

Повышение концентрации Vcl-2 в сыворотке при травме головы с исходом средней степени тяжести: роль АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰

Pr Сьюзи Индхартти

Кафедра нейрохирургии, Университет Северной Суматры, Медан, Индонезия

КРАТКИЙ ОБЗОР

Общие сведения: Травматическое повреждение головного мозга (ТВИ) является одной из основных причин смертности и получения инвалидности. Конечная степень повреждения ткани в значительной степени зависит от апоптоза после ТВИ. Белки семейства Vcl-2 являются важными модуляторами апоптоза, их содержание повышается в поврежденных нейронах. У крыс и мышей Vcl-2 проявляет антиапоптозный эффект. АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ представляет собой синтетический короткий фрагмент адренкортикотропного гормона (АСТН), который лишен гормональной активности и обладает нейромодуляторными свойствами. Было продемонстрировано, что АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ повышает уровни Vcl-2 и мозгового нейротрофического фактора *in vitro*, а также *in vivo*. Высказывалось предположение, что АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ приведет к улучшению клинических исходов и снизит продолжительность пребывания в стационаре. Целью данного исследования является сравнение эффекта, наблюдаемого при использовании только стандартной терапии с эффектом от стандартной терапии в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, повышения уровней Vcl-2 и клинического исхода со снижением срока госпитализации.

Материалы и методы: Пациенты с травмой головы средней степени тяжести (МНТ) без показаний для проведения хирургического вмешательства были последовательно отобраны и разделены на две группы: только стандартная терапия и стандартная терапия в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. У каждого пациента в день 1 и день 5 были взяты образцы крови для проведения измерений концентрации Vcl-2. При выписке оценивались индекс Бартела и балл по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), а также фиксировалась продолжительность пребывания в стационаре.

Результаты: В данном исследовании участвовали сорок пациентов; в группе, получавшей стандартную терапию, умерло три пациента, в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ - один пациент. Уровень содержания Vcl-2 в сыворотке при стандартной терапии составлял $1,39 \pm 0,75$ нг/мл в день 1 и $1,48 \pm 0,77$ нг/мл в день 5. После терапии с использованием АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, уровень содержания Vcl-2 составил $1,39 \pm 0,70$ нг/мл в день 1 и $3,70 \pm 1,02$ нг/мл в день 5. При терапии с использованием АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ была значительно повышена концентрация Vcl-2 в сыворотке с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре ($P < 0.05$).


Заключение: АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ значительно повышал уровни содержания Vcl-2 в сыворотке и снижал продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с применением только стандартной терапии.

Ключевые слова: АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, индекс Бартела, концентрация Vcl-2, продолжительность пребывания в стационаре, MMSE, травма головы средней степени тяжести

Введение

Травмы головы, вызванные дорожно-транспортными происшествиями, весьма распространены. Данные, полученные с кафедры нейрохирургии госпиталя Х. Адам Малик в Медане, показали, что в общей сложности в 2010 году случаи травмы головы составили 1627 случаев, травмы головы легкой степени тяжести - 1021 случай, травмы головы средней степени тяжести (МНТ) - 444 случая и тяжелые травмы головы - 162

случая. Из всего количества случаев 274 (16,8%) являлись случаями, потребовавшими хирургического вмешательства. Некоторые случаи травмы головы средней и тяжелой степени тяжести связаны с высокой смертностью и высокой заболеваемостью, вызывающей потерю работоспособности.^[1]

| Доступ к данной статье онлайн | |
|---|--------------------------|
| Код быстрого реагирования: | Вебсайт: |
|  | www.asianjns.org |
| | DOI: |
| | 10.4103/1793-5482.116381 |

Адрес для корреспонденции:

Др. Рр. Сьюзи Индхарти, кафедра нейрохирургии, медицинский факультет Университета Северной Суматры/госпиталь Х. Адам Малик, Медан, Индонезия. Эл. почта: rrsuzyi@yahoo.com

Повреждение головного мозга может классифицироваться на первичное и вторичное. При первичном повреждении головного мозга непосредственной причиной повреждения паренхимы головного мозга является травма, а при вторичном повреждении головного мозга - увеличение повреждения ткани, которое прогрессирует после первичного инсульта и присоединяется к конечному поражению. Улучшенный прогноз, который может наблюдаться (на что указывает продолжительность пребывания в стационаре, более высокой функциональный показатель и снижение смертности), может быть объяснен ослаблением вторичного повреждения головного мозга.^[2,3]

Механизмы вторичного повреждения головного мозга включают нарушение ауторегуляции кровотока, воспаление, выделение свободных радикалов, эксайтотоксичность и апоптоз. Процесс апоптоза протекает двумя сигнальными путями - каспазависимым и каспазанезависимым. Каспазанезависимый путь включает внутренний путь, опосредованный недостаточностью функции митохондрий, и внешний путь, опосредованный рецепторами смерти. Индукция апоптоза с использованием этих двух путей активирует каспазный каскад, что приводит к активации каспазы-3 в качестве экзекуторной каспазы.^[4,5]

Bcl-2 представляет собой белок-протоонкоген с антиапоптозными свойствами. Bcl-2 играет важную роль в сигнальных путях выживания, которые ингибируют апоптоз. Bcl-2 контролирует передачу апоптозного внутриклеточного сигнала за счет предотвращения оттока цитохрома C из митохондрий через митохондриальные поры переходной проницаемости, что предотвращает образование апоптосомы с использованием цитохрома C за счет связывания каспазы 9 и апоптозного протеазоактивирующего фактора-1. Таким образом, повышение содержания Bcl-2 будет защищать нейроны от гибели, вызванной апоптозом, во время фазы вторичного повреждения головного мозга.^[6-8]

Одним из нейропротекторных агентов при апоптозе нейронов является АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ или МЕНFPGP. АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ представляет собой синтетический пептид, основанный на коротком фрагменте АСТН, лишенном гормональной активности, с предполагаемой активностью в отношении ингибирования апоптоза за счет повышения содержания Bcl-2. В двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 160 пациентов с острым каротидным ишемическим инсультом, терапия с использованием АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ показала снижение смертности до 76,6% в случаях средней и легкой степени тяжести и до 77,3% в тяжелых случаях.

Уровень содержания Bcl-2 при сравнении с исходным значением при госпитализации увеличивается в 20 раз в спинномозговой жидкости в день 3 и имеет максимальное значение в сыворотке в день 7.^[9]

Цель данного исследования - сравнить эффект, наблюдаемый при использовании стандартной терапии с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, повышение уровней содержания Bcl-2 в сыворотке и снижение срока госпитализации. Гипотеза состоит в том, что стандартная терапия в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ повысит уровень содержания Bcl-2 и приведет к улучшению клинического исхода.

Материалы и методы

Дизайн исследования и отбор образцов

Это экспериментальное исследование и разрешение этического комитета было дано Советом по вопросам этики медицинского факультета Университета Северной Суматры. После последовательного отбора образцов к участию в исследовании было допущено сорок пациентов. Возраст пациентов с МНТ составлял от 18 до 60 лет: шкала глубины комы Глазго (9-12) с дебютом до 48 часов и с ушибом головного мозга, на что указывает КТ-сканирование головы, без показаний для проведения хирургического вмешательства. Критерии исключения из данного исследования включали беременность, применение антикоагулянтов в анамнезе, случаи злокачественных новообразований и эпилепсия.

Первоначальное лечение, проводимое пациентам, поступившим в отделение неотложной помощи, назначалось согласно принципам поддержания жизненно важных функций при травме. Затем пациентам была назначена стандартная терапия, соответствующая согласованному решению кафедры нейрохирургии Университета Северной Суматры. После этого путем проведения рандомизации пациенты были разделены на две группы. Первая группа получала только стандартную терапию. Вторая группа получала стандартную терапию в сочетании с интраназальным введением АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ (Семакс[®]) в течение 5 дней с использованием последовательных дозировок 9 мг/день, 6 мг/день и 3 мг/день в течение оставшихся 3 дней.

Взятие сыворотки крови

Кровь (6 см³) отбиралась в день 1 и день 5 после травмы. Процедура проводилась на правой срединной локтевой вене с использованием шприцев 20 G (Terumo[®]). Кровь переносилась в пробирки, пригодные для центрифугирования и хранилась при комнатной температуре до тех пор, пока не появлялись признаки коагуляции, затем центрифугировалась при 2000 оборотов в минуту в течение 15 минут (прибор Eppendorf 5702). Сыворотка отбиралась и хранилась в холодильнике при -20°C до тех пор, пока не был завершен полный отбор данных и все образцы не были готовы к проведению анализа (биомедицинская морозильная камера MDF-U730 Upright Laboratory).

Количественный анализ Bcl-2

Bcl-2 в сыворотке количественно анализировался при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием Chemwell 2910 («Awareness Technology Inc.»). Использовались реагенты, такие как человеческий Bcl-2 рекомбинантный белок (H00000596-P01), полученный из «Abnova Corporation» (Тайвань). Анализ сыворотки был проведен в лаборатории клинической патологии госпиталя Х. Адам Малик.

Исход

Клинический исход оценивался при помощи индекса Бартела (Медицинское общество штата Мэриленд) и MMSE («Psychological Assessment Resources, Inc.») по данным на день, когда пациент выписывался из стационара.

Статистический анализ

Категориальные переменные были проанализированы по частоте и проценту и представлены в таблицах или на графиках. Числовые переменные были проанализированы описательно в форме среднего, медианного значения и стандартных отклонений. В случае нормальных разбросов данных, использовались парные средние значения и стандартные отклонения. Если разброс данных отклонялся от нормального, использовалась медиана с максимумом-минимумом.

Для оценки нормальности использовался критерий Колмогорова-Смирнова с $P < 0,05$. Непарные данные с нормальным разбросом анализировались с использованием непарного t -критерия. Непарные данные с ненормальным разбросом анализировались с использованием критерия Манна-Уитни.

Корреляция в числовых данных была проанализирована с использованием коэффициента корреляции Пирсона для нормального разброса данных и с использованием коэффициента Спирмена при ненормальном разбросе данных.

Результаты

Пациенты с МНН в большей степени были определены среди мужчин в возрасте 18-29 лет с баллом $10,98 \pm 1,43$ по шкале глубины комы Глазго. Четыре пациента были исключены из данного исследования по причине смерти в течение первых 3 дней: три пациента в стандартной группе и один пациент в группе терапии.

Изменения уровня Vcl-2 при стандартной терапии

На Рисунке 1а среднее значение Vcl-2 в день 1 составило $1,68 \pm 1,34$ нг/мл, а в день 5 - $1,66 \pm 1,06$ нг/мл. Критерий Манна-Уитни использовался по причине ненормального разброса данных, результат показал несущественные различия ($P > 0,05$). На Рисунке 1б представлены изменения уровней Vcl-2 для каждого отдельного случая. Девять образцов продемонстрировали увеличение значений, а другие восемь образцов - снижение. Пациентом с наибольшим отмеченным снижением являлся тот, у которого наблюдался высокий уровень Vcl-2 в день 1 в качестве резко отклоняющегося значения (образец номер 17).

На Рисунке 2 продемонстрировано, что после того, как резко отклоняющееся значение было исключено, значение Vcl-2 повысилось в день 5 ($1,48 \pm 0,77$ нг/мл) по сравнению с концентрацией в день 1 ($1,39 \pm 0,75$ нг/мл). Поскольку распределение данных было нормальным, использовался независимый t -критерий. Между концентрацией Vcl-2 в день 1 и день 5 значимого различия не наблюдалось. На графике, отражающем каждый отдельный случай, после того, как отклоняющееся значение было исключено, девять образцов продемонстрировали повышение Vcl-2, а семь образцов - понижение Vcl-2.

Изменения уровня Vcl-2 при стандартной терапии в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰

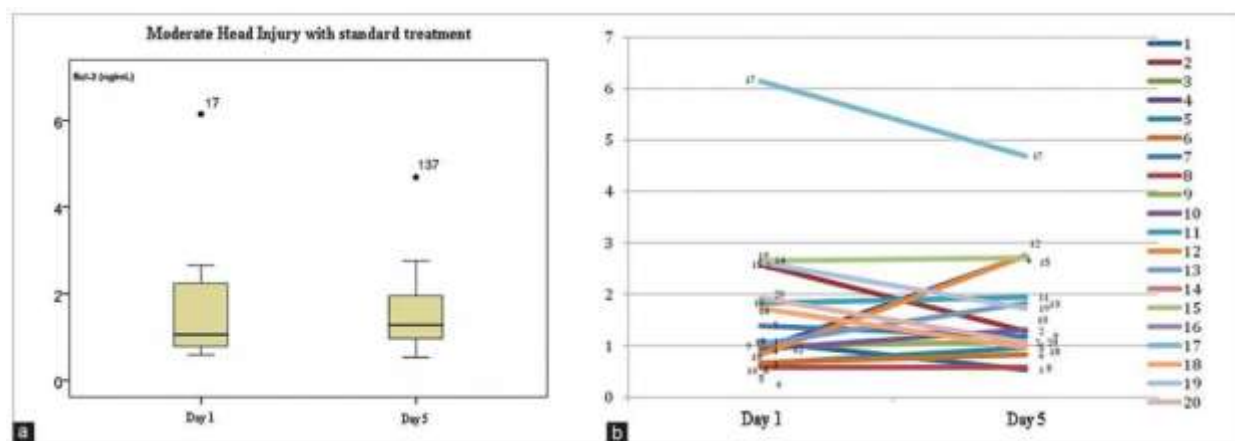
На Рисунке 3 продемонстрировано, что среднее значение уровней содержания Vcl-2 в сыворотке повысилось в день 5 ($3,81 \pm 1,00$ нг/мл) по сравнению с днем 1 ($1,93 \pm 1,35$ нг/мл). На основании независимого t -критерия результат являлся значимым ($P < 0,05$). Изучение каждого отдельного случая показало, что в 17 образцах Vcl-2 был повышен, а в 2 образцах - понижен. Последние относились к отклоняющимся значениям.

На Рисунке 4, после того, как отклоняющееся значение было исключено, продемонстрировано, что концентрация Vcl-2 в сыворотке в день 5 ($3,70 \pm 1,02$ нг/мл) была выше по сравнению с днем 1 ($1,39 \pm 0,70$ нг/мл). На основании независимого t -критерия имелось значимое различие ($P < 0,05$). На графике, отражающем каждый отдельный случай, образцов пациентов со снижением концентрации Vcl-2 в сыворотке не

было.

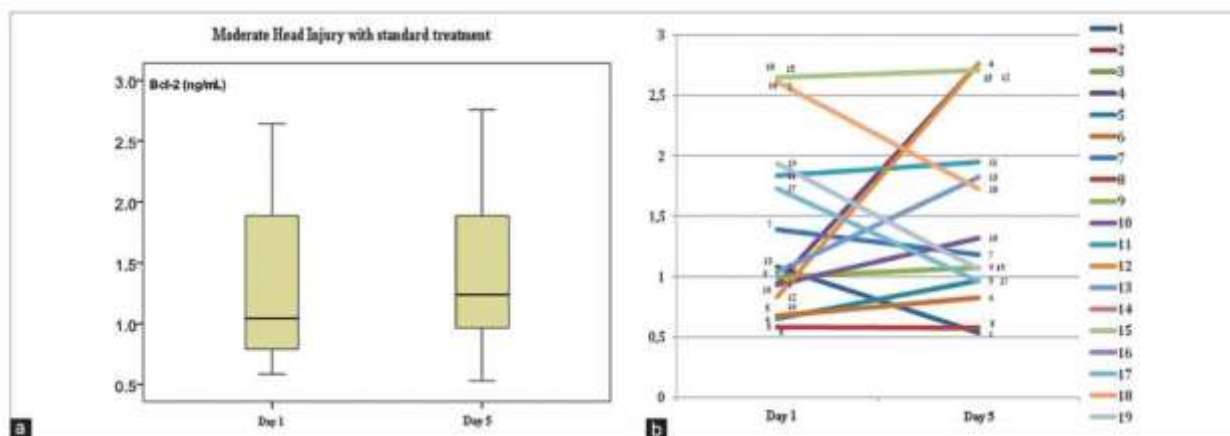
Межгрупповое различие в содержании Vcl-2 в сыворотке

Согласно Рисунку 5 в день 1 было продемонстрировано, что при использовании независимого *t*-критерия среднее различие значений Vcl-2 между двумя группами было не значимым ($P > 0,05$). В день 5 концентрация Vcl-2 в сыворотке была значимо повышена. Концентрация Vcl-2 в сыворотке в группе, получавшей стандартную терапию в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ значимо выше по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию ($P < 0,05$).



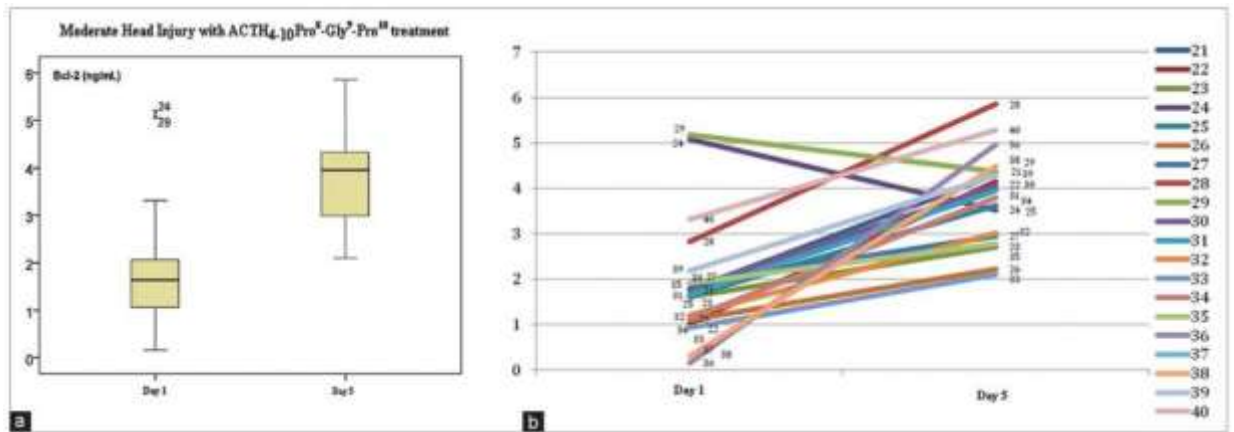
| | |
|--|---|
| Vcl-2 (ng/ml) | Vcl-2 (нг/мл) |
| Day | День |
| Moderate Head Injury with standard treatment | Травма головы средней степени тяжести при стандартной терапии |

Рисунок 1: Изменение уровня содержания Vcl-2 у пациентов с МНІ в группе, получавшей стандартную терапию. (а) Средний разброс и стандартное отклонение с одним резко отклоняющимся значением. (б) Изменение Vcl-2 для каждого отдельного случая



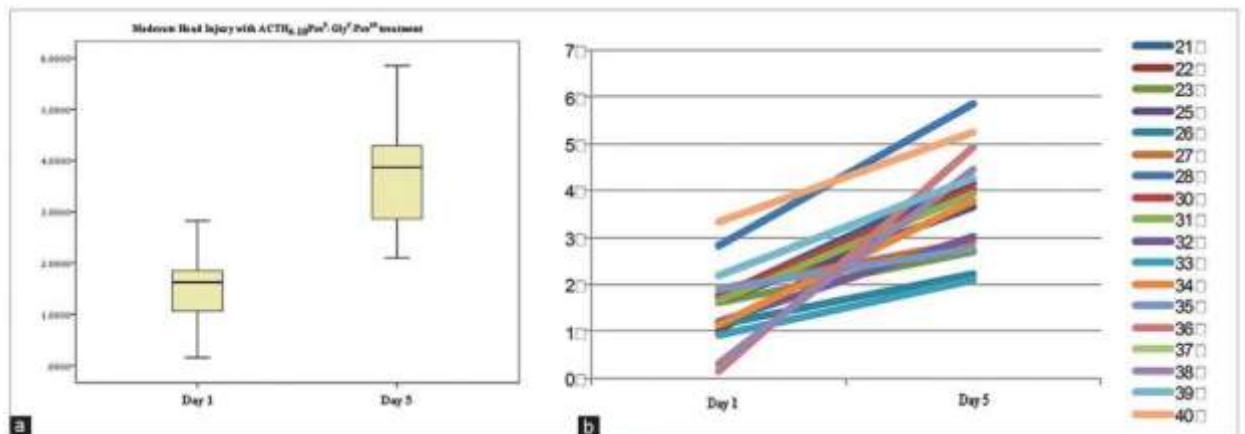
| | |
|--|---|
| Vcl-2 (ng/ml) | Vcl-2 (нг/мл) |
| Day | День |
| Moderate Head Injury with standard treatment | Травма головы средней степени тяжести при стандартной терапии |

Рисунок 2: Снижение уровня содержания Vcl-2 у пациентов с МНІ в группе, получавшей стандартную терапию, после исключения данных, имеющих отклоняющиеся значения. (а) Средний разброс и стандартное отклонение. (б) Изменение Vcl-2 для каждого отдельного случая



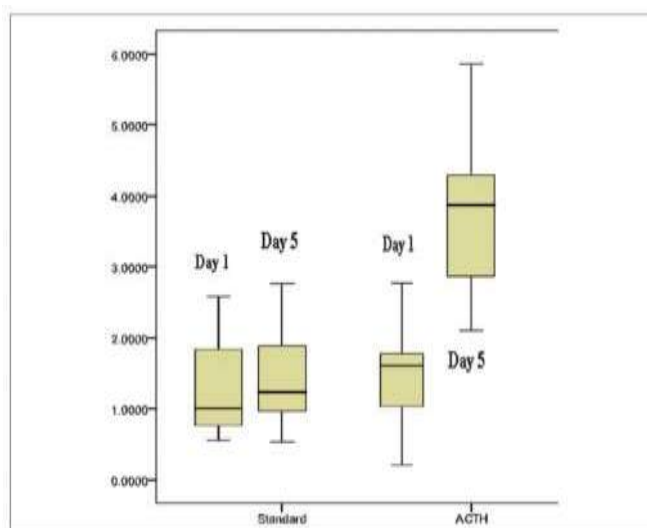
| | |
|--|---|
| Bcl-2 (ng/ml) | Bcl-2 (нг/мл) |
| Day | День |
| Moderate Head Injury with ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ treatment | Травма головы средней степени тяжести при терапии с использованием ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ |

Рисунок 3: Снижение уровня содержания Bcl-2 у пациентов с МНІ в группе, получавшей стандартную терапию в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. (а) Средний разброс и стандартное отклонение. Наблюдалось два отклоняющихся значения, которые были получены для образцов номер 24 и 29. (б) Bcl-2 снижен в каждом отдельном случае



| | |
|--|---|
| Day | День |
| Moderate Head Injury with ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ treatment | Травма головы средней степени тяжести при терапии с использованием ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ |

Рисунок 4: Снижение уровня содержания Bcl-2 у пациентов с МНІ в группе, получавшей стандартную терапию в сочетании с АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, после исключения отклоняющихся значений. (а) Средние значения и стандартное отклонение, (б) График для каждого отдельного случая



| | |
|----------|-----------------------------|
| Day | День |
| Standard | Стандарт |
| ACTH | адренокортикотропный гормон |

Рисунок 5: Межгрупповое различие концентрации Vcl-2 в сыворотке

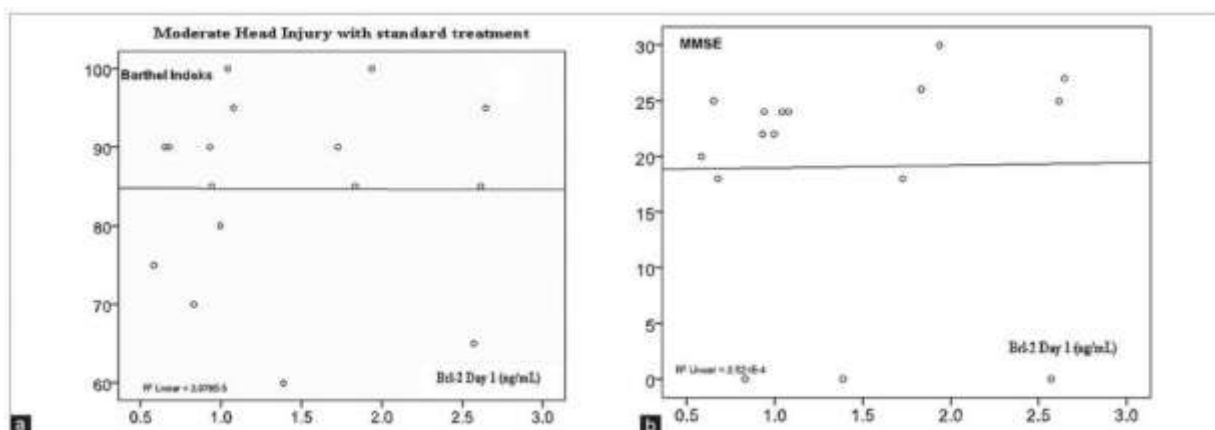
Сравнение продолжительности пребывания в стационаре
Корреляция концентрации Vcl-2 в день 1 и день 5 с исходом

Согласно Рисунку 6, значимой корреляции между Vcl-2 в день 1 с индексом Бартела и MMSE в группе, получавшей стандартную терапию, не наблюдалось.

Согласно Рисунку 7, значимой корреляции между концентрацией Vcl-2 в сыворотке в день 5 с индексом Бартела и MMSE в группе, получавшей стандартную терапию, не наблюдалось.

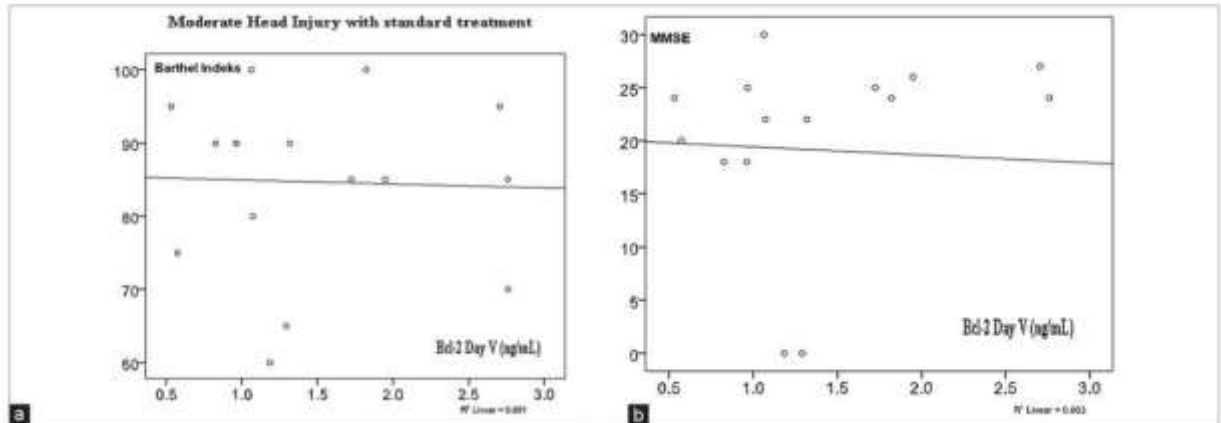
Согласно Рисунку 8, значимой корреляции между концентрацией Vcl-2 в сыворотке в день 1 с индексом Бартела и MMSE в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, не наблюдалось.

Согласно Рисунку 9, значимой корреляции между концентрацией Vcl-2 в сыворотке в день 5 с индексом Бартела и MMSE в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, не наблюдалось.



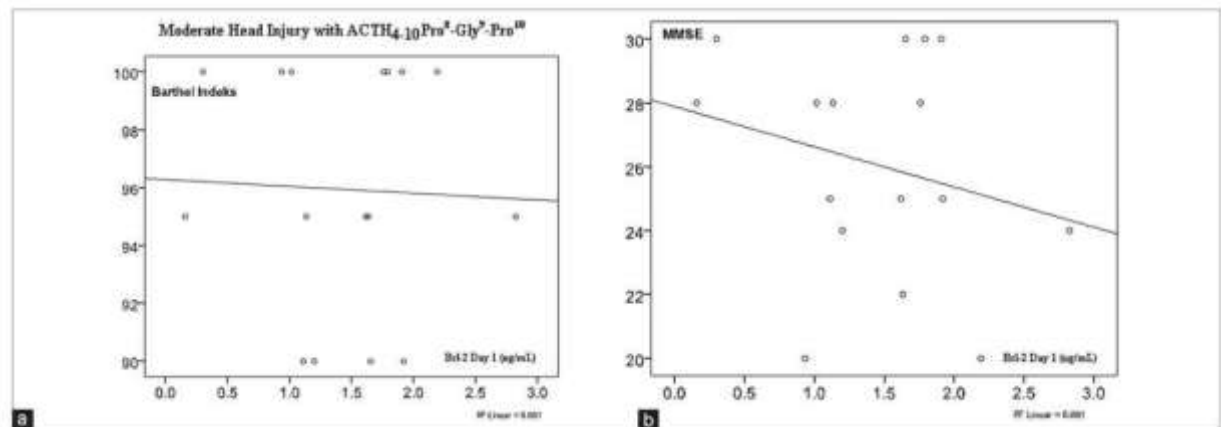
| | |
|--|--|
| Moderate Head Injury with standard treatment | Moderate Head Injury with standard treatment |
| Barthal Indeks | Индексы Бартела |
| R ² Linear = 2.078E-5 | R ² линейный = 2,078E-5 |
| Bcl-2 Day 1 (ng/mL) | Vcl-2 День 1 (нг/мл) |
| MMSE | Краткая шкала оценки психического статуса |
| R ² Linear = 2.521E-4 | R ² линейный = 2,521E-4 |

Рисунок 6: (а) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке с индексом Бартела ($r = -0,005$; $P = 0,493$). (b) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке с MMSE ($r = 0,016$; $P = 0,477$)



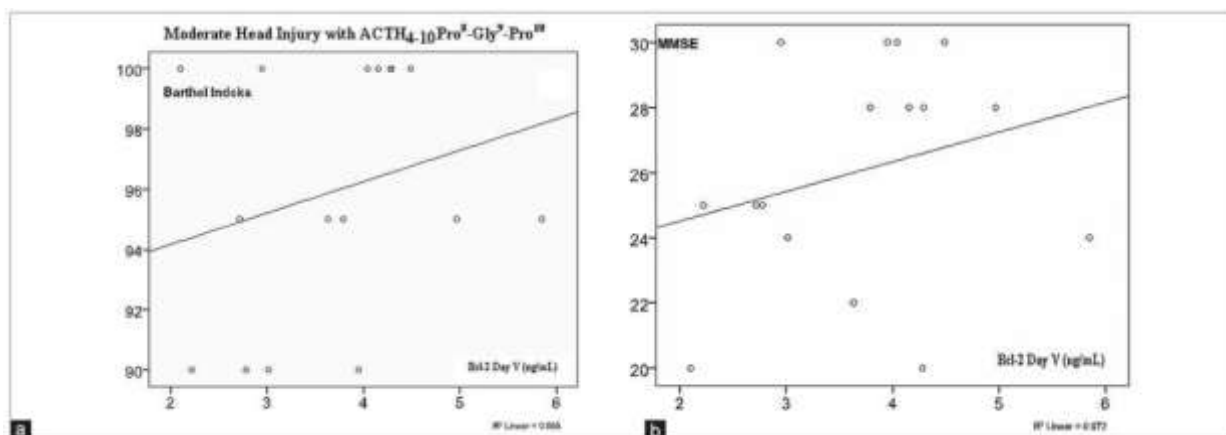
| | |
|--|---|
| Moderate Head Injury with standard treatment | Травма головы средней степени тяжести при стандартной терапии |
| Bcl-2 Day V (ng/mL) | Bcl-2 день V (нг/мл) |
| R^2 Linear = 0.001 | R^2 линейный = 0,001 |
| MMSE | Краткая шкала оценки психического статуса |
| Bcl-2 Day V (ng/mL) | Bcl-2 день V (нг/мл) |
| R^2 Linear = 0.003* | R^2 линейный = 0,003 |

Рисунок 7: (а) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке в день 5 с индексом Бартела ($r = 0,034$; $P = 0,450$). (b) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке с MMSE ($r = 0,057$; $P = 0,418$)



| | |
|--|---|
| Moderate Head Injury with ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ | Травма головы средней степени тяжести при терапии с использованием ACTH ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ |
| Bcl-2 Day 1 (ng/mL) | Bcl-2 День 1 (нг/мл) |
| R^2 Linear = 0.001 | R^2 линейный = 0,001 |
| MMSE | Краткая шкала оценки психического статуса |
| R^2 Linear = 0.061 | R^2 линейный = 0,061 |

Рисунок 8: (а) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке в день 1 с индексом Бартела ($r = 0,515$; $P = 0,025$). (b) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке с MMSE ($r = 0,036$; $P = 0,449$) - значимой корреляции не наблюдалось



| | |
|--|---|
| Moderate Head Injury with АСТН ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ | Травма головы средней степени тяжести при терапии с использованием АСТН ₄₋₁₀ Pro ⁸ -Gly ⁹ -Pro ¹⁰ |
| Barthel Indeks | Индексы Бартела |
| Bcl-2 Day V (ng/mL) | Bcl-2 день V (нг/мл) |
| R ² Linear = 0.065 | R ² Linear = 0.065 |
| MMSE | Краткая шкала оценки психического статуса |
| R ² Linear = 0.072 | R ² линейный = 0,072 |

Рисунок 9: (а) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке в день 5 с индексом Бартела ($r = 0,336$; $P = 0,111$). (b) Корреляция концентрации Bcl-2 в сыворотке с MMSE ($r = 0,015$; $P = 0,479$) - значимой корреляции не наблюдалось

Обсуждение

Согласно данному исследованию, наиболее часто травме головы подвержены люди в возрастной группе 18-29 лет, в которой преобладают мужчины. В Соединенных Штатах и Европе распространенность травмы головы выше в возрасте 15-24 лет с преобладанием в этой группе мужчин.^[10,11]

В группе, получавшей стандартную терапию, повышение уровня содержания Bcl-2 в сыворотке было не значительным - от $1,39 \pm 0,75$ нг/мл в день 1 до $1,48 \pm 0,77$ нг/мл в день 5.

Значимое повышение концентрации Bcl-2 в сыворотке наблюдалось в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, от $1,93 \pm 1,35$ нг/мл в день 1 до $3,81 \pm 1,00$ нг/мл в день 5 [Рисунок 4]. Гусев совместно со Скворцовой (2003 г.) в их исследовании по применению в популяции пациентов с каротидным ишемическим инсультом АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ в дозировках 6 мг/день, 12 мг/день и 18 мг/день, обнаружили значимое повышение содержания Bcl-2 в сыворотке. Концентрация Bcl-2 в сыворотке продолжала повышаться при увеличении дозировки вплоть до 18 мг/день.^[9]

Продолжительность пребывания в стационаре пациентов из группы, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, была значительно короче по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию. Гусев совместно со Скворцовой (2003 г.) применяли АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰ при лечении пациентов с ишемическим инсультом и обнаружили, что продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с группой, получавшей стандартное лечение, была короче.

В данном исследовании в результатах измерений концентрации Bcl-2 в сыворотке были обнаружены некоторые отклоняющиеся значения, которые отклонялись от значения стандартного отклонения. Отклоняющиеся значения могут быть вызваны полиморфизмом гена Bcl-2. В одном из исследований наблюдалась корреляция между генотипом Bcl-2 и общей функцией после травмы головы. Согласно этим наблюдениям было известно, что существуют варианты аллелей для rs17759659 и rs1801018 с неблагоприятным исходом

[Шкала глубины комы Глазго (GOS) и шкала оценки степени нарушения трудоспособности (DRS)], более высоким показателем смертности и меньшим баллом по пересмотренной шкале оценки нейроповеденческого статуса. Не смотря на эти наблюдения гомозиготная аллель дикого типа rs7236090 и гомозиготные варианты из rs949037 коррелируют с лучшим исходом (GOS и DRS). Эти результаты подтверждают вероятность генетического полиморфизма, главным образом генетической изменчивости, в гене Bcl-2 для способствующих выживанию белков, которые могли бы повлиять на исход травмы головы.^[12]

Значимой корреляции между концентрацией Bcl-2 в сыворотке либо в день 1, либо в день 5, с индексом Бартела и MMSE в данном исследовании не наблюдалось. Хотя в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, наблюдалась тенденция к положительной корреляции в отношении уровней содержания Bcl-2 в сыворотке в день 5 при сравнении с уровнем содержания Bcl-2 в сыворотке в день 1. В группе стандартной терапии эта тенденция не наблюдается. Вагнес (2011 г.) обнаружил наличие значимого увеличения концентрации Bcl-2 в сыворотке, коррелирующего с лучшим клиническим исходом, оцениваемым с использованием GOS через 6 или 12 месяцев после получения травмы.^[13] В данном исследовании сниженная значимость в отношении корреляции может быть вызвана клинической оценкой во время выписки пациента, а также за счет малого размера образца в каждой группе.

Заключение

По сравнению с применением только стандартной терапии, в группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, было обнаружено значимое повышение уровней содержания Bcl-2 в сыворотке и снижение продолжительности пребывания в стационаре. В группе, получавшей АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰, наблюдалась тенденция к корреляции между концентрацией Bcl-2 в сыворотке в день 5 с индексом Бартела и MMSE.

Список литературы

1. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:544-8.
2. Stahel PF, Shohami E, Younis FM, Kariya K, Otto VI, Lenzlinger PM, *et al.* Experimental closed head injury: Analysis of neurological outcome, blood brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration and neuronal cell death in mice deficient in gene for inflammatory cytokines. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20: 369-80.
3. Davis G, Marion D, George B, Hamel O, Turner M, McCrory P. Clinics in neurology and neurosurgery of sport: Traumatic cerebral contusion. *Br J Sports Med* 2009;43:451-4.
4. Baliga B, Kumar S. Apaf-1/cytochrome c apoptosome: An essential initiator of caspase activation or just a sideshow? *Cell Death Differ* 2003;10:16-8.
5. Hague A, Paraskeva C. Apoptosis and disease: A matter of cell fate. *Cell Death Differ* 2004;11:1366-72.
6. Kim R. Unknotting the roles of Bcl-2 and Bcl-xL in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:336-43.
7. Thomenius MJ, Distelhorst CW. Bcl-2 on the endoplasmic reticulum: Protecting the mitochondria from a distance. *J cell Sci* 2003;116(Pt 22):4493-9.
8. Deng X, Gao F, Flagg T, Anderson J, May WS. Bcl-2's flexible loop domain regulates p53 binding and survival. *Mol Cell Biol* 2006;26:4421-34.
9. Gusev EI, Skvortsova VI. Neuroprotection in brain ischemia. In: Gusev RI, editor. *Brain Ischemia*. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 2003. p. 237-322.
10. Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: A review. *Epilepsia* 2003;44 (suppl 10):2-10.
11. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiology aspects of brain injury. *Neurol Clin* 1996;14:435-50.

12. Hoh NZ, Wagner AK, Alexander SA, Clark RB, Beers SR, Okonkwo DO, *et al.* BCL2 Genotypes: Functional and neurobehavioral outcomes after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010;27: 1413-27.
13. Wagner AK, McCullough EH, Niyonkuru C, Ozawa H, Loucks TL, Dobos JA, *et al.* Acute serum hormone levels: Characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28:871-88.

Как цитировать данную статью: Индхарти РС. Повышение концентрации Bcl-2 в сыворотке при травме головы с исходом средней степени тяжести: Роль АСТН₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. *Азиатский журнал нейрохирургии* 2013;8:83-9.

Источник финансирования: отсутствует, **Конфликт интересов:** не заявлено.