

Легка черепно-мозкова травма: загальна характеристика, нейродегенеративні наслідки та моделювання

Є.Ю. Забенько, А.В. Агамас, Т.А. Півнева

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: l.zabenko@gmail.com

Проблема повторюваної легкої черепно-мозкової травми (ЧМТ) привертає все більше уваги внаслідок зростання кількості даних про її нейродегенеративні наслідки (хронічна травматична енцефалопатія, хвороби Альцгеймера та Паркінсона). Головними факторами ризику повторюваної легкої ЧМТ є заняття такими контактними видами спорту, як сокер, американський футбол, бокс, хокей тощо, а також участь у військових діях. Стандартні прижиттєві методи діагностики не дають змоги визначити її наслідки на тканинному рівні, тому є необхідними експериментальні дослідження цього механічного пошкодження головного мозку. Крім того, через недостатню вивченість патофізіології легкої травми у людини залишається потреба в розробці ефективних методів лікування. В огляді наведено загальну характеристику повторюваної легкої ЧМТ, дані з патофізіології на основі експериментальних досліджень, а також моделі у лабораторних тварин, зокрема, приклади відтворення нейродегенеративних наслідків у трансгенних тварин.

Ключові слова: повторювана легка черепно-мозкова травма; нейродегенеративні захворювання; експериментальне моделювання.

ВСТУП

Згідно з визначенням Центру з контролю та профілактики захворювань [1], черепно-мозкова травма (ЧМТ) зумовлена зіткненням, ударом, струсом або проникним пораненням голови, які порушують нормальне функціонування головного мозку. Легка ЧМТ є закритою травмою голови внаслідок сил прискорення або гальмування, які призводять до одного або декількох з наступних симптомів [2]: 1) тимчасової втрати орієнтації; 2) втрати свідомості на 0–30 хв; 3) нападу (*seizure*) одразу після травми голови; 4) серед немовлят та малих дітей – збудливості, летаргії або блювоти; 5) серед старших дітей та дорослих – головного болю, запаморочення, збудливості, втоми або зниження концентрації. У більшості наукових джерел поняття легкої ЧМТ є взаємозамінним із поняттям струсу головного мозку [3]. Головними причинами легкої ЧМТ є падіння, дорожньо-транспортні

пригоди, насилля, заняття контактними видами спорту (футбол, бокс, хокей тощо) та участь у військових діях [4].

У деяких випадках гострі симптоми легкої ЧМТ не включають втрату свідомості, а структурні порушення залишаються непоміченими (за наявності функціональних) [5], проте вона може призвести до стійких когнітивних, поведінкових і психічних ускладнень [6, 7]. Крім цього, повторюваність випадків легкої ЧМТ підвищує ризик відстроченого розвитку таких нейродегенеративних патологій, як хвороби Альцгеймера (ХА) та Паркінсона, хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ) та ін [8–10].

Стандартні методи діагностики, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія та електроенцефалографія, малочутливі до структурних порушень за легкої ЧМТ і можуть показувати результати в межах норми [6, 11]. Однак Енн МакКі, відомий

спеціаліст у галузі спортивних травм, під час посмертного аналізу знайшла в головному мозку гравців у бокс та футбол (45–80 років) накопичення гіперфосфорильованого τ -білка [12]. У фізіологічних умовах він є стабілізатором нейрональних мікротрубочок, але за патології піддається гіперфосфорилізації, що призводить до утворення токсичних для нейронів нейрофібрилярних клубків [13]. Цей процес найчастіше зустрічається при ХА, проте за наявності в історії хвороби повторних струсів головного мозку особливості розподілу гіперфосфорильованого τ -білка частіше говорять про ХТЕ [14, 15]. Припускають, що вірогідність розвитку останньої та тяжкість її перебігу залежать від виду спорту, положення, тривалості піддавання, віку у момент першої чи повторної травми, генетичної схильності тощо [16]. За даними дослідження з пізніх когнітивних порушень внаслідок низки струсів головного мозку, серед колишніх гравців в американський футбол 61 % піддавались одноразовому струсу, тоді як 24 % зазнавали три або більше випадки [17]. Іншу велику групу ризику щодо легкої ЧМТ складають військовослужбовці.

Часто людина не підозрює про те, що зазнала струсу головного мозку [18]. У зв'язку з цим були створені освітні програми, які забезпечують слухачів інформацією про ознаки легкої ЧМТ та заходи, необхідні для попередження або знешкодження її наслідків [19]. Особливо ці програми стосуються спортсменів та батьків дітей, які займаються спортом. Для спортсменів також був розроблений спеціальний мобільний додаток-опитувач, що дає змогу визначити необхідність звернення до лікаря після можливого струсу [20].

Однак лікування за легкої ЧМТ досі ґрунтується на її зовнішніх виявах [21], а патофізіологія залишається маловивченою. Знання наслідків струсу на тканинному рівні є необхідною умовою пошуку ефективних і надійних засобів лікування і попередження нейродегенеративних наслідків.

БІОМЕХАНІКА ЛЕГКОЇ ЧМТ

При струсі головного мозку, або легкій ЧМТ, голова може зазнати багатьох різних рухів, що робить обставини кожного випадку майже унікальними. Виділяють дві головні сили, пов'язані з ЧМТ – контактну та інерційну [22]. Вони діють, коли голова зазнає удару об поверхню. Якщо відбувається раптовий рух голови без удару, діє лише інерційна сила. Першочерговою причиною легкої ЧМТ є саме ця сила, яка стосується прискорення. За рахунок рухів голови та шиї при типовій травмі відбувається лінійне та кутове прискорення. Перше є входом ззовні, внутрішньою реакцією на який є підвищення тиску у головному мозку, з чим корелює розвиток неврологічного розладу. Головний механізм пошкодження при струсі полягає у тиску та розтягненні внаслідок кутового прискорення. Наявність останнього підвищує ризик втрати свідомості після травми. Якщо лінійне прискорення позитивно корелює з підвищенням тиску в головному мозку, то кутова складова визначає обсяг пошкодженої тканини.

За даними експериментальних досліджень, механічний вплив при легкій ЧМТ призводить до порушення нейронних та гліальних мереж, а також біохімічної сигналізації [23, 24]. Зокрема, поширеним наслідком механічної травми голови є дифузне аксональне пошкодження: викликане прискоренням та гальмуванням головного мозку всередині черепа, воно полягає у розтягненні аксонів і наступному вивільненні хімічних речовин, які запускають запальні процеси та інші складові вторинного пошкодження. Таким чином, механічне, або первинне пошкодження головного мозку призводить до запуску каскаду уражень на рівні тканин, клітин, біохімічних і молекулярних механізмів.

ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЧМТ

При ЧМТ виділяють первинне та вторинне пошкодження головного мозку [25]. Перше характеризується неспецифічною втратою

клітин внаслідок локальної, дифузної або змішаної травми, зумовленої безпосередньою дією механічної сили. Його супроводжують вторинні процеси (вторинне пошкодження), які призводять до тривалої втрати клітин та системних порушень [26]. Вчені відносять до вторинних процесів такі [25, 27, 28]: а) за рахунок внутрішньочерепних факторів – відстрочені гематоми, порушення гемо- та ліквороциркуляції внаслідок субарахноїдального або внутрішньошлуночкового крововиливу, збільшення об'єму мозку в результаті набряку, гіперемії або венозного повнокрів'я, внутрішньочерепну інфекцію; б) за рахунок зовнішньочерепних факторів – артеріальну гіпотензію, гіпоксемію, гіперкапнію, анемію тощо.

На молекулярному рівні розвиток ЧМТ відбувається наступним чином [29]. За первинним пошкодженням, яке є безпосереднім результатом прикладання зовнішньої сили та запускає механічну деформацію тканин, йде вторинне, що включає в себе дифузну деполяризацію нейронів і вивільнення збуджуючих нейромедіаторів (глутамату та аспартату). Зв'язуючись з глутаматними рецепторами, вони викликають потужний притік кальцію. Активовані кальцієм, кальційзалежні фосфоліпази, протеази та ендонуклеази руйнують жири, білки та нуклеїнові кислоти. Депонування кальцію в мітохондріях спричинює порушення кальцієвого обміну, дефіцит енергії, формування вільних радикалів та ініціацію апоптозу. Каскади цих процесів, супроводжуючись пошкодженням і загибеллю клітин, призводять до функціональних порушень мозку.

Патофізіологічні процеси при ЧМТ включають зміни як у сірій, так і в білій речовині головного мозку. Якщо втрата нейронів відбувається локально, то загибель олігодендроцитів може бути ознакою дифузної травми [30]. Астроцити, інша складова нейроглії, активуючись у відповідь на запальні процеси, виробляють мікрофіламенти та нейротрофіни, щоб синтезувати рубцеву тканину на місці пошкодження [31]. Запускає запалення

мікроглія. Вона, активуючись у відповідь на сигнали від пошкоджених клітин, набуває амебоїдної форми і мігрує у напрямку уражених ділянок [32]. Ці активовані клітини виробляють як прозапальні медіатори, так і антизапальні цитокіни, відіграючи подвійну роль у розвитку ЧМТ.

За даними експериментальних досліджень, при повторюваній легкій ЧМТ спостерігається хронічний астро- та мікрогліоз [33]. Процеси гліозу відображались у зростанні кількості астроцитів та клітин мікроглії і були зафіксовані в таких ділянках гіпокампа, як бахромка (*fimbria*) та СА1-зона, через 3 міс після нанесення останньої травми (7 травм/9 днів). Активована форма астроцитів визначається посиленою експресією білка GFAP (від англ. *glial fibrillary acidic protein*), який у клінічних дослідженнях розглядається як потенційний маркер легкої ЧМТ у крові та спинномозковій речовині [34]. Іншою сполукою, експресія якої залежить від інтенсивності гліозу, є кальційзв'язуючий білок S100B. Реактивний гліоз також характеризується гіпертрофією астроцитів. Мігруючи до місця пошкодження та утворюючи гліальний рубець, останні, з одного боку, обмежують ділянку подальшого ураження нейронів, а з іншого, перешкоджають відновленню їх відростків, у чому відображається їх негативна роль [35]. Біохімічна функція астроцитів при пошкодженні нервової тканини полягає у виділенні таких факторів росту, як NGF (від англ. *nerve growth factor*), BDNF (від англ. *brain-derived neurotrophic factor*), еритропоетин тощо [36]. Ці сполуки мають нейропротективне значення для нейронів.

Як і астроцити, клітини мікроглії беруть участь у BDNF-сигналізації та виділенні інших нейропротективних факторів [37]. Крім цього, при ЧМТ серед її функцій усунення залишків мертвих клітин (через фагоцитоз) і вироблення протизапальних цитокінів і хемокінів (CD206, CD163, FCyR, аргіназа 1, Ym1 і TGF β) [38]. Однак для мікроглії також характерний запуск запальних процесів, що

призводять до дисфункції нейронів і їх загибелі. Запальними речовинами мікроглії є інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6, індукцибельна синтаза оксиду азоту та інтерлейкін-12p40. Неоднозначність мікрогліальної активності, зокрема, пояснюється наявністю двох молекулярних фенотипів у цих клітин – M1 та M2. Останній сприяє таким регенеративним процесам після ЧМТ, як нейрогенез, ангиогенез, олігодендрогенез та ремієлінізація, а фенотип M1 зумовлює подальше ураження тканини та нейродегенерацію.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІ ПАТОЛОГІЇ ЯК НАСЛІДОК ЛЕГКОЇ ЧМТ

Посмертні дослідження головного мозку спортсменів та військовослужбовців, які належать до головних груп ризику легкої ЧМТ, показали підвищену частоту ознак нейродегенеративних захворювань за наявності в біографії одного або кількох випадків струсу [8–10]. Найчастіше результати свідчили про зв'язок повторної легкої ЧМТ із розвитком ХТЕ. Це поняття введено на початку 2000-х років американським судовим патологом, який, досліджуючи головний мозок колишнього гравця в американський футбол, зафіксував підвищений вміст гіперфосфорильованого τ -білка за відсутності макроскопічних змін нервової тканини [39]. При цьому у хворого до загибелі спостерігали емоційні, поведінкові та когнітивні розлади. З 1920-х років застосовували більш вузьке поняття *dementia pugilistica*, яке полягало у розвитку деменції внаслідок повторної травми голови під час боксерських поєдинків [40]. Зараз *dementia pugilistica* вважається підтипом ХТЕ. Посмертний гістологічний та імуногістохімічний аналіз головного мозку з ознаками цього захворювання являють собою єдину можливість поставити остаточний діагноз. Проте великі надії покладаються на прижиттєву візуалізацію накопичень τ -білка та β -амілоїда за допомогою позитронно-е-

місійної томографії [41, 42], а також дифузійно-тензорної томографії (diffuse tensor imaging). Останній метод дає змогу визначити зміни розподілу води у білій речовині головного мозку внаслідок її пошкодження і виявився достатньо чутливим для діагностики легкої ЧМТ [43]. Крім ХТЕ, результати аналізу посмертних зразків головного мозку свідчать про підвищений ризик ХА та ХТЕ. За обох захворювань спостерігається накопичення гіперфосфорильованого τ -білка, проте патології відрізняються особливостями його розподілу.

ХА – це нейродегенеративне захворювання, що є різновидом деменції і характеризується стійким незворотним порушенням когнітивних функцій внаслідок органічного ураження головного мозку [44]. Морфологічні зміни при цьому полягають в утворенні β -амілоїдних бляшок та нейрофібрилярних клубків, спричинених гіперфосфорилізацією τ -білка. Мета-аналіз контрольних випадків та таких з ЧМТ показав, що ризик розвитку захворювання зростає на 50 % у людей, які зазнали помірної чи тяжкої поодинокі травми головного мозку [45], чого не було виявлено за легкої ЧМТ. Дані щодо розвитку ХА після легкої ЧМТ бувають неоднозначними через потенційну належність нейродегенеративних змін головного мозку як до ХА, так і до ХТЕ [8]. Припускають, що зв'язок між механічною травмою головного мозку та ХА починається з розтягнення аксонів [46, 47], яке призводить до порушення транспорту протеїнів та їх накопичення в аксональних розширеннях (axonal bulbs). Далі, внаслідок розщеплення попередника, утворюється β -амілоїд, який накопичується у внутрішньоаксональному просторі. Наступні дегенерація та лізис аксона зумовлюють вихід білка у паренхімний простір та утворення ним бляшок, наявність яких є однією з ключових морфологічних ознак ХА.

Епідеміологічні дані свідчать про підвищену частоту захворюваності на ХА у людей, які протягом життя неодноразово зазнавали

струсу головного мозку [48], проте інформації про механізм розвитку патології через механічну травму недостатньо для повного уявлення [49].

На тканинному та клітинному рівнях динаміка розвитку нейродегенеративних процесів, зумовлених поодинокую чи повторною легкою ЧМТ, залишається маловивченою, що робить необхідним використання тваринних моделей.

МОДЕЛЮВАННЯ ЧМТ

Головними об'єктами при моделюванні ЧМТ є лабораторні миші та щури у зв'язку з невеликими розмірами, вартістю та тривалістю життя. Також зустрічаються дослідження з використанням кішок і свиней. На кішках була випробовувана рідинно-перкусійна модель ЧМТ [50], а новонароджені карликові свині використовувались для складної моделі, що включає зміщення головного мозку внаслідок кутового прискорення [51].

У сучасних дослідженнях широко застосовуються чотири способи моделювання ЧМТ [28]: 1) рідинно-перкусійне пошкодження (fluid percussion injury), 2) контрольоване кіркове пошкодження (controlled cortical impact injury), 3) пошкодження в результаті вільного падіння вантажу (weight-drop impact acceleration injury), 4) пошкодження, викликане вибуховою хвилею (blast injury). Зміна параметрів установок дає змогу використовувати кожен з цих моделей для відтворення як легких, так і тяжких форм ЧМТ. Більш рідкісним є непрямий спосіб нанесення травми, наприклад, введення токсину, який запускає деякі процеси, характерні для ЧМТ [52].

У зв'язку з принципом нанесення ЧМТ її моделі відрізняються за двома основними ознаками: розрізається череп для оголення твердої оболонки чи залишається інтактним, призводить до пошкодження до локальної травми чи дифузної. У моделях рідинно-перкусійного та контрольованого кіркового пошкодження необхідна трепанація, тоді як моделі

вільного падіння вантажу (за виключенням моделі Фіні) та пошкодження, викликане вибуховою хвилею, такого втручання не потребують. Локальність або дифузність травми визначаються кожним окремим різновидом моделі.

Рідинно-перкусійне пошкодження головного мозку є найбільш поширеною та вивченою моделлю ЧМТ. Її принцип полягає у нанесенні травми через швидку подачу потоку рідини до оголеної ділянки інтактною твердою оболонкою головного мозку [53]. Потік рідини спрямовується трубкою, що поєднує апарат і ділянку пошкодження. Ступінь пошкодження залежить від тиску, який потік рідини справляє на головний мозок [54]. Тиск, у свою чергу, регулюється через висоту, з якої маятник вдаряє по резервуару з рідиною. Існує два різновиди рідинно-перкусійного пошкодження – центральний (вертексний) і латеральний. Перший передбачає краніектомію в ділянці на серединній лінії між лямбдою та брегмою, тоді як при латеральному пошкодженні вона здійснюється у парієтальній ділянці. Обидві моделі, за помірної тяжкості, викликають тимчасову гіпертензію, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення мозкового кровотоку, зростання проникності гемато-енцефалічного бар'єру, порушення іонного гомеостазу та загибель нейронів. Центральне рідинно-перкусійне пошкодження призводить до дифузної травми, а латеральне – як до дифузної, так і локальної [55].

Модель контрольованого кіркового пошкодження також часто використовується у дослідженнях наслідків ЧМТ, оскільки має низку регульованих параметрів. У її основі лежить прикладення механічної енергії до інтактною ділянки твердої оболонки головного мозку за допомогою пневматичної або електромагнітної установки після латеральної краніектомії [29, 56]. Серед параметрів, які дають змогу контролювати характеристики травми, тривалість, швидкість і глибина пошкодження. У зв'язку з цим модель контро-

льованого кіркового пошкодження підходить для вивчення біомеханічних характеристик ЧМТ. Установка цієї моделі дає можливість відтворювати весь діапазон тяжкості травми від легкої до важкої, однак переважно вона використовується для моделювання помірної травми. У моделі контрольованого кіркового пошкодження спостерігають ураження гемато-енцефалічного бар'єру, субдуральну і інтрапаренхімальну гематоми, едему, запалення та порушення мозкового кровотоку.

У моделі вільного падіння череп тварини піддається вільному падінню спрямованого металевого вантажу [29]. Тяжкість травми при використанні цієї моделі визначається масою вантажу, що регулюється через кількість окремих циліндрів, і висотою, з якої він спускається. Здебільшого цей різновид експериментального пошкодження наноситься для відтворення закритої дифузної ЧМТ. Виключенням є модель Фіні [57], яка передбачає латеральну краніектомію та наступний спуск вантажу на відкриту ділянку твердої оболонки головного мозку.

Marmarou та співавт. розробили найбільш поширену модель падіння вільного вантажу [58]. Згідно з нею, наркотизованій експериментальній тварині (щурі) оголюють череп за серединною лінією та приклеюють до його центральної частини металевий диск, щоб уникнути перелому кісток. Її головними перевагами є простота, можливість градування тяжкості травми від легкої до важкої, а також відсутність значних ушкоджень стовбура мозку при нанесенні травми. Морфологічно пошкодження призводило до ступінчатого ураження нейронів, аксонів і мікроциркуляторного русла. Також у головному мозку, переважно в корі та стовбурі, спостерігали едему у вигляді перикапілярного астроцитарного набухання [59].

Окремим різновидом ЧМТ є пошкодження головного мозку, викликане вибуховою хвилею (blast TBI). Такий вид механічної травми зустрічається здебільшого під час вибухів у військових умовах. Складність цієї травми

полягає в тому, що вона включає системні, локальні і мозкові відповіді, які взаємодіють і часто виникають паралельно [60]. Через відсутність чітких критеріїв для її моделей способи експериментального відтворення широко варіюють, включаючи описані вище рідинно-перкусійне та контрольоване кіркове пошкодження. Моделі, в яких пошкодження викликане безпосередньо вибуховою хвилею, поділяються на дві групи: в першій у зафіксованій експериментальній тварині відтворюється травма тільки голови [61], а у другій тварина не знерухомлюється, і пошкодженню від вибухової хвилі піддається весь організм [62].

Однак легку ЧМТ здебільшого відтворюють за допомогою моделей рідинно-перкусійного пошкодження та пошкодження внаслідок вільного падіння вантажу. Наприклад, Кане та співавт. [63] розробили модифікацію механічного пошкодження за Marmarou [58], знизивши смертність лабораторних тварин та передбачивши кутове прискорення головного мозку після отримання травми, що наблизило модель до реальних умов.

З епідеміологічних та клінічних досліджень відомо, що у людей повторювана легка ЧМТ підвищує ризик розвитку нейродегенеративних патологій, проте ряд суттєвих відмінностей між нейрохімією людського головного мозку та, наприклад, мозку миші не дає змогу визначити такі наслідки у лабораторних тварин дикого типу. У нервовій системі мишей та щурів, на відміну від людей, не відбувається аналогічних процесів амілоїдозу та накопичення гіперфосфорильованого τ -білка. Вчені знайшли вихід у модифікації тваринного генотипу, досягнувши відтворення кожного з цих процесів окремо.

Для з'ясування, чи є повторювана легка ЧМТ фактором ризику щодо розвитку ХА, було створено модель, яка передбачала експресію мутантного людського попередника β -амілоїду у трансгенних мишей (Tg2576) [64]. Моделлю травми слугувало контрольоване кіркове пошкодження. За допомогою

поведінкового тесту у водному лабіринті (Morris Water Maze) було показано пригнічення когнітивної функції у трансгенних мишей, а імуногістохімічний аналіз та ELISA виявили посилене накопичення β -амілоїду, що доводить вагомість повторюваної легкої ЧМТ як фактору ризику щодо розвитку ХА.

Іншою характеристикою ХА, відтворюваною в експериментальних умовах, є утворення нейрофібрилярних сплетень, зумовлене накопиченням гіперфосфорильованого τ -білка. Цього патологічного процесу досягали за допомогою трансгенних мишей, у яких було заблоковано вироблення власного τ -білка та запущено утворення людського (Tg30xtau-/-) [65]. Як у випадку із трансгенними мишами, які були здатні до вироблення β -амілоїду, у тварин з людським τ -білком спостерігали збільшення інтенсивності його утворення після повторюваної легкої ЧМТ [66].

Трансгенні тваринні моделі, розроблені для комплексного відтворення нейродегенеративних патологій та ЧМТ мають низку як переваг, так і недоліків. Такі лабораторні тварини, як миші та щури, не схильні до амілоїдозу та розвитку ХА. З цієї причини ускладнюється спостереження за природним перебігом патології в експериментальних умовах. Одне з вирішень проблеми полягає у використанні генетично модифікованих тварин, генотип яких передбачає розвиток захворювання. Проте навіть у цьому випадку експериментальна патологія не відповідає повній характеристиці людської, оскільки визначається обмеженим набором ознак.

Наразі отримано чимало важливих даних з патофізіологічного каскаду ЧМТ різної тяжкості, що дало змогу впровадити нові методи лікування її наслідків, проте експериментальні дослідження залишаються необхідними у зв'язку з неоднозначністю перебігу легких форм травми. Особливої уваги потребують моделі для вивчення нейродегенеративних захворювань внаслідок механічного пошкодження головного мозку, оскільки вже наявні не передбачають повного відтворення пато-

логічного каскаду у людей без втручання в генотип лабораторних тварин. Отже, цілісна картина морфологічних і фізіологічних особливостей повторюваної легкої ЧМТ, зокрема її нейродегенеративних наслідків, є справою майбутнього.

Е. Ю. Забенько, А. В. Атамас, Т. А. Пивнева

ЛЁГКАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

Проблема повторяемой лёгкой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) привлекает всё больше внимания вследствие возрастания количества данных о её нейродегенеративных последствиях (хроническая травматическая энцефалопатия, болезни Альцгеймера и Паркинсона). Главными факторами риска повторяемой лёгкой ЧМТ являются занятия такими контактными видами спорта, как соккер, американский футбол, хоккей и др., а также участие в военных действиях. Стандартные прижизненные методы диагностики не позволяют определить её последствия на тканевом уровне, потому являются необходимыми экспериментальные исследования этой разновидности механического повреждения головного мозга. Кроме того, из-за недостаточной изученности патофизиологии лёгкой травмы у человека остаётся потребность в эффективных способах лечения. В обзоре приведены общая характеристика повторяемой лёгкой ЧМТ, данные по патофизиологии на основе экспериментальных исследований, а также модели у лабораторных животных, в частности, примеры воспроизведения нейродегенеративных последствий у трансгенных животных.

Ключевые слова: повторяемая лёгкая черепно-мозговая травма; нейродегенеративные заболевания; экспериментальное моделирование.

Y.Y. Zabenko, A.V. Atamas, T.A. Pivneva

MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: GENERAL CHARACTERISTICS, NEURODEGENERATIVE CONSEQUENCES AND MODELING

The issue of repetitive mild traumatic brain injury (TBI) gets greater attention due to the increase of data on its neurodegenerative consequences (chronic traumatic encephalopathy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease). The main risk factors of repetitive mild TBI are contact sports like soccer, football, box, hockey, etc as well as participation in military events. Standard life-time methods of diagnostics don't allow to determine the effects of repetitive mild TBI on the tissue level. For this reason, experimental studies are

necessary for this kind of mechanical brain injury. In addition, due to insufficient knowledge on rmTBI pathophysiology in human there remains need in effective treatments. The review presents the general characteristics of rmTBI, pathophysiology data based on experimental research, the types of models in laboratory animals, in particular, the examples of how neurodegenerative diseases after repetitive mild TBI were reproduced in transgenic models.

Key words: repetitive mild traumatic brain injury; neurodegenerative diseases; experimental modeling.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAN of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Basic Information about Traumatic Brain Injury and Concussion [Internet]. 2016 Jan 22. Available from: <http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/basics.html>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
3. Barth J, Freeman JR, Broshek DK. Mild Head Injury. In: Ramachandran VS, editor. Encyclopedia of Human Brain. San Diego: Academic Press; 2002.
4. Diseases and Conditions: Traumatic Brain Injury [Internet]. 2014 May 15. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/traumatic-brain-injury/basics/causes/con-20029302>.
5. McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, Dvorak J, Aubry M, Molloy M, Cantu R. Consensus statement on Concussion in Sport 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. Clin J Sport Med. 2009;19(3):185–200.
6. Belanger HG, Curtiss G, Demery JA, Lebowitz BK, Vanderploeg RD. Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: A meta-analysis. J Int Neuropsychol Soc. 2005;11:215–27.
7. Lundin A, de Bousard C, Edman G, Borg J. Symptoms and disability until 3 months after mild TBI. Brain Inj. 2006;20(8):799–806.
8. Daneshvar DH, Riley DO, Nowinski CJ, McKee AC, Stern RA, Cantu R. Long-term consequences: effects on normal development profile after concussion. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2011;22(4):683–700.
9. McKee AC, Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. The neuropathology of sport. Acta Neuropathol. 2014;127(1):29–51.
10. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long-term Consequences of Repetitive Brain Trauma: Chronic Traumatic Encephalopathy. PM R. 2011;3:460–7.
11. Davis GA, Iverson GL, Guskiewicz KM, Ptito a, Johnston KM. Contributions of neuroimaging, balance testing, electrophysiology and blood markers to the assessment of sport-related concussion. Br J Sports Med. 2009;43:36–45.
12. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol. 2009;68(7):709–35.
13. Avila J, Lucas JJ, Perez M, Hernandez F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. Physiol Rev. 2004;84(2):361–84.
14. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. Clin Sports Med. 2011;30(1):179–88.
15. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. Neuron. 2012;76(5):886–99.
16. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI : substrates of dementia? Nat Rev Neurol. 2013;9:211–221.
17. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Cantu RC, Randolph C, Jordan BD. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. Neurosurgery. 2005;57(4):719–26.
18. Gourley MM, Valovich McLeod TC, Bay RC. Awareness and Recognition of Concussion by Youth Athletes and Their Parents. Athl Train Sport Heal Care. 2010;2(5):208–18.
19. Kirschen MP, Tsou A, Nelson SB, Russell JA, Larriviere D, Kirschen MP, et al. Legal and ethical implications in the evaluation and management of sports-related concussion. Neurol. 2014;83(4):352–8.
20. Kutcher JS, McCrory P, Davis G, Ptito A, Meeuwisse WH, Broglio SP. What evidence exists for new strategies or technologies in the diagnosis of sports concussion and assessment of recovery? Br J Sports Med. 2013;47(5):299–303.
21. Comper P, Bisschop SM, Carnide N, Tricco A. A systematic review of treatments for mild traumatic brain injury. Brain Inj. 2005;19(11):863–80.
22. Meaney DF, Smith DH. Biomechanics of concussion. Clin Sports Med. 2011;30(1):19–31.
23. Zhang L, Bae J, Hardy WN, Monson KL, Manley GT, Goldsmith W, Yang KH, King AI. Computational study of the contribution of the vasculature on the dynamic response of the brain. Stapp Car Crash J. 2002;46:145–64.
24. Wallis RA, Panizzon KL, Girard JM. Traumatic neuroprotection with inhibitors of nitric oxide and ADP-ribosylation. Brain Research. 1996;710:169–77.
25. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Практическое пособие в 3-х томах. (Ред. А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов). Москва: Антидор, 2002. [Clinical manual of head injury, 2002. (Eds Konovalov AN, Likhterman LB, Potapov AA). Moscow: Antidor (in Russian)].

26. LaPlaca MC, Simon CM, Prado GR, Cullen DK. CNS injury biomechanics and experimental models. *Prog Brain Res.* 2007;161:13–26.
27. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Mt Sinai J Med.* 2009;76:97–104.
28. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(2):133–50.
29. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(2):128–42.
30. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004;14(2):215–22.
31. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):4–9.
32. Loane DJ, Byrnes KR. Role of microglia in neurotrauma. *Neurotherapeutics.* 2010;7(4):366–77.
33. Core NB, Clinic SC. Chronic gliosis and behavioral deficits in mice following repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2014;121:1342–50.
34. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(4):201–10.
35. Fawcett, J. W. and R. A. Asher. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull.* 1999;49(6): 377–91.
36. Pannese E. *Neurocytology: Fine Structure of Neurons, Nerve Processes, and Neuroglial Cells.* 2nd ed. Switzerland: Springer; 2015.
37. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, Lafaille JJ, Hempstead BL, Littman DR, Gan WB. Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Cell.* 2013;7:1596–609.
38. Loane DJ, Kumar A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Exp Neurol.* 2016;3:316–27.
39. Cantu RC. Chronic traumatic encephalopathy in the National Football League. *Neurosurgery.* 2007;61(2):223–5.
40. Jordan B. *Medical Aspects of Boxing.* 1st ed. New York: CRC Press; 1992.
41. Turner RC, Lucke-Wold BP, Robson MJ, Omalu BI, Pezraglia AL, Bailes JE. Repetitive traumatic brain injury and development of chronic traumatic encephalopathy: a potential role for biomarkers in diagnosis, prognosis, and treatment? *Front Neurol.* 2013;3:1–11.
42. Mitsis EM, Riggio S, Kostakoglu L, Dickstein DL, Machac J, Delman B, Goldstein M, Jennings D, Antonio ED, Martin J, Naidich TP, Aloysi A, Fernandez C, Seiby J, DeKosky ST, Elder GA, Marek K, Gordon W, Hof PR, Sano M, Gandy S. Tauopathy PET and amyloid PET in the diagnosis of chronic traumatic encephalopathies: studies of a retired NFL player and of a man with FTD and a severe head injury. *Transl Psychiatry.* 2014;4:1–8.
43. Croall ID, Cowie CJA, Peel A, Wood J, Aribisala BS, Mitchell P, Mendelow AD, Smith FE, Millar D, Kelly T, Blamire AM. White matter correlates of cognitive dysfunction after mild traumatic brain injury. *Neurology.* 2014;83(6):1–8.
44. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377 (9770): 1019–31.
45. McKee AC, Robinson ME. Military-related traumatic brain injury and neurodegeneration. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3):242–53.
46. Tang BL. Neuronal protein trafficking associated with Alzheimer disease. *Cell Adh Migr.* 2009;3(1):118–28.
47. Johnson VE, Smith DH. Traumatic brain injury and amyloid- β pathology: a link to Alzheimer's disease? *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(5):361–70.
48. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Goldman S, Tanner CM, Yaffe K. Traumatic Brain Injury in Later Life Increases Risk for Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2015;1–9.
49. Kristman VL, Marras C, Hincapie CA, Cancelliere C, Soklaridis S, Li A, Borg J, Geijerstam JL, Cassidy JD. Systematic Review of the Risk of Parkinson's Disease After Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:238–44.
50. Sullivan HG, Martinez J, Becker DP, Miller JD, Griffith R, Wist AO. Fluid-percussion model of mechanical brain injury in the cat. *J Neurosurg.* 1976; 45(5):521–34.
51. Raghupathi R, Margulies SS. Traumatic axonal injury after closed head injury in the neonatal pig. *J Neurotrauma.* 2002;19(7):843–53.
52. Ghabriel MN, Zhu C, Reilly PL, Blumbergs PC, Manavis J, Finnie JW. Toxin-induced vasogenic cerebral oedema in a rat model. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:231–6.
53. Laurer HL, Meaney DF, Margulies SS, McIntosh TK. Modeling Brain Injury/Trauma. In: Ramachandran VS, editor. *Encyclopedia of Human Brain.* San Diego: Academic Press; 2002.
54. Kabadi SV, Hilton GD, Stoica BA, Zapple DN, Faden AI. Fluid-percussion-induced traumatic brain injury model in rats. *Nat Protoc.* 2010;5(9):1552–63.
55. Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological and Rehabilitational Aspects.* Gainesville, FL: CRC Press; 2015.
56. Chen J, Xiu X-M, Xu ZC, Zhang JH, editors. *Animal Models of Acute Neurological Injuries.* Totowa, NJ: Humana Press; 2009.
57. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res.* 1981;211(1):67–77.
58. Marmarou A, Montasser A, Foda AE, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994;112(2):291–300.
59. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg.* 1994;80:301–13.
60. Cernak I, Noble-Haesslein LJ. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military

- populations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:255–66.
61. Wang Z, Sun L, Yang Z, Leng H, Jiang J, Yu H, Gu J, Li Z. Development of serial bio-shock tubes and their application. *Chin Med J (Engl).* 1998;111(2):109–13.
62. Saljo A, Hamberger A. Intracranial sound pressure levels during impulse noise exposure. Paper presented at: 7th International Neurotrauma Symposium; 2004 Sept 12–16; Adelaide, Australia.
63. Kane MJ, Angoa-Perez M, Briggs DI, Viano DC, Kreipke CW, Kuhn DM. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2012;203(1):41–9.
64. Kunihiro U, Laurer H, McIntosh T, Pratico D, Martinez D, Leight S, Lee VMY, Trojanowski JQ. Repetitive Mild Brain Trauma Accelerates A β Deposition, Lipid Peroxidation, and Cognitive Impairment in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Amyloidosis. *J Neurosci.* 2002;22(2):446–54.
65. Ando K, Leroy K, Héraud C, Yilmaz Z, Authélet M, Suain V, Decker RD, Brion JP. Accelerated human mutant tau aggregation by knocking out murine tau in a transgenic mouse model. *Am J Pathol.* 2011;178(2):803–16.
66. Ojo J-O, Mouzon B, Greenberg MB, Bachmeier C, Mullan M, Crawford F. Repetitive mild traumatic brain injury augments tau pathology and glial activation in aged hTau mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(2):137–51.

*Матеріал надійшов
до редакції 24.12.2016*