные пластинки, однократно промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и центрифугировали при 1000 об./мин в течение 3-4 мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок микроскопировали в камере Горяева. Подсчитывали число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток. Показатель ЛТА характеризует количество активированных лимфоцитов.

Исследование системы гемостаза

Определение коагуляционного гемостаза. Определение FGB, МНО, АЧТВ, проводили стандартным способом. Для выявления ТФ использовали набор реагентов системы «Cloud-Clone Corp.» методом ИФА [48].

Определение фибринолитической системы. Количественное определение D-димера выполняли по стандартной методике с помощью набора реагентов «D-dimer Test» фирмы Diagnostica Stado [10].

Генетические исследования

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови больных с УГМ и относительно здоровых людей. Для генетических исследований выбирали точковую мутацию FII в позиции 20210(G>A), FV в позиции 1691(G>A), FVII в позиции 10976(G>A), FGB в позиции 455(G>A), MTHFR в позиции 677(C>T), MTRR в позиции 66(A>G), PAI-1 в позиции (5G>4G), TLR2 в позиции 753(Arg>Gln) и TLR4 в позиции 299(Asp>Gly).

Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовали стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва).

Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете. Полученные результаты трактовали согласно инструкциям фирмы производителя (рис. 2) [19, 20, 21, 22].

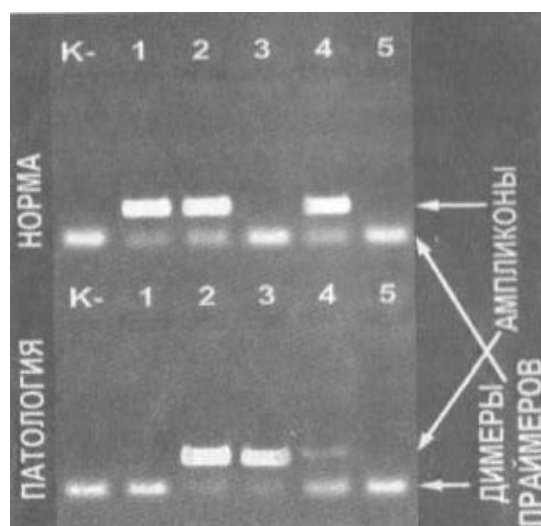


Рисунок 2. Интерпретация результатов анализа: К- отрицательный контрольный образец; 1 - нормальная гомозигота; 2 - гетерозигота; 3 - патологическая гомозигота; 4 - контаминация или затекание из соседнего кармана геля в тесте на мутантную аллель; 5 - реакция не прошла (ошибка при проведении анализа или некорректная работа амплификатора).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Компьютерная томография

Компьютерная томография головы производилась всем пациентам при поступлении в стационар. В последующем, с целью динамического наблюдения за течением травматической болезни головного мозга, исследование выполнялось на 3 сутки, 7 сутки и при выписке из стационара. При исследовании придерживались следующих критериев – на уровне задней черепной ямки, основания черепа выполняли срезы толщиной слоя не более 2 мм, с шагом стола от 2 до 4 мм. В супратенториальной области толщину увеличивали до 5-10 мм. Последовательно изучали мягкие ткани головы, кости черепа, вещество мозга, эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные пространства и желудочковую систему. По данным КТ определяли вид и объем очага повреждения мозга, величину дислокации. Вычисляли объем всего очага ушиба (включая зону перифокального отека) и объем жидкой части очага ушиба в кубических

сантиметрах по специальной программе, прилагаемой к компьютерному томографу [25, 26].

2.2.4. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [61, 149].

Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей исследования проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась, исходя из значений 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для измерения силы и направления связи между изучаемыми явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции

Спирмена. Для построения модели бинарной логистической регрессии интервальные переменные преобразованы в номинальные. Диагностическая ценность прогностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [149].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В последние годы все больше исследователей подтверждают ключевую роль иммунной системы и системы гемостаза в развитии многих патологических процессов, в том числе и в течении и исходе ЧМТ. В связи с этим важно изучить уровень про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10), а также содержание ЛТА, FGB, МНО, АЧТВ, TF и D-димера, как наиболее достоверно отражающих состояние иммунной и свёртывающей системы крови у пациентов с травматической болезнью [19, 20, 22, 23]. Кроме того, в недавних исследованиях показано влияние объема жидкой части очага ушиба на его прогрессирование и неблагоприятный исход ЧМТ [13].

3.1. Содержание некоторых показателей системы иммунитета, гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с ушибом головного мозга

Показано, что у пациентов с УГМ на 3 сутки после травмы содержание таких параметров как IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, FGB, МНО и TF значимо превышало контрольные значения в 1,3, 1,3, 1,2, 1,1, 1,3, 1,01 и 2,6 раза, соответственно. Напротив, показатель ЛТА, АЧТВ снижался относительно аналогичного параметра группы контроля в 1,3 и 1,06 раза, тогда как уровень D-димера не различался в исследуемых группах (табл. 1).

Общий объем очага ушиба (ΣV чага ушиба) и объем жидкой части очага ушиба (V жидкой части очага ушиба) составил 30,0 [25; 36] см³ и 10,0 [6; 19] см³ (табл. 1).

Содержание некоторых показателей иммунной системы, системы гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с УГМ и практически здоровых резидентов, Ме [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	
1	2	3	4
IL-1 β (пг/мл)	26,6 [24,8; 28,7]	33,3 [33,1; 35,7]	U=3963, p=0,035
TNF- α (пг/мл)	24,7 [22,9; 26,7]	31,0 [30,8; 33,9]	U=3337, p<0,001
IL-4 (пг/мл)	30,9 [30,5; 33,1]	37,6 [37,3; 39,2]	U=3446, p=0,001
IL-10 (пг/мл)	41,6 [39,3; 43,1]	47,0 [46,9; 48,5]	U=3925, p=0,028
ЛТА (%)	14,0 [13,7; 15,1]	11,0 [10,8; 11,8]	U=3218, p<0,001
FGB (г/л)	3,1 [2,6; 3,8]	4,15 [3,7; 5,7]	U=222,5 p<0,001
МНО (МЕ)	1,0 [0,99; 1,0]	1,01 [1,06; 1,1]	U=3193, p<0,001
АЧТВ (сек)	28,2 [29,9; 30,6]	26,5 [23,7; 30,7]	U=3894, p<0,022
TF (пг/мл)	104,8 [56; 188,8]	274,8 [109; 482]	U=294, p<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,28 [0,27; 0,28]	0,3 [0,29; 0,30]	U=4158, p=0,11
Σ V очага ушиба (см ³)	0	30,0 [25; 36]	
V жидкой части очага ушиба (см ³)	0	10,0 [6; 19]	

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем при p \leq 0,05.

Изучая аналогичные показатели у пациентов с УГМ в зависимости от тяжести и исхода травматической болезни головного мозга, также зарегистрирована статистическая значимость различий (табл. 2, 3).

Содержание некоторых показателей иммунной системы, системы гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с УГМ в зависимости от тяжести течения, Me [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	Контроль (n=100)	УГМ 2 ст. (n=50)	УГМ 3 ст. (n=46)	
1	2	3	4	5
IL-1 β (пг/мл)	26,6 [24,8; 28,7]	29,0 [20,2; 34,9]	35,8 [27,5; 69,8]	H=27,0 p<0,001 p ₁ <0,001
TNF- α (пг/мл)	24,7 [22,9; 26,7]	26,6 [19,4; 34,0]	33,4 [25,4; 68,1]	H=36,0 p<0,001 p ₁ <0,001
IL-4 (пг/мл)	30,9 [30,5; 33,1]	34,5 [26,0; 40,0]	41,2 [32,5; 63,1]	H=33,6 p<0,001 p ₁ <0,001
IL-10 (пг/мл)	41,6 [39,3; 43,1]	44,9 [29,4; 50,7]	51,3 [42,7; 66,3]	H=30,8 p<0,001 p ₁ <0,001
ЛТА (%)	14,0 [13,7; 15,1]	13,0 [5,0; 28,0]	9,0 [4,0; 15,0]	H=34,3 p<0,001 p ₁ <0,001
FGB (г/л)	3,1 [2,6; 3,8]	4,0 [3,7; 4,9]	4,5 [3,7; 5,7]	H=138,7 p<0,001 p ₁ <0,001
МНО (ME)	1,0 [0,99; 1,0]	1,13 [0,53; 1,52]	1,0 [0,63; 1,66]	H=42,2 p<0,001 p ₁ <0,001

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
АЧТВ (сек)	28,2 [29,9; 30,6]	26,9 [24,1; 30,7]	26,3 [23,7; 30,1]	H=9,6 p<0,008 p ₁ ≥0,05
TF (пг/мл)	104,8 [56; 188,8]	234 [100,8; 395,6]	379,6 [202; 482,8]	H=142,6 p<0,001 p ₁ <0,001
D-димер (мкг/мл)	0,28 [0,27; 0,28]	0,27 [0,10; 0,41]	0,30 [0,23; 0,48]	H=31,2 p<0,001 p ₁ <0,001
∑ V очага ушиба (см ³)	0	29 [25; 30]	32 [31; 36]	H=189,6 p<0,001 p ₁ <0,001
V жидкой части очага ушиба (см ³)	0	8 [6; 11]	13 [8; 19]	H=185,8 p<0,001 p ₁ <0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем при p≤0,05; p₁ - статистическая значимость различий с благоприятным течением при p≤0,05.

Анализируя показатели в зависимости от тяжести течения отмечено, что у пациентов с тяжелым течением УГМ в сопоставлении с группой средней тяжести УГМ уровень IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10, FGB, TF и D-димера значимо превышал аналогичные параметры в 1,2, 1,3, 1,2, 1,1, 1,1, 1,6 и 1,1 раза, соответственно. Напротив, показатели ЛТА, МНО и АЧТВ снижались относительно аналогичных значений в 1,4, 1,1 и 1,1 раза (табл. 2).

Общий объем очага ушиба (∑ V чага ушиба) и объем жидкой части очага ушиба (V жидкой части очага ушиба) превышал подобные показатели в 1,1 и 1,6 раза (табл. 2).

Сходная тенденция изменения показателей зарегистрирована и при градации пациентов в зависимости от исхода УГМ. У пациентов со смертельным исходом УГМ в сопоставлении с группой благоприятного течения (выздоровление) уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, FGB, TF и D-димера значимо превышал аналогичные параметры в 2, 2, 1,6, 1,3, 1,3, 1,8 и 1,5 раза, соответственно. Показатели ЛТА, МНО и АЧТВ группы с неблагоприятным исходом снижались относительно аналогичных значений группы выздоровления в 2,2, 1,2 и 1,1 раза (табл. 3).

Таблица 3

Содержание некоторых показателей иммунной системы, системы гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с УГМ в зависимости от исхода,

Ме [P25-P75]

Параметр	Исследуемые группы			Тестовая статистика
	Контроль (n=100)	УГМ (выздоровление) n=86	УГМ (летальный) n=10	
1	2	3	4	5
IL-1 β (пг/мл)	26,6 [24,8; 28,7]	31,3 [30,5; 31,6]	62,0 [61,2; 64,7]	H=21,1 p<0,001 p ₁ <0,001
TNF- α (пг/мл)	24,7 [22,9; 26,7]	29,1 [28,4; 29,4]	59,4 [58,7; 62,2]	H=34,6 p<0,001 p ₁ <0,001
IL-4 (пг/мл)	30,9 [30,5; 33,1]	36,0 [35,4; 36,5]	57,7 [56,4; 59,3]	H=33,2 p<0,001 p ₁ <0,001
IL-10 (пг/мл)	41,6 [39,3; 43,1]	46,0 [45,6; 46,8]	60,9 [59,2; 62,3]	H=23,2 p<0,001 p ₁ <0,001

1	2	3	4	5
ЛТА (%)	14,0 [13,7; 15,1]	12,0 [11,5; 12,4]	5,5 [3,3; 6,1]	H=30,7 p<0,001 p ₁ <0,001
FGB (г/л)	3,1 [2,6; 3,8]	4,1 [3,7; 5,2]	5,3 [4,6; 5,7]	H=140,4 p<0,001 p ₁ <0,001
МНО (МЕ)	1,0 [0,99; 1,0]	1,09 [1,08; 1,12]	0,91 [0,82; 0,91]	H=45,7 p<0,001 p ₁ <0,001
АЧТВ (сек)	28,15 [23,9; 30,6]	27,0 [23,9; 30,7]	24,25 [23,7; 25,8]	H=19,3 p<0,001 p ₁ <0,001
ТФ (пг/мл)	104,8 [56,0; 188,4]	255,8 [100,8; 447,6]	472,8 [424; 483]	H=136,1 p<0,001 p ₁ <0,001
D-димер (мкг/мл)	0,28 [0,27; 0,28]	0,28 [0,27; 0,29]	0,42 [0,41; 0,44]	H=28,4 p<0,001 p ₁ <0,001
∑ V очага ушиба (см ³)	0	30,0 [25; 36]	32,0 [31,0; 34,0]	H=171,4 p<0,001 p ₁ <0,001
V жидкой части очага ушиба (см ³)	0	9,5 [6,0; 14,0]	18,0 [17,0; 19,0]	H=176,4 p<0,001 p ₁ <0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем при p≤0,05; p₁ - статистическая значимость различий с благоприятным течением при p≤0,05.

Рассматривая динамику (на 3 и 7 сутки после ЧМТ) общего объема очага ушиба и объема его жидкой части в зависимости от тяжести течения зафиксирована тенденция к регрессу как общего патологического очага в обеих группах исследования в 2,4, 1,7 раза, так и его жидкой части – в 8 и 6,2 раза, соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и при градации пациентов в зависимости от исхода только в группе с выздоровлением (табл. 4).

Таблица 4

Некоторые инструментальные параметры у пациентов с УГМ в зависимости от тяжести и исхода, Me [P25-P75]

Исследуемые группы		Параметр	
		$\sum V$ очага ушиба (см ³)	V жидкой части очага ушиба (см ³)
В зависимости от тяжести			
УГМ 2 ст. (n=50)	3 сутки	29 [25; 30]	8 [6; 11]
	7 сутки	12 [8; 16]*	0 [0; 1,0]*
УГМ 3 ст. (n=46)	3 сутки	32 [31; 36]**	13 [8; 19]**
	7 сутки	19 [14; 49]*/**	2,1 [1,0; 22]*/**
В зависимости от исхода			
		$\sum V$ очага ушиба (см ³)	V жидкой части очага ушиба (см ³)
УГМ (n=86) (выздоровление)	3 сутки	30,0 [25; 36]	9,5 [6,0; 14,0]
	7 сутки	14,0 [8,0; 22,0]*	0,5 [0,0; 2,9]*
УГМ (n=10) (летальный)	3 сутки	32,0 [31,0; 34,0]**	18,0 [17,0; 19,0]**
	7 сутки	48,5 [47,0; 49,0]*/**	18,5 [18,0; 22,0]*/**

Примечание: * - статистическая значимость различий с 3 сутками при $p \leq 0,05$; ** - статистическая значимость различий с группой сравнения при $p \leq 0,05$.

Напротив, при анализе рассматриваемых параметров в группе пациентов с летальным исходом УГМ на 7 сутки после ЧМТ отмечено значимое увеличение

как общего объема очага ушиба (в 1,5 раза), так и объема его жидкой части (табл. 4).

Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают как течение тяжести, так и исход при УГМ, что подтверждает важную роль иммунной системы и системы гемостаза в патогенезе ЧМТ и они могут быть использованы в диагностике неблагоприятного прогноза течения и исхода при УГМ.

3.2. Исследование полиморфизма генов *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*, *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* у пациентов с ушибом головного мозга в Забайкальском крае

Значимость генов свертывающей системы крови и иммунорегуляторных молекул в развитии венозных тромбозов и неблагоприятном течении травматической болезни несомненна [3, 19, 20, 21, 22, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 43].

Нами рассмотрено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов генов *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*, *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* у пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести (средняя, тяжелая) и исхода (выздоровление, смерть), а также практически здоровых лиц на территории Забайкальского края.

Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю выявлены для всех исследуемых генов в результате чего использована общая (тест χ^2 , $df=2$) или аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ($\chi=[0, 1, 2]$, $df=1$).

3.2.1. Носительство полиморфного локуса –20210G>A гена F2 среди резидентов Забайкальского края

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса - 20210G>A гена F2 у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода отражены в таблицах 5-7.

Таблица 5

Частота генотипов гена F2-20210(G>A) и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,99	0,979	0,76	0,38	0,47 [0,09-2,62]
Аллель A	0,01	0,021			2,11 [0,38-11,6]
Генотип GG	0,98	0,958	0,77	0,68	0,47 [0,08-2,62]
Генотип GA	0,02	0,042			2,13 [0,38-11,9]
Генотип AA	0,00	0,000			1,04 [0,02-53,01]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Анализ полиморфизма гена F2-20210(G>A) не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов не только у пациентов с УГМ и группой контроля в целом, но и в зависимости от степени тяжести (табл. 1-2). Во всех обследуемых группах преобладала -20210G-аллель (контроль – 99%; УГМ 2 ст. – 99%; УГМ 3 ст. – 96,7%) и -20210G/G генотип - (контроль – 98%; УГМ средней степени – 98%; УГМ тяжелой степени – 93,5%). Дикая аллель регистрировалась - в 1%, 1% и 3,3%, соответственно, а мутантный генотип -20210A/A рассматриваемого гена нами не выявлен во всех исследуемых группах (табл. 5-7).

Частота аллельных вариантов гена *F2-20210G>A* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель G OR [95% CI]	0,99	0,99 1,0 [0,09-11,16]	0,967 0,3 [0,05-1,82]
Аллель A OR [95% CI]	0,01	0,01 1,0 [0,09-11,16]	0,033 3,34 [0,55-20,32]
χ^2		0,0	1,91
p		1	0,17
Генотип GG OR [95% CI]	0,98	0,98 1,0 [0,09-11,3]	0,935 0,29 [0,05-1,81]
Генотип GA OR [95% CI]	0,02	0,02 1,0 [0,09-11,3]	0,065 3,42 [0,55-21,2]
Генотип AA OR [95% CI]	0,00	0,00 1,99 [0,04-101,77]	0,000 2,16 [0,04-110,6]
χ^2		0,0	1,95
p		1	0,16

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота аллельных вариантов гена *F2-20210(G>A)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель G OR [95% CI]	0,99	0,988 0,86 [0,12-6,16]	0,9 0,09 [0,01-0,68]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,01	0,012 1,16 [0,16-8,36] 0,02 0,88	0,1 11,0 [1,46-82,8] 8,25 0,006
Генотип GG OR [95% CI]	0,98	0,977 0,86 [0,12-6,22]	0,8 0,08 [0,01-0,66]
Генотип GA OR [95% CI]	0,02	0,023 1,17 [0,16-8,46]	0,2 12,25 [1,52-98,87]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,00	0,000 1,16 [0,02-59,18] 0,02 0,88	0,0 9,57 [0,18-507,7] 8,41 0,006

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Рассматривая частоту аллелей и генотипов в зависимости от исхода течения УГМ отмечено статистически значимое влияние -20210A- аллели и -20210A/A генотипа на неблагоприятный (смертельный) исход ($p=0,004$).

3.2.2. Носительство полиморфного локуса -1691G>A гена F5 среди резидентов Забайкальского края

Варианты частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -1691G>A гена F5 у с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода представлены в таблицах 8-10.

Таблица 8

Частота аллельных вариантов гена F5-1691(G>A) и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,995	0,979	1,95	0,16	0,24 [0,03-2,13]
Аллель A	0,005	0,021			4,23 [0,47-38,2]
Генотип GG	0,99	0,969	1,44	0,49	0,31 [0,03-3,06]
Генотип GA	0,01	0,021			2,11 [0,19-23,6]
Генотип AA	0,00	0,010			3,16 [0,13-78,5]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Распределение частот аллелей и генотипов F5-1691(G>A) гена у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода ЧМТ не выявило статистической значимости различий (табл. 8-10). Во всех обследуемых группах преобладала -1691G- аллель (контроль – 99,5%; УГМ 2 ст. – 98%; УГМ 3 ст. – 97,8%) и -1691G/G генотип - (контроль – 99%; УГМ средней степени – 96%; УГМ тяжелой степени – 97,8%). -1691A- аллель регистрировалась - в 5%, 2% и 2,2%, соответственно, а генотип -20210A/A рассматриваемого гена нами выявлен в 2,2% только в группе пациентов с УГМ тяжелой степени (табл. 8-10).

Частота генотипов гена *F5-1691(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель G OR [95% CI]	0,995	0,98 0,25 [0,02-2,75]	0,978 0,23 [0,02-2,53]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,005	0,02 4,06 [0,36-45,34] 1,52 0,22	0,022 4,42 [0,4-49,4] 1,74 0,19
Генотип GG OR [95% CI]	0,99	0,96 0,24 [0,02-2,74]	0,978 0,45 [0,03-7,43]
Генотип GA OR [95% CI]	0,01	0,04 4,13 [0,36-46,63]	0,000 0,71 [0,03-17,84]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,00	0,00 1,99 [0,04-101,77] 1,53 0,22	0,022 6,63 [0,26-165,81] 1,04 0,31

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *F5-1691(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель G OR [95% CI]	0,995	0,977 0,21 [0,02-1,91]	1,0 0,31 [0,01-7,81]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,005	0,023 4,74 [0,52-42,8] 2,32 0,13	0,0 3,24 [0,13-82,23] 0,1 0,75
Генотип GG OR [95% CI]	0,99	0,965 0,28 [0,03-2,74]	1,0 0,32 [0,01-8,27]
Генотип GA OR [95% CI]	0,01	0,023 2,36 [0,21-26,46]	0,0 3,16 [0,12-82,55]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,00	0,012 3,53 [0,14-87,7] 1,67 0,2	0,0 9,57 [0,18-507,75] 0,1 0,75

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.3. Носительство полиморфного локуса –10976G>A гена F7 среди резидентов Забайкальского края

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса - 10976G>A гена F7 у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода отражены в таблицах 11-13.

Таблица 11

Частота генотипов гена F7-10976(G>A) и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,91	0,792	10,9	0,001	0,38 [0,21-0,68]
Аллель A	0,09	0,208			2,66 [1,47-4,83]
Генотип GG	0,82	0,688	11,8	0,003	0,48 [0,25-0,94]
Генотип GA	0,18	0,208			1,2 [0,59-2,44]
Генотип AA	0,00	0,104			24,4 [1,41-422,5]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Анализ полиморфизма гена F7-10976(G>A) выявил статистическую значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов не только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода, но и при оценке данных показателей в группе контроля и пациентов с УГМ в целом. В частности, наличие -10976G- аллели в группе контроля составило 91%, у пациентов с благоприятным исходом УГМ – 88,4%, тогда как у больных с неблагоприятным исходом такой аллели не выявлено. Напротив, у всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ регистрировалось наличие дикой -10976A- аллели

и мутантного -10976A/A генотипа, что говорит о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ (табл. 11-13).

Таблица 12

Частота генотипов гена *F7-10976(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель G OR [95% CI]	0,91	0,84 0,52 [0,25-1,07]	0,739 0,28 [0,14-0,55]
Аллель A OR [95% CI]	0,09	0,16 1,93 [0,94-3,96]	0,261 3,57 [1,82-6,99]
χ^2		3,25	14,94
p		0,07	0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,82	0,68 0,47 [0,21-1,02]	0,696 0,5 [0,22-1,13]
Генотип GA OR [95% CI]	0,18	0,32 2,14 [0,98-4,69]	0,087 0,43 [0,14-1,36]
Генотип AA OR [95% CI]	0,00	0,00 1,99 [0,04-101,77]	0,217 57,82 [3,3-1011,9]
χ^2		3,73	10,76
p		0,16	0,001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *F7-10976(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель G OR [95% CI]	0,91	0,884 0,75 [0,38-1,47]	0,0 0,0 [0,0-0,04]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,09	0,116 1,33 [0,68-2,61] 0,7 0,4	1,0 404,5 [23,5-6963] 105,37 0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,82	0,767 0,72 [0,35-1,48]	0,0 0,01 [0,0-0,19]
Генотип GA OR [95% CI]	0,18	0,233 1,38 [0,68-2,82]	0,0 0,21 [0,01-3,79]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,00	0,000 1,16 [0,02-59,18] 0,79 0,38	1,0 4221 [79,57-22392] 73,82 0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.4. Носительство полиморфного локуса –455G>A гена *FGB* среди резидентов Забайкальского края

Варианты частот аллелей и генотипов полиморфного локуса –455G>A гена *FGB* у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода представлены в таблицах 14-16.

Таблица 14

Частота аллельных вариантов гена *FGB-455(G>A)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель G	0,795	0,646	10,9	0,001	0,47 [0,30-0,74]
Аллель A	0,205	0,354			2,13 [1,35-3,35]
Генотип GG	0,66	0,396	13,9	0,001	0,34 [0,19-0,6]
Генотип GA	0,27	0,500			2,7 [1,49-4,91]
Генотип AA	0,07	0,104			1,54 [0,56-4,24]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Аналогичная тенденция отмечена и при рассмотрении частоты распределения аллелей и генотипов данного гена - статистическая значимость различий зафиксирована не только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода, но и при оценке данных показателей в группе контроля и пациентов с УГМ в целом. Так, наличие -455G- аллели в группе контроля составило 79,5%, у пациентов с благоприятным исходом УГМ – 71,5%, тогда как у больных с неблагоприятным исходом такой аллели не выявлено. У всех пациентов с исходом ЧМТ в *St. letalis* регистрировалось наличие дикой -455A-

аллели и мутантного -455A/A генотипа в 100%, что говорит о значимом влиянии данного гена на течение и исход ЧМТ (табл. 14-16).

Таблица 15

Частота генотипов гена *FGB-455(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель G OR [95% CI]	0,795	0,87 1,73 [0,88-3,39]	0,402 0,17 [0,1-0,3]
Аллель A OR [95% CI]	0,205	0,13 0,58 [0,29-1,14]	0,598 5,76 [3,36-9,89]
χ^2		2,54	44,06
p		0,11	0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,66	0,74 1,47 [0,69-3,12]	0,022 0,01 [0,0-0,09]
Генотип GA OR [95% CI]	0,27	0,26 0,95 [0,44-2,05]	0,761 8,6 [3,83-19,31]
Генотип AA OR [95% CI]	0,07	0,00 0,12 [0,01-2,21]	0,217 3,69 [1,3-10,44]
χ^2		2,32	42,46
p		0,13	0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *FGB-455(G>A)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель G OR [95% CI]	0,795	0,715 0,65 [0,4-1,04]	0,0 0,01 [0,0-0,11]
Аллель A OR [95% CI] χ^2 p	0,205	0,285 1,54 [0,96-2,49] 3,22 0,07	1,0 157,6 [9,3-2660] 57,34 0,0001
Генотип GG OR [95% CI]	0,66	0,43 0,39 [0,21-0,7]	0,0 0,02 [0,0-0,43]
Генотип GA OR [95% CI]	0,27	0,57 3,58 [1,94-6,62]	0,0 0,13 [0,01-2,25]
Генотип AA OR [95% CI] χ^2 p	0,07	0,00 0,07 [0,0-1,28] 3,63 0,06	1,0 261 [13,9-4917] 41,33 0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.5. Носительство полиморфного локуса –677С>Т гена *MTHFR* среди резидентов Забайкальского края

Структура распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса –677С>Т гена *MTHFR* у резидентов Забайкальского края и пациентов с УГМ, а также в зависимости от степени тяжести и исхода представлена в таблице 17-19.

Таблица 17

Частота аллельных вариантов гена *MTHFR-677(C>T)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ (тест χ^2 , df=1)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель С	0,665	0,672	0,02	0,89	1,03 [0,68-1,57]
Аллель Т	0,335	0,328			0,97 [0,64-1,48]
Генотип СС	0,44	0,417	1,17	0,56	0,91 [0,52-1,6]
Генотип СТ	0,45	0,510			1,27 [0,73-2,23]
Генотип ТТ	0,11	0,073			0,64 [0,24-1,72]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Анализ полиморфизма гена *MTHFR-677(C>T)* у здоровых резидентов и пациентов с УГМ не выявил значимые различия по частоте распределения аллелей и генотипов, в том числе в зависимости от тяжести и исхода (табл. 17-19).

Во всех обследуемых группах преобладала -677С- аллель (контроль – 66,5%; УГМ 2 ст. – 62%; УГМ 3 ст. – 72,8%) и гетерозиготный -677С/Т генотип - (контроль – 45%; УГМ средней степени – 48%; УГМ тяжелой степени – 54,3%). Дикая аллель регистрировалась – в 33,5%, 38% и 45,7%, соответственно, а мутантный генотип -677Т/Т рассматриваемого гена выявлен только в группе контроля (11%) и у больных с УГМ средней степени тяжести (14%), (табл. 17-19).

Таким образом, какого-либо влияния данного гена на течение и исход УГМ нами не зарегистрировано.

Таблица 18

Частота генотипов гена *MTHFR-677(C>T)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель С OR [95% CI]	0,665	0,62 0,82 [0,5-1,35]	0,728 1,35 [0,78-2,33]
Аллель Т OR [95% CI]	0,335	0,38 1,22 [0,74-2,0]	0,272 0,74 [0,43-1,28]
χ^2		0,59	1,17
p		0,44	0,28
Генотип CC OR [95% CI]	0,44	0,38 0,78 [0,39-1,56]	0,457 1,07 [0,53-2,16]
Генотип CT OR [95% CI]	0,45	0,48 1,13 [0,57-2,23]	0,543 1,46 [0,72-2,93]
Генотип TT OR [95% CI]	0,11	0,14 1,32 [0,48-3,63]	0,000 0,08 [0,0-1,45]
χ^2		0,6	1,31
p		0,44	0,25

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *MTHFR-677(C>T)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель С OR [95% CI]	0,665	0,657 0,96 [0,63-1,48]	0,8 2,02 [0,65-6,26]
Аллель Т OR [95% CI] χ^2 p	0,335	0,343 1,04 [0,67-1,59] 0,03 0,87	0,2 0,5 [0,16-1,54] 1,52 0,22
Генотип СС OR [95% CI]	0,44	0,395 0,83 [0,46-1,49]	0,6 1,91 [0,51-7,18]
Генотип СТ OR [95% CI]	0,45	0,523 1,34 [0,75-2,39]	0,4 0,81 [0,22-3,07]
Генотип ТТ OR [95% CI] χ^2 p	0,11	0,081 0,72 [0,27-1,94] 0,03 0,87	0,0 0,37 [0,02-6,75] 1,55 0,21

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.6. Носительство полиморфного локуса – 66A>G гена *MTRR* среди резидентов Забайкальского края

Варианты частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -66A>G гена *MTRR* у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода представлены в таблицах 20-22.

Таблица 20

Частота аллельных вариантов гена *MTRR-66(A>G)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ (тест χ^2 , df=1)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель А	0,495	0,448	0,87	0,35	0,83 [0,56-1,23]
Аллель G	0,505	0,552			1,21 [0,81-1,8]
Генотип AA	0,26	0,24	1,27	0,53	0,9 [0,47-1,71]
Генотип AG	0,47	0,417			0,81 [0,46-1,42]
Генотип GG	0,27	0,344			1,42 [0,77-2,61]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем

Анализ полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)* выявил статистическую значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода УГМ.

Наличие -66A- аллели в группе контроля выявлено у 49,5% респондентов, у пациентов с благоприятных исходом УГМ – 50%, тогда как у больных с неблагоприятным исходом такой аллели не обнаружено. У всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ регистрировалось наличие дикой -66G- аллели и мутантного -66G/G генотипа, что говорит о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ (табл. 20-22).

Частота генотипов гена *MTRR-66(A>G)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель А OR [95% CI]	0,495	0,73 2,76 [1,64-4,65]	0,141 0,17 [0,09-0,32]
Аллель G OR [95% CI]	0,505	0,27 0,36 [0,22-0,61]	0,859 5,96 [3,11-11,4]
χ^2		15,05	33,34
p		0,0001	0,0001
Генотип AA OR [95% CI]	0,26	0,46 2,42 [1,19-4,95]	0,000 0,03 [0,0-0,51]
Генотип AG OR [95% CI]	0,47	0,54 1,32 [0,67-2,62]	0,283 0,44 [0,21-0,94]
Генотип GG OR [95% CI]	0,27	0,00 0,03 [0,0-0,44]	0,717 6,86 [3,15-14,96]
χ^2		15,8	29,48
p		0,0001	0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *MTRR-66(A>G)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель А OR [95% CI]	0,495	0,5 1,02 [0,68-1,53]	0,0 0,02 [0,0-0,42]
Аллель G OR [95% CI] χ^2 p	0,505	0,5 0,98 [0,65-1,47] 0,01 0,92	1,0 40,19 [2,4-673,6] 18,0 0,0001
Генотип AA OR [95% CI]	0,26	0,267 1,04 [0,54-2,0]	0,0 0,13 [0,01-2,36]
Генотип AG OR [95% CI]	0,47	0,465 0,98 [0,55-1,75]	0,0 0,05 [0,0-0,94]
Генотип GG OR [95% CI] χ^2 p	0,27	0,267 0,99 [0,52-1,89] 0,01 0,93	1,0 56,13 [3,18-990,6] 15,83 0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.7. Носительство полиморфного локуса –675 5G>4G гена PAI-1 среди резидентов Забайкальского края

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса –675 5G>4G гена PAI-1 у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода отражены в таблицах 23-25.

Таблица 23

Частота аллельных вариантов гена PAI-1-675(5G>4G) и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ (тест χ^2 , df=1)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель 5G	0,355	0,365	0,04	0,84	1,04 [0,69-1,57]
Аллель 4G	0,645	0,635			0,96 [0,63-1,45]
Генотип 5G5G	0,07	0,094	0,41	0,81	1,37 [0,49-3,85]
Генотип 5G4G	0,57	0,542			0,89 [0,51-1,57]
Генотип 4G4G	0,36	0,365			1,02 [0,57-1,83]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем

Подобная тенденция отмечена и при рассмотрении частоты распределения аллелей и генотипов данного гена - статистическая значимость различий зафиксирована только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода, тогда как при оценке данных показателей в группе контроля и пациентов с УГМ в целом, такой значимости не выявлено. Наличие -675 5G-аллели в группе контроля составило 35,5%, у пациентов с благоприятным исходом УГМ – 40,7%, тогда как у больных с неблагоприятным исходом (смерть) такой аллели не выявлено. У всех пациентов с исходом ЧМТ в St. letalis регистрировалось наличие дикой -675 4G- аллели и мутантного -675 4G/4G

генотипа в 100%, что говорит о значимом влиянии данного гена на течение и исход ЧМТ (табл. 23-25).

Таблица 24

Частота генотипов гена *PAI-1-675(5G>4G)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель 5G OR [95% CI]	0,355	0,59 2,61 [1,6-4,28]	0,12 0,25 [0,12-0,49]
Аллель 4G OR [95% CI]	0,645	0,41 0,38 [0,23-0,63]	0,88 4,05 [2,03-8,11]
χ^2		14,99	17,29
p		0,0001	0,0001
Генотип 5G5G OR [95% CI]	0,07	0,18 2,92 [1,02-8,37]	0,000 0,13 [0,01-2,4]
Генотип 5G4G OR [95% CI]	0,57	0,82 3,44 [1,51-7,83]	0,239 0,24 [0,11-0,52]
Генотип 4G4G OR [95% CI]	0,36	0,00 0,02 [0,0-0,29]	0,761 5,66 [2,56-12,48]
χ^2		22,39	20,42
p		0,0001	0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *PAI-1-675(5G>4G)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель 5G OR [95% CI]	0,355	0,407 1,25 [0,82-1,9]	0,0 0,04 [0,0-0,74]
Аллель 4G OR [95% CI] χ^2 p	0,645	0,593 0,8 [0,53-1,22] 1,06 0,3	1,0 22,64 [1,35-379,9] 10,48 0,001
Генотип 5G5G OR [95% CI]	0,07	0,105 1,55 [0,55-4,36]	0,0 0,59 [0,03-11,15]
Генотип 5G4G OR [95% CI]	0,57	0,605 1,15 [0,64-2,07]	0,0 0,04 [0,0-0,63]
Генотип 4G4G OR [95% CI] χ^2 p	0,36	0,291 0,73 [0,39-1,35] 1,41 0,24	1,0 37,11 [2,11-651,9] 12,87 0,0003

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.8. Носительство полиморфного локуса –735Arg>Gln гена *TLR2* среди резидентов Забайкальского края

Варианты распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -735Arg>Gln гена *TLR2* у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода отражены в таблицах 26-28.

Таблица 26

Частота аллельных вариантов гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ (тест χ^2 , df=1)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель Arg	0,825	0,708	7,48	0,006	0,52 [0,32-0,83]
Аллель Gln	0,175	0,292			1,94 [1,2-3,14]
Генотип ArgArg	0,65	0,521	7,6	0,006	0,59 [0,33-1,04]
Генотип ArgGln	0,35	0,375			1,11 [0,62-2,0]
Генотип GlnGln	0,00	0,104			24,4 [1,41-422,5]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем

Анализ полиморфизма гена *TLR2-753(Arg>Gln)* у здоровых резидентов и пациентов с УГМ выявил значимые различия по частоте распределения аллелей и генотипов, в том числе в зависимости от тяжести и исхода (табл. 26-28).

Аллель -753Arg- и генотип -753Arg/Arg преобладали в группе контроля (82,5% и 65%, соответственно) и у пациентов с УГМ средней степени тяжести (100%), тогда как в группе больных с УГМ тяжелой степени превалировала дикая аллель -753Gln- (60,9%) и гетерозиготный -753ArgGln генотип (78,3). Мутантный

генотип -753Gln/Gln рассматриваемого гена выявлен только в группе пациентов с тяжелым УГМ и в группе с летальным исходом (21,7% и 100%, соответственно), (табл. 26-28).

Учитывая полученные результаты, носительство аллели -753Arg- и генотипа -753Arg/Arg гена *TLR2* можно расценивать как протективный эффект при УГМ и напротив, носительство аллели -753Gln- и мутантного -753Gln/Gln генотипа способствует неблагоприятному течению ЧМТ.

Таблица 27

Частота генотипов гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель Arg OR [95% CI]	0,825	1,0 43,11 [2,62-710,6]	0,391 0,14 [0,08-0,24]
Аллель Gln OR [95% CI]	0,175	0,0 0,02 [0,0-0,38]	0,609 7,33 [4,21-12,78]
χ^2		19,81	55,25
p		0,0001	0,0001
Генотип ArgArg OR [95% CI]	0,65	1,0 54,74 [3,28-914,1]	0,000 0,01 [0,0-0,1]
Генотип ArgGln OR [95% CI]	0,35	0,0 0,02 [0,0-0,31]	0,783 6,69 [2,97-15,06]
Генотип GlnGln OR [95% CI]	0,00	0,0 1,99 [0,04-101,77]	0,217 57,82 [3,3-1011,9]
χ^2		22,83	63,76
p		0,0001	0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель Arg OR [95% CI]	0,825	0,791 0,8 [0,48-1,34]	0,0 0,01 [0,0-0,09]
Аллель Gln OR [95% CI] χ^2 p	0,175	0,209 1,25 [0,74-2,09] 0,7 0,4	1,0 191,1 [11,3-3235] 66,0 0,0001
Генотип ArgArg OR [95% CI]	0,65	0,581 0,75 [0,41-1,35]	0,0 0,03 [0,0-0,45]
Генотип ArgGln OR [95% CI]	0,35	0,419 1,34 [0,74-2,42]	0,0 0,09 [0,0-1,54]
Генотип GlnGln OR [95% CI] χ^2 p	0,00	0,000 1,16 [0,02-59,18] 0,92 0,34	1,0 4221 [79,6-223917] 57,32 0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.2.9. Носительство полиморфного локуса –299Asp>Gly гена *TLR4* среди резидентов Забайкальского края

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса - 299Asp>Gly гена *TLR4* у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода отражены в таблицах 29-31.

Таблица 29

Частота аллельных вариантов гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и его генотипов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ (тест χ^2 , df=1)

	Контроль (n=100)	УГМ (n=96)	χ^2	p	OR [95% CI]
Аллель Asp	0,675	0,708	0,24	0,63	1,11 [0,73-1,71]
Аллель Gly	0,325	0,292			0,9 [0,59-1,38]
Генотип AspAsp	0,45	0,479	0,25	0,62	1,12 [0,64-1,97]
Генотип AspGly	0,45	0,438			0,95 [0,54-1,67]
Генотип GlyGly	0,10	0,083			0,82 [0,31-2,17]

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем

Анализ полиморфизма гена *TLR4-299(Asp>Gly)* выявил статистическую значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода УГМ.

Наличие -299Asp- аллели в группе контроля выявлено у 67,5% резидентов, у пациентов с благоприятных исходом УГМ в 66,3% случаев и в 100% у больных с неблагоприятным исходом. У всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ таже в 100% регистрировалось наличие гомозиготного -299AspAsp генотипа, что

свидетельствует о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ (табл. 29-31).

Таблица 30

Частота генотипов гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с ушибом головного мозга в зависимости от степени тяжести ($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ 2 ст., n=50	УГМ 3 ст., n=46
Аллель Asp OR [95% CI]	0,675	0,42 0,35 [0,21-0,57]	1,0 89,43 [5,47-1463]
Аллель Gly OR [95% CI]	0,325	0,58 2,87 [1,75-4,71]	0,0 0,01 [0,0-0,18]
χ^2		17,92	38,46
p		0,0001	0,0001
Генотип AspAsp OR [95% CI]	0,45	0,0 0,01 [0,0-0,2]	1,0 113,4 [6,8-1892]
Генотип AspGly OR [95% CI]	0,45	0,84 6,42 [2,74-15,05]	0,0 0,01 [0,0-0,22]
Генотип GlyGly OR [95% CI]	0,10	0,16 1,71 [0,63-4,66]	0,0 0,09 [0,01-1,62]
χ^2		22,37	34,67
p		0,0001	0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

Частота генотипов гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и его аллельных вариантов среди практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ в зависимости от исхода
($\chi^2=[0,1,2]$, $df=1$)

	Контроль, n=100	УГМ (выздоровление), n=86	УГМ (летальный), n=10
Аллель Asp OR [95% CI]	0,675	0,663 0,95 [0,61-1,46]	1,0 19,8 [1,18-332,8]
Аллель Gly OR [95% CI] χ^2 p	0,325	0,337 1,06 [0,69-1,63] 0,06 0,8	0,0 0,05 [0,0-0,85] 9,23 0,002
Генотип AspAsp OR [95% CI]	0,45	0,419 0,88 [0,49-1,57]	1,0 25,62 [1,46-449,1]
Генотип AspGly OR [95% CI]	0,45	0,488 1,17 [0,65-2,08]	0,0 0,06 [0,0-1,02]
Генотип GlyGly OR [95% CI] χ^2 p	0,10	0,093 0,92 [0,35-2,45] 0,07 0,8	0,0 0,41 [0,02-7,52] 9,07 0,003

Примечание: p - статистическая значимость различий с контролем.

3.3. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов свертывающей системы крови на уровень изучаемых показателей гемостаза

К настоящему времени известны полиморфизмы различных генов, аллели и/или генотипы которых видоизменяют экспрессию и содержание кодируемого белка [19, 22, 34, 42, 66, 181].

Учитывая полученные результаты в процессе нашего исследования, а именно отсутствие значимости полиморфизма гена *F5-1691(G>A)* и *MTHFR-677(C>T)* в течении и ходе УГМ, нами осуществлена попытка определить особенности влияния только значимых полиморфизмов генов (*F2-20210(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) на уровень наиболее значимых параметров гемостаза (FGB, TF и D-димера), а также изучить возможное воздействие полиморфизма гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и гена *TLR4-299(Asp>Gly)* на содержание цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и ЛТА.

3.3.1. Полиморфизм гена *F2-20210(G>A)* и уровень FGB, TF и D-димера

Определяя влияние полиморфизма гена *F2-20210(G>A)* на уровень FGB, TF и D-димера выявлено, что их содержание у пациентов - носителей генотипов - 20210G/G и -20210G/A различаются только с группой контроля, тогда как различия между генотипами внутри группы не отмечено. Статистической значимости между носителями мутантных гомозиготных вариантов генотипа - 308A/A в данных группах также не зарегистрировано в виду их отсутствия во всех исследуемых группах (табл. 32).

Таким образом, полученные данные показывают отсутствие влияния изучаемого полиморфизма гена *F2-20210(G>A)* при УГМ на содержание рассматриваемых показателей гемостаза.

Содержание FGB, TF и D-димера в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *F2-20210G>A*, Me [P25-P75]

Показатели Генотип	FGB (г/л)	(TF) (нг/мл)	D-димер (мкг/мл)
Контроль (n=100)			
G/G (n=98)	3,1 [2,8; 3,6]	104 [80,6; 142]	0,29 [0,25; 0,31]
G/A (n=2)	3,0 [2,95; 3,05]	122 [121; 123]	0,28 [0,27; 0,28]
A/A (n=0)	0	0	0
УГМ (выздоровление), n=86			
G/G (n=84)	4,05 [3,9; 4,5] ¹	256 [222; 327] ¹	0,29 [0,26; 0,30]
G/A (n=2)	4,4 [4,15; 4,65] ¹	299 [274; 323] ¹	0,23 [0,18; 0,28]
A/A (n=0)	0	0	0
УГМ (летальный исход), n=10			
G/G (n=8)	5,45 [5,05; 5,53] ¹	473 [467; 483] ¹	0,42 [0,41; 0,47] ¹
G/A (n=2)	5,0 [5,0; 5,0] ¹	448 [436; 461] ¹	0,41 [0,41; 0,42] ¹
A/A (n=0)	0	0	0

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом G/G при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом G/A при $p \leq 0,05$.

3.3.2. Полиморфизм гена *F7-10976(G>A)* и уровень FGB, TF и D-димера

Изучая влияние полиморфизма гена *F7-10976(G>A)* на содержание FGB, TF и D-димера, установлено, что только уровень FGB и TF у пациентов с благоприятным исходом УГМ – носителей генотипов -10976G/G, -10976G/A различается с группой контроля, что свидетельствует об отсутствии влияния

рассматриваемого полиморфизма гена на концентрацию изучаемых показателей гемостаза (табл. 33).

Таблица 33

Содержание FGB, TF и D-димера в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *F7-10976(G>A)*, Ме [P25-P75]

Показатели Генотип	FGB (г/л)	(TF) (нг/мл)	D-димер (мкг/мл)
Контроль (n=100)			
G/G (n=82)	2,9 [2,8; 3,6]	105 [78,8; 141]	0,29 [0,26; 0,31]
G/A (n=18)	3,2 [3,1; 3,7]	114 [88,4; 161]	0,29 [0,26; 0,30]
A/A (n=0)	0	0	0
УГМ (выздоровление), n=86			
G/G (n=66)	4,1 [3,9; 4,5] ¹	258 [227; 273] ¹	0,29 [0,26; 0,30]
G/A (n=20)	3,95 [3,88; 4,3] ¹	246 [211; 281] ¹	0,30 [0,24; 0,32]
A/A (n=0)	0	0	0
УГМ (летальный исход), n=10			
G/G (n=0)	0	0	0
G/A (n=0)	0	0	0
A/A (n=10)	5,25 [5,0; 5,5]	473 [454; 480]	0,42 [0,40; 0,46]

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом G/G при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом G/A при $p \leq 0,05$.

3.3.3. Полиморфизм гена *FGB-455(G>A)* и уровень FGB, TF и D-димера

Изучая влияние полиморфизма гена *FGB-455(G>A)* на содержание FGB, TF и D-димера, зафиксировано увеличение концентрации TF у носителей мутантного генотипа. Аналогичная тенденция отмечена при анализе содержания TF в группе

пациентов с благоприятным течением УГМ, т.е. увеличение его уровня у носителей гетерозиготного генотипа по сравнению с гомозиготным (табл. 34).

Таблица 34

Содержание FGB, TF и D-димера в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *FGB-455(G>A)*, Ме [P25-P75]

Показатели Генотип	FGB (г/л)	(TF) (пг/мл)	D-димер (мкг/мл)
Контроль (n=100)			
G/G (n=66)	3,1 [2,8; 3,6]	104 [78,8; 141]	0,29 [0,25; 0,30]
G/A (n=27)	3,2 [2,9; 3,6]	118 [89,6; 152]	0,29 [0,28; 0,31]
A/A (n=7)	2,9 [2,75; 3,05]	104 [77,2; 136]	0,27 [0,24; 0,30]
УГМ (выздоровление), n=86			
G/G (n=37)	4,0 [3,9; 4,3] ¹	235 [206; 275] ¹	0,28 [0,24; 0,30]
G/A (n=49)	4,1 [3,9; 4,5] ¹	302 [238; 378] ^{1,2}	0,30 [0,27; 0,31]
A/A (n=0)	0	0	0
УГМ (летальный исход), n=10			
G/G (n=0)	0	0	0
G/A (n=0)	0	0	0
A/A (n=10)	5,25 [5,0; 5,5] ¹	473 [454; 480] ¹	0,42 [0,40; 0,46] ¹

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом G/G при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом G/A при $p \leq 0,05$.

Анализируя полученные результаты, можно предполагать, что носительство мутантного генотипа -455A/A и -455A- аллели может способствовать более высокому содержанию в кровотоке TF, однако отсутствие мутантного генотипа в группе с благоприятным исходом ЧМТ и напротив, отсутствие гомо- и

гетерозиготного генотипов в группе с летальным исходом не позволяют сделать это утверждение с абсолютной уверенностью.

3.3.4. Полиморфизм гена *MTRR-66(A>G)* и уровень *FGB*, *TF* и *D-димера*

Рассматривая роль полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)* на содержание *FGB*, *TF* и *D-димера*, отмечено значимое влияние мутантного генотипа на повышение уровня *FGB*, *TF* и *D-димера* в группе с благоприятным течением УГМ (табл. 35).

Таблица 35

Содержание *FGB*, *TF* и *D-димера* в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)*, Ме [P25-P75]

Показатели Генотип	<i>FGB</i> (г/л)	(<i>TF</i>) (пг/мл)	<i>D-димер</i> (мкг/мл)
Контроль (n=100)			
A/A (n=26)	3,2 [2,8; 3,58]	108 [80,9; 124]	0,29 [0,24; 0,31]
A/G (n=47)	3,1 [2,8; 3,65]	105 [90; 164]	0,29 [0,27; 0,30]
G/G (n=27)	2,9 [2,8; 3,55]	99 [76,2; 136]	0,29 [0,25; 0,31]
УГМ (выздоровление), n=86			
A/A (n=23)	4,0 [3,9; 4,1] ¹	225 [200; 274] ¹	0,28 [0,27; 0,31]
A/G (n=40)	4,1 [3,9; 4,5] ¹	250 [222; 292] ^{1,2}	0,27 [0,24; 0,30]
G/G (n=23)	4,3 [4,0; 4,6] ^{1,2}	348 [302; 381] ^{1,2,3}	0,30 [0,29; 0,34] ³
УГМ (летальный исход), n=10			
A/A (n=0)	0	0	0
A/G (n=0)	0	0	0
G/G (n=10)	5,25 [5,0; 5,5] ¹	473 [454; 480] ¹	0,42 [0,40; 0,46] ¹

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом A/A при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом A/G при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты могут свидетельствовать о значимом влиянии носительства мутантного генотипа -66G/G и -66G- аллели на высокое содержание в кровотоке показателя FGB, TF и D-димера.

3.3.5. Полиморфизм гена PAI-1-675(5G>4G) и уровень FGB, TF и D-димера

Влияние полиморфизма гена PAI-1-675(5G>4G) на продукцию исследуемых значений FGB, TF и D-димера у пациентов с УГМ и группы контроля отражено в таблице 36.

Таблица 36

Содержание FGB, TF и D-димера в крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена PAI-1-675(5G>4G), Ме [P25-P75]

Показатели Генотип	FGB (г/л)	(TF) (пг/мл)	D-димер (мкг/мл)
Контроль (n=100)			
5G/5G (n=7)	2,9 [2,8; 3,25]	105 [102; 144]	0,26 [0,23; 0,30]
5G/4G (n=57)	3,1 [2,8; 3,6]	104 [78; 142]	0,29 [0,27; 0,30]
4G/4G (n=36)	2,95 [2,8; 3,53]	108 [86,9; 143]	0,28 [0,23; 0,31]
УГМ (выздоровление), n=86			
5G/5G (n=9)	3,9 [3,8; 4,0] ¹	233 [213; 258] ¹	0,26 [0,24; 0,29]
5G/4G (n=52)	4,0 [3,9; 4,4] ¹	238 [205; 281] ¹	0,28 [0,24; 0,30]
4G/4G (n=25)	4,4 [3,9; 4,8] ^{1,2}	373 [302; 382] ^{1,2,3}	0,30 [0,29; 0,31] ^{1,2,3}
УГМ (летальный исход), n=10			
5G/5G (n=0)	0	0	0
5G/4G (n=0)	0	0	0
4G/4G (n=10)	5,25 [5,0; 5,5] ¹	473 [454; 480] ¹	0,42 [0,40; 0,46] ¹

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом 5G/5G при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом 5G/4G при $p \leq 0,05$.

Зарегистрировано значимое влияние мутантного генотипа в более высоком содержании FGB, TF и D-димера у пациентов с благоприятным течением УГМ (табл. 36).

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии генотипа -675 4G/4G и -675G- аллели на высокое содержание в кровотоке показателя FGB, TF и D-димера.

3.4. Влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов некоторых иммунорегуляторных молекул на уровень изучаемых параметров иммунной системы

К настоящему времени известны полиморфизмы различных генов, аллели и/или генотипы которых видоизменяют экспрессию и содержание кодируемого белка [19, 22, 34, 42, 66, 181].

Нами осуществлена попытка уточнить особенности влияния изучаемых полиморфизмов генов *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR6-249(Ser>Pro)* на уровень изучаемых цитокинов - IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и ЛТА.

3.4.1. Полиморфизм гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и ЛТА

Изучая влияние полиморфизма гена *TLR2-753(Arg>Gln)* на содержание цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и ЛТА, отмечено статистически значимое влияние носительства гетерозиготного генотипа на повышение уровня цитокинов и снижение показателя ЛТА по сопоставлению с гомозиготным генотипом как в группе контроля, так и в группе с благоприятным течением УГМ (табл. 37).

Содержание IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и ЛТА в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, Ме [P25-P75]

Показатели Генотип	IL-1 β (пг/мл)	TNF- α (пг/мл)	IL-4 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)	ЛТА (%)
Контроль (n=100)					
Arg/Arg (n=65)	15,4 [3,9; 26,6]	15,2 [3,27; 22,28]	24,9 [18,5; 31,7]	36,9 [20,0; 47,7]	11,0 [9,0; 16]
Arg/Gln (n=35)	46,2 [42,6; 47,0] ²	43,8 [28,11; 48,23] ²	43,5 [34,1; 45,1] ²	51,5 [49,2; 58,2] ²	20,0 [17,5; 21,0] ²
Gln/Gln (n=0)	0	0	0	0	0
УГМ (выздоровление), n=86					
Arg/Arg (n=50)	29,0 [26,4; 31,4] ¹	26,6 [24,7; 29,3] ¹	34,5 [31,6; 36,39] ¹	44,9 [41,9; 46,2] ¹	13,0 [10,3; 15]
Arg/Gln (n=36)	34,5 [32,3; 37,2] ^{1,2}	32,7 [30,1; 34,7] ^{1,2}	39,5 [36,1; 42,4] ²	50,0 [47,5; 53,0] ²	10,0 [9,0; 11,0] ^{1,2}
Gln/Gln (n=0)	0	0	0	0	0
УГМ (летальный исход), n=10					
Arg/Arg (n=0)	0	0	0	0	0
Arg/Gln (n=0)	0	0	0	0	0
Gln/Gln (n=10)	62,0 [60,0; 67,0]	59,5 [57,2; 64,3]	57,7 [56,0; 60,7]	60,9 [58,3; 63,7]	5,5 [5,0; 6,8]

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом Arg/Arg при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом Arg/Gln при $p \leq 0,05$.

Учитывая наиболее высокий уровень цитокинов и низкое содержание ЛТА у пациентов с неблагоприятным исходом УГМ при носительстве мутантного

генотипа -753Gln/Gln и -753Gln- аллели (табл. 37), можно констатировать о значимом влиянии их носительства на более высокое содержание в сыворотке крови изучаемых цитокинов и низкую концентрацию ЛТА.

3.4.2. Полиморфизм гена *TLR4-299(Asp>Gly)* и уровень *IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, ЛТА*

Определяя роль полиморфизма гена *TLR4-299(Asp>Gly)* в содержании изучаемых цитокинов (*IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10*) и ЛТА как в группе контроля, так и у пациентов с УГМ отмечена статистическая значимость различий в зависимости от носительства генотипов (табл. 38).

У пациентов с генотипом -299Asp/Asp регистрируется более высокая концентрация всех изучаемых цитокинов и низкое содержание ЛТА как по сравнению с генотипом -299Asp/Gly, так и в сопоставлении с генотипом -299Gly/Gly. При носительстве гетерозиготного генотипа регистрируется более высокий уровень исследуемых цитокинов и низкий ЛТА по сравнению с мутантным генотипом (табл. 38).

Таким образом, наличие генотипа -299Asp/Asp полиморфизма гена *TLR4-299Asp>Gly* опосредованно способствует более высокому содержанию в сыворотке крови цитокина *IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10* и низкому уровню показателя ЛТА.

Содержание IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10 и ЛТА в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма гена *TLR4-299Asp>Gly*, Me [P25-P75], (пг/мл)

Показатели Генотип	IL-1 β (пг/мл)	TNF- α (пг/мл)	IL-4 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)	ЛТА (%)
Контроль (n=100)					
Asp/Asp (n=45)	43,6 [41,4; 47,0]	43,8 [29,1; 48,3]	43,1 [38,7; 45,3]	52,7 [49,2; 58,3]	20,0 [17,0; 21,0]
Asp/Gly (n=45)	15,4 [3,9; 22,1] ²	15,2 [12,3; 19,8] ²	24,9 [23,2; 28,9] ²	36,9 [34,1; 43,3] ²	11,0 [10,0; 14,0] ²
Gly/Gly (n=10)	2,0 [1,3; 4,9] ^{2,3}	2,5 [1,8; 6,6] ^{2,3}	16,0 [15,0; 17,9] ^{2,3}	9,4 [8,0; 15,0] ^{2,3}	6,0 [5,0; 9,8] ^{2,3}
УГМ (выздоровление), n=86					
Asp/Asp (n=36)	34,5 [32,3; 37,2] ¹	32,7 [30,1; 34,7] ¹	39,5 [36,1; 42,4]	50,0 [47,5; 53,0]	10,0 [9,0; 11,0] ¹
Asp/Gly (n=42)	29,8 [27,9; 32,4] ^{1,2}	27,1 [26,0; 29,8] ^{1,2}	34,6 [32,7; 37,0] ^{1,2}	45,2 [42,6; 46,7] ^{1,2}	13,5 [11,0; 15,8] ^{1,2}
Gly/Gly (n=8)	23,1 [21,3; 24,1] ^{1,2,3}	21,1 [19,7; 23,0] ^{1,2,3}	28,4 [26,8; 29,2] ^{1,2,3}	38,0 [37,1; 39,4] ^{1,2,3}	11,0 [8,8; 12,8] ¹
УГМ (летальный исход), n=10					
Asp/Asp (n=10)	62,0 [60,0; 67,0] ¹	59,5 [57,2; 64,3] ¹	57,7 [56,0; 60,7] ¹	60,9 [58,3; 63,7] ¹	5,5 [5,0; 6,8] ¹
Asp/Gly (n=0)	0	0	0	0	0
Gly/Gly (n=0)	0	0	0	0	0

Примечание: u^1 – статистическая значимость различий с контролем при $p \leq 0,05$; u^2 – статистическая значимость различий с генотипом Asp/Asp при $p \leq 0,05$; u^3 – статистическая значимость различий с генотипом Asp/Gly при $p \leq 0,05$.

3.5. Корреляционные взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов свертывающей системы крови, иммунорегуляторных молекул, показателей системы иммунитета, гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с ушибом головного мозга

Первым этапом нами проведен поиск взаимосвязей между изучаемыми полиморфизмами генов и их влиянием на течение и исход УГМ (табл. 39, 40).

Таблица 39

Сила взаимосвязи исследуемых полиморфизмов генов со смертельным исходом УГМ

Показатели	V-Крамера	p	Сила взаимосвязи
<i>F2-20210(G>A)</i>	0,27	0,08	средняя
<i>F5-1691(G>A)</i>	0,06	0,84	несуществующая
<i>F7-10976(G>A)</i>	0,87	0,001	очень сильная
<i>FGB-455(G>A)</i>	0,88	0,001	очень сильная
<i>MTHFR-677(C>T)</i>	0,14	0,37	слабая
<i>MTRR-66(A>G)</i>	0,47	0,001	относительно сильная
<i>PAI-1-675(5G>4G)</i>	0,45	0,001	относительно сильная
<i>TLR2-753(Arg>Gln)</i>	0,89	0,001	очень сильная
<i>TLR4-299(Asp>Gly)</i>	0,36	0,02	средняя

Примечание: интерпретация значений V-Крамера (сила взаимосвязи): - менее 0,1 – несуществующая; - 0,1-0,2 – слабая; - 0,2-0,4 – средняя; - 0,4-0,6 – относительно сильная; - 0,6-0,8 – сильная; - 0,8-1,0 – очень сильная.

Сила взаимосвязи исследуемых полиморфизмов генов в зависимости от тяжести течения УГМ

Показатели	V-Крамера	p	Сила взаимосвязи
<i>F2-20210(G>A)</i>	0,11	0,27	несуществующая
<i>F5-1691(G>A)</i>	0,17	0,23	несуществующая
<i>F7-10976(G>A)</i>	0,42	0,001	относительно сильная
<i>FGB-455(G>A)</i>	0,74	0,001	сильная
<i>MTHFR-677(C>T)</i>	0,27	0,03	средняя
<i>MTRR-66(A>G)</i>	0,81	0,001	очень сильная
<i>PAI-1-675(5G>4G)</i>	0,83	0,001	очень сильная
<i>TLR2-753(Arg>Gln)</i>	0,87	0,001	очень сильная
<i>TLR4-299(Asp>Gly)</i>	0,81	0,001	очень сильная

Примечание: интерпретация значений V-Крамера (сила взаимосвязи): - менее 0,1 – несуществующая; - 0,1-0,2 – слабая; - 0,2-0,4 – средняя; - 0,4-0,6 – относительно сильная; - 0,6-0,8 – сильная; - 0,8-1,0 – очень сильная.

Следующим этапом мы осуществили определение взаимосвязей между комбинациями выявляемых полиморфизмов генов (K-REGR) и изучаемыми показателями иммунитета (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, ЛТА), гемостаза (FGB, МНО, АЧТВ, TF, D-димеры) и некоторых инструментальных параметров (общий объем очага ушиба, объем его жидкой части). Учитывая, что полиморфизм гена *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)* и *TLR2-753(Arg>Gln)* показали очень сильную связь (V-Крамера > 0,8) в течении и исходе УГМ, то нами предпринята попытка изучения вклада комбинации других полиморфизмов. В частности, учитывая силы взаимосвязи, нами составлена комбинация из полиморфизма *F2-20210(G>A)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* и представлена в виде коэффициента (K-REGR), (табл. 41).

V-Крамера данного K-REGR составил - 0,52 ($p < 0,001$); чувствительность – 1,0; специфичность – 0,78; точность – 80,2, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данного коэффициента.

При проведении корреляционного анализа зарегистрированы статистически значимые связи разной силы между изучаемыми в нашем исследовании параметрами (табл. 41).

Обращает на себя внимание выявление высокой и заметной связи между K-REGR, общим объемом очага ушиба, объемом жидкой части очага ушиба, цитокинами и ЛТА. Кроме того, зафиксирована статистически значимая связь различного характера между объемом жидкой части очага ушиба и всеми изучаемыми показателями (табл. 41), что может свидетельствовать о важном значении объема жидкой части очага ушиба головного мозга в течении и исходе травматической болезни головного мозга.

Корреляционные взаимосвязи некоторых показателей системы иммунитета, гемостаза и инструментальных параметров у пациентов с ушибом головного мозга на третьи сутки после травмы

Показатели	К-REGR	∑ V очага ушиба	V жидкой части	IL-1β	TNF-α	IL-4	IL-10	ЛТА	FGB	МНО	АЧТВ	TF	D-димер
К-REGR	1,0	0,766	0,770	0,693	0,707	0,687	0,706	-0,530	0,170	-0,416	-0,247	0,337	0,447
∑ V очага ушиба	0,766	1,0	0,682	0,574	0,581	0,562	0,578	-0,445	0,067	-0,392	-0,180	0,142	0,481
V жидкой части	0,770	0,682	1,0	0,635	0,666	0,658	0,652	-0,523	0,266	-0,421	0,212	0,358	0,513
IL-1β	0,693	0,574	0,635	1,0	0,977	0,980	0,916	-0,397	0,227	-0,456	-0,181	0,418	0,286
TNF-α	0,707	0,581	0,666	0,977	1,0	0,972	0,897	-0,423	0,224	-0,472	-0,151	0,398	0,308
IL-4	0,687	0,562	0,658	0,980	0,972	1,0	0,940	-0,425	0,246	-0,470	-0,177	0,402	0,289
IL-10	0,706	0,578	0,652	0,916	0,897	0,940	1,0	-0,418	0,236	-0,457	-0,167	0,359	0,313
ЛТА	-0,530	-0,445	-0,523	-0,397	-0,423	-0,425	-0,418	1,0	0,136	0,462	0,300	-0,184	0,523
FGB	0,170	0,067	0,266	0,227	0,224	0,246	0,236	0,136	1,0	-0,200	-0,209	0,445	0,207
МНО	-0,416	-0,392	-0,421	-0,456	-0,472	-0,470	-0,457	0,462	-0,200	1,0	0,077	-0,212	-0,304
АЧТВ	-0,247	-0,180	0,212	-0,181	-0,151	-0,177	-0,167	0,300	-0,209	0,077	1,0	-0,281	-0,321
TF	0,337	0,142	0,358	0,418	0,398	0,402	0,359	-0,184	0,445	-0,212	-0,281	1,0	0,316
D-димер	0,447	0,481	0,513	0,286	0,308	0,289	0,313	0,523	0,207	-0,304	-0,321	0,316	1,0

Примечание: менее 0,3 – связь слабая; **0,3-0,5** – умеренная связь; **0,5-0,7** – заметная связь; **0,7-0,9** – высокая связь; **0,9-1** – весьма высокая связь; **синий цвет** – отсутствие статистической разницы различий (p<0,05).

3.6. Математическая модель прогноза неблагоприятного течения ушиба головного мозга

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [58, 128, 163].

Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% вариабельности исходов ЧМТ [213], тогда как около 65% исходов ЧМТ остается необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость все чаще признается важным фактором непостоянства посттравматического ответа хозяина [64, 119, 120, 134].

Нами выполнен математический анализ полученных клинических, лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от тяжести течения и исхода ЧМТ.

3.6.1. Прогностические критерии неблагоприятного течения ушиба головного мозга

Первым этапом проведения математического анализа, при сравнении группы контроля (n=100) и группы с УГМ (n=96) нами установлено, что наиболее информативными показателями неблагоприятного течения УГМ являются – полиморфизм гена *F7-10976(G>A)*, гена *FGB-455(G>A)* и гена *TLR2-753(Arg>Gln)* (V-Крамера составил 0,24, 0,28 и 0,25, соответственно). Аналогичные параметры зарегистрированы и при выявлении смертельного исхода УГМ (V-Крамера составил 0,71, 0,57 и 0,71, соответственно). Таким образом, в уравнение (на

основании бинарной логистической регрессии) нами включены данные показатели и определена их значимость в структуре модели (табл. 42).

Таблица 42

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	-90,27	0,000	< 0,001
<i>F7-10976(G>A)</i>	4,41	82,16	< 0,001
<i>FGB-455(G>A)</i>	30,72	2,201E+13	< 0,001
<i>TLR2-753(Arg>Gln)</i>	1,37	3,94	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий при $p \leq 0,05$.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{-90,27 - 4,41 \times F7 - 30,72 \times FGB - 1,37 \times TLR2}},$$

где K – вероятность неблагоприятного течения УГМ (в том числе смертельный); -90,27 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 4,41, 30,72 и 1,37 – нестандартизованные коэффициенты b; F7 – полиморфизм гена *F7-10976(G>A)*, FGB – полиморфизм гена *FGB-455(G>A)*, TLR2 – полиморфизм гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). Чувствительность разработанной прогностической модели составляет - 1,0, специфичность – 1,0, точность – 1,0; площадь под ROC-кривой составляет 1,0 (95% ДИ = 1,0–1,0); $p < 0,001$ (рис. 3).

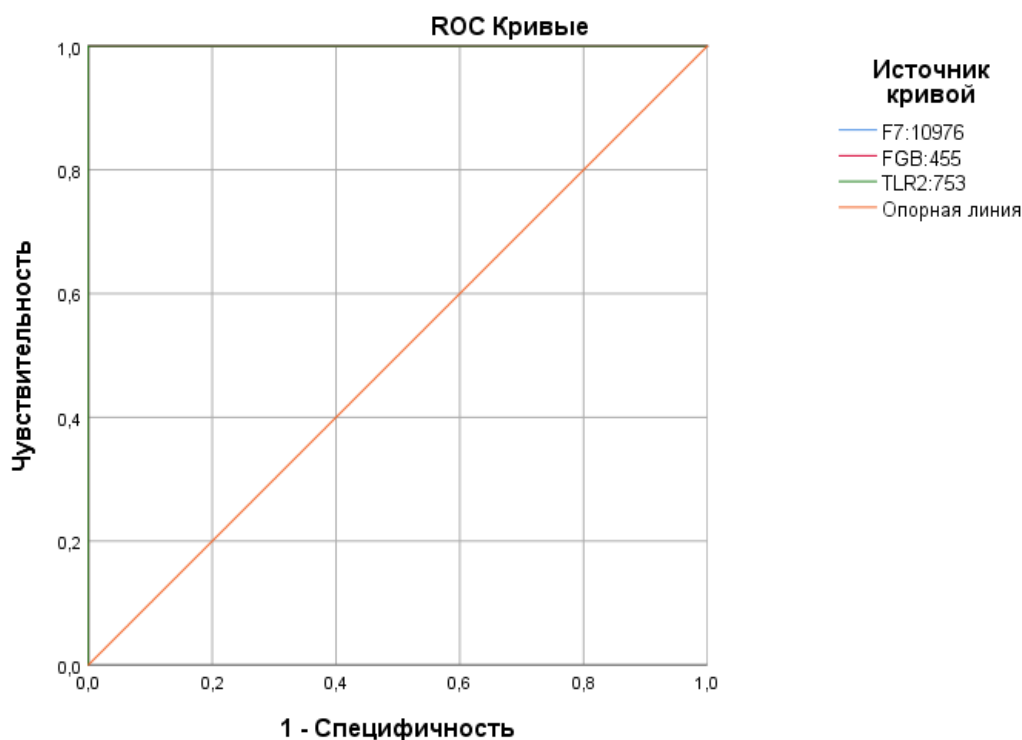


Рисунок 3. ROC-анализ вероятности неблагоприятного течения УГМ по значению разработанного коэффициента К.

Таким образом, определение полиморфизма гена *F7-10976(G>A)*, гена *FGB-455(G>A)*, гена *TLR2-753(Arg>Gly)* резидентов позволяет оценить вероятность неблагоприятного течения УГМ, что может способствовать стратификации групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения. Учитывая очень высокую прогностическую значимость данных показателей, нами предпринята попытка определения влияния на течение травматической болезни головного мозга и других параметров.

Рассматривая полученные параметры в зависимости от течения травматической болезни головного мозга в 1 (n=50) и 2 (n=46) группах на основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена *PAI-1-675(5G>4G)*, гена *MTRR-66(A>G)* и гена *FGB-455(G>A)*) и определена их значимость в структуре модели (табл. 43).

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	115,4	0,000	< 0,001
<i>PAI-1-675 5G>4G</i>	19,08	193789705	< 0,001
<i>MTRR-66(A>G)</i>	18,92	165662965	< 0,001
<i>FGB-455G>A</i>	19,68	352080760	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий при $p \leq 0,05$.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{115,4 - 19,08 \times PAI1 - 18,92 \times MTRR - 19,68 \times FGB}},$$

где K – вероятность неблагоприятного течения УГМ; 115,4 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 19,08, 18,92 и 19,68 – нестандартизованные коэффициенты b; PAI-1 – полиморфизм гена *PAI-1-675(5G>4G)*, MTRR – полиморфизм гена *MTRR-66(A>G)* и FGB – полиморфизм гена *FGB-455(G>A)* принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При значении $K > 0,25$ имеется высокая вероятность неблагоприятного течения ушиба головного мозга. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет – 1,0, специфичность – 0,86, точность – 0,93; площадь под ROC-кривой составляет 0,99 (95% ДИ = 0,98–1,0); $p < 0,001$ (рис. 4).

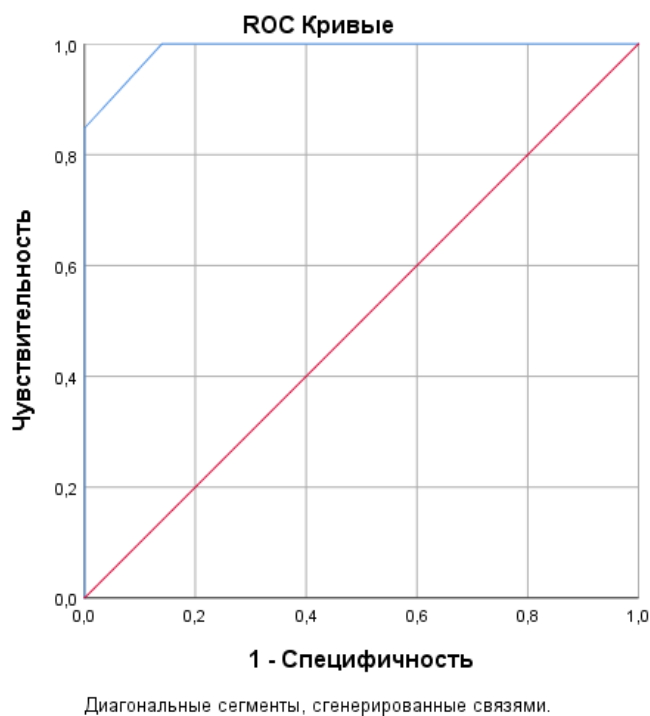


Рисунок 4. ROC-анализ вероятности неблагоприятного течения УГМ по значению разработанного коэффициента К.

На основании полученных данных нами разработана программа ЭВМ – «Программа для оценки вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга» [41]. Программа предназначена для оценки вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о носительстве полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена – 1 ($PAI-1-675(5G>4G)$), полиморфизма гена метионина синтазы редуктазы ($MTRR-66(A/G)$) и полиморфизма гена фибриногена ($FGB-455(G>A)$). Вывод результата также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает оценку вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга: при неблагоприятном течении загорается красное окно, при благоприятном – зеленое окно. Программа носит прикладной характер, позволяет оценить вероятность неблагоприятного течения ушиба головного мозга, что может способствовать определению групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения [41].

Таким образом, определение полиморфизма гена *PAI-1-675(5G>4G)*, гена *MTRR-66(A/G)* и гена *FGB-455(G>A)* у резидентов позволяет оценить вероятность неблагоприятного течения ушиба головного мозга, что может способствовать стратификации групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения.

3.6.2. Прогностические критерии летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга

Анализируя показатели в зависимости от исхода ЧМТ в 1 и 2 группах нами установлено, что летальный исход зарегистрирован только у 10 пациентов с УГМ тяжелой степени.

На основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена *FII-20210(G>A)*, гена *MTRR-66(A>G)*, гена *PAI-1(5G>4G)* и гена *TLR4-299(Asp>Gly)*) и определена их значимость в структуре модели (табл. 44).

Таблица 44

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	117,595	0,000	< 0,001
<i>FII-20210(G>A)</i>	1,504	4,500	< 0,001
<i>MTRR-66(A>G)</i>	17,750	51155736,47	< 0,001
<i>PAI-1(5G>4G)</i>	17,660	46736428,22	< 0,001
<i>TLR4-299(Asp>Gly)</i>	9,049	8510,324	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий при $p \leq 0,05$.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{117,6 - 1,5 \times FII - 17,75 \times MTRR - 17,66 \times PAI - I - 9,05 \times TLR4}},$$

где K – вероятность летального исхода у пациентов с УГМ; 117,6 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 1,5, 17,75, 17,66 и 9,05 – нестандартизованные коэффициенты b ; FII – полиморфизм гена *FII-20210(G>A)*, MTRR – полиморфизм гена *MTRR-66(A>G)*, PAI-1 – полиморфизм гена *PAI-1(5G>4G)* и TLR4 – полиморфизм гена *TLR4-299(Asp>Gly)* принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При значении $K > 0,15$ имеется высокая вероятность летального исхода. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет - 1,0, специфичность – 0,78, точность – 0,8; площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95% ДИ = 0,84–0,97); $p < 0,001$ (рис. 5).

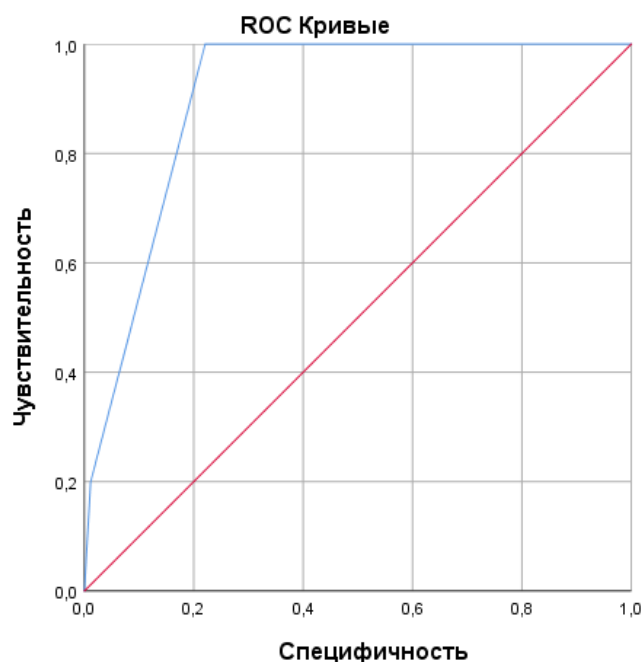


Рисунок 5. ROC-анализ вероятности летального исхода при УГМ по значению разработанного коэффициента K .

На основании полученных данных нами разработана программа ЭВМ – «Программа для определения риска смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени». Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о носительстве полиморфизма гена протромбина (*F2-20210(G>A)*), полиморфизма

гена метионина синтазы редуктазы (*MTRR-66(A/G)*), ингибитора активатора плазминогена – 1 (*PAI-1-675(5G>4G)*), и полиморфизма гена толл-подобного рецептора-4 (*TLR4-299(Asp>Gly)*). Вывод результата расчета также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает определение риска смерти у пациентов с тяжелым ушибом головного мозга как низкий и высокий. При наличии цифрового результата менее 0,15 - загорается зеленое окно, при наличии 0,15 и более – красное окно. Программа носит прикладной характер, позволяет определить риск смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени, что способствует стратификации групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения [42].

Учитывая данные математических моделей, нами проведен анализ влияния комбинации прогностически значимых моделей в неблагоприятном течении УГМ, а именно: - *F7-10976(G>A) x FGB-455(G>A) x TLR2-753(Arg>Gln)*; *PAI-1-675(5G>4G) x MTRR-66(A>G) x FGB-455G>A* и *FII-20210(G>A) x MTRR-66(A>G) x PAI-1(5G>4G) x TLR4-299(Asp>Gly)*.

Наличие данных комбинаций способствуют значимому повышению уровня IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, FGB, TF и D-димера в 2,3, 2,4, 1,9, 1,5, 1,7, 4,5, 1,5 раза, соответственно, снижению показателя ЛТА, МНО, АЧТВ в 2,5, 1,1 и 1,1 раза как относительно контрольных значений, так и при сопоставлении с благоприятным течением в 2, 2, 1,6, 1,3, 1,3, 1,8 и 1,5 раза, соответственно. Показатели ЛТА, МНО и АЧТВ группы с неблагоприятным исходом снижались относительно аналогичных значений группы выздоровления в 2,2, 1,2 и 1,1 раза, $p < 0,001$. Одновременно регистрируется прогрессирование ΣV очага ушиба и V его жидкой части на 7 сутки после травмы в 1,5 и 1,0 раза, соответственно (табл. 30, 31).

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЧМТ является ведущей причиной заболеваемости и инвалидности во всем мире. Только в США около 2 млн человек сообщили о случаях ЧМТ, что составляет 30% всех связанных с травмами смертей [159].

ЧМТ считается наиболее инвалидизирующим из травматических повреждений, почти всегда сопровождающихся пожизненными эмоциональными, поведенческими и постоянными физическими нарушениями. Почти половина госпитализированных лиц, переживших ЧМТ, имеют длительную инвалидность [172].

ЧМТ включает несколько типов повреждений головного мозга. Одним из наиболее тяжелых механизмов повреждения является геморрагический ушиб головного мозга. ЧМТ, связанная с ушибами головного мозга, повышает риск инвалидности и смерти у пациентов с ЧМТ. УГМ вызывают необратимое повреждение тканей головного мозга. Тяжесть повреждения связана с первичным повреждением, которое начинается с кинетической энергии, поглощаемой при столкновении, и каскадом реакций вторичного повреждения, которые усугубляют первичное повреждение. Геморрагический очаг возникает в ближайшие моменты после удара головой. Ушибы могут прогрессировать и расширяться, покрывать паренхиму головного мозга с потерей функции. Известно, что кровь очень токсична для здоровой ткани мозга; следовательно, УГМ являются одними из самых разрушительных форм вторичного повреждения, наблюдаемых при ЧМТ. УГМ объясняются кровотечением из поврежденных микрососудов во время начального травматического эпизода. Эта концепция предполагает, что образование ушиба может быть связано со скрытой или явной коагулопатией [172].

ЧМТ связана с нарушением гематоэнцефалического барьера, приводящая к отеку головного мозга, кровоизлияниям, гипоксии и гибели клеток, а также к механическому повреждению аксональных волокон и нарушению соединения серого и белого вещества, что усиливает воспалительный ответ и инициирует дальнейшую гибель клеток [168, 196].

Первичная механическая травма приводит к каскаду патологических событий, запускающих стерильную иммунную реакцию, которая состоит из резидентных клеток ЦНС и периферических рекрутированных воспалительных клеток, которые запускают сложную вторичную реакцию, опосредованную АФК, пурины, ионы кальция, возбуждающие аминокислоты и пр. DAMP. Данная реакция предназначена для нейрозащиты и способствует регенерации, однако она может быть и неадекватной, особенно если воспаление остается активным в течение нескольких недель. Среди DAMP, самыми ранними растворимыми медиаторами являются АФК и пурины. Они высвобождаются в течение нескольких минут после травмы головного мозга и инициируют воспалительный процесс (каскад). Даже после легкого очагового повреждения коры АФК могут повредить *glial limitans*, разделяющие оболочки и паренхиму, что приводит к распространению поражения в ткани головного мозга, поражению сосудов, кровотечению и способствует отеку, гипоксии и разрушению тканей [168, 196].

После того как мозг повреждается, врожденная иммунная система быстро мобилизуется в ответ на пурины и алармины, а астроциты служат усилителями воспаления. В течение нескольких минут резидентные микроглии реагируют одними из первых, укрепляя барьеры ЦНС и участвуя в фагоцитарной очистке. Нейтрофилы и моноциты прибывают вскоре после этого и преимущественно исследуют поврежденные мозговые оболочки и пространства, если архитектура ЦНС остается нетронутой [168, 196].

Очаговое повреждение головного мозга – это анатомически разделенная иммунная реакция (по крайней мере, острая) с миеломоноцитарными клетками, стремящимися к поврежденным мозговым оболочкам и микроглии. В конце концов, миеломоноцитарные клетки могут попасть в поврежденный мозг, и

согласно исследованиям, они могут оказывать нейротоксическое действие. Учитывая важность АФК в патогенезе ЧМТ и успехи применения N-ацетилцистеина у больных с ЧМТ, клиническое стремление к антиоксидантной терапии кажется оправданным. Вероятным ключом к успеху является раннее лечение антиоксидантами, чтобы можно было как можно скорее остановить расширение очага ЧМТ и последующее воспаление. Поскольку очаги ЧМТ начинают увеличиваться через несколько часов после травмы, разработка стратегии быстрого сохранения тканей головного мозга имеет первостепенное значение [168, 196].

Аналогичным образом необходимо учитывать кинетику распространения повреждения при попытке манипулировать пуринергическими и возбуждающими нейротрансмиттерными путями, которые быстро задействуются после возбуждения. Таким образом, для понимания механизмов поражения структур и развития осложнений при ЧМТ необходимы дополнительные исследования. Уже сегодня имеется необходимость в ингибировании неадекватных воспалительных реакций головного мозга и стимулировании реакции заживления, что невозможно достичь без лучшего понимания патогенеза УГМ [168, 196].

В последние годы большое количество литературы предоставило убедительные доказательства того, что собственная ДНК выступает не только как носитель генетической информации, но и может запускать несколько врожденных иммунных путей, которые способствуют развитию воспалительной реакции [84, 91]. Это понятие ярко проявляется, например, в патогенезе политравмы, когда случайный лизис клеток приводит к утечке большого количества митохондриальных (mt) формил-пептидов и мтДНК в жидкости организма, способствуя массивной активации нейтрофилов и синдрому септического шока. Из-за своего предкового прокариотического происхождения мтДНК имеет аналогию с бактериальной ДНК в виде кольцевой цепи. Структуру и наличие большого количества неметилованных последовательностей CpG, которые связывают толл-подобные рецептор (TLR)-9 и значительно способствуют воспалению [84, 155]. Позднее было показано, что мтДНК также активирует

пириновый домен семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), содержащий инфламмасому 3 (NLRP3) и путь распознавания цитозольной ДНК циклической GMP-AMP-синтазы (сGAS)-STING [84, 154].

Активации способствует достаточно большое количество различных раздражителей (бактерии, грибы, паразиты, вирусы, комплемент факторы, тромбоциты, иммунные комплексы, кристаллы и цитокины и пр.), которые активируют иммунные рецепторы (TLR, Dectin-2, FcR и др.). Подробное описание индукторов, рецепторов и внутриклеточных медиаторов зафиксировано в работах последних лет [84, 111, 170]. Однако, в литературе встречаются единичные публикации о генетических особенностях иммунного ответа при ЧМТ.

Таким образом, первым этапом нашего исследования определена частота носительства генетического полиморфизма как протромботических генов, так и некоторых молекул иммунного ответа, в частности – частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма генов *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTGFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*, *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* у практически здоровых резидентов и пациентов с УГМ средней и тяжелой степени в Забайкальском крае. [4, 7, 38, 44, 45, 46, 47, 50].

Распределение частот аллелей и генотипов *F5-1691(G>A)* гена и *F2-20210(G>A)* гена у пациентов с УГМ и группой контроля, а также в зависимости от степени тяжести и исхода ЧМТ не выявило статистической значимости различий, за исключением -20210A/A генотипа, который показал значимое влияние на неблагоприятный (смертельный) исход. В исследованиях зарубежных авторов показано, что мутация *FII-20210(G>A)* (протромбин) и *FVL* (фактор V Лейден) являются наиболее распространенными генетическими факторами риска венозной тромбоэмболии среди популяции белой расы. Частота мутаций их минорных аллелей составляет около 5% и 2-3%, соответственно и приводит к 5-10-кратному увеличению риска. Риск ВТЭ у носителей *FII-20210(G>A)* ниже, с примерно 30-кратным увеличением риска у гомозигот и 3-4-кратным увеличением риска у гетерозиготных носителей мутации [129, 151].

Тромботический риск *FVL* объясняется дефектом антикоагулянтного пути PC (protein C, белок C), который включен в понятие резистентности к APC (activated protein C, активированный белок C). Катализируемая APC протеолитическая инактивация FVa (активированный FV) нарушена у носителей *FVL*, поскольку в продукте мутантного гена *FVL* отсутствует сайт расщепления APC в тяжелой цепи FVa, что ведет к увеличению скорости образования тромбина [129, 138]. Повышенное образование тромбина также способствует состоянию гиперкоагуляции, связанному с *FII-20210(G>A)*. Эта мутация, расположенная в 3'-нетранслируемой области гена, приводит к увеличению уровня FII в плазме примерно на 30%, что скорее всего вызвано повышенной эффективностью процессинга мРНК FII. Также увеличение образования тромбина при *FII-20210(G>A)* носительстве происходит за счет повышенного уровня в плазме маркера образования тромбина - F1+2 (фрагмент активации протромбина 1+2) и ТАТ (тромбин-антитромбиновый комплекса). F1+2 является маркером образования тромбина, так как он высвобождается из FII при образовании тромбина. Уровни ТАТ указывают на повышенную скорость инактивации тромбина его эндогенным ингибитором АТ (антитромбин) [129].

При анализе полиморфизма гена *F7-10976(G>A)* у всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ регистрировалось наличие аллели -10976А- и мутантного -10976А/А генотипа, что говорит о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ. Частота мутации минорного аллеля -10976А- гена *FVII* встречается в европейской популяции у 10–20% жителей. Установлено, что трансформации в гене *FVII* чаще всего имеют протективный эффект в отношении ВТЭО. Модификация биохимических свойств VII фактора происходит в результате замены гуанина на аденин в позиции 10976, что приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин и способствует уменьшению тромбообразования. Показано, что носительство генотипа -10976G/G гена *FVII* способствует более высокой активности фермента FVII, тогда как при выявлении генотипа -10976А/А гена *FVII* регистрируется уменьшение активности его фермента на 72% [6].

При рассмотрении частоты распределения аллелей и генотипов гена *FGB-455(G>A)* - статистическая значимость различий зафиксирована не только при градации пациентов в зависимости от степени тяжести и исхода, но и при оценке данных показателей в группе контроля и пациентов с УГМ в целом, в частности, у всех пациентов с исходом ЧМТ в *St. letalis* регистрировалось наличие дикой -455A- аллели и мутантного -455A/A генотипа, что говорит о значимом влиянии данного гена на течение и исход ЧМТ. Частота мутации минорного аллеля -455A- гена *FGB* встречается в европейской популяции у 20% резидентов. Носительство генотипа -455G/A и генотипа -455A/A гена *FGB* связывают с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда за счет более высокой концентрации фибриногена в крови. Высокий уровень плазменного фибриногена способствует развитию гиперкоагуляции, что значительно повышает риск тромбоза. Также отмечено, что носительство аллеля -455A- гена *FGB* является риском развития аневризмы брюшного отдела аорты [51, 72].

Полиморфизм гена *MTHFR-677(C>T)* у здоровых резидентов и пациентов с УГМ не выявил значимые различия по частоте распределения аллелей и генотипов, в том числе в зависимости от тяжести и исхода. Доказано, что носительство генотипа -677T/T полиморфизма гена *MTHFR* способствует снижению активности фермента фолатного метаболизма метилентетрагидрофолатредуктазы и повышению концентрации гомоцистеина в крови, что ведет к повреждению эндотелия сосудистой стенки и тромбозу. Однако существует и противоположная точка зрения, в частности, это отсутствие риска развития ТЭЛА в некоторых популяциях. Частота гомозиготной мутации -677T/T гена *MTHFR* встречается в европейской популяции у 15% жителей [1].

Изучая носительство полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)* отмечено, что у всех пациентов со смертельным исходом ЧМТ регистрировалось наличие дикой -66G- аллели и мутантного -66G/G генотипа, что говорит о важном влиянии данного гена на неблагоприятное течение и исход ЧМТ. Ген метионинсинтазредуктазы (*MTRR*) в первую очередь участвует в восстановительной регенерации аламина *cob (I)* (витамин B12). *Cob (I) alamin*

является кофактором, который поддерживает активацию фермента метионинсинтазы (MTR), связывая метаболизм фолиевой кислоты и метионина. Метильные группы фолиевой кислоты используются для метилирования клеток и ДНК, влияя на эпигенетическое наследование. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *MTRR* нарушают активность MTR, что способствует увеличению концентрации гомоцистеина. Установлено, что наличие мутантного варианта (-66A>G) связано со значительно более низким, до 4 раз, уровнем кобаламина и фолиевой кислоты в плазме у пациентов с трансплантатом сердца. Последующее снижение доступности S-аденозилметионина приводит к гипометилированию ДНК. Низкий уровень фолиевой кислоты ограничивает метаболизм одного углерода и метаболизм гомоцистеина, поскольку витамин B12 взаимодействует с фолиевой кислотой в этом пути. Частота носительства в популяции генотипа -66G/G гена *MTRR* отмечается в 15-25%, генотипа -66A/G в 40-50% [17, 67].

Подобная тенденция отмечена и при рассмотрении частоты распределения аллелей и генотипов гена *PAI-1-675(5G>4G)* – у всех пациентов с исходом ЧМТ в *St. letalis* регистрировалось наличие дикой -675/4G- аллели и -675/4G/4G генотипа, что говорит о значимом влиянии данного гена на течение и исход ЧМТ. Yousef A.A. et al. (2021) при изучении носительства полиморфизма гена *PAI-1-675(5G>4G)* у детей в Египетской популяции, показали сходные результаты. PAI-1 представляет собой белок острой фазы, регулируемый воспалительными цитокинами, хемокинами, факторами роста, гормонами и бактериальными эндотоксинами и имеет множественные молекулярные взаимодействия. PAI-1 находится в ключевом сайте в пути фибринолиза, и его сверхэкспрессия нарушает клиренс фибрина, тем самым способствуя микротромбозу [68].

Носительство генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753(Arg>Gln)* и генотипа -299AspAsp гена *TLR4-299(Asp>Gly)* способствует неблагоприятному течению ЧМТ. В ЦНС толл-подобные рецепторы локализуются на нейронах, астроцитах и олигодендроцитах. На сегодня известны исследования по изучению механизмов взаимодействия TLRs в патогенезе некоторых заболеваний ЦНС (болезнь

Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз др.). Как указано выше, TLRs способствуют синтезу цитокинов, в том числе и в головном мозге, где они представлены невральным и глиальным компартментами, а также находятся в дискретных сетях и через рецепторы активируют системы вторичных внутриклеточных мессенджеров (в том числе и протеазы). Поскольку лигандами для TLRs служат не только инфекционные агенты, но и измененные или поврежденные клетки собственного организма, продукты распада некротизированных клеток, пыль, белки теплового шока и др., то становится ясна роль TLRs в возникновении и исходе заболеваний неинфекционного генеза, в том числе и УГМ. Такой механизм обеспечивает своевременное выведение из организма модифицированных эндогенных молекул и сохранению антигенного гомеостаза [15, 16].

Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают как течение тяжести, так и исход при УГМ, что подтверждает ведущую роль иммунной системы и системы гемостаза в патогенезе ЧМТ и они могут быть использованы в диагностике неблагоприятного прогноза при УГМ [4, 7, 38, 44, 45, 46, 47, 50, 150].

Следующим этапом мы осуществили изучение некоторых показателей системы гемостаза и иммунной системы. У пациентов с УГМ на 3 сутки после травмы содержание таких параметров как IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, FGB, МНО и ТГ значимо превышало контрольные значения, а показатель ЛТА снижался. При неблагоприятном течении УГМ (*St. letalis*) вышеуказанные показатели значимо превышали контрольные значения, а ЛТА и АЧТВ, напротив, снижались, что свидетельствует об объективном отображении как течение тяжести, так и исхода при УГМ, что подтверждает ведущую роль иммунной системы и системы гемостаза в патогенезе ЧМТ и они могут быть использованы в диагностике неблагоприятного прогноза при УГМ [41, 42, 50].

Третьим этапом нашего исследования мы выполнили анализ возможного влияния изучаемых полиморфизмов генов на уровень рассматриваемых показателей гемостаза и иммунитета. Влияние полиморфизма генов *F5-*

1691(G>A), F2-20210(G>A), F7-10976(G>A) и MTHFR-677(C>T) при УГМ на содержание рассматриваемых показателей гемостаза не зарегистрировано [4].

Носительство мутантного генотипа гена *MTRR*, гена *PAI-1* опосредованно способствует более высокому содержанию FGB, TF и D-димера, тогда как при генотипе -455A/A гена *FGB* регистрируется только повышение уровня TF.

На основании анализа множества ретроспективных и проспективных когортных исследований частота коагулопатии у пациентов с ЧМТ регистрируется в 35,2%, а распространенность коагулопатии после ЧМТ в 32,7% [57]. Факторы, ответственные за коагулопатию у пациентов с ЧМТ вероятно отличаются от экстракраниального повреждения. Хотя изолированная ЧМТ не вызывает массивной кровопотери, вызывающей коагулопатию, тем не менее это обычно наблюдается в клинической практике. Данный факт свидетельствует о том, что коагулопатия, вызванная ЧМТ, следует отдельным патогенным путем, который остается неуловимым. Это также объясняет, почему лечение и профилактика коагулопатии при ЧМТ в значительной степени остаются неэффективными даже сегодня [224]. Нарушения коагуляции при ЧМТ регистрируются уже в первый час. Следовательно, необходимость срочной медицинской помощи при ЧМТ невозможно переоценить. С другой стороны, начало нарушений свертывания крови может быть отсрочено до 72 часов ЧМТ [81].

Дисфункция тромбоцитов при ЧМТ в настоящее время получает все большее признание, однако механизм, связанный с их активацией и дисфункцией, плохо изучен. Тем не менее, в недавнем исследовании индийских учёных не обнаружено значимости количества тромбоцитов в степени тяжести ЧМТ. Даже при тяжелой ЧМТ количество тромбоцитов оставалось более 100000. Предположено, что дисфункция тромбоцитов может быть причиной коагулопатии [146].

Установлено, что пациенты, доставленные более чем через 9 часов после травмы как средней, так и тяжелой группы ЧМТ имели более высокие значения МНО по сравнению с пациентами, доставленными в течении 3 часов после

травмы. Исследование IMPACT (Международная миссия по прогнозу и анализу клинических испытаний) при ЧМТ показало, что увеличение протромбинового времени при поступлении определялось у 26% пациентов и было связано с увеличением риска смертности на 64% [179]. Различные другие исследования также показали, что при длительном догоспитальном этапе явления нарушения свертывания крови при ЧМТ усугубляются. Так обнаружено, что АЧТВ является значимым предиктором прогноза как при умеренной, так и при тяжелой ЧМТ у пациентов с разными догоспитальными сроками [148].

Многофакторный логистический регрессионный анализ, проведенный Q. Yuan с соавт. (2018) [180], обнаружил, что $MHO > 1,25$, а $AЧТВ > 36$ секунд были независимо связаны с госпитальной летальностью.

D-димер представляет собой фрагмент продуктов распада поперечно-сшитого фибрина и является индикатором продолжающейся фибринолитической активности. Концентрация D-димера увеличивается у пациентов с ЧМТ по сравнению с другими пациентами с травмой и может быть связан с плохим прогнозом [89].

Пациенты с изолированной ЧМТ подвержены высокому риску развития нарушений коагуляции. Установлена связь значения ШКГ ниже среднего (6,1) с худшим прогнозом у пациентов, у которых развивается коагулопатия в течение 24 часов после травмы, по сравнению с пациентами без коагулопатии (10,1) [81], т.е. коагулопатия напрямую связана с тяжестью ЧМТ, ШКГ и независимо связана с плохим исходом. Показатель ДВС является полезным параметром для прогнозирования прогноза пациентов с ЧМТ. Своевременное вмешательство у таких пациентов может улучшить прогноз. Анализ параметров свертывания крови является полезным предиктором исхода и может быть использован для объяснения родственникам прогноза и состояния пациента во время пребывания в больнице [146].

Наиболее высокий уровень цитокинов у пациентов с неблагоприятным исходом УГМ при носительстве мутантного генотипа -753Gln/Gln полиморфизма гена *TLR2-753(Arg>Gln)*, свидетельствует о значимом влиянии их носительства на

более высокое содержание в сыворотке крови изучаемых цитокинов, причем преобладание концентрации провоспалительных над противовоспалительными. Наличие генотипа -299Asp/Asp полиморфизма гена *TLR4-299Asp>Gly* опосредованно способствует более высокому содержанию в сыворотке крови цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) и низкому содержанию ЛТА. Установлено, что SNP гена *TLR2(Arg753Gln)* ассоциирован с развитием многочисленных инфекционных процессов, в частности - генотип -753Arg/Arg. Напротив, аллель -299Gly- SNP гена *TLR4(Asp299Gly)* ассоциирована со снижением ответа иммунной системы на липополисахариды бактерий за счет уменьшения синтеза *TLR4* [15, 16].

Так, в исследовании Крохалевой Ю.А., Страмбовской Н.Н. (2015, 2016) показано, что при ишемическом инсульте происходит гибель нейронов с формированием ядра ишемии и ишемической полутени вокруг центральной зоны инфаркта. Разрушение нервных клеток сопровождается высвобождением таких веществ, как HSP60, HSP70, фибронектин CFn, которые могут выполнять роль эндогенных лигандов для *TLRs*. Экспрессия *TLRs* увеличивается и сопровождается синтезом цитокинов. Учитывая, что продукция цитокинов напрямую зависит от *TLRs*, то роль генетического полиморфизма данных белков несомненна. Замена одного нуклеотида на другой в генах, ответственных за синтез *TLR*, может являться причиной их гиперактивации и, как следствие, выраженной воспалительной реакции, от выраженности и длительности которой будет и зависеть размер инфаркта и, следовательно, течение и исход инсульта [15, 16], что согласуется и с результатами полученными в нашем исследовании [4, 7, 38, 44, 45, 46, 47, 50].

Нами также зафиксирована статистически значимая связь различного характера между объемом жидкой части очага ушиба и всеми изучаемыми показателями (табл. 41), что может свидетельствовать о важном значении объема жидкой части очага ушиба головного мозга в течении и исходе травматической болезни головного мозга [13].

В недавнем исследовании К. Vaibhav с соавт. (2020) показана связь TLR-4 и PAD4-зависимых сетей с цереброваскулярной дисфункцией при контролируемом корковом воздействии и моделировании у мышей УГМ, что способствует образованию микротромбов и, как следствие - повышению ВЧД и отеку мозга [161].

Учитывая результаты, полученные в процессе нашего исследования, а также тот факт, что предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и все больше исследователей осуществляют поиски молекулярно-генетических механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Нами предпринята попытка создания модели прогноза неблагоприятного исхода (в том числе летального) у пациентов с УГМ. В частности, на основании полученных данных нами разработана «Программа для определения риска смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени» и «Программа для оценки вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга» [41, 42].

Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [58, 128, 163].

Как было сказано выше, характеристики первичной травмы обычно считаются не поддающимися изменению, тогда как уменьшение влияния вторичной травмы может существенно улучшить результаты после ЧМТ. Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% вариабельности исходов [214].

Так, Р. Kerezoudis с соавт. (2020), при выявлении предикторов смерти у пациентов в возрасте 65 лет и старше включали в модель многовариантной логистической регрессии пол, возраст, расу, представление категории шкалы комы Глазго (ШКГ) (3-8, 9-12 и 13-15), оценку тяжести травмы, наличие коагулопатии, наличие дополнительных кровоизлияний (эпидуральная гематома, интрапаренхиматозная гематома и субарахноидальное кровоизлияние), наличие

смещения средней линии > 5 мм и реактивность зрачка (оба, один или отсутствие). В многовариантном анализе категория ШКГ оказалась самым сильным предиктором послеоперационной стационарной летальности, затем следует наличие САК и наличие смещения срединной линии > 5 мм. В разбивке по возрасту смертность увеличилась с 8,0% до 15,4% для 13–15 баллов по шкале ШКГ, примерно до 36% для 9–12 баллов по шкале ШКГ и почти до 60% для 3–8 баллов по шкале ШКГ, особенно среди лиц в возрасте 85 лет и старше [157].

Проведённый ретроспективный когортный анализ детей с тяжелой ЧМТ показал, что возраст ≤ 15 лет связан с более низким уровнем смертности и лучшими функциональными результатами, чем у взрослых. Кроме того, дети, госпитализированные с отсутствующей двигательной реакцией или фиксированными и двусторонне расширенными зрачками, также имеют более низкий уровень смертности и более высокие функциональные результаты, чем взрослые с такими же исходными проявлениями [128].

Другое исследование выявило, что дети с тяжелой ЧМТ, связанной с ДТП, имели высокий уровень смертности. Пациенты, у которых изначально были гипотермия, более низкий балл по двигательным компонентам шкалы комы Глазго (mGCS), удлинённое протромбиновое время, гипергликемия и более высокий балл по Роттердамской КТ в анализах КТ головного мозга, были связаны с госпитальной смертностью. Шкалы mGCS и Rotterdam CT были независимыми предикторами госпитальной летальности [175].

Matovu P et al. (2021) также установлено, что гипотермия и судороги при поступлении могут быть предикторами смертности при тяжелой ЧМТ. У пациентов с ранней гипергликемией после тяжелой ЧМТ, также фиксировалась тенденция к высокой смертности [125].

В этих моделях в основном используются немодифицируемые характеристики травмы (демографические данные, тяжесть, двигательная оценка, зрачковая реактивность с некоторыми дополнительными преимуществами, полученными с помощью компьютерной томографии (КТ) при поступлении, лабораторных данных и повторных инсультов). Таким образом, более 50%

изменчивости результатов ЧМТ может быть связано с реакцией хозяина и процессами вторичного повреждения, что дает огромные возможности для целенаправленного вмешательства [214].

Отек головного мозга и распространение контузии являются основными детерминантами заболеваемости и смертности после ЧМТ. В исследованиях Jha R.M. et al. (2020) показано, что канал рецептора сульфонилмочевины 1 (SUR1) - временный потенциал рецептора меластатина 4 (TRPM4) играет ключевую роль в критических процессах вторичного повреждения после ЧМТ [185]. Рецептор 1 сульфонилмочевины (SUR1), кодируемый *ABCC8*, является членом надсемейства кассетных транспортеров, связывающих аденозинтрифосфат (АТФ), функция которого сама по себе неизвестна. Сам SUR1 является регуляторной субъединицей множества ионных каналов. Он подвергается обязательной ассоциации с различными порообразующими субъединицами (и модулирует их) для создания гетерологичных ионных каналов в нескольких типах клеток, из которых SUR1-KIR6.2, АТФ-чувствительный калиевый канал, исторически был наиболее широко изучен в контексте его активность β -клеток поджелудочной железы и роль в развитии сахарного диабета. SUR1-KIR6.2 опосредует отток калия и гиперполяризует клетки; блокада канала с помощью *GLI* стимулирует высвобождение инсулина, что приводит к его полезности при лечении сахарного диабета. Следует отметить, что SUR1-KIR6.2 также экспрессируется в ЦНС, в том числе после ЧМТ [143, 193]. Два SNP TRPM4 были связаны с внутричерепной гипертензией после ЧМТ: rs8104571 и rs150391806 [99]. Это были оба редких варианта с частотами минорных аллелей 1% и 0,4% соответственно. Однако, как и в случае с *ABCC8*, истинное функциональное влияние этих вариантов при ЧМТ в настоящее время остается неизвестным. Следует отметить, что rs150391806 также был связан с нарушениями сердечной проводимости, включая прогрессирующую семейную блокаду сердца и синдром Бругада [99]. Предыдущие исследования генов-кандидатов показали, что полиморфизмы в гене *AQP4* связаны с исходом после ЧМТ [148], однако они не оценивали влияние на показатели отека мозга.

Влияние протромботических генов на систему гемостаза исследовано при многих патологических состояниях [156], однако их влияние на течение и исход ЧМТ имеет множество «белых пятен».

Роль генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов (в том числе и TLR4-299(Asp>Gly)) достаточно подробно рассмотрена при течении и исходе ишемического инсульта. Показано, что степень риска развития инсульта связано с более частым носительством генотипа -299Asp/Asp, тогда как с тяжелым течением ишемического инсульта ассоциировано носительство TLR4-299Asp - аллели в гомозиготном состоянии и способствуют неблагоприятному течению патологического процесса за счет цитокинового дисбаланса [14]. Тем не менее, роль носительства аллелей и генотипов протромботических генов и генов толл-подобных рецепторов при ЧМТ недостаточно отображено в отечественной и зарубежной литературе. Небольшие размеры выборки при ЧМТ (особенно тяжелой травме) препятствуют проведению объективных полногеномных ассоциативных исследований для выявления новых генетических мишеней или подтверждения вышеуказанных результатов. Усилия по увеличению размера выборки для генетической оценки при ЧМТ и подтверждению этих результатов имеют первостепенное значение. С учетом полученных результатов в процессе нашей работы, а также анализа научной литературы, мы предлагаем схему некоторых патогенетических механизмов неблагоприятного течения УГМ (рис. 6). Таким образом, изучение полиморфизма генов протромботических и иммунорегуляторных молекул при ЧМТ является важным как с теоретической, так и с практической точки зрения, однако, к сожалению, на сегодня нет единого мнения по решению вопроса о назначении тестирования как на тромбофилии, так и на генетические полиморфизмы значимых иммунорегуляторных молекул, в частности – толл-рецепторов [127, 216]. Мы придерживаемся мнения о необходимости проведения данных тестов, особенно у молодых пациентов для более быстрой и качественной эффективной диагностики этого состояния, а также более эффективной профилактики пациентов с повышенным риском и лечения с манифестным заболеванием.

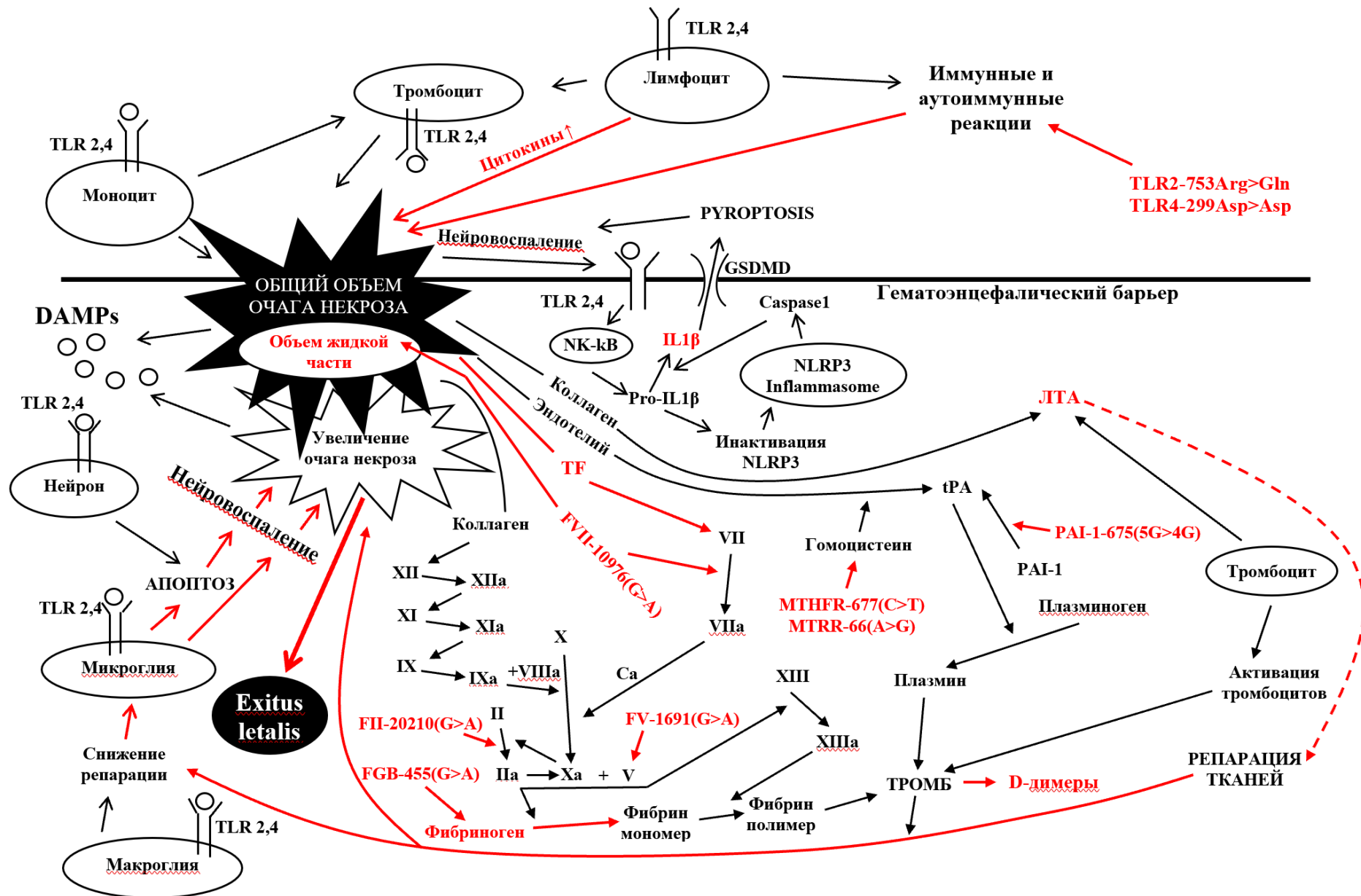


Рисунок 6. Модифицированная схема некоторых патогенетических механизмов неблагоприятного течения ушиба головного мозга.

Примечание: - красным цветом выделены исследуемые показатели; сплошная линия – инициация, пунктирная линия - ингибирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодный рост неблагоприятного влияния высокой смертности и инвалидности при ЧМТ на общественное здравоохранение, а также неудовлетворительные итоги прогнозирования, диагностики и лечения тяжелых УГМ побуждает исследователей к поиску новых патогенетических механизмов развития осложнений. Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ объясняют примерно 35% вариабельности исходов, тогда как более 50% изменчивости результатов ЧМТ может быть связано с генетически запрограммированной реакцией хозяина и процессами вторичного повреждения, что дает огромные возможности для целенаправленного вмешательства. В результате вышесказанного нами предпринята попытка изыскания новых молекулярно-генетических механизмов развития неблагоприятных исходов при УГМ, что отражено в модифицированной схеме патогенеза и математической модели прогноза.

Научные изыскания роли некоторых протромботических и иммунорегуляторных генов, а также показателей гемостаза, иммунитета и их взаимосвязи в развитии неблагоприятного течения УГМ (в том числе *st. letalis*) выполнялись у 96 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (молодой возраст по ВОЗ) и у 100 практически здоровых резидентов аналогичного возраста.

Анализируя патогенетическую и прогностическую роль полиморфизма генов некоторых протромботических (*F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) и иммунорегуляторных молекул (*TLR2-753(Arg>Gln)*, *TLR4-299(Asp>Gly)*), а также их влияние на уровень некоторых показателей гемостаза, иммунитета (FGB, МНО, АЧТВ, ТФ, D-димер, IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10, ЛТА) и инструментальных параметров (ΣV чага ушиба и V его жидкой части) в течении и исходе ушиба головного мозга, нами

зафиксирована положительная ассоциация комплексного носительства следующих комбинаций полиморфных вариантов генов: - *F7-10976(G>A) x FGB-455(G>A) x TLR2-753(Arg>Gln)*; - *PAI-1-675(5G>4G) x MTRR-66(A>G) x FGB-455G>A*; - *FII-20210(G>A) x MTRR-66(A>G) x PAI-1(5G>4G) x TLR4-299(Asp>Gly)*, что подтверждается не только неблагоприятными разнонаправленными изменениями содержания исследуемых количественных показателей, корреляционными взаимосвязями, но и данными математического анализа. На основании полученных результатов разработаны программы ЭВМ – «Программа для определения риска смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени» и «Программа для оценки вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга», что может позволить осуществлять персонафицированное прогнозирование неблагоприятного течения УГМ и проводить усиленные профилактические мероприятия грозных осложнений.

Кроме того, установленные закономерности и результаты нашего диссертационного изыскания могут использоваться как в теоретических материалах кафедр патологической физиологии, травматологии и ортопедии, неврологии и нейрохирургии, так и в практической работе врачей нейрохирургов, травматологов-ортопедов, хирургов с целью выявления рисков неблагоприятного течения УГМ.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятное течение ушиба головного мозга на 3-и сутки травмы сопровождается повышением уровня цитокинов в сыворотке крови (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10) в 2; 2; 1,6 и 1,3 раза, соответственно; фибриногена в 1,3 раза; тканевого фактора в 1,8 раза; D-димера в 1,5 раза; снижением содержания показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в 2,2 раза; МНО в 1,2 раза; АЧТВ в 1,1 раза относительно благоприятного течения черепно-мозговой травмы, а также наличием объема жидкой части очага ушиба 18 и более см³.
2. При неблагоприятном течении ушиба головного мозга отмечается высокая частота носительства аллели -10976A- гена *F7*, аллели -455A- гена *FGB*, аллели -66G- гена *MTRR*, аллели -675/4G- гена *PAI-1*, аллели -753Gln- гена *TLR2* и аллели -299Asp- гена *TLR4*; одновременно с этим регистрируется более высокое носительство генотипа -20210A/A гена *F2*; генотипа -10976A/A гена *F7*, генотипа -455A/A гена *FGB*, генотипа -66G/G гена *MTRR*, генотипа -675/4G/4G гена *PAI-1*, генотипа -753Arg/Gln гена *TLR2* и генотипа -299AspAsp гена *TLR4*.
3. Установлено отсутствие влияния полиморфизма генов *F2-20210(G>A)*, *F5-1691(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)* при ушибе головного мозга на показатели гемостаза. У носителей генотипа -66G/G гена *MTRR*, генотипа -675/4G/4G гена *PAI-1* наблюдается высокое содержание фибриногена, тканевого фактора и D-димера, а при носительстве генотипа -455A/A гена *FGB* регистрируется только повышение уровня тканевого фактора.
4. У носителей мутантного генотипа -753Gln/Gln полиморфизма гена *TLR2* и нормального генотипа -299Asp/Asp полиморфизма гена *TLR4* при ушибе головного мозга отмечается высокое содержание в сыворотке крови цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10 и низкий уровень показателя ЛТА.
5. Комбинация генотипов *F7-10976(G>A)* x *FGB-455(G>A)* x *TLR2-753(Arg>Gln)*, *PAI-1-675(5G>4G)* x *MTRR-66(A>G)* x *FGB-455G>A* и *FII-20210(G>A)* x *MTRR-66(A>G)* x *PAI-1(5G>4G)* x *TLR4-299(Asp>Gly)* характеризуется

значимым повышением уровней цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-10), фибриногена, тканевого фактора, D-димера, снижением показателей ЛТА, МНО и АЧТВ, обуславливая неблагоприятное течение ушиба головного мозга. Одновременно регистрируется нарастание общего объема очага ушиба и объема его жидкой части на 7-е сутки после травмы.

6. Предрасполагающими факторами неблагоприятного течения ушиба головного мозга являются носительство мутантных гомозигот генов - *FII-20210(G>A)*, *F7-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1(5G>4G)*, *TLR2-753(Arg>Gln)*, нормальной гомозиготы гена *TLR4-299(Asp>Gly)*, а также комбинации генов *FII-20210(G>A) x MTRR-66(A>G) x PAI-1(5G>4G) x TLR4-299(Asp>Gly)*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее изучение иммуногенетических и гемостазиологических механизмов неблагоприятного течения и исхода УГМ позволит экстраполировать полученные данные не только на другие нозологические формы ЧМТ, но и может послужить основой для изыскания новых патогенетических механизмов развития грозных осложнений и/или заболеваний при другой хирургической патологии, что в конечном итоге приведет к выявлению «идеального» генетического предиктора развития неблагоприятных последствий и позволит разработать таргетную терапию, что будет способствовать значительному снижению летальности и инвалидности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВЧД	- внутричерепное давление
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ИФА	- иммуноферментный анализ
КТ	- компьютерная томография
ЛТА	- лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия
МНО	- международное нормализованное отношение
ОР	- относительный риск
УГМ	- ушиб головного мозга
ЦНС	- центральная нервная система
ЧМТ	- черепно-мозговая травма
ШКГ	- шкала комм Глазго
CD	- кластер дифференцировочных антигенов
DAMPs	- молекулярные фрагменты ассоциированные с повреждением
Ig	- иммуноглобулины
IL	- интерлейкин
F2	- протромбин
F5	- фактор V
F7	- фактор VII (проконвертин)
FGB	- фибриноген
MTHFR	- метилентетрогидрофолатредуктаза
MTRR	- метионин-синтаза-редуктаза
PAI-1	- ингибитор активатора плазминогена-1
SNP	- полиморфизм
TF	- тканевой фактор
TLR	- толл-подобный рецептор
TNF	- фактор некроза опухолей
ΣV	- общий объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венозные тромбозэмболические осложнения: случай из практики / Т.В. Шелковникова, Х.П. Тахчиди, Г.В. Вавин, Н.Ю. Шишлянникова. - DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250 // Клиническая офтальмология. 2019. 19(4). 246–250.
2. Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Медицинская иммунология. - 2006. - № 5-6. - С. 745-752.
3. Влияние полиморфизма гена TNF α -308G>A на экспрессию TNF α у больных с развитием хронического травматического остеомиелита в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова, М.В. Трубицын // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – Ч. 4. – С. 783-788.
4. Возможности персонализированного прогноза летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга / А.М. Мироманов, Ю.В. Ступин, О.Б. Миронова [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2023_1_60 // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. - № 1. – С. 60-68. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2023-god-opublikovan-29-03-2023/vozmozhnosti-personalizirovannogo-prognoza-letal'nogo-iskhoda-u-pacientov-s-ushibom-golovnogo-mozga.pdf> (дата обращения: 30.03.2023).
5. Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита / М.Ю. Волков. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-78-85// Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 1. – С. 78-85.
6. Диагностика и лечение редких нарушений свертывания крови: наследственный дефицит факторов свёртывания крови II, VII, X: клинические рекомендации / под редакцией В.Г. Савченко. - Москва: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, 2018. - 25 с.
7. Доржеев В.В. Генетические аспекты прогнозирования тромбозэмболических осложнений у больных с политравмой / В.В. Доржеев, Ю.В. Ступин, А.М. Мироманов // Цивьяновские чтения: сборник материалов VIII Всероссийской

- научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, г. Новосибирск, 26-28 ноября 2015 г. / под редакцией М.А. Садового, Е.В. Мамоновой. – Новосибирск: Сибпринт, 2015. – Т. 1. – С. 175-180. – ISBN: 978-5-94301-603-5.
8. Ишемический инсульт – заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности / Н.Н. Страмбовская, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Смоляков [и др.]. DOI 10.52485/19986173_2019_1_91 // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2019. - № 1. – С. 91-101. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2019-god/ishemicheskij-insult-zabolevanie-s-vysokoj-stepenju-geneticheskoy-predraspolozhennosti> (дата обращения: 20.09.2023).
 9. Кирьянова В.В. Терагерцевое излучение в комплексной терапии больных с травматическим повреждением головного мозга / В.В. Кирьянова, Е.Н. Жарова, С.В. Логинова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. - № 1. – С. 35-42.
 10. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. Т. 1 / под редакцией В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 928 с. – ISBN: 978-5-9704-2467-4.
 11. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме / Е.В. Александрова, М.М. Юсупова, В.Д. Тенедиева [и др.] // Вопросы нейрохирургии. - 2014. – Том 78. - № 3. - С. 53-61.
 12. Клиническое и прогностическое значение при черепно-мозговой травме маркеров генов, участвующих в развитии воспалительных процессов / А.А. Потапов, М.М. Юсупова, В.Д. Тенедиева [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2012. – Том 76, № 3. – С. 90-95.
 13. Кордонский А.Ю. Диагностика и тактика хирургического лечения пациентов с очагами ушибов больших полушарий головного мозга : 14.01.18 – нейрохирургия: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кордонский Антон Юрьевич ; Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2016. – 28 с. – Библиогр.:

- с. 25-27. – Место защиты: Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.
14. Крохалева Ю.А. Генетический полиморфизм toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, А.Е. Алферова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - № 4. – С. 1-8. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/geneticheskij-polimorfizm> (дата обращения: 25.09.2022).
15. Крохалева Ю.А. Носительство генетического полиморфизма toll-рецепторов и концентрация IL-1 β , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 7. – С. 7–11. - URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479> (дата обращения: 04.07.2022).
16. Крохалева Ю.А. Носительство генетического полиморфизма (TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu) и концентрация IL-1 β , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - № 1. – С. 59-62. - URL: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20161/2016114.aspx> (дата обращения: 04.07.2022).
17. Крылов М.Ю. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом / М.Ю. Крылов, Г.И. Гриднева, Ю.В. Муравьев. - DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19 // Современная ревматология. - 2021. - № 3. – С. 15–19.
18. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в эксперименте / В. Вдовин, А. Момот, Д. Орехов [и др.]. – DOI 10.21688/1681-3472-2020-1-78-86 // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2020. – Т. 24, № 1. – С. 78–86.
19. Мироманов А.М. Влияние полиморфизма гена TGF β 1-25Arg>Pro на экспрессию ростового фактора TGF β 1 у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, Н.А.

- Мироманова // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1. – Ч. 5. – С. 1008-1012.
20. Мироманов А.М. Влияние полиморфизма генов IL4-589C>T, FCGR2A-166His>Arg, DEFB1-20G>A, DEFB1-52G>A на содержание TNF α , IL-1 β , IL-4 И IL-10 у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов / А.М. Мироманов, Т.В. Забелло, Н.А. Мироманова // *Медицинская иммунология*. – 2020. - Т. 22, № 5. – С. 1009-1016.
21. Мироманов А.М. Полиморфизм гена TGF β 1 (Arg25Pro) и гена EGF (A2073T) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10. – Ч. 7. – С. 1360-1364.
22. Мироманов А.М. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-889-894 // *Медицинская иммунология*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 889-894.
23. Мироманов А.М. Прогностические критерии развития осложнений при переломах костей конечностей / А.М. Мироманов, Е.В. Намоконов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – 175 с.
24. Морфологические, гемостазиологические и гемостатические аспекты системного применения экзогенного фибрин-мономера в модели с посттравматическим кровотечением на фоне приема варфарина // В.М. Вдовин, И.И. Шахматов, И.П. Бобров [и др.]. - DOI 10.17816/PAVLOVJ108736 // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. - 2023. - Т. 31, №1. - С. 5-18.
25. *Неврология. Национальное руководство в 2-х томах* / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Том 1. – 880 с. - ISBN 978-5-9704-5173-1.
26. *Нейрохирургия и нейрореаниматология* / под ред. В.В. Крылова. - Москва : АБВ-пресс, 2018. - 783 с. – ISBN: 978-5-903018-43-7.

27. Патент № 2558472 Российская Федерация, МПК А61В 5/03 (2006.01). Способ прогнозирования исхода тяжелой черепно-мозговой травмы : заявка № 2014131762/14 от 31.07.2014 : опубл. 10.08.2015 / Семенова Ж.Б., Лукьянов В.И., Мещеряков С.В. ; патентообладатель : Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы». - 9 с.
28. Патент № 2685552 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования осложнения при черепно-мозговой травме : заявка № 2017118893 от 30.05.2017 : опубл. 22.04.2019 / Щеголева Л.С., Поповская Е.В., Шашкова Е.Ю. ; патентообладатель : Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Российской академии наук. - 7 с.
29. Патент № 2723758 Российская Федерация, МПК А61В 8/10 (2006.01). Способ раннего прогнозирования осложнения внутричерепной гипертензии у пациентов с черепно-мозговой травмой : заявка № 2019129143 от 16.09.2019 : опубл. 17.06.2020 / Хамидова Л.Т., Петриков С.С., Солодов А.А. [и др.] ; патентообладатель : Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». - 12 с.
30. Патент № 2741227 Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01). Способ диагностики черепно-мозговой травмы с использованием белковых биомаркеров : заявка № 2020130039 от 13.09.2020 : опубл. 22.01.2021 / Бояринцев В.В., Ковтун Н.А., Трофименко А.В. ; патентообладатель : Общество с ограниченной ответственностью «ФизтехБиомед». - 10 с.
31. Персонализированные аспекты развития венозных тромбоэмболических осложнений при политравме / В.В. Доржиев, А.М. Мироманов, С.О. Давыдов, [и др.] // Политравма. – 2016. – № 4. – С. 31-39.

32. Персонализированные аспекты развития воспалительных осложнений при переломах костей конечностей / А.М. Мироманов, М.В. Трубицын, О.Б. Миронова, Н.А. Мироманова // Политравма. – 2017. – № 2. – С. 37-41.
33. Персонализированные аспекты развития идиопатического коксартроза / А.М. Мироманов, Т.В. Забелло, В.В. Доржеев [и др.]. – DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-331-335 // Гений ортопедии. – 2017. - № 3. – С. 331-335.
34. Полиморфизм гена EGFR-2073A>T и экспрессия ростового фактора EGF у больных с нарушением консолидации переломов длинных костей конечностей [Электронный ресурс] / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 25-29. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
35. Полиморфизм гена ИЛ-4 (С 589Т) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / К.А. Гусев, С.А. Усков, А.М. Мироманов, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 64-68. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
36. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, С.А. Усков [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – № 5.3 (60). – С. 434-440.
37. Полиморфизм гена интерлейкина-10 (G-1082A, C-592A, C-819T) у пациентов с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, М.В. Трубицын, К.А. Гусев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 41-45. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
38. Полиморфизм гена FV (Leiden G1691A), гена F2 (G20210A) и гена MTHFR (C677T) у больных с черепно-мозговой травмой в Забайкальском крае / Ю.В. Ступин, В.В. Доржеев, А.М. Мироманов, Ю.А. Витковский // Современные

- проблемы науки и образования. – 2015. - № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/127-20830> (дата обращения: 27.09.2022).
39. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, М.В. Трубицын, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41-45. – URL: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.01.2020).
40. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №2580-р. Об утверждении стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года. – URL: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/23149.html/> (дата обращения: 19.07.2022).
41. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614300 Российская Федерация. Программа для оценки вероятности неблагоприятного течения ушиба головного мозга / Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022612357; дата поступления 21.02.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 18.03.2022. – 1 с.
42. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614736 Российская Федерация. Программа для определения риска смерти пациентов с ушибом головного мозга / Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Мудров В.А.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022613361; дата поступления 09.03.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 24.04.2022. – 1 с.
43. Современные подходы к диагностике нарушений консолидации при переломах / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков [и др.]. – DOI

- 10.18019/1028-4427-2017-23-1-12-15 // Гений ортопедии. – 2017. – № 1. – С. 12-15.
44. Ступин Ю.В. Патогенетические механизмы неблагоприятного течения ушиба головного мозга / Ю.В. Ступин // Актуальные проблемы патофизиологии: сборник статей международной научно-практической конференции, г. Чита, 11 ноября 2022 г. / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 144-148. – URL: <https://chitgma.ru/ric/materialy-s-ezdov-kongressov-konferentsij/2022-god/mezhdunarodnaja-nauchno-prakticheskaja-konferencija-aktualnye-problemy-patofiziologii-11>. – ISBN: 978-5-904934-49-1 (дата обращения: 22.11.2022).
45. Ступин Ю.В. Персонализированные подходы к прогнозу летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга / Ю.В. Ступин, А.М. Мироманов // Политравма. Острые вопросы лечения повреждений опорно-двигательного аппарата: вчера, сегодня, завтра: сборник материалов конференции, посвященной 70-летию Амурской государственной медицинской академии, г. Благовещенск, 18-19 октября 2022 г. / под редакцией И.В. Борозды. – Благовещенск: АГМА, 2022. – С. 78-80. – ISBN: 978-5-6048633-2-9.
46. Ступин Ю.В. Персонализированный прогноз летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга / Ю.В. Ступин, А.М. Мироманов, Ю.А. Витковский // XII Всероссийский съезд травматологов-ортопедов: сборник тезисов, г. Москва, 01-03 декабря, 2022. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2022. – С. 876-877. – URL: <https://cdn.atorforum.ru/2/material.pdf> (дата обращения: 03.12.2022).
47. Ступин Ю.В. Современные подходы к диагностике летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга / Ю.В. Ступин, А.М. Мироманов // VII Пироговский форум травматологов ортопедов: сборник материалов, с. Салта – г. Махачкала, 14-16 сентября 2022 г. – Казань: Практика, 2022. – С. 182.
48. Тактика клинической лабораторной диагностики: практическое руководство / под ред. А.М. Иванова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 104 с. – ISBN: 978-5-9704-6995-8.

49. Указ Президента Российской Федерации от 06 июня 2019 г. № 254. О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44326/page/1> (дата обращения: 19.07.2022).
50. Уровень IL-1 β , TNF- α , IL-4 и IL-10 у носителей SNP генов TLR2(ARG753GLN), TLR4(ASP299GLY) с ушибом головного мозга / А.М. Мироманов, Ю.В. Ступин, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский. – DOI 10.52485/19986173_2022_4_60 // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. - № 4. – С. 60-68. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2022-god-opublikovan-29-12-2022/uroven-il-1-tnf-il-4-i-il-10-u-nositelej-snp-genov-tlr2-arg753gln-tlr4-asp299gly-s-ushibom-golovnogo-mozga/1073/8.pdf> (дата обращения: 10.01.2023).
51. –455А Аллель гена FGB в дифференциальной диагностике острого инфекционного эндокардита и сепсиса / Н.В. Мальцева, Т.А. Лапутенко, А.Ш. Смирнова [и др.]. - DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-321-327 // Клиническая медицина. - 2018. - № 4. – С. 321-327.
52. Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis in vitro and in vivo / W. Liu, Y. Chen, J. Meng [et al.]. - DOI 10.1186/s12974-018-1083-y // J. Neuroinflamm. - 2018. – Vol. 15(1). – P. 48.
53. Ablation of GSDMD attenuates neurological deficits and neuropathological alterations after traumatic brain injury / H. Du, C.-H. Li, R.-B. Gao [et al.]. - DOI 10.3389/fncel.2022.915969 // Front. Cell. Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 915969.
54. Ablation of GSDMD improves outcome of ischemic stroke through blocking canonical and non-canonical inflammasomes dependent pyroptosis in microglia / K. Wang, Z. Sun, J. Ru [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2020.577927 // Front. Neurol. - 2020. – Vol. 11. – P. 577927.
55. Acute cortisol profile associations with cognitive impairment after severe traumatic brain injury / D.J. Barton, R.G. Kumar, A.A. Schuster [et al.]. – DOI 10.1177/15459683211048771 // Neurorehabilitation Neural Repair. - 2021.- Vol. 35(12). – P. 1088–1099.

56. Acute neuroinflammation elicited by TLR-3 systemic activation combined with early life stress induces working memory impairments in male adolescent mice / T.W. Viola, K.C. Creutzberg, A. Zaparte [et al.]. - doi: 10.1016/j.bbr.2019.112221 // *Behav. Brain Res.* - 2019. – Vol. 376. – P. 112221.
57. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis / D.S. Epstein, B. Mitra, G.O'Reilly [et al.]. - DOI: 10.1016/j.injury.2014.01.011 // *Injury.* – 2014. – Vol. 45(5). – P. 819-824.
58. Adatia K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome / K. Adatia, V.F.J. Newcombe, D.K. Menon. - DOI 10.1007/s12028-020-00994-44 // *Neurocrit. Care.* – 2021. – Vol. 34(1). – P. 312-324.
59. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia / L. Poh, D.Y. Fann, P. Wong [et al.]. - DOI 10.1038/s41380-020-00971-5 // *Mol. Psychiatry.* - 2021. – Vol. 26(8). – P. 4544–4560.
60. Aging with a traumatic brain injury: could behavioral morbidities and endocrine symptoms be influenced by microglial priming? / J.M. Ziebell, R.K. Rowe, M.M. Muccigrosso [et al.]. - DOI 10.1016/j.bbi.2016.03.008 // *Brain Behav. Immun.* 2017. – Vol. 59. – P. 1–7.
61. Alshogran O.Y. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan / O.Y. Alshogran, W.K. Al-Delaimy. – DOI 10.1177/1556264618764575 // *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics.* – 2018. – Vol. 13(3). – P. 276-284.
62. Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease / M. Takahashi, S. Dore, C.D. Ferris [et al.]. - DOI 10.1016/s0896-6273(00)00125-2 // *Neuron.* – 2000. – Vol. 28(2). – P. 461-473.
63. Angiotensin converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta); retards A beta aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity / J. Hu, A. Igarashi, M. Kamata, H. Nakagawa. - DOI 10.1074/jbc.M104068200 // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 278. – P. 47863- 47868.

64. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: A living systematic review and meta-analysis / C.A. McFadyen, F.A. Zeiler, V. Newcombe [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2018.6052 // J. Neurotrauma. – 2021. – Vol. 38(8). – P. 1124-1136.
65. A profile of suspected child abuse as a subgroup of major trauma patients / F.C. Davies, T.J. Coats, R. Fisher [et al.]. - DOI 10.1136/emered-2015-205285 // Emerg. Med. J. – 2015. – Vol. 32(12). – P. 921–925.
66. Association between interleukin-1 beta (IL-1beta) gene polymorphism and outcome after head injury: an early report / M. Uzan, T. Tanriverdi, O. Baykara. - DOI 10.1007/s00701-005-0529-z // Acta Neurochir. (Wien). – 2005. – Vol. 147(7). – P. 715-720.
67. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies / P. Wang, S. Li, M. Wang, S. Xi. - DOI: 10.7150/jca.17379// Journal of Cancer. - 2017. – Vol. 8(2). – P. 266-277.
68. Association of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and susceptibility to SLE in Egyptian children and adolescents: a multicenter study / A.A. Yousef, F.Y. Mohamed, N.F. Boraey [et al.]. - DOI: 10.2147/JIR.S302580 // J. Inflamm. Res. - 2021. – Vol. 14. – P. 265-266.
69. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury / N.J. Mayer, A. Forsyth, S. Kantachuvesiri [et al.]. – DOI 10.1136/mp.55.1.29 // Mol. Pathol. – 2002. – Vol. 55(1). – P. 29-33.
70. Baicalein attenuates neuroinflammation by inhibiting NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in MPTP induced mice model of Parkinson's disease / W. Rui, S. Li, H. Xiao [et al.]. - DOI 10.1093/ijnp/pyaa060 // Int. J. Neuropsychopharmacol. - 2020. – Vol. 23(11). – P. 762–773.
71. Bergold P.J. Treatment of traumatic brain injury with antiinflammatory drugs / P.J. Bergold. - DOI 10.1016/j.expneurol.2015.05.024 // Exp. Neurol. - 2016. – Vol. 275(Pt 3). – P. 367- 380.

72. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage / C. Ticconi, F. Mancinelli, P. Gravina [et al.]. - DOI: 10.1159/000317522 // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2011. – Vol. 71(3). – P. 198-201.
73. Blast-related mild TBI alters anxiety-like behavior and transcriptional signatures in the rat amygdala / J. Blaze, I. Choi, Z. Wang [et al.]. - DOI 10.3389/fnbeh.2020.00160 // *Front. Behav. Neurosci.* - 2020. – Vol. 14. – P. 160.
74. Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury / T.N. Anderson, J. Hwang, M. Munar [et al.]. - DOI 10.1097/TA.0000000000002706 // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2020. – Vol. 89(1). – P. 80–86.
75. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism does not influence recovery from a post-traumatic vegetative state: a blinded retrospective multi-centric study / S. Bagnato, L. Minafra, V. Bravatà [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2011.2184 // *J. Neurotrauma.* – 2012. – Vol. 29(11). – P. 2050-2059.
76. Burmester T. What is the function of neuroglobin? / T. Burmester, T. Hankeln. – DOI 10.1242/jeb.000729 // *J. Exp. Biol.* – 2009. – Vol. 212(Pt 10). – P. 1423-1428.
77. Cerebrospinal fluid cortisol and progesterone profiles and outcomes prognostication after severe traumatic brain injury / M. Santarsieri, C. Niyonkuru, E.H. McCullough [et al.]. – DOI 10.1089/neu.2013.3177 // *J. Neurotrauma.* - 2014. – Vol. 31(8). – P. 699–712.
78. Chen Z. Microglia and neuroprotection // Z. Chen, B.D. Trapp. - DOI 10.1111/jnc.13062 // *J. Neurochem.* - 2016. – Vol. 136(Suppl. 1). – P. 10–17.
79. Childhood trauma and lifetime traumatic brain injury among individuals who are homeless / M.J. Song, M. Nikoo, F. Choi [et al.]. - DOI 10.1097/HTR.0000000000000310 // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2018. – Vol. 33(3). – P. 185-190.
80. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death / J. Shi, Y. Zhao, K. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/nature15514 // *Nature.* - 2015. – Vol. 526(7575). – P. 660–665.

81. Coagulopathy after hemorrhagic traumatic brain injury, an observational study of the incidence and prognosis / J.A.N. van Gent, T.A. van Essen, M.H.A. Bos [et al.]. - DOI: 10.1007/s00701-019-04111-z // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2020. – Vol. 162(2). – P. 329-336.
82. Coagulopathy in the setting of mild traumatic brain injury: truths and consequences / J.P. Herbert, A.R. Guillotte, R.D. Hammer, N.S. Litofsky. – DOI 10.3390/brainsci7070092 // *Brain Sci.* - 2017. – Vol. 7(7). – P. 1–10.
83. Cobley J.N. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress / J.N. Cobley, M.L. Fiorello, D.M. Bailey. - DOI 10.1016/j.redox.2018.01.008 // *Redox Biol.* - 2018. – Vol. 15. – P. 490–503.
84. Colciaghi F. Unveiling Leukocyte Extracellular Traps in Inflammatory Responses of the Central Nervous System / F. Colciaghi, M. Costanza. - DOI: 10.3389/fimmu.2022.915392 // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 915392.
85. Corbett J.M. Prognostic significance of abnormal hematological parameters in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy / J.M. Corbett, K.M. Ho, S. Honeybul. – DOI 10.3171/2018.10.JNS182293// *J. Neurosurg.* - 2020. – Vol. 132(2). – P. 545–551.
86. Comparison of admission serum albumin and hemoglobin as predictors of outcome in children with moderate to severe traumatic brain injury: a retrospective study / H.-C. Luo, Y.-Q. Fu, C.-Y. You [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000017806 // *Medicine (Baltimore)*. - 2019. – Vol. 98(44). – P. e17806.
87. Corps K.N. Inflammation and Neuroprotection in Traumatic Brain Injury / K.N. Corps, T.L. Roth, D.B. McGavern. – DOI 10.1001/jamaneurol.2014.3558 // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72(3). – P. 355-362.
88. Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury / E. Minambres, A. Cemborain, P. Sauchez-Velasco [et al.]. - DOI 10.1097/01.CCM.0000055370.66389.59 // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31(3). – P. 933-938.

89. Correlation of a high D-dimer level with poor outcome in traumatic intracranial hemorrhage / J.R. Kuo, K.C. Lin, C.L. Lu [et al.]. - DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01908.x // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – Vol. 14(10). – P. 1073-1078.
90. Corticosterone replacement alleviates hippocampal neuronal apoptosis and spatial memory impairment induced by dexamethasone via promoting brain corticosteroid receptor rebalance after traumatic brain injury / B. Zhang, X. Xu, F. Niu [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2019.6556 // *J. Neurotrauma.* - 2020. – Vol. 37(2). – P. 262–272.
91. DAMP-Sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases / T. Gong, L. Liu, W. Jiang, R. Zhou. - DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20(2). – P. 95–112.
92. Das M. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury / M. Das, S. Mohapatra, S.S. Mohapatra. - DOI 10.1186/1742-2094-9-236 // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 236.
93. Deleterious poly(ADP-ribose)polymerase-1 pathway activation in traumatic brain injury in rat / V.C. Besson, N. Croci, R.G. Boulu [et al.]. – DOI 10.1016/s0006-8993(03)03362-6 // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 989(1). – P. 58-66.
94. Deletion of NADPH oxidase 4 reduces severity of traumatic brain injury / M.W. Ma, J. Wang, K.M. Dhandapani, D.W. Brann. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.031 // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 117. – P. 66–75.
95. Dietrich W.D. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: clinical challenges for successful translation / W.D. Dietrich, H.M. Bramlett. – DOI 10.1016/j.brainres.2015.12.034 // *Brain Res.* - 2016. – Vol. 1640(Pt A). – P. 94–103.
96. Differential effects of the Glasgow Coma Scale Score and its components: an analysis of 54,069 patients with traumatic brain injury / F.C.M. Reith, H.F. Lingsma, B.J. Gabbe [et al.]. - DOI 10.1016/j.injury.2017.05.038// *Injury.* – 2017. – Vol. 48(9). – P. 1932–1943.

97. Differential responses of the HPA Axis to mild blast traumatic brain injury in male and female mice / A.L. Russell, M.R. Richardson, B.M. Bauman [et al.]. - DOI 10.1210/en.2018-00203 // *Endocrinology*. - 2018. – Vol. 159(6). – P. 2363–2375.
98. Dixon K.J. Pathophysiology of traumatic brain injury / K.J. Dixon. - DOI 10.1016/j.pmr.2016.12.001 // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol. 28(2). – P. 215–225.
99. Downstream TRPM4 polymorphisms are associated with intracranial hypertension and statistically interact with Abcc8 polymorphisms in a prospective cohort of severe traumatic brain injury / R.M. Jha, S.M. Desai, B.E. Zusman [et al.]. - DOI: 10.1089/neu.2018.6124 // *J. Neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36(11). – P. 1804–1817.
100. Early and persistent dendritic hypertrophy in the basolateral amygdala following experimental diffuse traumatic brain injury / A.N. Hoffman, P.R. Paode, H.G. May [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2015.4339 // *J. Neurotrauma*. - 2017. – Vol. 34(1). – P. 213–219.
101. Early life stress exacerbates outcome after traumatic brain injury / C.M. Sanchez, D.J. Titus, N.M. Wilson [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2020.7267 // *J. Neurotrauma*. - 2021. – Vol. 38(5). – P. 555–565.
102. Early life stress exposure worsens adult remote microglia activation, neuronal death, and functional recovery after focal brain injury / C. Catale, E. Bisicchia, V. Carola, M.T. Viscomi. - DOI 10.1016/j.bbi.2021.02.032 // *Brain Behav. Immun.* - 2021. – Vol. 94. – P. 89–103.
103. Effect of the dopamine D2 receptor Tallele on response latency after mild traumatic brain injury / T.W. McAllister, C.H. Rhodes, L.A. Flashman [et al.]. - DOI 10.1176/appi.ajp.162.9.1749 // *Am J. Psychiat.* – 2005. – Vol. 162(9). – P. 1749–1751.
104. Elevated NLR may be a feature of pediatric brain cancer patients / M. Yalon, A. Toren, D. Jabarin [et al.]. – DOI 10.3389/fonc.2019.00327 // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. -P. 1–5.

105. Elevated serum complement C1q levels after traumatic brain injury and its association with poor prognosis / X.J. Yan, Y.B. Li, W. Liu [et al.]. – DOI 10.2147/NDT.S348682 // *Neuropsychiatry Dis. Treat.* – 2022. – Vol. 18. – P. 47–55.
106. Epidemiology of global pediatric traumatic brain injury: qualitative review / M.C. Dewan, N. Mummareddy, J.C. Wellons 3rd, C.M. Bonfield. – DOI 10.1016/j.wneu.2016.03.045 // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 91, 497–509.e1.
107. Estimating the global incidence of traumatic brain injury / M.C. Dewan, A. Rattani, S. Gupta [et al.]. – DOI 10.3171/2017.10.JNS17352 // *J. Neurosurg.* – 2019. – Vol. 130(4). – P. 1080–1097.
108. Evaluation of hematological markers in minor head trauma in the emergency room / E. Acar, A. Demir, D. Alatas [et al.]. – DOI 10.1007/s00068-015-0579-8 // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* - 2016. – Vol. 42(5). – P. 611–16.
109. Evaluation of the usefulness of red blood cell distribution width in critically ill pediatric patients / D.H. Kim, E.J. Ha, S.J. Park, W.K. Jhang. – DOI 10.1097/MD.00000000000022075 // *Medicine (Baltimore)*. - 2020.- Vol. 99(36). – P. e22075.
110. Expression and clinical significance of non-phagocytic cell oxidase 2 and 4 after human traumatic brain injury / Z. Li, F. Tian, Z. Shao [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-014-1909-z // *Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 61–71.
111. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing / C. Daniel, M. Leppkes, L.E. Munoz [et al.]. - DOI: 10.1038/s41581-019-0163-2 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15(9). – P. 559–575.
112. Faul M. Epidemiology of traumatic brain injury / M. Faul, V. Coronado. - DOI 10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2015. – Vol. 127. – P. 3–13.
113. Finnie J.W. Neuroinflammation: beneficial and detrimental effects after traumatic brain injury / J.W. Finnie. - DOI 10.1007/s10787-012-0164-2 // *Inflammopharmacology.* – 2013. – Vol. 21(4). – P. 309-320.

114. Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans / G. Blasi, L. Lo Bianco, P. Taurisano [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3609-09.2009 // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29(47). – P. 14812-14819.
115. Gasdermin D (GSDMD) as a new target for the treatment of infection / A. Pandeya, L. Li, Z. Li, Y. Wei. - DOI 10.1039/c9md00059c // *Medchemcomm.* - 2019. – Vol. 10(5). – P. 660–667.
116. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Li, Y. Wu, D. Yang [et al.]. - DOI 10.1084/jem.20190377 // *J. Exp. Med.* - 2019. – Vol. 216(11). – P. 2562–2581.
117. Gasdermin D in pyroptosis / B.E. Burdette, A.N. Esparza, H. Zhu, S. Wang. - DOI 10.1016/j.apsb.2021.02.006 // *Acta Pharm. Sin. B.* - 2021. – Vol. 11(9). – P. 2768–2782.
118. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion / W.T. He, H. Wan, L. Hu [et al.]. - DOI 10.1038/cr.2015.139 // *Cell Res.* - 2015. – Vol. 25(12). – P. 1285–1298.
119. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: A speculative synthesis / F.A. Zeiler, E.P. Thelin, J. Donnelly [et al.]. - DOI 10.1038/s41582-018-0105-9 // *Nat. Rev. Neurol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 25–39.
120. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: A living systematic review of non-apolipoprotein E single-nucleotide polymorphisms / F.A. Zeiler, C. McFadyen, V.F.J. Newcombe [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2017.5583 // *J. Neurotrauma.* – 2021. – Vol. 38(8). – P. 1107-1123.
121. GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity / C. Kappe, L.M. Tracy, C. Patrone [et al.]. - DOI 10.1186/1742-2094-9-276 // *J. Neuroinflammation.* - 2012. – Vol. 9. - P. 276.
122. Higher haemoglobin levels and dedicated trauma admission are associated with survival after severe traumatic brain injury / G.A. Baltazar, A.J. Pate, B. Panigrahi [et

- al.]. – DOI 10.3109/ 02699052.2015.1004558 // *Brain Inj.* - 2015. – Vol. 29(5). – P. 607–11.
123. High glutamate concentration reverses the inhibitory effect of microglial adenosine 2A receptor on NLRP3 inflammasome assembly and activation / H. Du, Y. Tan, C. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2021.136431 // *Neurosci. Lett.* - 2022. – Vol. 769. – P. 136431.
124. Hoeijmakers, L. Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model / L. Hoeijmakers, S.R. Ruigrok, A. Amelanchik. - DOI 10.1016/j.bbi.2016.12.023 // *Brain Behav. Immun.* – 2017. – Vol. 63. – P. 160–175.
125. Hyperglycemia in severe traumatic brain injury patients and its association with thirty-day mortality: a prospective observational cohort study in Uganda / P. Matovu, M. Kirya, M. Galukande [et al.]. - DOI 10.7717/peerj.10589.eCollection2021 // *Peer J.* – 2021. – Vol. 9. – P. e10589.
126. IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms and cerebral hemorrhagic events after traumatic brain injury / G.M. Hadjigeorgiou, K. Paterakis, E. Dardiotis [et al.]. - DOI 10.1212/01.wnl.0000178890.93795.0e // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65(7). – P. 1077-1082.
127. Iltar U. More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism / U. Iltar. - DOI: 10.1007/s11239-018-1734-y // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* - 2018. – Vol. 46(4). – P. 571.
128. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study / P. Emami, P. Czorlich, F.S. Fritzsche [et al.]. - DOI: 10.3171/2016.1.JNS152385 // *J. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 126(3). – P. 760-767.
129. Increased activated protein c response rates reduce the thrombotic risk of factor V Leiden carriers but not of prothrombin 20210G>A carriers. - DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315037/ H. Rühl, C. Berens, F.I. Winterhagen [et al.] // *Circ. Res.* - 2019. – Vol. 125(5). – P. 523-534.

130. Increased cortical gamma-aminobutyric acid precedes incomplete extinction of conditioned fear and increased hippocampal excitatory tone in a mouse model of mild traumatic brain injury / B.L. Schneider, F. Ghoddoussi, J.L. Charlton [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2015.4190 // *J. Neurotrauma*. - 2016. – Vol. 33(17). – P. 1614–1624.
131. Increased mortality in very young children with traumatic brain injury due to abuse: a nationwide analysis of 10,965 patients / C.M. Theodorou, M. Nuño, K.J. Yamashiro, E.G. Brown. - DOI 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.044 // *J. Pediatr. Surg.* – 2021. - Vol. 56(6). – P. 1174–1179.
132. Inflammasomes as therapeutic targets in human diseases / Y. Li, H. Huang, B. Liu [et al.]. - DOI 10.1038/s41392-021-00650-z // *Signal Transduct. Target Ther.* - 2021. – Vol. 6(1). – P. 247.
133. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism on neuropsychological subacute performance in moderate and severe traumatic brain injury / M. Ariza, M.D. Maturin, C. Junque [et al.]. – DOI 10.1176/jnp.18.1.39 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 18(1). – P. 39-44.
134. Intracranial pressure trajectories: A novel approach to informing severe traumatic brain injury phenotypes / R.M. Jha, J. Elmer, B.E. Zusman [et al.]. - DOI 10.1097/CCM.0000000000003361 // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46(11). – P. 1792–1802.
135. INT-777 attenuates NLRP3-ASC inflammasome-mediated neuroinflammation via TGR5/cAMP/PKA signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in rats / X. Hu, J. Yan, L. Huang [et al.]. - DOI 10.1016/j.bbi.2020.09.016 // *Brain Behav. Immun.* - 2021. – Vol. 91. – P. 587–600.
136. In TBIR participants and investigators traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research / A.I.R. Maas, D.K. Menon, P.D. Adelson [et al.]. - DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 987–1048.
137. In vivo dynamics of innate immune sentinels in the CNS / D. Nayak, B.H. Zinselmeyer, K.N. Corps, D.B. McGavern. – DOI 10.4161/intv.22823 // *Intravital.* – 2012. – Vol. 1(2). – P. 95-106.

138. In vivo thrombin generation and subsequent APC formation are increased in factor V Leiden carriers / H. Rühl, F.I. Winterhagen, C. Berens [et al.]. - DOI: 10.1182/blood-2017-12-823831 // Blood. - 2018. – Vol. 131. – P. 1489–1492.
139. Is pediatric traumatic brain injury associated with adult alcohol misuse? / J.D. Corrigan, A.N. Hagemeyer, Z.M. Weil [et al.]. - DOI 10.1089/neu.2019.6897 // J. Neurotrauma. - 2020. – Vol. 37(14). – P. 1637–1644.
140. Joyce T. Pediatric Abusive Head Trauma / T. Joyce, W. Gossman, M.R. Huecker. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. - Bookshelf ID: NBK499836. - PMID: 29763011.
141. Karve I.P. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury / IP Karve, JM Taylor, PJ. Crack. - DOI 10.1111/bph.13125 // Br. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 173(4). – P. 692–702.
142. Kaur P. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury / P. Kaur, S. Sharma. – DOI 10.2174/1570159X15666170613083606 // Curr. Neuropharmacol. – 2018. – Vol. 16(8). – P. 1224–1238.
143. Khellaf A. Recent advances in traumatic brain injury / A. Khellaf, D.Z. Khan, A. Helmy. – DOI 10.1007/s00415-019-09541-4 // J. Neurol. – 2019. – Vol. 266(11). – P. 2878–2889.
144. Kir6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K⁺ channels, is overexpressed in human posttraumatic brain contusions / L. Castro, M. Noelia, M. Vidal-Jorge [et al.]. - DOI: 10.1089/neu.2017.5619 // J. Neurotrauma. – 2019. – Vol. 36(1). – P. 165-175.
145. Komjati K. Szabo Poly (adp-ribose) polymerase inhibitors as potential therapeutic agents in stroke and neurotrauma / K. Komjati, V.C. Besson, C. Szabo Poly. – DOI 10.2174/1568007053544138 // Curr. Drug Targets CNS Neurol. Dis. – 2005. – Vol. 4(2). – P. 179-194.
146. Krishna G. Prospective analysis of coagulopathy associated with isolated traumatic brain injury and clinical outcome / G. Krishna, V. Aggarwal, I. Singh. - DOI: 10.1055/s-0041-1728989 // Indian Journal of Neurosurgery. – 2021. - Vol. 00(0/2021). – P. 1-7.

147. Lack of association between the IL1A gene (2889) polymorphism and outcome after head injury / T. Tanriverdi, M. Uzan, G.Z. Sanuz [et al.]. – DOI 10.1016/j.surneu.2005.05.024 // Surg. Neurol. – 2006. – Vol. 65(1). – P. 7-10.
148. Lack of the NLRP3 inflammasome improves mice recovery following traumatic brain injury / N. Irrera, G. Pizzino, M. Calò [et al.]. - DOI 10.3389/fphar.2017.00459 // Front. Pharmacol. - 2017. – Vol. 8. – P. 459.
149. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25(3). – P. 31–36.
150. Lisianyi N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury / N.I. Lisianyi. - DOI: 10.25305/unj.155107 // Ukrainian Neurosurgical Journal. - 2019. - Vol. 25(1). - P. 5-11.
151. Mannucci P.M. Classic thrombophilic gene variants / P.M. Mannucci, M. Franchini. - DOI: 10.1160/TH15-02-0141 // Thromb. Haemost. - 2015. – Vol. 114. – P. 885–889.
152. Manson J. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation / J. Manson, C. Thiemermann, K. Brohi. - DOI 10.1002/bjs.7717 // Br. J. Surg. – 2012. – Vol. 99(Suppl. 1). – P. 12-20.
153. McGinn M.J. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.J. McGinn, J.T. Povlishock. - DOI 10.1016/j.nec.2016.06.002 // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2016. – Vol. 27(4). – P. 397–407.
154. Mills E.L. Mitochondria Are the Powerhouses of Immunity / E.L. Mills, B. Kelly, L.A.J. O'Neill. - DOI: 10.1038/ni.3704.// Nat. Immunol. – 2017. – Vol. 18(5). – P. 488–98.
155. Molecular Mechanisms of mtDNA-Mediated Inflammation / A. De Gaetano, K. Solodka, G. Zanini [et al.]. - DOI: 10.3390/cells10112898 // Cells. – 2021. – Vol. 10(11). – P. 2898.
156. Montagnana M. An overview of thrombophilia and associated laboratory testing / M. Montagnana, G. Lippi, E. Danese. - DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9// Methods Mol. Biol. – 2017. – Vol. 1646. – P. 113-135.

157. Morbidity and mortality in elderly patients undergoing evacuation of acute traumatic subdural hematoma / P. Kerezoudis, A. Goyal, R.C. Puffer [et al.]. - DOI: 10.3171/2020.7.FOCUS20439 // Neurosurg. Focus. – 2020. – Vol. 49(4). – P. E22.
158. Munakomi S. A comparative study between Marshall and Rotterdam CT scores in predicting early deaths in patients with traumatic brain injury in a major tertiary care hospital in Nepal / S. Munakomi. – DOI 10.1016/j.cjtee.2015.12.005 // Chin J. Traumatol. – 2016. – Vol. 19(1). – P. 25–27.
159. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift / Y.N. Jassam, S. Izzy, M. Whalen [et al.]. - DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.010 // Neuron. – 2017. – Vol. 95(6). – P. 1246–1265.
160. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury / C.-C. Chiu, Y.-E. Liao, L.-Y. Yang [et al.]. - DOI 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018 // J. Neurosci. Methods. – 2016. – Vol. 272. – P. 38-49.
161. Neutrophil extracellular traps exacerbate neurological deficits after traumatic brain injury / K. Vaibhav, M. Braun, K. Alverson, [et al.]. - DOI: 10.1126/sciadv.aax8847 // Sci. Adv. – 2020. – Vol. 6(22). – P: eaax8847.
162. Neutrophil to lymphocyte ratio as a novel predictor of outcome in patients with severe traumatic brain injury / W. Chen, J. Yang, B. Li [et al.]. – DOI 10.1097/HTR.0000000000000320 // J. Head Trauma Rehabil. - 2018. – Vol. 33(1). – P. E53–E59.
163. New or blossoming hemorrhagic contusions after decompressive craniectomy in traumatic brain injury: analysis of risk factors / D. Nasi, L. di Somma, M. Gladi [et al.]. - DOI 10.3389/fneur.2018.01186 // Front. Neurol. – 2019. – Vol. 9. – P. 1186.
164. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology / C. Ising, C. Venegas, S. Zhang [et al.]. - DOI 10.1038/s41586-019-1769-z // Nature. - 2019. – Vol. 575(7784). – P. 669–673.
165. Norden D.M. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease / D.M. Norden, M.M. Muccigrosso, J.P. Godbout. - DOI 10.1016/j.neuropharm.2014.10.028 // Neuropharmacology. - 2015. – Vol. 96(Pt A). – P. 29–41.

166. NOX2 mediated-parvalbumin interneuron loss might contribute to anxiety-like and enhanced fear learning behavior in a rat model of post-traumatic stress disorder / F.F. Liu, L.-D. Yang, X.-R. Sun [et al.]. - DOI 10.1007/s12035-015-9571-x // *Mol. Neurobiol.* - 2016. – Vol. 53(10). – P. 6680–6689.
167. Oliverio R. Sex, drugs, and TBI: the role of sex in substance abuse related to traumatic brain injuries / R. Oliverio, K. Karelina, Z.M. Weil. - DOI 10.3389/fneur.2020.546775 // *Front. Neurol.* - 2020. – Vol. 11. – P. 546775.
168. Overexpression of Mfsd2a attenuates blood brain barrier dysfunction via Cav-1/Keap-1/Nrf-2/HO-1 pathway in a rat model of surgical brain injury / P.E. Ocak, U. Ocak, P. Sherchan [et al.]. – DOI: 10.1016/j. expneurol.2020.113203 // *Exp. Neurol.* – 2020. – Vol. 326. – P. 113203.
169. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury / N. Khatri, M. Thakur, V. Pareek [et al.]. - DOI 10.2174/1871527317666180627120501 // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* – 2018. – Vol. 17(9). – P. 689–695.
170. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 18(2). – P. 34–47.
171. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / C.J. Smith, H.C. Emsley, C.M. Gavin [et al.]. - DOI 10.1186/1471-2377-4-2 // *BMC Neurol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 2.
172. Pellot J.E. Cerebral contusion / J.E. Pellot, O.D. Jesus. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. - PMID 32965818. - Bookshelf ID: NBK562147.
173. Polich G. Psychopharmacology of traumatic brain injury / G. Polich, M.A. Iaccarino, R. Zafonte. – DOI 10.1016/B978-0-444-64012-3.00015-0 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 165. – P. 253–267.
174. Polymorphism of the heme oxygenase-1 gene and cerebral aneurysms / L. Morgan, E. Hawe, J. Palmén [et al.]. – DOI 10.1080/02688690500305456 // *Br. J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 19(4). – P. 317–321.

175. Predictors of in-hospital mortality for road traffic accident-related severe traumatic brain injury / C.-H. Chen, Y.-W. Hsieh, J.-F. Huang [et al.]. - DOI: 10.3390/jpm11121339 // J. Pers. Med. – 2021. – Vol. 11(12). – P. 1339.
176. Prediction of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis and progression of autoimmune encephalitis / Z. Zeng, C. Wang, B. Wang [et al.]. - DOI 10.1016/j.neulet.2018.12.003 // Neurosci. Lett. – 2019. - Vol. 694. – P. 129–135.
177. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis / M. Dong, Y. Shi, J. Yang [et al.]. - DOI 10.1177/1758835920937425 // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2020. – Vol. 12. – P. 1–14.
178. Prognostic significance of abnormal hematological parameters in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy / J.M. Corbett, K.M. Ho, S. Honeybul. – DOI 10.3171/2018.10.JNS182293 // J. Neurosurg. – 2020. – Vol. 132(2). – P. 545–551.
179. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study / J.G.M. Van Beek, N.A. Mushkudiani [et al.]. - DOI: 10.1089/neu.2006.0034 // Neurotrauma. – 2007. Vol. 24(02). – P. 315-328.
180. Prognostic value of coagulation tests for in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury / Q. Yuan, J. Yu, X. Wu [et al.]. - DOI: 10.1186/s13049-017-0471-0 // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2018. – Vol. 26(01). – P. 3.
181. Prognostic value of glial fibrillary acidic protein in patients with moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis / M. Shemilt, A. Boutin, F. Lauzier [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000003728 // Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 47(6). – P. e522–e529.
182. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis / Z. Huang, Z. Fu, W. Huang, K. Huang. - DOI 10.1016/j.ajem.2019.10.023 // Am. J. Emerg. Med. - 2020. – Vol. 38(3). – P. 641–647.
183. Red blood cell distribution width in patients with limb, chest and head trauma / G. Lippi, C. Bovo, R. Buonocore [et al.]. – DOI 10.5114/ aoms.2017.67282 // Arch. Med. Sci. - 2017. – Vol. 13(3). – P. 606–611.

184. Re: Lack of association between the IL1A gene (-889) polymorphism and outcome after head injury. Tanriverdi T et al. *Surg Neurol* 2006;65:7-10; discussion 10 / E. Dardiotis, M. Dardioti, G.M. Hadjigeorgiou, K. Paterakis. – DOI 10.1016/j.surneu.2006.05.042 // *Surg. Neurol.* – 2006. – Vol. 66(3). – P. 334-335.
185. Relationship between the Arg72Pro polymorphism of p53 and outcome for patients with traumatic brain injury / P. Martinez-Lucas, J. Marino-Cuesta, D.C. Garcia-Olmo [et al.]. - DOI 10.1007/s00134-005-2715-0 // *Intens. Care Med.* – 2005. – Vol. 31(9). – P. 1168-1173.
186. Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence / R.M. Jha, J. Bell, G. Citerio [et al.]. - DOI: 10.3390/ijms21020409 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(2). – P. 409.
187. Routine blood tests for severe traumatic brain injury: can they predict outcomes? / R.G.F. Dolmans, A.F.C. Hulsbergen, W.B. Gormley, M.L.D. Broekman. – DOI 10.1016/j.wneu.2019.10.086 // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol. 136. – P. e60–e67.
188. Schwarzmaier S.M. Contributions of the immune system to the pathophysiology of traumatic brain injury – evidence by intravital microscopy / S.M. Schwarzmaier, N. Plesnila. - DOI 10.3389/fncel.2014.00358 // *Front. Cell. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 358.
189. Serum NOX4 as a Promising Prognostic Biomarker in Association with 90-Day Outcome of Severe Traumatic Brain Injury / F. Jiang, Z. Chen, J. Hu, Q. Liu. - DOI 10.2147/IJGM.S366170 // *International Journal of General Medicine.* – 2022. – Vol. 15. – P. 5307–5317.
190. Serum periostin concentrations and outcomes after severe traumatic brain injury / X.-Q. Dong, W.-H. Yu, Q. Du [et al.]. - DOI 10.1016/j.cca.2017.06.020// *Clin Chim Acta.* – 2017. – Vol. 471. – P. 298–303.
191. Sex-dependent pathology in the HPA Axis at a sub-acute period after experimental traumatic brain injury / C.E. Bromberg, A.M. Condon, S.W. Ridgway [et al.]. - DOI 10.3389/fneur.2020.00946 // *Front. Neurol.* - 2020. – Vol. 11. – P. 946.

192. Shi J. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated programmed necrotic cell death / J. Shi, W. Gao, F. Shao. - DOI 10.1016/j.tibs.2016.10.004 // Trends Biochem. Sci. - 2017. – Vol. 42(4). – P. 245–254.
193. Single nucleotide polymorphisms in ANKK1 and the dopamine D2 receptor gene affect cognitive outcome shortly after traumatic brain injury: a replication and extension study / T.W. McAllister, L.A. Flashman, C. Harker Rhodes [et al.]. - DOI 10.1080/02699050802263019 // Brain Inj. – 2008. – Vol. 22(9). – P. 705—714.
194. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, and Kir6.2: Role in hemorrhagic progression of contusion / V. Gerzanich, J.A. Stokum, S. Ivanova [et al.]. - DOI: 10.1089/neu.2018.5986 // J. Neurotrauma. – 2019. – Vol. 36. – P. 1060–1079.
195. S100B serum level as a mortality predictor for traumatic brain injury: a meta-analysis / N. Golden, T.G.B. Mahadewa, C. Aryanti, I.P.E. Widyadharma. - DOI 10.3889/oamjms.2018.432 // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 6(11). – P. 2239–2244.
196. Targeting mast cell as a neuroprotective strategy / U. Ocak, P.E. Ocak, A. Wang [et al.]. - DOI:10.1080/ 02699052.2018.1556807 // Brain Inj. - 2019. – Vol. 33(6). – P. 723–733.
197. Tekin Y.K. Are neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to lymphocyte ratios associated with mortality in pediatric trauma patients? A retrospective study. Y.K. Tekin. – DOI 10.5041/RMMJ.10376 // Rambam Maimonides Med. J. - 2019. – Vol. 10(4). – P. e0022.
198. The association between adverse childhood experiences and adult traumatic brain injury/concussion: a scoping review // Z. Ma, M.T. Bayley, L. Perrier [et al.]. - DOI 10.1080/09638288.2018.1424957 // Disabil. Rehabil. – 2019. – Vol. 41(11). – P. 1360–1366.
199. The association between hematologic parameters and intracranial injuries in pediatric patients with traumatic brain injury / P. Eser, S. Corabay, A.I. Ozmarasali [et al.]. - DOI 10.1080/02699052.2022.2077442 // Brain Injury. – 2022. – Vol. 36(6). – P. 740-749.

200. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury / L. Wilson, W. Stewart, K. Dams-O'Connor [et al.]. - DOI 10.1016/S1474-4422(17)30279-X // *Lancet Neurol.* - 2017. – Vol. 16(10). – P. 813–825.
201. The complexity of neuroinflammation consequent to traumatic brain injury: from research evidence to potential treatments / M.C. Morganti-Kossmann, B.D. Semple, S.C. Hellewell [et al.]. - DOI 10.1007/s00401-018-1944-6 // *Acta Neuropathol.* – 2019. – Vol. 137(5). – P. 731–755.
202. The development of adolescent chronic pain following traumatic brain injury and surgery: the role of diet and early life stress / S. Salberg, M. Sgro, R.D. Brady, M [et al.]. - DOI 10.1159/000508663 // *Dev. Neurosci.* - 2020. – Vol. 42(1). – P. 2–11.
203. The impact of early life stress and immune challenge on behavior and glia cells alteration in late adolescent rats / G.Z. Reus, V.V. Giridharan, A.B. de Moura [et al.]. - DOI 10.1002/jdn.10108 // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 2021. – Vol. 81(5). – P. 407–415.
204. The negative impact of anemia in outcome from traumatic brain injury / N.S. Litofsky, S. Martin, J. Diaz [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2016.02.076 // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 90. – P. 82–90.
205. The neutrophil/lymphocyte count ratio predicts mortality in severe traumatic brain injury patients / D. Siwicka-Gieroba, K. Malodobry, J. Biernawska [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8091453 // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8(9). – P. 1453.
206. The NLRP3 inflammasome: a potential therapeutic target for traumatic brain injury / S. Ismael, H. Ahmed, T. Adris [et al.]. - DOI 10.4103/1673-5374.286951 // *Neural. Regen. Res.* - 2021. – Vol. 16(1). – P. 49-57.
207. The NLRP3 inflammasome in traumatic brain injury: potential as a biomarker and therapeutic target / W.T.O. Brien, L. Pham, G.F. Symons [et al.]. - DOI 10.1186/s12974-020-01778-5 // *J. Neuroinflamm.* - 2020. – Vol. 17(1). – P. 104.
208. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury / X. Ge, W. Li, S. Huang [et al.]. - DOI 10.1016/j.brainres.2018.06.008 // *Brain Res.* - 2018. – Vol. 1697. – P. 10–20.

209. The role of heme oxygenase-1 promoter polymorphisms in human disease / M. Exner, E. Minar, O. Wagner, M. Schillinger. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.008 // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37(8). – P. 1097-1104.
210. The role of the stress system in recovery after traumatic brain injury: A tribute to Bruce S. McEwen / Z.M. Weil, B. White, B. Whitehead, K. Karelina. – DOI 10.1016/j.ynstr.2022.100467 // *Neurobiology of Stress.* – 2022. – Vol. 19. – P. 100467.
211. Toklu H.Z. Frontiers in neuroengineering oxidative stress, brain edema, blood-brain barrier permeability, and autonomic dysfunction from traumatic brain injury. In: F.H. Kobeissy, (Ed.), *Brain Neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects.* / H.Z. Toklu, N. Tumer, F.H. Kobeissy. - Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015. - Chapter 5. - Bookshelf ID: NBK299195. - PMID: 26269897.
212. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury / T.L. Roth, D. Nayak, T. Atanasijevic [et al.]. - DOI 10.1038/nature12808 // *Nature.* – 2014. – Vol. 505(7482). – P. 223-228.
213. Traumatic brain injury in China / J.-Y. Jiang, G.-Y. Gao, J.-F. Feng [et al.]. - DOI 10.1016/S1474-4422(18)30469-1 // *Lancet Neurol.* - 2019. – Vol. 18(3). – P. 286–295.
214. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research / A.I.R. Maas, D.K. Menon, P.D. Adelson [et al.]. - DOI 10.1016/S1474-4422(17)30371-X // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16(12). – P. 987–1048.
215. Trend of age-adjusted rates of pediatric traumatic brain injury in U.S. emergency departments from 2006 to 2013 / C. Chen, J. Peng, E.A. Sribnick [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph15061171 // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15(6). – P. 1171.

216. Ulas T. Comment on “Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism?” / T. Ulas. - DOI: 10.1007/s11239-018-1722-2 // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. - 2018. – Vol. 46(3). – P. 403.
217. Utility of serum NOX4 as a potential prognostic biomarker for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Pan, L. Lao, J. Shen [et al.]. - DOI 10.1016/j.cca.2021.02.007 // Clin. Chim. Acta. – 2021. – Vol. 517. – P. 9–14.
218. Variable neuroendocrine-immune dysfunction in individuals with unfavorable outcome after severe traumatic brain injury / M. Santarsieri, R.G. Kumar, P.M. Kochanek [et al.]. - DOI 10.1016/j.bbi.2014.09.003 // Brain Behav. Immun. - 2015. – Vol. 45. – P. 15–27.
219. Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study / D. Harding, D. Brull, S.E. Humphries [et al.]. – DOI 10.1203/01.PDR.0000163523.49021.53 // Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 58(1). – P. 117-120.
220. Villapol S. Temporal dynamics of cerebral blood flow, cortical damage, apoptosis, astrocytevasculature interaction and astrogliosis in the pericontusional region after traumatic brain injury / S. Villapol, K.R. Byrnes, A.J. Symes. - DOI 10.3389/fneur.2014.00082 // Front Neurol. 2014. – Vol. 5. – P. 82.
221. VX765 attenuates pyroptosis and HMGB1/TLR4/NF- κ B pathways to improve functional outcomes in TBI mice / Z. Sun, M. Nyanzu, S. Yang [et al.]. - DOI 10.1155/2020/7879629 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2020. – Vol. 2020. P. 1–21.
222. Weil Z.M. Lifelong consequences of brain injuries during development: from risk to resilience / Z.M. Weil, K. Karelina. - DOI 10.1016/j.yfrne.2019.100793 // Front. Neuroendocrinol. - 2019. – Vol. 55. – P. 100793.
223. Yee K.F. The effect of hemoglobin levels on mortality in pediatric patients with severe traumatic brain injury / K.F. Yee, A.M. Walker, E. Gilfoyle. – DOI 10.1155/2016/6803860 // Can. Respir. J. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6803860.
224. Zhang J. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systemic manifestation of a localized injury / J. Zhang, F. Zhang, J.F. Dong. - DOI: 10.1182/blood-2017-11-784108 // Blood. – 2018. – Vol. 131(18). – P. 2001-2006.