



Arta Bārzdīņa

**BIOMARĶIERU IZVĒRTĒJUMS
GALVAS TRAUMAS DIAGNOSTIKĀ
UN PROGNOZĒŠANĀ**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – morfoloģija

Rīga, 2013

2013

802,439



Arta Bārzdiņa

BIOMARKĶIERU IZVĒRTĒJUMS
GALVAS TRAUMAS DIAGNOSTIKĀ
UN PROGNOZĒŠANĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – morfolģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med., Dr. habil. med., profesore Māra Pilmane
Dr. med., Dr. habil. med., profesors Aigars Pētersons



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē" atbalstu

Rīga, 2013

0221007634

ANOTĀCIJA

Galvas traumas ir viens no biežākajiem nāves un invaliditātes cēloņiem visā pasaulē un rada nopietnas sociāli ekonomiskas problēmas. Procentuāli iedalot galvas traumas pēc smaguma pakāpēm, aptuveni 88% ir vieglas galvas traumas, 7% - vidēji smagas un 5% - smagas un fatālas galvas traumas, pēc kurām bērni bieži iegūst paliekamu invaliditāti.

Ir pierādīts, ka visneprognozējamākās ir vieglās galvas traumas, kuras sākumā novērtētas ar *GCS* 13-15 ballēm, attālākā periodā pēc traumas notikuma pacientiem var izraisīt intrakraniālas asiņošanas, difūzu aksonālu bojājumu, tādēļ šo traumu guvušo pacientu grupai svarīga īpaši precīza akūtas diagnozes un gala rezultāta prognozes noteikšana. Līdz ar to īpaša loma tiek pievērsta biomarkšiem kā galvas traumas prognozes indikatoriem.

Pētījuma mērķis bija smadzeņu sekundārajam bojājumam raksturīgu biomarkšeru ekspresijas izpēte smadzeņu audu materiālā un perifēro asiņu paraugos dažādos laika periodos pēc traumas.

Pētījuma morfoloģijas sadaļā tika iekļauti 28 dažāda vecuma pacienti pēc fatālām galvas traumām, klīniskajā sadaļā – 18 pacienti ar smagām, vidēji smagām un vieglām galvas traumām līdz septiņu gadu vecumam.

Morfoloģijas sadaļā tika izpētīti un analizēti citoskeleta proteīna *GFAP*, diedziņu *NF*, citokīnu *IL-6* un *IL-10* ekspresija smadzeņu audos, tika noteikts apoptotisko šūnu daudzums un sadalījums smadzeņu audos traumas un pretsitienu vietās gan bērniem, gan pieaugušajiem, kuri miruši notikuma vietā, un tiem, kuri miruši attālinātā laikā pēc traumas. Klīniskajā sadaļā tika noteikti un analizēti 10 iekaisuma biomarkšeri asins serumā bērniem vecumā līdz septiņiem gadiem četrās definētās laika vienībās (24;48;72 un 96 stundas pēc traumas) smagu, vidēji smagu un vieglu galvas traumu gadījumā.

SUMMARY

Head trauma is one of the most common causes of death and disability throughout the world, and it causes serious social and economic problems. The proportions of severity of head trauma are as follows: approximately 88% is light head trauma, 7% - medium severe head trauma, and 5% severe and fatal head injuries, which are followed by permanent disability in children.

It has been proven that the most unpredictable are the light head injuries, which on the initial evaluation show 13 – 15 points of GCS, later after the trauma moment they can cause intracranial bleeding, diffuse axonal damage, and that is the reason why it is very important to make precise diagnosis in the acute stage and also give prognosis about the end result in the group of patients with this kind of trauma. This brings focus on biomarkers as the prognostic indicators in patients with head injuries.

The aim of the study was to investigate the biomarkers characteristic to the secondary injury, their expression in the brain tissue samples and in peripheral blood samples in different time points after the injury.

The morphology chapter included 28 patients of different age after fatal head injuries. The patients were divided in several groups: children and adults. Each of those groups were sub-divided further – those, who died on the spot of the injury, and those who died after a period of time. In all patients cytoskeletal protein GFAP, filaments NF, cytokines IL-6 and IL-10 expression in the brain tissue, apoptotic cell count and distribution in the brain tissue in the spot of the injury and counterstroke were analyzed. The clinical chapter included 18 patients with severe, medium severe and light head injuries up to 7 years of age. In these patients of 10 inflammatory biomarkers were measured in four defined time points (24, 48, 72 and 96 hours after the trauma).

SATURS

Anotācija	1
Saturs	3
Darbā lietotie saīsinājumi	6
1. Ievads	9
Darba aktualitāte	9
Darba mērķis	11
Darba uzdevumi	12
Darba hipotēzes	12
Darba novitāte	12
Mērķa populācija	13
Sadarbības partneri	13
Materiāli tehniskais nodrošinājums	13
2. Literatūras apskats	14
2.1. Galvas smadzeņu anatomiski fizioloģiskās atšķirības bērniem un pieaugušajiem	14
2.2. Galvas traumas patofizioloģija	15
2.2.1. Primārs bojājums	15
2.2.2. Sekundārs bojājums	16
2.3. Glijas reakcija pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma	18
2.3.1. Astrocītu reakcija pēc smadzeņu audu bojājuma	19
2.3.1.1. Glijas fibrilārais skābais proteīns (<i>GFAP</i>)	21
2.3.1.2. Neurofilamenti (<i>NF</i>)	22
2.3.2. Mikroglijas reakcija pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma	23
2.3.2.1. Tumora nekrozes faktors alfa (<i>TNF-α</i>)	25
2.3.2.2. Interleikīns 1 beta (<i>IL-1β</i>)	26
2.3.2.3. Interleikīns-4 (<i>IL-4</i>)	27
2.3.2.4. Interleikīns-6 (<i>IL-6</i>)	27
2.3.2.5. Interleikīns-8 (<i>IL-8</i>)	28
2.3.2.6. Interleikīns-10 (<i>IL-10</i>)	29
2.3.2.7. Interleikīns-12 (<i>IL-12</i>)	30
2.3.2.8. Interleikīns-17 (<i>IL-17</i>)	30
2.3.2.9. Interferoni (<i>INF</i>)	31
2.3.2.10. Epidermālais augšanas faktors (<i>EGF</i>)	32
2.3.2.11. Monocītu hemotakses proteīns-1 (<i>MCP-1</i>)	32

2.4. Smadzeņu šūnu apoptoze pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma	33
2.5. Biomarkieru ekspresija asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā (CSF) pēc smagām, vidēji smagām un vieglām galvas traumām dažādu vecuma grupu bērniem	35
3. Materiāls un metodes	39
3.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls un pacientu iedalījums grupās	39
3.1.1. Pirmās grupas – pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušo bērnu raksturojums	39
3.1.2. Otrās grupas – pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu raksturojums	40
3.1.3. Trešās grupas – pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā, mirušo pieaugušo raksturojums	41
3.1.4. Ceturtās grupas – pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo raksturojums	42
3.1.5. Kontroles grupas pacienti	43
3.2. Bioķīmiski analizējamo venozo asiņu materiāls un pacientu iedalījums grupās	44
3.2.1. Pirmās grupas (bērni no mēneša līdz divu gadu vecumam) raksturojums	45
3.2.2. Otrās grupas (bērni no divu līdz septiņu gadu vecumam) raksturojums	46
3.2.3. Kontroles grupas pacienti	48
3.3. Izmeklēšanas metodes	50
3.3.1. Rutīnās histoloģijas metode	50
3.3.2. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode un reaktīvi	50
3.3.3. <i>TUNEL</i> metode	52
3.3.4. Venozo asiņu seruma sagatavošana citokīnu noteikšanai	52
3.3.5. Citokīnu noteikšanas protokols.....	54
3.3.6. Statistiskās metodes.....	55
4. Rezultāti	57
4.1. Morfoloģiskā atradne	57
4.1.1. Rutīnas histoloģijas atradne kontroles grupas pacientiem	57
4.1.2. Rutīnas histoloģiskā atradne pacientiem pēc fatālām galvas traumām smadzeņu audos traumas un pretsītienu vietās	57

4.2. Smadzeņu šūnu citoskeleta, citokīnu un apoptozes atradne	58
4.2.1. Pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušu bērnu smadzeņu audu pārmaiņas	60
4.2.2. Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušu bērnu smadzeņu audu pārmaiņas	65
4.2.3. Pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušu pieaugušo smadzeņu audu pārmaiņas	69
4.2.4. Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušu pieaugušo smadzeņu audu pārmaiņas	74
4.2.5. Statistiski apstrādāto datu analīze	77
4.3. Klīniskā atradne – asins biomarkieru izmaiņas	84
4.3.1. Kontroles grupas pacienti	84
4.3.2. Dati par dažādas smaguma pakāpes galvas traumu guvušu bērnu grupu vecumā no viena mēneša līdz diviem gadiem	86
4.3.3. Dati par dažādas smaguma pakāpes galvas traumu guvušu bērnu grupu vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem	96
4.3.4. Pirmās grupas pacientu statistiski apstrādāto datu analīze	109
4.3.5. Otrās grupas pacientu statistiski apstrādāto datu analīze	114
5. Diskusija	121
6. Secinājumi	142
7. Literatūras saraksts	144
Publikācijas un prezentācijas par pētījuma tēmu	173
Pateicības	176
Pielikums I	177
Mikrofotogrāfijas	177
Grafiki	221
Pielikums II	225
RSU Ētikas komitejas atļauja	225
VSIA BKUS Ētikas komitejas atļauja	226
Pacientu vecāku piekrišanas veidlapa	227
Pētījuma klīnisko datu veidlapa	228
Glāzgovas komas skala (GCS)	229

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
<i>BBB</i>	<i>Blood brain barrier</i>	Hematoencefālā barjera
<i>BKUS</i>	<i>University Children's hospital</i>	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
<i>CNS</i>	<i>Central nervous system</i>	Centrālā nervu sistēma
<i>CSF</i>	<i>Cerebrospinal fluid</i>	Cerebrospinālais šķidrums
<i>CSN</i>	<i>Road accident</i>	Ceļu satiksmes negadījums
<i>CT</i>	<i>Computer tomography</i>	Datortomogrāfija
<i>DAI</i>	<i>Diffuse axonal injury</i>	Difūzi aksonāls bojājums
<i>EGF</i>	<i>Epidermal Growth Factor</i>	Epidermālais augšanas faktors
<i>GFAP</i>	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>	Glijas fibrilārais skābais proteīns
<i>GCS</i>	<i>Glasgow Coma Scale</i>	Glāzgovas komas skala
<i>GOS</i>	<i>Glasgow Outcome Scale</i>	Glāzgovas iznākuma skala
<i>HT</i>	<i>Head trauma</i>	Galvas trauma
<i>i/c</i>	<i>Intra cranial</i>	Intrakraniāli
<i>ICP</i>	<i>Intra cranial pressure</i>	Intrakraniālais spiediens
<i>ICU</i>	<i>Intensive Care Unit</i>	Intensīvās terapijas nodaļa
<i>IF</i>	<i>Intermediate filaments</i>	Starpdiedziņi
<i>IL-α</i>	<i>Interleukin-1 alfa</i>	Interleikīns-1 alfa
<i>IL-1β</i>	<i>Interleukin-1 beta</i>	Interleikīns-1 beta

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
<i>IL-1RA</i>	<i>Interleukin-1 receptor antagonist</i>	Interleikīna-1 receptoru antagonists
<i>IL-4</i>	<i>Interleukin-4</i>	Interleikīns-4
<i>IL-6</i>	<i>Interleukin-6</i>	Interleikīns-6
<i>IL-8</i>	<i>Interleukin-8</i>	Interleikīns-8
<i>IL-10</i>	<i>Interleukin-10</i>	Interleikīns-10
<i>IL-12</i>	<i>Interleukin-12</i>	Interleikīns-12
<i>IL-17</i>	<i>Interleukin-17</i>	Interleikīns-17
<i>INF-α</i>	<i>Interferon-alfa</i>	alfa Interferons
<i>INF-γ</i>	<i>Interferon-gamma</i>	gamma Interferons
<i>IQR</i>	<i>Interquartile range</i>	Starpkvartīru izkliede
<i>K</i>	<i>Control patient</i>	Kontroles pacients
<i>M</i>	<i>Girl</i>	Meitene
<i>MCC</i>	<i>Median cell count</i>	Vidējais šūnu skaits
<i>MCP-1</i>	<i>Monocyte chemotactic protein-1</i>	Monocītu hemotakses proteīns-1
<i>mL</i>	<i>Milliliters</i>	Mililitri
μ m	<i>Micrometers</i>	Mikrometri
<i>MMPs</i>	<i>Matrix Metalloproteinases</i>	Matrices metaloproteināzes
<i>mRNA</i>	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>	Ziņotāja ribonukleīnskābe

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
<i>MSC</i>	<i>Mesenchymal stem cell</i>	Mezenhimālās cilmes šūna
<i>NF</i>	<i>Neurofilaments</i>	Neurofilamenti
<i>nm</i>	<i>Nanometers</i>	Nanometri
<i>NSE</i>	<i>Neuron-specific enolase</i>	Neironspecifiskā enolāze
<i>P</i>	<i>Patient</i>	Pacients
<i>pNF-H</i>	<i>Phosphorylated neurofilament-H</i>	Fosforilētais neurofilaments-H
<i>RNA</i>	<i>Ribonucleic Acid</i>	Ribonukleīnskābe
<i>RSU</i>	<i>Riga Stradins University</i>	Rīgas Stradiņa Universitāte
<i>S</i>	<i>Woman</i>	Sieviete
<i>S-AMPA</i>	<i>Selective-amino glutamate agonist</i>	Selektīvais amino glutamāta agonists
<i>S100B</i>	<i>S100 calcium binding protein B</i>	S100 kalciju saistošais proteīns B
<i>T</i>	<i>T cells</i>	T šūnas (T limfocīti)
<i>Th</i>	<i>T helpers</i>	T palīgšūna
<i>Th0; Th1; Th2</i>	<i>Different types of T helpers</i>	Tpalīgšūnu dažādas diferenciācijas
<i>TNF-α</i>	<i>Tumor Necrotic Factor alfa</i>	Tumora nekrozes faktors alfa
<i>UCH-L1</i>	<i>Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1</i>	Ubikvitīna C-termināla hidrolāze- L1
<i>V</i>	<i>Man</i>	Vīrietis
<i>Z</i>	<i>Boy</i>	Zēns

1. IEVADS

Darba aktualitāte

Galvas traumas bērniem ir viens no biežākajiem nāves un invaliditātes cēloņiem visā pasaulē. Tās rada nopietnas sociāli ekonomiskas problēmas (*Ghajar, 2000*). Gan Eiropā, gan ASV galvas traumu biežums visās bērnu vecuma grupās (no 0–19 gadiem) katru gadu variē no 100 līdz 1115 uz 100 000 bērnu, bet vecuma grupā līdz 2 gadiem šī attiecība vidēji ir no 1150 līdz 1400 uz 100 000 bērnu (*Kraus, 1995; Bazarian et al., 2005; Falk et al., 2008*). Procentuāli, iedalot galvas traumas pēc smaguma pakāpēm, aptuveni 88% ir vieglas galvas, 7% – vidēji smagas un 5% – smagas un fatālas galvas traumas. Pēc vidēji smagām un smagām galvas traumām bērni bieži iegūst paliekamu invaliditāti.

Pēdējos gados ir pieaudzis to pētījumu skaits, kuros tiek uzsvērtas būtiskas atšķirības starp bērnu un pieaugušo galvas traumām. Kā šo atšķirību galvenais cēlonis minētas anatomiskās atšķirības starp nobriedušām pieauguša cilvēka smadzenēm un attīstības procesā esošām bērna smadzenēm, kurām raksturīgi augstāki apoptozes rādītāji, lēnāka smadzeņu asinsrite uz vienu gramu smadzeņu audu, no vecuma atkarīgas metabolās prasības. Ņemot vērā tikai šīs dažas īpatnības, ir iespējams izskaidrot, kāpēc zīdaiņu un pirmskolas vecuma bērnu grupā salīdzinājumā ar vecākiem bērniem un pieaugušajiem ir augstāki mirstības rādītāji pēc līdzvērtīga smaguma galvas traumas (*Giza et al., 2007*).

Būtiski ir noteikt sakarības starp galvas traumas smaguma pakāpi un ārstēšanās iznākumu ilgākā laika periodā, bērnam atrodoties vēl intensīvās terapijas nodaļā. Tas palīdzētu izvēlēties atbilstošu terapiju. Diemžēl fizioloģiskā gradāciju sistēma un smadzeņu radioloģiskā izmeklēšana nodrošina tikai ierobežotu ieskatu galvas traumas smaguma raksturošanā un iznākuma prognozēšanā. Galvas traumas smaguma pakāpes noteikšanai tradicionāli tiek izmantota Glāzgovas komas skala (*GCS*), bet zīdaiņiem un maziem bērniem – konkrētam bērna vecumam pielāgota *GCS* modifikācija (*Simpson, 1982; Raimondi, 1984*). Ievērojami tehnoloģiju sasniegumi neiroradioloģisko izmeklējumu jomā ir dārgi un ne visās ārstniecības iestādēs pieejami, turklāt tie nesniedz precīzu informāciju par sekundāro smadzeņu bojājumu. Datortomogrāfijas izmeklēšanas rezultāti neuzrāda informāciju par difūzi aksonāliem smadzeņu bojājumiem, turpretī magnētiskās rezonanses izmeklējuma pieejamība ir ierobežota un nepraktiska situācijās, kad pacienta stāvoklis ir nestabils (*Kesler, 2000*). Lai sekotu

smadzeņu bojājuma attīstībai, vairākkārt nākas atkārtot neiroradioloģiskos izmeklējumus, kas palielina saņemto radiācijas devu konkrētam pacientam. Tādēļ nepieciešams meklēt alternatīvas bojājuma izvērtēšanas metodes (*Servadei et al.*, 2000). Tā kā vieglās un vidēji smagās galvas traumas veido aptuveni 90% no visām galvas traumām, tad šo traumu guvušo pacientu grupai svarīga īpaši precīza akūtas diagnozes uzstādīšana un gala rezultāta prognozes noteikšana. Pēdējo gadu pētījumos uzsvērts, ka visneprognozējamākās, līdz ar to visbīstamākās, ir vieglās galvas traumas, kuras sākumā novērtētas ar GCS 13–15 ballēm, attālākā laika periodā no traumas notikuma pacientiem var izraisīt intrakraniālas asiņošanas, difūzi aksonālu bojājumu. Nākotnē tas var radīt invaliditāti, kognitīvo un psihosociālo funkciju traucējumus (*Rimel et al.*, 1981; *Millis et al.*, 2001).

Līdz ar to īpaša loma tiek pievērsta biomarķieriem kā galvas traumas prognozes indikatoriem. Kopumā biomarķierus uzskata par organismā notiekošo molekulāro un šūnu līmeņa izmaiņu izmērāmiem indikatoriem. Pēdējo gadu pētījumos ir identificēti vairāki potenciāli noderīgi biomarķieri, kas raksturīgi tikai smadzeņu audu bojājumam, iekaisuma marķieri un/vai citu bioķīmisku un fizioloģisku procesu, piemēram, reģenerācijas un apoptozes marķieri. Identificējot potenciālos galvas smadzeņu bojājuma specifiskos biomarķierus, kuri bojātās smadzenēs ir paaugstinātā koncentrācijā, liela nozīme tiek atvēlēta proteoma (olbaltumvielu struktūras un funkciju) izpētei, tādējādi tiek veidota izpratne par konkrētu proteīnu bioķīmiskām un funkcionālām izmaiņām, kas seko pēc smadzeņu traumatiska bojājuma (*Wang*, 2005; *Kochanek*, 2006; *Yang*, 2009). Pašreiz no vairākiem simptiem zināmu smadzeņu audu specifisko biomarķieru ir jāatrod visatbilstošākie sekundārā bojājuma patofizioloģiskajiem procesiem. No tiem, kas norisinās pēc smadzeņu bojājuma, identificēti ir nekrotiskā un apoptotiskā šūnu nāve, citoskeleta bojājums (aksonu, dendrītu un mielīna bojājums), sinapšu disfunkcija, neironu ķermeņa bojājums, glijas bojājums, iekaisums (mikroglioze) un iespējamā neiroreģenerācija (*Kobeissy et al.*, 2006). Daudzos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem ir noteiktas neiroķīmiskās vielas gan likvorā, gan asinīs, bet līdz šim nav izteikts neviens uz zinātniskiem pierādījumiem balstīts secinājums par kāda konkrēta biomarķiera apstiprinātu lietošanu klīniskajā praksē (*Kochanek et al.*, 2008; *Papa et al.*, 2008).

Pēc primārā smadzeņu audu bojājuma, kas ir tieša mehāniska spēka iedarbības rezultāts, seko sekundārais smadzeņu audu bojājums, kas ietver vairākus patofizioloģiskus procesus – nekrotisko un apoptotisko šūnu nāvi, sinapšu disfunkciju,

neironu ķermeņa bojājumu, iekaisumu mikrogliozi un citoskeleta bojājumu (*Werner and Engelhard, 2007*). Viens no patofizioloģiskiem sekundārā smadzeņu bojājuma procesiem ir citoskeleta bojājums. Šajā procesā viens no vadošajiem biomarkķieriem ir glijas fibrillārais skābais proteīns (*GFAP*) – galvenais citoskeletālais astrocītu proteīns no starpdiedziņu grupas (*Martin, 1995; Benarroch, 2005*). Tas varētu būt viens no specifiskākajiem centrālās nervu sistēmas (*CNS*) patoloģiju markķieriem. Mazāk informācijas literatūrā ir par neurofilamentiem (*NF*), kuri arī pieder pie starpdiedziņu grupas un bagātīgi atrodas neironu ķermeņos. Neironu bojāejas gadījumā šī biomarkķiera klātbūtne gan cerebrospinālajā šķidrumā (*CFS*), gan serumā varētu būt lielā koncentrācijā (*Shaw et al., 2005*). Tomēr literatūrā joprojām nav skaidru datu par šo biomarkķieru ekspresiju smadzeņu audos traumas un pretsitiena vietās dažādos laika periodos no traumas notikuma brīža. Īpaša nozīme biomarkķieru noteikšanai traumas un pretsitiena vietām ir šādam aspektam. Tā kā pārsvarā bērnu galvas traumu mehānika balstās uz lineāro paātrinājuma, palēninājuma un rotācijas spēku mijiedarbību, kuru rezultātā attīstās lokāls bojājums sitiena vietā un daudz plašāks difūzi aksonāls bojājums pretsitiena vietā, tad būtiski ir saprast audu atbildes reakcijas biomarkķieru ekspresijas veidā abās bojājuma vietās – gan sitiena jeb traumas vietā un pretsitiena vietā (*Hardman and Monoukian, 2002; Drew and Drew, 2004*).

Vēl viens patofizioloģiskais process, kas veicina sekundāro smadzeņu bojājumu, ir **iekaisums**. Pēdējo gadu pētījumos īpaša uzmanība tiek pievērsta kompleksām imunoloģiski iekaisīgām smadzeņu audu atbildes reakcijām. Šajos procesos, kas strauji progresē pēc primārā bojājuma, tiek iesaistītas gan glijas, gan imūnās atbildes šūnas. Iesaistoties mikroglijai, kas traumas gadījumā transformējas aktīvos fagocītiskos makrofāgos, tiek izdalīti vairāki mediatori, iekaisumu veicinoši un iekaisumu inhibējoši citokīni, prostaglandīni un brīvie radikāļi (*Lucas et al., Potts et al., 2006*). Literatūrā ir skaidri aprakstīti vairāki desmiti iekaisuma mediatoru, kuri dažādās koncentrācijās ir atrodami pēc traumatiska smadzeņu bojājuma galvenokārt eksperimenta dzīvniekiem, bet nav konkrētu datu par šo biomarkķieru ekspresiju cilvēka smadzeņu audos traumas un pretsitiena vietās dažādos laika periodos no traumas notikuma brīža.

Darba mērķis

Smadzeņu sekundārajam bojājumam raksturīgu biomarkķieru ekspresijas izpēte smadzeņu audu materiālā un perifēro asiņu paraugos dažādos laika periodos pēc traumas.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt *GFAP* un *NF* ekspresiju smadzeņu audos traumas un pretsitiena vietās gan bērniem, gan pieaugušajiem, kuri miruši notikuma vietā, un tiem, kuri miruši attālinātā laika periodā no traumas notikuma brīža.
2. Izpētīt *IL-6* ekspresiju smadzeņu garozā un baltajā vielā un *IL-10* ekspresiju smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās gan bērniem, gan pieaugušajiem, kuri miruši notikuma vietā, un tiem, kuri miruši attālinātā laika periodā no traumas notikuma brīža.
3. Noteikt apoptotisko šūnu daudzumu un sadalījumu pacientiem pēc fatālām galvas traumām smadzeņu audos traumas un pretsitiena vietās.
4. Noteikt iegūto morfoloģisko datu iespējamo savstarpējo korelāciju.
5. Noteikt iekaisuma biomarķieru *IL-1 β* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-17*, *MCP-1*, *EGF* un *INF- α* koncentrāciju asins serumā bērniem vecumā līdz septiņiem gadiem četrās definētās laika vienībās (24;48;72 un 96 stundas pēc traumas) smagu, vidēji smagu un vieglu galvas traumu gadījumā, un šos biomarķierus noteikt asins serumā kontroles grupas pacientiem - bērniem vecumā līdz septiņiem gadiem.
6. Statistiski analizēt iegūtos datus, nosakot perifēro asiņu biomarķieru datu iespējamo korelāciju.

Darba hipotēze

1. Vienāda smaguma galvas traumas gadījumos biomarķieru (citokīnu, hemokīnu, citoskeleta marķieru) ekspresija smadzeņu audos ir izteiktāka bērniem agrīnā vecumā nekā ontoģenētiski vecākiem bērniem un pieaugušajiem.
2. Dažādu smadzeņu bojājumam specifisku biomarķieru (citokīnu, hemokīnu) ekspresija asins serumā ir atkarīga no laika perioda pēc traumas.

Darba novitāte

Galvas traumas gadījumos noteiktas biomarķieru atšķirības pieaugušajiem un bērniem traumētos smadzeņu audos un bērniem – perifērajās asinīs.

Mērķa populācija

Morfoloģiskajā sadaļā – dažāda vecuma pacienti pēc fatālām galvas traumām. Materiāls no Anatomijas un antropoloģijas institūta (AAI) arhīva – smadzeņu audi no traumas un pretsitiena vietām 28 pacientiem (RSU Ētikas komitejas atļauja Nr. E-9(2) – 17.12.2009.) Klīniskajā sadaļā – pacienti ar smagām, vidēji smagām un vieglām galvas traumām līdz septiņu gadu vecumam – 18 pacienti (BKUS ētikas komitejas atļauja 30.08.2010.)

Sadarbības partneri

Anatomijas un Antropoloģijas Institūta muzejs, Anatomijas un Antropoloģijas institūta morfoloģijas laboratorija, kur veiktas imūnhistoķīmiskās reakcijas. Klīniskā materiāla savākšana tika veikta BKUS ITN un Neuroloģijas un Neuroķirurģijas klīnikā, materiāla apstrāde – RSU Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedrā.

Materiāli tehniskais nodrošinājums

Darbam nepieciešamais materiāli tehniskais nodrošinājums atrodas Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un Antropoloģijas institūtā: mikrotoms, Leica kriotoms, Leica mikroskops, datori ar *Image Pro Plus 60* programmu; RSU Cilvēka fizioloģijas un Bioķīmijas katedrā klīniskais materiāls tika analizēts ar *Luminex xMAP* sistēmu, izmantojot *Milliplex kit*.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Galvas smadzeņu anatomiski fizioloģiskās atšķirības bērniem un pieaugušajiem

Salīdzinot bērnu un pieaugušo smadzeņu anatomiskās atšķirības, ir jāakcentē, ka dažādos vecumos nervu sistēmas attīstībā vērojamas dažādu sinhronizētu procesu savstarpēji saistītas norises. Nervu sistēma attīstās no neuroektodermas, kas parādās aptuveni 18. dienā nervu plātnītes veidā. Nervu plātnīte ieliecas, veidojot nervu gropi, kas noslēdzas nervu caurulē, tādējādi iezīmējot pirmo no trim būtiskajiem CNS attīstības posmiem. Nervu caurule izvietojas mezenhīmā, kuru nosedz virsmas ektoderma. No galvas aizmetņa paresninātā kraniālā gala attīstās galvas smadzenes. Pirms nervu caurules slēgšanās neurovalnīša abās pusēs strauji savairojas šūnas, kas veido nervu kori. No 4. līdz 12 nedēļai notiek nervu caurulītes pārmaiņas, kas iezīmē galvenās CNS daļas. Jau 4. gestācijas nedēļas beigās izveidojas neuroblasti (*Victor et al., 2001; Pilmane and Schumacher, 2006*). Ventrikulu zonu smadzenēs sauc par proliferatīvo zonu, no kuras sākas jauno neironu augšana. No 12. līdz 20 nedēļai neironu skaits vairākkārt palielinās, tie migrē no proliferatīvās zonas uz garozu garām glijas šūnām (*Campbell and Götz, 2002*). Sākoties diferencēšanās procesam, neuroblasti zaudē savas dalīšanās spējas. Pēdējais mitozes process notiek ne vēlāk kā otrajā dzīvības gadā, pēc tam nervu substance pieaug tikai uz šūnu tilpuma un izaugumu rēķina (*Ross and Pawlina, 2006*). Kad lielākā daļa neuroblastu jau attīstījusies, sāk veidoties spongioblasti (oligodendrocīti, astrocīti) un endimoblasti (ependīmas šūnas). Vispirms diferencējas makroglijas šūnas. Mikroglia veidojas no apkārtējās mezenhīmas, kas veido asinsvadu aizmetņus muguras smadzeņu aizmetnī (*Junqueira and Carneiro, 2003*). Mielinizācijas process norit reģionāli, vispirms smadzeņu stumbrā aptuveni 29. gestācijas nedēļā, iezīmējot otro nozīmīgāko CNS attīstības posmu (*Inder, 2000*). Muguras un galvas smadzenēs to nodrošina oligodendrogliocīti. Lai gan vairums nozīmīgāko traktu ir mielinizēti jau agrīnā vecumā, mielinizācijas process turpinās līdz pubertātes vecumam (*Pilmane and Schumacher, 2006*). Atsevišķi aksoni, piemēram, smadzeņu garozā, citās smadzeņu daļās – *arcuate fasciculus*, baltās vielas kūlītis blakus temporālajai daivai -- turpina mielinizācijas procesu otrajā un trešajā gadu desmitā (*Purves et al., 2008*). Trešais nozīmīgais smadzeņu attīstības process ir sinapšu veidošanās, kas sākas aptuveni 20. gestācijas nedēļā un sasniedz maksimumu aptuveni

divu gadu vecumā. Šis process minētā vecuma bērniem ir par 50 % aktīvāks nekā pieaugušajiem (Carlson, 2008). Dinamiska mijiedarbība starp progresīvajiem (neiroģenēze, mielinizācija, sinaptoģenēze, dendrītu un aksonu arborizācija) un regresīvajiem procesiem, piemēram, programmētā šūnu nāve smadzenēs pirmajos divos dzīves gados rada strauju smadzeņu augšanu. Šajā laika periodā bērna smadzenes sasniedz 80% bet piecu gadu vecumā -- jau 90% no pieauguša cilvēka smadzeņu apjoma (Lenroot and Giedd, 2006). Septiņu gadu vecumā bērna smadzenēm ir tāds pats apjoms kā pieauguša cilvēka smadzenēm (Casey et al., 2005). Tā kā bērna smadzenes anatomiski atšķiras no pieaugušo smadzenēm (bērna smadzenes satur 88% ūdens, pieaugušo -- tikai 77%), traumas brīdī, kad darbojas paātrinājuma-- palēninājuma spēki, nenobriedušas, nemielinizētas bērna smadzenes ir daudz ievainojamākas traumas gadījumā nekā pieaugušajiem (Giza et al., 2007).

2.2. Galvas traumas patofizioloģija

2.2.1. Primārs bojājums

Primārs bojājums ir tieša mehānisku spēku iedarbība uz smadzeņu audiem. Tam raksturīga smadzeņu audu destrukcija. Paātrinājuma, palēninājuma un/vai rotācijas spēku atsevišķa iedarbība vai šo spēku mijiedarbība summējas inerces spēkā, kas ir tiešais smadzeņu audu un šūnu bojājuma cēlonis. Teorētiski smadzeņu audus ietekmē divu veidu inerces spēki -- lineārais paātrinājums un galvas rotācijas moments traumas brīdī. Lineārais paātrinājuma spēks rada virspusējus smadzeņu audu bojājumus, turpretī rotācijas spēki izraisa dziļāko smadzeņu struktūru bojājumus un smadzeņu satricinājumu (Greve and Zink, 2009). Tā kā smadzenes ir viskozi elastīgs orgāns, tās slikti pārvar šādu spēku iedarbību, jo smadzenēm salīdzinājumā ar citiem orgāniem ir minimāls iekšējs strukturāls atbalsts. Smadzeņu pelēkā viela, kas atrodas vistuvāk galvaskausa kauliem, vistiešāk ir pakļauta lineāriem spēkiem, kuru darbības rezultātā attīstās garozas kontūzijas un hemorāģijas (Gilchrist, 2004). Rotācijas spēku iedarbības rezultātā visbiežāk tiek bojātas dziļākās smadzeņu baltās vielas struktūras -- aksoni, kā rezultātā attīstās difūzs aksonāls bojājums (Ommaya et al., 2002; Anderson et al., 2003). Arī dziļākie pelēkās vielas kodoli un aksonu trakti vidussmadzenēs un smadzeņu stumbrā var tikt bojāti rotācijas spēku iedarbības dēļ, lai gan pēdējo gadu pētījumi atklāj rotācijas--paātrinājuma spēku iedarbības teorijas nepilnības. Pēdējos gados dziļāko

smadzeņu struktūru bojājumu rašanos veiksmīgi izskaidro stereotaktiā teorija. Tā raksturo sekundāros spiediena viļņus, ņemot vērā galvaskausa velves sfērisko formu, tā kaulu un smadzeņu relatīvo kustību un vibrāciju attiecības. Tā kā smadzenēm koncentriskajās plaknēs ir viens un tas pats audu blīvums, tad sekundārie spiediena viļņi spēj izplatīt sfērisku viļņu fronti. Spiediena gradients un sfērisko viļņu fronte fokusē enerģiju uz dziļākām smadzeņu struktūrām (Obreja, 2008).

2.2.2. Sekundārs bojājums

Sekundārs smadzeņu bojājums salīdzinājumā ar primāro bojājumu ir lēni progresējošs process, kam ir izšķiroša nozīme ārstēšanās procesa gala iznākumā. Sekundāram bojājumam raksturīga plaša neironu, glijas šūnu un aksonu deģenerācija, asinsvadu bojājums, išēmija, cerebrālās tūskas un hemorāģiju attīstība ap smadzeņu audiem (Gentry, 1994). Pacienti, kuri izdzīvo pēc primārā bojājuma, morbiditāti un mortalitāti turpmāk nosaka sakundārā bojājuma process. Pēc traumatiska smadzeņu bojājuma sākas juceklīga molekulāro un funkcionālo izmaiņu kaskāde smadzeņu audos, izraisot dažādu gala rezultātu.

Sekundārā bojājuma attīstībā un izplatībā būtiska loma ir smadzeņu hematoencefāliskai barjerai. Tā ir kompleksa bioloģiska sistēma, kas fizioloģiskos procesos regulē smadzeņu šķidrums sastāvu, nodrošina selektīvu asins elektrolītu, barības vielu un polipeptīdu piekļuvi smadzeņu parenhīmai, kā arī optimālu mikrovidi neironu un glijas šūnu darbībai (Hawkins, 2005). Hematoencefālo barjeru (BBB) veido endotēlija šūnas, pericīti un astrocīti (Ballabh et al., 2004). Endotēlija šūnu monoslānī, kas izklāj smadzeņu mikropilārus, nozīmīgas ir endotēlija starpšūnu sinapses, kuras selektīvi nodrošina asinīs esošo vielu iekļūšanu smadzeņu audos (Copin, 2003). Endoteliālajam šūnu monoslānim seko *lamina basalis*. Nākamo slāni veido astrocītu plākšņveida izaugumi, kuri pie *lamina basalis* piestiprinājušies ar astrocītu izaugumu plazmas membrānu (Ballabh et al., 2004; Abbott et al., 2010). Ir pierādīts, ka astrocītiem, kuru izaugumi cieši saistīti ar smadzeņu endoteliālajām šūnām, ir būtiska nozīme BBB funkciju nodrošināšanā. Astrocītu plākšņveida izaugumu apvalks nodrošina papildu kontroli pār asinīs esošo substanču nokļūšanu smadzeņu audos (Hamilton et al., 2007). Šī ciešā smadzeņu mikropilāru endotēlija un astrocītu anatomiskā un funkcionālā saistība tiek apzīmēta ar jaunu terminu *gliovaskulārā vienība*. Pārējās parenhimālās šūnas – neironi, pericīti un mikroglia arī ir cieši saistīti ar

smadzeņu endoteliocītiem un kopā ar astrocītiem veido *neirovaskulāro vienību* (Neuwelt, 2004; Abbott, 2006). Smadzeņu audu bojājuma gadījumā novērojami patofizioloģiskie procesi, kuros iesaistītas smadzeņu endotēlija šūnas. Neirovaskulāro vienību raksturo ciešo saišu savienojumu proteīnu zudums, paaugstināta caurlaidība, pieaugoša proinflatōro mediatoru produkcija un izmainīta *BBB* transporta funkcija. Tiek uzskatīts, ka *BBB* funkcionālām izmaiņām, kas radušās pēc smadzeņu audu bojājuma, ir izšķiroša nozīme bojājuma attīstībā, pacienta atbildes reakcijā uz terapiju un neironu reģenerācijas apjomu (Neuwelt, 2004).

Viens no nozīmīgākajiem sekundārā bojājuma patofizioloģiskajiem procesiem ir smadzeņu tūska. Pēc pašreizējās smadzeņu tūskas klasifikācijas izšķir divu veidu tūsku – vazogēno smadzeņu tūsku un citotoksisko smadzeņu tūsku. Vazogēno smadzeņu tūsku izraisa smadzeņu mikrokapilāru sabrukums mehāniska spēka ietekmē vai pašiznīcināšanās ceļā. Rezultātā palielinās smadzeņu *BBB* caurlaidība lielmolekulāriem un mazmolekulāriem biomarķieriem, paaugstinās osmotiski aktīvo vielu, piemēram, plazmas proteīnu uzkrāšanās smadzeņu interstīcijā, kas nodrošina ūdens piesaisti smadzeņu audiem (DeWitt and Prough, 2003; Unterberg, 2004). Citotoksiskā smadzeņu tūska tiek saistīta ar izmaiņām šūnu metabolismā. Tai raksturīga ūdens uzkrāšanās neironos, astrocītos un mikroglijā neatkarīgi no smadzeņu mikrokapilāru endotēlija slāņa kopuma. Šī patofizioloģiskā stāvokļa pamatā ir šūnu membrānu caurlaidības palielināšanās, kas izraisa osmotiski aktīvu vielu uzkrāšanos smadzeņu šūnās (Unterberg, 2004; Stiefel et al., 2005). Pacientiem pēc galvas traumām citotoksisko tūsku novēro daudz biežāk nekā vazogēno tūsku. Kopējais citotoksiskās tūskas efekts, ko rada miljoniem smadzeņu šūnu pēc traumatiska smadzeņu bojājuma, veicina smadzeņu tilpuma pieaugumu, kurš izraisa paaugstinātu intrakraniālo spiedienu (*ICP*). Neironu citotoksiskā tūska piedalās *ICP* paaugstināšanās procesā, bet paši neironi nav smadzeņu šūnu lielākā daļa. Daudz lielāku kumulatīvo efektu citotoksiskās tūskas attīstībā sniedz smadzeņu glijas šūnas -- astrocīti un arī endoteliālās šūnas (Baskaya, 1997; Liang et al., 2009). Tā kā astrocītu izaugumi ir daļa no *BBB*, tad vazogēnās un citotoksiskās tūskas rezultātā tiek bojāti astrocītu – endoteliālo šūnu savienojumi (Abbott, 2000; Del Zoppo and Hallenbeck, 2000). Šūnu struktūras pētījumi rāda, ka perikapilāro astrocītu izaugumi ir pirmie šūnu elementi, kuri uztūkst smadzeņu išēmijas laikā (Kimmelberg, 2005). Astrocītu tūska attīstās, pirmkārt, astrocītos ieplūstot ekstracelulārajiem K^+ , Cl^- un Na^+ piesaistot ūdeni šūnai, otrkārt, ar traucētu jonu

izvadīšanu no šūnas sakarā ar šūnas membrānas Na^+/K^+ sūkņa adenozintrifosfatāzes mazspēju (*Su et al.*, 2002). Pēdējo gadu pētījumi apstiprina, ka īpaša loma astrocītu un līdz ar to smadzeņu tūskas attīstībā ir akvaporīniem – šūnu membrānas proteīniem, kuri nodrošina ļoti strauju ūdens ievadi un izvadi no astrocītiem atkarībā no osmotiskā gradienta (*Chen and Swanson*, 2003).

Iekaisums ir vēl viens no būtiskiem sekundārā smadzeņu bojājuma patofizioloģiskiem procesiem. Traumatiskais smadzeņu bojājums izraisa smadzeņu audu sarežģītas, imunoloģiski iekaisīgas reakcijas. Gan primārais, gan sekundārais smadzeņu audu bojājums aktivē šūnu mediatoru atbrīvošanos. Rezultātā tiek atbrīvoti iekaisumu veicinoši citokīni, prostaglandīni, brīvie radikāļi, kas mobilizē imūnās un glijas šūnas separātai darbībai un sinerģiskai sadarbībai (*Lucas et al.*, 2006; *Potts et al.*, 2006). Piemēram, polimorfonukleārie leukocīti (vecie neitrofilie leukocīti) pielīp vēl neskartam endotēlijai šūnu slānim, līdzdarbojoties adhēzijas molekulām. Šīs šūnas infiltrē bojātos audus kopā ar makrofāgiem un T limfocītiem (*Zhang et al.*, 2006). Šūnu adhēzijas molekulas, kā, piemēram P-selektīns un vaskulārās adhēzijas molekulas, veicina bojāto audu infiltrāciju ar leukocītiem. Kā atbilde iekaisuma procesiem tuvāko stundu, dienu un nedēļu laikā seko astrocītu mikrodiedziņu produkcija glijas rētas veidošanai (*Fabricius et al.*, 2006). Iekaisumu veicinošie enzīmi – tumora nekrozes faktors alfa (*TNF α*), interleikīns-1 beta (*IL-1 β*) un interleikīns-6 (*IL-6*) sāk darboties jau dažas stundas pēc traumas notikuma. Turpmākā smadzeņu audu bojājuma attīstība var tikt sekmēta tiešā veidā ar neirotoksisko mediatoru atbrīvošanu vai netiešā veidā ar slāpekļa oksīda un citokīnu atbrīvošanu. Smadzeņu audu papildu bojājumu veicina vazokonstriktoru atbrīvošanās, mikropilāru lūmena obliterēšanās ar leukocītiem un trombocītiem, BBB bojājums ar tūskas attīstību un turpmāku audu perfūzijas samazināšanos, un sekundārā smadzeņu bojājuma padziļināšanos.

2.3. Glijas reakcija pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma

Neiroglija ir smadzeņu audi, kuri līdzīgi saistaudiem piešķir smadzenēm formu un blīvumu. Neiroglijas funkcijas ir daudzveidīgas. Tā balsta nervu šūnas un to izaugumus, veido glijas robežmembrānu (*membrāna limitans gliae*) starp smadzeņu pelēko un balto vielu, kā arī ap smadzeņu asinsvadiem. Neiroglija piedalās smadzeņu likvora sekrēcijā, fagocitē bojāgājušās nervu šūnas un to izaugumus. Ar neiroglijas

starpniecību smadzenēm tiek nodrošināta trofiskā un barjeras funkcija. Glijas šūnas tieši nepiedalās impulsu izcelsmē un vadīšanā. Tās izolē nervu elementus, veidojot apvalkus ap šūnu izaugumiem un nosedzot sinapses (*Ross and Pawlina, 2006*). Neurogliju iedala makroglijā un mikroglijā. Makroglija veidojas no neuroektodermas. Tai izšķir ependīmu, astrocītu gliju un oligodendrogliju. Mikroglija veidojas no apkārtējās mezenhīmas, un tās šūnas ir smadzeņu makrofāgi (*Junqueira and Carneiro, 2003; Nimmerjahn et al., 2005*). Ependīma ir visnācīgākais glijas veids, kas izklāj visus smadzeņu dobumus. Ependīmu veido ependimocītu slānis. Ependimocīti ir barjera starp likvoru, smadzenēm un asinīm, caur kuru norit vielu transports abos virzienos (*Abbott et al., 2006; Abbott et al., 2010*).

2.3.1. Astrocītu reakcija pēc smadzeņu audu bojājuma

Astrocīti ir multifunkcionālas glijas šūnas, kas veido 40–50% no visām glijas šūnām, kurām ir nozīmīga loma neironu savstarpējā komunikācijā, neurosekrēcijā un sinapšu plastiskuma nodrošināšanā (*Mahesh, 2006*). Galvenie astroglijas citoskeleta starpdiedziņi ir glijas fibrilārais skābais proteīns (*GFAP*) un vimentīns. Morfoloģiski astroglija ir plašu dažādu glijas šūnu kopums. Izšķir divus galvenos astrocītu veidus un pārejas formas starp tiem. Smadzeņu pelēkajā vielā atrodas protoplazmatiskie astrocīti. Tiem raksturīgs liels, gaišs kodols un daudz sīku zarotu izaugumu (*Verkhatsky and Butt, 2007; Purves et al., 2008*). Protoplazmatiskie astrocīti satur maz glijas fibrilārā skābā proteīna – *GFAP*. Protoplazmatisko astrocītu izaugumi veido tā saucamo perivaskulāro astrocītu plāksņveida izaugumu slāni, kas novietojies starp endoteliocītiem no mikrokapilāru puses un neironiem no smadzeņu parenhīmas puses. Protoplazmatisko astrocītu blīvums smadzeņu garozas vienā mm^3 svārstās no 10000 līdz 30000 (*Verkhatsky and Butt, 2007*). Otrs astrocītu veids ir fibrozie astrocīti (*astrocytus fibrosus*), kas atrodas baltajā smadzeņu vielā. Šīm šūnām ir raksturīgi gari fibrilāri izaugumi (līdz pat 300 μm gari), kas satur daudz glijas fibrilārā skābā proteīna – *GFAP*. Arī fibrozie astrocīti veido perivaskulāro astrocītu plāksņveida izaugumu slāni smadzeņu mikrokapilāros. Fibrozo astrocītu blīvums smadzeņu baltās vielas 1 mm^3 aptuveni ir 200000 (*Junqueira and Carneiro, 2003; Verkhatsky and Butt, 2007*). Tādējādi abu astrocītu veidi piedalās *BBB* veidošanā. Astrocītu perivaskulārajam slānim ir būtiska nozīme glikozes un citu barības vielu transportēšanā no asinīm uz smadzeņu

audiem. Astrocīti pārstrādā glikozi līdz laktātam, kas ir neironu galvenais enerģijas avots (*Brown et al.*, 2004; *Brown and Ransom*, 2007). Astrocītiem ir liela nozīme ekstracelulārā K^+ un intracelulārā Ca^{++} jonu koncentrācijas regulēšanā un neurotransmiteru (glutamāta, purīnu un gamma aminosviestskābes) uzņemšanā un atbrīvošanā. Īpaša funkcionāla nozīme ir astrocītu intracelulārā Ca^{++} jonu regulācijai (kalcija viļņiem), kas nodrošina astrocītu uzbudināmību, kā arī astrocītu–astrocītu, astrocītu–asinsvadu un astrocītu–neironu savstarpējo komunikāciju. Šīs abas astrocītu funkcijas veido normālu smadzeņu šūnu darbības potenciālu (*Newman and Reichenbach*, 1996; *Schousboe et al.*, 2004; *Pellerini et al.*, 2007). Astrocīti veic imūnās funkcijas smadzeņu audos – sintezē un atbrīvo imunitāti stimulējošus neirotrofos faktorus, kā arī smadzeņu audu bojājuma gadījumā veido glijas rētas (*Silver and Miller*, 2004; *Constantinescu et al.*, 2005). Līdz ar to astrocītiem ir būtiska loma smadzeņu homeostāzes nodrošināšanā, kas tieši spēj ietekmēt neironu izdzīvošanu, smadzeņu audu veselumu un galvas traumas iznākumu (*Floyd*, 2007).

Traumatiska smadzeņu bojājuma rezultātā tiek bojāti neironi un to aksoni. Distālais aksona segments ar mielīna apvalku tiek pakļauts sadalīšanās procesam, ko sauc par Valeriāna deģenerāciju. Aksonu reakcija, kā arī Valeriāna deģenerācija izraisa smagas reakcijas apkārtējās neneironālās šūnās. Strauji tiek aktivētas gan astroglijas, gan mikroglijas šūnas (*Kreutzberg*, 1996; *Beirowski et al.*, 2005). Smadzeņu audu bojājuma gadījumā astrocīti aktivējas, dinamiski reaģējot uz bojājumu, kas tiek dēvēts par astrogliozi (*Pekny*, 2005; *Buffo et al.*, 2008). Reaktīvā astroglioze tiek definēta, iekļaujot 4 galvenās iezīmes:

- 1) reaktīvā astroglioze ir potenciālo molekulāro, šūnu morfoloģijas un funkcionālo izmaiņu spektrs astrocītos kā atbildes reakcija pēc jebkāda veida CNS bojājuma;
- 2) izmaiņas reaktīvos astrocītos ir atkarīgas no smadzeņu audu bojājuma smaguma un molekulārām ekspresijas pārmaiņām noteiktā laika vienībā pēc smadzeņu bojājuma;
- 3) reaktīvās astrogliozes izmaiņas tiek regulētas ar intra- un intercelulāru signālmolekulu palīdzību;
- 4) izmaiņas, kas notiek reaktīvās astrogliozes laikā, potenciāli var ietekmēt astrocītu aktivitāti gan palielinot, gan pavājinot to funkcijas, un ietekmējot blakus esošās šūnas (*Sofroniew*, 2009).

Reaktīvā astroglioze ir pakāpeniski un secīgi progresējošs gēnu ekspresiju un šūnu izmaiņu process. Izšķir vieglu un vidēji smagu reaktīvo astrogliozi, smagu difūzu reaktīvo astrogliozi un smagu reaktīvu astrogliozi ar glijas rētas veidošanos. Vieglai un vidēji smagai reaktīvai astrogliozei raksturīga minimāla astrocītu proliferācija vai tādu nekonstatē vispār. *GFAP* ekspresija ir nenozīmīga. Šāda astroglioze ir raksturīga vieglām galvas traumām bez kontūzijas. Smagai difūzai reaktīvai astrogliozei raksturīga nozīmīga *GFAP* ekspresija vienlaikus ar šūnas ķermeņa un izaugumu proliferāciju. Šīs izmaiņas astrocītos rada ilglaicīgu, difūzu reorganizāciju audu uzbūvē bez blīvas kompakas barjeras – glijas rētas veidošanās. Smagai reaktīvai astrogliozei raksturīga rētas veidošanās. Glijas rētas veidošanās process ietver gan vieglai un vidēji smagai reaktīvai astrogliozei raksturīgo izmaiņu spektru, gan šūnu ķermeņu un izaugumu hipertrofiju. Glijas rētas veidošanās progresē pēc tam, kad grupa reaktīvo astrocītu pārklāj pārējo reaktīvo astrocītu izaugumus, šādi veidojot šauru, blīvu barjeru (*Sofroniew and Vinters, 2010*). Pēdējo gadu eksperimentālie pētījumi pierādījuši, ka astrocītu rēta veido neuroaizsargājošu barjeru pret iekaisumu veicinošām šūnām, tādējādi norobežojot smagi bojātos smadzeņu audus no bojājuma neskartajām zonām (*Faulkner et al., 2004; Voskuhl et al., 2009*). Astroglijas reakcija ar glijas rētas veidošanos ir nozīmīgs *CNS* aizsardzības mehānisms traumatiska smadzeņu bojājuma gadījumā, un tai ir būtiska loma galvas traumas gala rezultātā (*Myer et al., 2006; Sofroniew, 2009*). Reaktīvās astrogliozes izpausmes smadzeņu audos ir atkarīgas no 1) traumas veida – galvas smadzeņu kontūzija, penetrējoša galvas trauma vai difūzi aksonāls smadzeņu bojājums, 2) traumas smaguma un 3) attāluma no bojājuma vietas (*Silver, 2004*). Smadzeņu audi, kas atrodas ap tiešo bojājuma vietu uzrāda spēcīgu astroglijas reakciju. Smadzeņu audi, kas atrodas tālāk no tiešā bojājuma vietas, uzrāda audu tūskas un Valeriāna vai trans-sinaptiskās deģenerācijas radītās komplikācijas, kas rezultātā varētu būt invaliditātes vai fatāla iznākuma cēlonis (*Faulkner et al., 2004*).

2.3.1.1. Glijas fibrilārais skābais proteīns (*GFAP*)

GFAP ir 8-9 nm garš starpdiedziņu III grupas monomērs, astroglijas proteīns, kurš astrocītos veido citoskeleta tīklojumu, nodrošinot gan šūnu stīprumu, gan balsta funkciju (*Lee, 1996; Pekny and Pekna, 2004; Cullen et al., 2007*). *GFAP* tika atklāts, pētot lipīdus multiplās sklerozes slimniekiem. Tika konstatēts, ka aksonu demielinizācijas process izraisa intensīvu glijas reakciju ar rētas veidošanos. Rētas

sastāvā ietilpa demielinizēti aksoni, kurus aptver ar glijas starpdiedziņiem pildīti astrocīti (Eng et al., 2000). Pirmoreiz *GFAP* aminoskābju sastāvs tika nosaukts 1969. gadā. *GFAP* ir CNS un muguras smadzeņu astrocītu starpdiedziņu daļa, kas atrodama arī nemielinizētajās Švana šūnās (Bhatheja and Field, 2006). Arī citos audos ir daudz gan morfoloģiski, gan funkcionāli astrocītiem līdzīgu šūnu. Perifēros ganglijos ir zvaigžņveida šūnas, kuras aptver neironus un izdala *GFAP*. Perifērie nervi sastāv no nemielinizētajām Švana šūnām, kuras izdala *GFAP* un aptver nemielinizētos aksonus. Gastrointestinālajā sistēmā ietverta plaša *GFAP* ekspresējošu zarnu glijas šūnu populācija no dažādiem nervu pinumiem zarnu traktā. Zarnu glijas šūnas ieskauj neironu ķermeņus un aksonus, tās izvietojušās starp zarnu mikrokapilāriem un epitēlijšūnām, piedalās smadzeņu astroglijas šūnām līdzīgu funkciju veikšanā (Bush et al., 1998; Ruhl, 2005). Cilvēka ķermenī vairākās orgānu sistēmās -- aizkuņģa dziedzerī, nierēs, aknās, plaušās un sēkliniekos -- ir morfoloģiski un funkcionāli astrocītiem līdzīgas zvaigžņveida šūnas, kuras ekspresē *GFAP* (Zhao and Burt, 2007; Lim et al., 2008). Pētījumi par šo šūnu funkcionālo nozīmi un potenciālo līdzību ar astrocītiem ir tikai uzsākti. Pirmie rezultāti ļauj secināt, ka līdzība ar astrocītiem izpaužas rētu veidošanā lokāli katrā konkrētā orgānā, kur šīs šūnas ir atklātas, bet *GFAP* ekspresija ir nenozīmīga salīdzinājumā ar CNS bojājumu (Sofroniew, 2010). Līdz ar to *GFAP* tiek uzskatīts par ļoti specifisku smadzeņu audu biomarķieri (Regner et al., 2001). Daudzos *in vivo* un *in vitro* pētījumos par vielu molekulāro profilu, kas saistīta ar astrocītu aktivāciju, tika dokumentētas sarežģītas un daudzveidīgas astrocītu atbildes reakcijas uz dažādas izcelsmes smadzeņu bojājumu (John et al., 2003; Farina et al., 2007). Paaugstinātu *GFAP* daudzumu konstatē Alcheimera un Jakoba-Kreicfelda slimības gadījumā, ja smadzenes skāruši mehāniski bojājumi, vai insults (Carmichael, 2006; McCarty, 2009).

2.3.1.2. Neurofilamenti (NF)

NF ir 10 nm garš starpdiedziņu IV grupas polipeptīds, neironu proteīns, kurš ir neironu citoskeleta galvenā sastāvdaļa, kas nodrošina neironiem raksturīgo šūnas formu, veselumu un aksonu radiālu augšanu (Alberts et al., 2002; Lalonde, 2003; Marieb and Hoehn, 2007). Katram neironu starpdiedziņam ir izaugumi, kas ierobežo to savietojuma blīvumu. Neironu starpdiedziņiem piemīt neparasta metabolās stabilitātes pakāpe, kas nodrošina stabili neironu morfoloģiju. Katrs neironu starpdiedziņš ir veidots no trīs

atšķirīgām aminoskābju ķēdēm -- vieglām (*L*), vidējām (*M*) un smagām (*H*), tādejādi radot trīs dažādas neironu starpdiedziņu apakšvienības. Sākumā šie polipeptīdi tika atpazīti, pētot aksonu transporta funkcijas, kas pierādīja, ka *NF* nosaka aksonu diametru, līdz ar to to transporta funkcijas (*Squire et al.*, 2003). Tā kā *NF* ir bagātīgi pārstāvēti *CNS* neironos, tad tie neironu bojājuma vai bojāejas gadījumā lielā daudzumā tiek atbrīvoti apkārtējos audos. Īpaša uzmanība pētījumos tiek veltīta fosforilētajai neironu starpdiedziņu *H* apakšvienībai (*pNF-H*), kura ir daudz izturīgāka pret kalpīnu un proteāzēm nekā *NF-L* un *NF-M*. Tādēļ zinātnieki ir izvirzījuši hipotēzi, ka serumā un cerebrospinalajā šķidrumā varētu konstatēt tieši tādu *pNF-H* daudzumu, kas atbilstu bojājuma apjomam (*Shaw et al.*, 2004; *Anderson et al.*, 2008).

2.3.2. Mikroglijas reakcija pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma

Mikroglija ir mazākās no glijas šūnām, kuras veido aptuveni 20% no visas glijas. Mikrogliju veido glijas makrofāgi (*macrophagus glialis*), kas attīstās no monocītiem. Sākumā mikroglijas šūnas diferencējas kaulu smadzenēs no asins cilmes šūnām. Hematopoēzes gaitā dažas no šīm šūnām diferencējas monocītos un „ceļo” no kaulu smadzenēm uz *CNS*. Smadzenēs nokļuvušie monocīti turpmāk diferencējas mikroglijā (*Ritter et al.*, 2006). Glijas makrofāgi lokalizējas ap smadzeņu asinsvadiem. Smadzeņu mikroglija, tāpat kā pārējo orgānu sistēmu makrofāgi, darbojas fagocītiski un citotoksiski. Ja *CNS* bojājuma gadījumā smadzeņu audi sabrūk, veidojot detrīta masas, glijas makrofāgi tos aktīvi fagocitē (*Ross and Pawlina*, 2006).

Kaut gan smadzenes ir imunoloģiski privilēģēts orgāns, *BBB* ietekmē mikroglija dod papildu imunoloģisku nodrošinājumu. Mikroglija veicina imūnās atbildes veidošanos, darbojoties kā antigēnus prezentējošas šūnas. Mikroglija no pārējo orgānu sistēmu makrofāgiem atšķiras ar to, ka mikroglijas imūnās atbildes reakcijas ir daudz precīzākas (*Aloisi*, 2001). Tas saistīts ar to, ka mikroglija ir īpaši jutīga pret vismazākajām patoloģiskajām izmaiņām *CNS*. Šo mikroglijas jutību nodrošina īpaši unikālie K^+ jonu kanāli, kuri reaģē uz ļoti minimālām ekstracelulārām K^+ jonu izmaiņām (*Dissing-Olesen et al.*, 2007). Ir vēl kāda būtiska atšķirība starp mikrogliju un cita veida šūnām, kuras arī ir attīstījušās no mieloīdām cilmes šūnām, proti, tas ir šūnu aprites ātrums.

Makrofāgi un dendrītiskās šūnas nepārtraukti „nolietojas” un tiek aizvietotas ar mieloīdām cilmes šūnām, kuras spēj diferencēties atkarībā no konkrētā šūnu skaita

samazinājuma. Neatkarīgi no tā, vai mikroglija ir miera vai aktivētā stāvoklī, tā saglabā stabilu *status quo* (Gehrmann, 1996). Mikroglijas šūnas ir ļoti plastiskas un pakļautas dažādām strukturālām izmaiņām, kas saistītas ar mikroglijas lokalizāciju smadzenēs un konkrētās situācijas uzdevumu. Mikroglijas šūnu plastiskums saistāms ar nepieciešamību nodrošināt milzīgo imunoloģisko reakciju apjomu un stabilu intracerebrālo homeostāzi (Gehrmann et al., 1995). Izšķir divu veidu mikrogliju – ameboīdo un ramifeīdo mikrogliju. Ameboīdā mikroglija pārsvarā ir sastopama smadzeņu baltajā vielā perinatālajā periodā. Amēbveidīgās šūnu formas dēļ mikroglija spēj brīvi pārvietoties smadzeņu audos un fagocitēt bojāgājušās un apoptotiskās šūnas, bet nespēj pildīt aktivētās mikroglijas funkcijas (Christensen et al., 2006). Ramifeīdā jeb sazarotā mikroglija ir mikroglijas miera stāvokļa forma. Šīs mikroglijas šūnas veido gari zarveida izaugumi, kuri atiet no maza šūnas ķermeņa. Miera stāvokļa mikroglijas uzdevums ir nodrošināt pastāvīgu procesos iesaistāmās mikroglijas līmeni.

Aktivētā mikroglija iedalās nefagocītiskā un fagocītiskā mikroglijā. Aktivētai nefagocītiskai mikroglijai ir secīgi pakārtoti aktivētas mikroglijas stāvokļi, no pilnīga miera stāvokļa pārejot aktivētā fagocītiskā formā (Christensen et al., 2006). Aktivētā fagocītiskā mikroglija ir tāda mikroglijas forma, kura ir maksimāli gatava veikt imūnās atbildes reakcijas. Tā saņem citotoksiskus un iekaisumu veicinošus signālus no aktivētās nefagocītiskās mikroglijas, tādējādi nodrošinot fagocitozi un izdalot imūnās molekulas T-šūnu aktivēšanai. Fagocītiskā mikroglija dodas uz smadzeņu bojājuma vietu, pa ceļam fagocitējot bojātos smadzeņu audus, izdalot iekaisumu veicinošus faktorus, kas veicina šūnu proliferāciju un iekaisuma veicinošu faktoru izdalīšanos jau no aktivētajām šūnām. Aktivētā fagocītiskā mikroglija savstarpēji sadarbojas ar astrocītiem un neurocītiem, lai ierobežotu smadzeņu bojājumu un pasargātu veselos smadzeņu audus (Aloisi, 2001). Bez iepriekš minētajām vēl izšķir perivaskulāro mikrogliju, kas atrodas *lamina basalis* sienīnās, piedaloties BBB veidošanā. Perivaskulārā mikroglija spēj reaģēt uz makrofāgu diferencēšanās antigēniem un veic asinsvadu sienīņu „labošanas” funkcijas. Perivaskulārā mikroglija veicina endoteliocītu proliferāciju, ļaujot formēties jaunajiem asinsvadiem (Ritter et al., 2006).

Galvenais mikroglijas uzdevums ir fagocitoze. Kad mikroglija ir pilna ar fagocitētajām masām – šūnu detritu, lipīdiem un apoptotiskajām šūnām, tā beidz fagocītisko aktivitāti un no makrofāgiem mainās uz relatīvi nereaktīvām mikroglijas šūnas formām. Bez fagocitotiskās darbības mikroglija spēj atbrīvot citotoksiskas substances, kā, piemēram, slāpekļa oksīdu un ūdeņradi. Abas iepriekš minētās vielas ir

ķīmiski aktīvas vielas, kas tieši bojā šūnas un izraisa neironu bojāeju (*Gehrmann, 1995*). Mikroglija izdala citokīnus *IL-1 α* , *IL-1 β* un *TNF α* , kas veicina neironu aksonu demielinizāciju. Mikroglijas šūnas ir arī hemokīnu avots. Hemokīni ir citokīni, kuri stimulē iekaisuma šūnu migrāciju (*Mrak and Sue, 2005*). Pēc iekaisuma fāzes, kad mikroglija aktīvi izdala iekaisumu veicinošus faktorus, iestājas pēciekaisuma fāze, kad mikroglija veicina nervaudu augšanu. Tas notiek tad, kad mikroglija sāk izdalīt pretiekaisuma citokīnus, komplektējot astrocītus un neironus uz *CNS* vietām ar bojātiem smadzeņu audiem (*Ritter et al., 2006*). Mikroglija īpaši nozīmīga ir homeostāzes nodrošināšanā bojātos smadzeņu audos. Mikroglija to spēj panākt ar komplicētas uzbūves ekstracelulārām signālmolekulām, kuras nodrošina savstarpējas komunikāciju iespējas gan starp pašām mikroglijas šūnām, gan starp astrocītiem, neironiem, mieloīdām cilmes šūnām un T-šūnām (*Aloisi, 2001*).

2.3.2.1. Tumora nekrozes faktors alfa (*TNF- α*)

Tumora nekrozes faktors alfa (*TNF- α*) ir pleiotropisks citokīns, kas stimulē tieši akūtās fāzes reakciju. Galvenais *TNF- α* uzdevums ir aktīvi piedalīties imūnās atbildes regulēšanā. *TNF- α* ir endogēni pirogēna molekula, kas izraisa hipertermiju, apoptotisko šūnu nāvi, spēj inducēt iekaisumu un sepsi, kā arī izraisīt neirotoksiskus efektus. Bet *TNF- α* ir iesaistīts arī fizioloģiskos smadzeņu procesos un smadzeņu attīstībā (*Schmitz and Chew, 2008*). *CNS TNF- α* producē makrofāgi kā atbildes reakciju uz dažādu patoloģisku procesu smadzenēs, piemēram, hipoksiju, išēmiju un traumu, radot trombogēnas un vaskulāras izmaiņas, kas rezultātā skar *BBB* (*Feuerstein et al., 1994; Koblach et al., 1999*). Jau pirmajā stundā pēc traumas notiek *TNF- α* produkcija, kura augstāko punktu sasniedz no 6. līdz 12. stundai pēc traumas (*Feuerstein et al., 1994*). Visātrāk *TNF- α* rodas neironos, kas atrodas vistuvāk smadzeņu bojājuma išēmijas zonai. Vēlāk *TNF- α* tiek konstatēts makrofāgos infarkta zonā (*Liu et al., 1994*). *TNF- α* izraisa adhēziju veicinošu molekulu ekspresiju uz mikrokapilāru endoteliocītiem, kas veicina leukocītu uzkrāšanos, pieķeršanos endoteliocītiem un turpmāku migrāciju no kapilāriem uz smadzeņu išēmiskajiem rajoniem (*Barone et al., 1997; Koblach et al., 1999*). Nesenos pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem -- pelēm, kurām tika ģenētiski izslēgts *TNF- α* gēns, tika uzrādīta pozitīva dinamika pēc kontrolēta smadzeņu bojājuma tikai agrīnā periodā pēc traumas notikuma, bet attālinātā laika periodā gēna trūkumam bija negatīvi izšķiroša nozīme galvas traumas iznākumā (*Scherbel et al., 1999; Stahel et*

al., 2000). Šo pētījumu rezultāti maina līdz šim pastāvošo uzskatu, ka *TNF- α* ir tikai un vienīgi iekaisumu veicinošs citokīns. Tie atklāj *TNF- α* duālo dabu un tā nozīmi lielākā laika periodā pēc traumas, uzsverot *TNF- α* iekaisumu veicinošo, smadzeņu audu bojājošo ietekmi uzreiz pēc traumas un neiroreģeneratīvo procesu veicināšanu lielākā laika periodā pēc traumas (Schnidt et al., 2005).

2.3.2.2. Interleikīns-1 beta (*IL-1 β*)

Interleikīns-1 beta (*IL-1 β*) ir citokīnu grupas polipeptīds, kuru atklāja Gerijs 1972. gadā (Gery, 1972). Tikai 1985. gadā tika atklāts, ka interleikīns 1 sastāv no divām atšķirīgām proteīnu izoformām – *IL-1* alfa un *IL-1* beta (March et al., 1985). Zinātniekus attiecībā uz traumatisku un išēmisku CNS bojājumu vairāk interesē tieši *IL-1 β* . *IL-1* abas formas -- gan alfa, gan beta -- tiek izdalītas pēc smadzeņu audu bojājuma gan no neironiem, gan astrocītiem. (Boutin et al., 2001). Interleikīna-1 alfa trīskārtīga ekspresija galvas traumas gadījumā tiek uzskatīta par riska faktoru turpmākai neirodeģeneratīvo slimību attīstībai, piemēram, Alcheimera slimībai (Griffin et al., 1994). Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem jau dažas minūtes pēc traumas tika konstatēta abu *IL-1* izoformu klātbūtne smadzeņu audos (Fassbender et al., 2000). Interleikīnu-1 beta producē aktivētie makrofāgi kā pirmsproteīnu, kurš ar kaspāzes-1 starpniecību tiek pārvērsts tā aktīvajā formā, kas ir atbildīga par smadzeņu audos izraisīto neirotoksicitāti (Rothwell., 2003). Spēcīgo neirotoksisko darbību tūlīt pēc traumas *IL-1 β* uzrāda *TNF- α* klātbūtnē. Tas liek domāt, ka agrīnā periodā pēc traumas abi citokīni darbojas sinerģiski, izraisot neiroiekaisīgas reakcijas, kas bojā smadzeņu audus (Allan and Rothwell, 2001). *IL-1 β* ir būtiskākais no iekaisīgās atbildes veicinātājiem un iesaistīts daudzās šūnu aktivitātēs, arī to proliferācijā, diferenciacijā un apoptozē. *IL-1 β* veicina šūnu bojāeju, iesaistoties dažādos procesos, kā, piemēram, ietekmē smadzeņu temperatūru, veicina BBB degradāciju un neitrofilo leikocītu uzkrāšanos (Patel et al., 2003). Mehānismi, ar kādiem *IL-1 β* pastiprina akūtu smadzeņu bojājumu, joprojām nav precīzi atklāti. Viens no pieņēmumiem ir, ka *IL-1 β* veicina iekaisumu tikai īpašās smadzeņu vietās. Tas tika pierādīts pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem. Ievadot rekombinanto cilvēka *IL-1 β* kopā ar ekscitotoksīnu *S-AMPA* žurkas smadzeņu pelēkajā vielā, smadzeņu pretējās puses pelēkajā vielā novēroja dramatisku kortikālā slāņa bojājumu (Lawrence et al., 1998).

2.3.2.3. Interleikīns-4 (*IL-4*)

Interleikīns-4 (*IL-4*) ir citokīnu grupas polipeptīds un pretiekaisuma citokīns, kurš veicina *Th* limfocītu jeb palīgšūnu pāreju no *Th0* limfocīta uz *Th2* limfocītu. Kaut gan *IL-4* aktivizē *Th2*, to limfocīti papildus producē *IL-4*. Joprojām nav atklātas šūnas, kas producē *IL-4*, kurš savukārt, izraisa *Th0* diferenciaciju par *Th2*. Pēdējo gadu pētījumi liecina, ka šīs efektorās šūnas varētu būt bazofilie leukocīti (*Sokol et al.*, 2008). *CNS* bojājuma gadījumā *IL-4* samazina *Th1* limfocītu, makrofāgu un *INF-γ* produkciju, kā arī dendrītisko šūnu *IL-12* produkciju. Jaunākie pētījumi ar eksperimenta dzīvniekiem pierāda, ka *IL-4* ir pretiekaisuma citokīns, kas mazina iekaisuma reakcijas traumas epicentrā un izraisa astrocītu aktivāciju heterogēnās asinsplūsmas depresijas zonā, kuru dēvē arī par *penumbra* zonu, ar funkcionāli bojātām, bet vēl dzīvām šūnām (*Xiong et al.*, 2011).

2.3.2.4. Interleikīns-6 (*IL-6*)

Interleikīns-6 (*IL-6*) ir monomērs, kuru veido 184 aminoskābes. *IL-6* izdala gan T limfocīti, gan makrofāgi, gan endotelocīti (*Romano et al.*, 1997). *IL-6* piemīt duāla daba – iekaisumu veicinoša reakcija un pretiekaisuma darbība. *IL-6* iekaisumu veicinošās reakcijas saistītas ar hemokīnu un adhēzijas molekulu izdales procesiem (*Romano et al.*, 1997). Pie *IL-6* specifiskām pretiekaisuma darbībām pieskaitāma tumora nekrozes faktora inhibīcija un *IL-1RA* indukcija. *IL-6* neuroaizsargājošās iezīmes izpaužas nervu augšanas faktora produkcijas stimulēšanā un netiešā revaskularizācijas veicināšanā. (*Penkowa et al.*, 2000; *Swartz et al.*, 2001). Pēc traumatiska *CNS* bojājuma *IL-6* ir galvenais akūtās fāzes reaģents centrālajā nervu sistēmā, un tā galvenie izdales avoti ir neironi, astrocīti un mikroglija. Īpaši būtu jāakcentē astrocītu aktivitātes – reaktīvās astrogliozes atkarība no *IL-6* ekspresijas smadzeņu audos pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma (*Rhodes et al.*, 2002). *GFAP* izdalošu astrocītu identifikācija gan apstiprina reaktīvās astrogliozes klātbūtni, gan to, ka šūnu atbilde uz traumatisku smadzeņu audu bojājumu ir glijas rētas veidošana, iekaisumu veicinošu citokīnu izdala un *BBB* atjaunošana (*Herox and Yong*, 2001). Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem – pelēm, kurām galvas smadzeņu audos tika modelēts difūzs aksonāls bojājums, tika konstatēta astroglioze jau 2 stundas kā arī 2 nedēļas pēc traumas. Šiem eksperimenta dzīvniekiem *IL-6* mRNA tika konstatēts jau

dažas stundas pēc traumas (*Csuka et al.*, 2000). Turpretim peles ar izslēgtu *IL-6* gēnu uzrādīja samazinātu astrocītu reakciju un iesaisti reaktīvā astrogliozē, kā arī samazinātas neiroreģenerācijas spējas (*Penkowa et al.*, 2000).

Vienā no pētījumiem tika noteikta astrocītu atbildes reakcija uz *IL-6*. Pacienti, kuriem bija augstāks *IL-6* līmenis cerebrospinālajā šķidrumā, tika pierādīta izteiktāka nervu augšanas faktora indukcija astrocītu kultūrā nekā tiem pacientiem, kuriem bija ievadītas *IL-6* antivielas (*Kossmann et al.*, 1996; *Chiaretti et al.*, 2007). Pamatojoties uz *IL-6* duālo dabu, tiek izdarīti pretrunīgi secinājumi par iznākumu pacientiem ar galvas traumām. Pacienti, kuriem *IL-6* līmenis tika noteikts mikrodialīzes paraugos un cerebrospinālajā šķidrumā, uzrādīja tiešas korelācijas ar Glāzgovas iznākuma skalu (*GOS*). Turpretī *IL-6* līmeņa noteikšana serumā uzrādīja tiešu korelāciju ar negatīvu iznākumu (*Minambres et al.*, 2003; *Winter et al.*, 2004). Salīdzinot *IL-6* ekspresiju dažādiem eksperimenta dzīvniekiem, *IL-6* tika konstatēts jau pirmajā stundā pēc traumas, augstāko punktu sasniedzot no 2. līdz 8. stundai pēc traumas smadzeņu audos (*Taupin et al.*, 1993; *Hans et al.*, 1999). *IL-6* mērījumi galvas traumas pacientu cerebrospinālajā šķidrumā maksimālo līmeni uzrādīja starp 3. un 6. dienu pēc traumas ar pakāpenisku un stabilu samazināšanos laika periodā pēc 6. dienas. Pētījumos ir pierādīts, ka cilvēkiem citokīns *IL-6* visaugstākajā koncentrācijā ir konstatēts cerebrospinālajā šķidrumā, salīdzinot ar asins serumu (*Csuka et al.*, 1999; *Morganti-Kossmann et al.*, 2007).

Šādi pretrunīgi rezultāti apliecina to, ka citokīniem, it īpaši *IL-6*, ir atšķirīga nozīme gan centrālās nervu sistēmas darbībā, gan perifērajā mikrocirkulācijā. Vienā no pētījumiem galvas traumas pacientiem tika konstatēta augsta *IL-6* koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā, bet serumā *IL-6* tika konstatēts zemā koncentrācijā vai netika konstatēts vispār. Šajā pētījumā tika atrasta tieša korelācija ar citiem akūtās fāzes proteīniem asins serumā – C reaktīvo olbaltumu un fibrinogēnu. Tas varētu apliecināt to, ka centrālās imunoloģiskās reakcijas var ietekmēt imunoloģiskās reakcijas perifērijā, citokīniem šķērsojot bojāto *BBB* (*Ziebell and Morganti-Kossmann*, 2010).

2.3.2.5. Interleikīns-8 (*IL-8*)

Interleikīns-8 (*IL-8*) ir alfa grupas jeb CXC hemokīns ar raksturīgu molekulas uzbūvi – viena aminoskābe (X) nodala divus no četriem saglabātajiem cisteīna atlikumiem (C). *IL-8* producē monocītu izcelsmes makrofāgi un endotelocīti, kuri spēj

veidot *IL-8* uzkrājumus endoteliocītu vezikulās – Veibela-Palades ķermenīšos (*Utgaard et al.*, 1998). *IL-8* ir viens no galvenajiem faktoriem, kas veicina organisma iekaisuma reakciju. *IL-8* cilvēka organismā sekretē daudzas šūnas, bet *CNS* bojājuma gadījumā galvenie *IL-8* atbrīvotāji ir citokīnu darbības rezultātā aktivētie astrocīti (*Langford and Masliah*, 2002). Sākumā *IL-8* hemokīns tika aprakstīts kā peptīds, kas aktivizē neitrofilos leukocītus, bet vēlāk tika atklāts, ka tas ir iesaistīts arī bazofilo leukocītu, T šūnu un monocītu aktivācijā (*Zwijnenburg et al.*, 2003). *IL-8* tiek definēts kā sekundārā smadzeņu bojājuma veicinātājs. To apstiprina klīniskos pētījumos pierādītā korelācija starp augstu *IL-8* līmeni cerebrospinālajā šķidrumā un augstu mortalitāti bērniem pēc smagām galvas traumām (*Whalen et al.*, 2000; *Oda et al.*, 2009; *Asano et al.*, 2010). Augstāka *IL-8* koncentrācija veicina leukocītu ekstravazāciju subarahnoidālajā telpā, tādējādi radot neitrofilo leukocītu adhēziju endoteliocītiem un komplektējot neitrofilos leukocītus iekaisīgām reakcijām (*Sherwood and Prough*, 2000).

2.3.2.6. Interleikīns -10 (*IL-10*)

Interleikīns-10 (*IL-10*) ir homodimērs pretiekaisuma citokīns, kas darbojas kā iekaisuma citokīnu sintēzes inhibitors (*Eskdale et al.*, 1997; *Kremlev and Palmer*, 2005). Centrālajā nervu sistēmā *IL-10* producē mikroglija un astrocīti. *IL-10* ir pleiotropiska ietekme uz imunoloģiskajām atbildes reakcijām un iekaisuma procesiem. Tas inhibē monocītu un makrofāgu izdalītos *TNF- α* , *IL-1 α* un β , *IL-6*, *IL-8*, *IL-12* un samazina *Th1* citokīnu produkciju, palielina B šūnu izdzīvošanu, proliferāciju un antivielu produkciju (*Kremlev and Palmer*, 2005). Klīniskajā pētījumā pacientiem ar galvas traumām *IL-10* cerebrospinālajā šķidrumā parādījās jau 24 stundas pēc traumas un korelēja ar *TNF* samazināšanos. Arī asins serumā šiem pacientiem *IL-10* tika konstatēts paaugstinātā koncentrācijā (*Hensler et al.*, 2000; *Shohami et al.*, 2005). Pieaugušiem pacientiem, kuriem bija galvas trauma un augsts *IL-10* līmenis, cerebrospinālajā šķidrumā konstatēja pazeminātu *TNF α* un β līmeni, bet nekonstatēja nekādu korelāciju starp traumas iznākumu un paaugstināto *IL-10* līmeni *CSF* (*Csuka et al.*, 1999). Bērniem, kuriem pēc galvas traumas tika atrasts augsts *IL-10* līmenis cerebrospinālajā šķidrumā, galvas trauma izraisīja smagu neiroloģisku bojājumu un invaliditāti vai arī letālu iznākumu (*Bell et al.*, 1997). Vēlāko gadu pētījumos ir pierādīts, ka bērniem, kuru smadzenes vēl tikai attīstās un nav pilnībā nobriedušas, traumas izraisītas iekaisuma reakcijas norit daudz smagāk nekā pieaugušajiem, līdz ar to

IL-10 ekspresija traumētos bērnu smadzeņu audos varētu noritēt atšķirīgi (*Gonzalez et al.*, 2009). Eksperimenta dzīvniekiem – žurkām – pēc galvas traumas sistemātiski tika ievadīts *IL-10*. Rezultātā tika konstatēta neiroloģiska uzlabošanās (*Knoblach and Faden*, 1998) un ievērojama iekaisumu veicinošu citokīnu, to skaitā *IL-1 α* un β , ekspresijas samazināšanās. Tomēr eksperimentos ar sivēniem, kuriem tika izraisīts hipoksiski išēmisks insults, netika konstatēta nekāda smadzeņu audu aizsardzība pēc sistemātiskas *IL-10* ievades (*Lyng et al.*, 2005). Jāpiemin, ka *IL-10* ir arī spēcīgs *IL-12* inhibitors (*Aste-Amezaga et al.*, 1998).

2.3.2.7. Interleikīns -12 (*IL-12*)

Interleikīns 12 (*IL-12*) ir heterodimērs, iekaisumu veicinošs un imunomodulējošs citokīns (*Zaremba and Losy*, 2006). *IL-12* producē dendrītiskās šūnas, makrofāgi, monocīti, mikroglija, neitrofilie leikocīti un B-limfoblastoīdās šūnas kā atbildes reakciju uz antigēna kairinājumu. *IL-12*, tāpat kā *IL-4*, arī piedalās *T* limfocītu diferenciācijas procesos, palīdzot *T* limfocītiem diferencēties par *Th0*, kas turpmākās attīstības gaitā kļūst par *Th1* un *Th2* šūnām. *IL-12* sauc par *T* šūnu stimulētājfaktoru, kas stimulē *T* šūnu augšanu un funkcijas. *IL-12* stimulē *INF-γ* un *TNF-α* produkciju no *T* šūnām un samazina *IL-4* supresējošo ietekmi uz *INF-γ* (*Kalinski et al.*, 1997). Literatūrā nav daudz pētījumu par *IL-12* lomu smadzeņu traumatiska bojājuma aspektā. Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem – žurkām – ir pierādīts: ja pēc galvas traumas *IL-12* līmenis ir paaugstināts, tad tas var izraisīt vieglu *CNS* iekaisuma reakciju (*Zubair et al.*, 2003). Pēdējo gadu klīniskie pētījumi par *IL-12* lomu galvas traumas iznākumā balstās uz iekaisumu veicinošo citokīnu koncentrāciju cerebrospinalajā šķidrumā un hipotermijas terapijas ietekmi uz citokīnu iespējamām koncentrācijas izmaiņām. Klīniskajā pētījumā bērniem pēc smagām galvas traumām, kad tika izmantota vidēja hipotermija (kontrolēta ķermeņa atdzesēšana starp 32–33°C), netika atzīmētas *IL-12* un citu citokīnu koncentrācijas izmaiņas (*Buttram et al.*, 2007).

2.3.2.8. Interleikīns-17 (*IL-17*)

Interleikīns-17 (*IL-17*) ir homodimērs proteīns, kurš tiek producēts *Th* šūnu aktivācijas rezultātā. *IL-17* ir vēlinā tipa iekaisuma reakciju spēcīgs faktors, kurš veicina sekundāro citokīnu un hemokīnu atbrīvošanu, neitrofilo leikocītu un monocītu

veidošanu iekaisuma vietās, kas saistītas ar išēmiskiem procesiem. *IL-17* darbojas tāpat kā *INF- γ* (Kuby et al., 2007). *IL-17* darbojas sinerģiski ar *TNF- α* , *IL-6* un *IL-1* (Miossec et al., 2009). Pēdējo gadu pētījumi ir pierādījuši, ka tieši *IL-17* ir būtiska loma smadzeņu audu infarkta attīstībā gan pēc insulta, gan pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma, gan neiroloģisko traucējumu attīstībā turpmākajā atveseļošanās procesā. Iemesls ir aktivēto *T* limfocītu infiltrācija ap smadzeņu bojājuma zonām, kur kā vēlīnu imunoloģisku reakciju rezultāts tiek izdalīts *IL-17*, tādējādi padziļinot smadzeņu audu bojājumu (Yilmaz et al., 2006; Shichita et al., 2009). Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem, smadzeņu audu bojājumu nodrošinot ar *IL-17* un tā receptoru starpniecību, samazinot skābekļa-glikozes piegādi un radot stresu, tika konstatēta īpaši izteikta neironu ievainojamība un bojājums (Wang et al., 2009).

2.3.2.9. Interferoni (*INF*)

Interferoni ir glikoproteīni, kuri pieskaitāmi pie citokīniem. Izšķir vairāku veidu interferonus, kuri pieder pie dažādiem tipiem. Pie pirmā tipa *INF* pieder *INF- α* un *INF- β* , pie otrā tipa – *INF- γ* . *INF* pārsvarā tiek izdalīti kā atbildes reakcija pēc mikrobu – vīrusu un baktēriju – iekļūšanas organismā. *INF* atbrīvošana no šūnām notiek ar mitogēnu palīdzību. Galvenokārt, *IL-1*, *IL-2*, *IL-12* un *TNF- α* var veicināt interferonu izdali. (Haller et al., 2007). Saistībā ar galvas traumu visvairāk pētītais interferons ir *INF- γ* . Tas ir galvenais citokīns, kurš ir iesaistīts demielinizējošos patofizioloģiskos procesos. Literatūrā nav datu par *INF- γ* nozīmi fizioloģiskajos centrālās nervu sistēmas procesos. Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem – pelēm, kurām izslēgts *INF- γ* gēns, tika modelēta *INF- γ* pārmērīga ekspresija smadzeņu baltajā vielā. Visām pelēm tika konstatēta mielīna degradācija. Pierādījumi par toksisko demielinizāciju likuši secināt, ka nelielas koncentrācijas *INF- γ* varētu aizsargāt pret demielinizējošiem procesiem pēc smadzeņu traumatiska bojājuma. (Corbin et al., 1996). Pētījumos *in vitro* oligodendrocītos, kuri tika pakļauti *INF- γ* iedarbībai, konstatēja nekrozi un apoptozi (Gao et al., 2000). Pēdējo gadu pētījumi ar neirālajām cilmes šūnām galvas traumas gadījumā eksperimenta dzīvniekiem ir uzrādījuši būtisku *INF- γ* pozitīvu nozīmi neironu diferenciācijas procesos un neirītu augšanas stimulēšanā (Wong et al., 2004).

2.3.2.10. Epidermālais augšanas faktors (*EGF*)

Epidermālais augšanas faktors (*EGF*) ir polipeptīds ar zemu molmasu. Tas cilvēka organismā ir atrodams trombocītos, makrofāgos, urīnā, siekalās, pienā un plazmā. *EGF* ir nozīmīga loma šūnu augšanas regulēšanā, proliferācijā un diferenciācijas procesos, kad šūnas saistās ar atbilstošo *EGF* receptoru (*Herbst, 2004*). Galvas traumas aspektā *EGF* izpētei uzmanība ir pievērsta tikai pēdējos gados. Tas ir pazīstams kā centrālās nervu sistēmas cilmes šūnu mitogēns. Pētījumos *in vitro* *EGF* palīdz proliferatīvā stāvoklī saglabāt neirālās cilmes šūnas. Normālu neizmainītu graužēju smadzenēs *EGF* veicina neirālo cilmes šūnu proliferāciju un migrāciju uz subventrikulāro zonu. Traumatiska smadzeņu bojājuma gadījumā graužēju smadzenēs tika konstatēta *EGF* paaugstināta ekspresija subventrikulārajā zonā un *hippocampus* zonā. Tas pierāda, ka *EGF* uzrāda gan neiroprotektīvas īpašības, gan spēj ietekmēt neuroģenēzi (*Sun et al., 2010*). Citā pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem tika modelēti dažādi galvas smadzeņu bojājumi. Rezultāti uzrādīja, ka pārmērīga *EGF* produkcija izraisīja miera stāvoklī esošu astrocītu ievērojamu pāreju reaktīvā stāvoklī. Reaktīvā astroglioze radīja plašas astroglijas rētas veidošanos, tādējādi bloķējot aksonu reģenerāciju (*Yang et al., 2011*). Pēdējie pētījumi ar eksperimenta dzīvniekiem ir vērsti uz tiešu *EGF* intraventrikulāru ievadi, lai aktivizētu subventrikulārās zonas neirālās cilmes šūnas aktīvai bojājumu novēršanai (*Cook et al., 2011*).

2.3.2.11. Monocītu hemotakses proteīns-1 (*MCP-1*)

Monocītu hemotakses proteīns-1 (*MCP-1*) ir monomērs polipeptīds, kurš ir piesaistīts endoteliālām šūnām. *MCP-1* ir beta grupas jeb CC hemokīns ar raksturīgu molekulas uzbūvi – diviem blakus novietotiem cisteīna atlikumiem. Primāri *MCP-1* tiek izdalīts no monocītiem, makrofāgiem un dendrītiskām šūnām un virza monocītus, T limfocītus un dendrītiskās šūnas uz audu bojājuma un iekaisuma vietām (*Xu et al., 1996*). *MCP-1* citokīnam ir hemotaktiska aktivitāte attiecībā pret monocītiem un bazofilajiem leukocītiem, bet ne pret neitrofilajiem un eozinofilajiem leukocītiem. Tas izraisa bazofilo leukocītu un tuklo šūnu degranulāciju (*Conti et al., 1995*). Centrālajā nervu sistēmā *MCP-1* izdala neironi, astrocīti un mikroglia. Pārsvārā neironu izdalītais *MCP-1* ir konstatēts smadzeņu garozā, *globus pallidus*, paraventrikulārās zonās, hipotalāma kodolos, *hippocampus*, *Purkinje* šūnās smadzenītēs (*Banisard et al., 2005*).

Galvas smadzeņu traumas un sekojošas išēmijas gadījumā astroglia, mazākā mērā makrofāgi, aktīvi izdala MCP-1, kura turpmākās aktivitātes saistītas ar neurodeģenerācijas procesiem (Semple et al., 2010). MCP-1 galvenā loma ir piesaistīt mononukleāros fagocītus CNS parenhīmai (Minami and Satoh, 2003). Pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem – pelēm tika pierādīts, ka jaunajām pelēm pēc kontrolētas galvas traumas (laboratorijas apstākļos ar speciālu ierīci tiek nodrošināta vienāda veida galvas traumas ar vienādu sitiena spēku, vienāda svara un izmēra dzīvniekiem) cirkulējošais MCP-1 līmenis bija daudz zemāks nekā vecajām pelēm (Inadera et al., 1999). Paaugstināts MCP-1 līmenis vecāka gadagājuma pacientiem var negatīvi ietekmēt traumas iznākumu (Sandhir et al., 2004). Ir pierādīts, ka MCP-1 ir tieši iesaistīts iekaisuma atbildes reakciju regulēšanā, līdz ar to tieši veicina patoģenētiskos procesus, attīstoties smadzeņu audu bojājumam (Hughes et al., 2002).

2.4. Smadzeņu šūnu apoptoze pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma

Apoptoze ir programmēta šūnu nāve, precīzi noregulēts process, kurā pati šūna aktīvi piedalās savā nāvē. Šūnas pašiznīcināšanās procesam ir būtiska loma šūnu skaita regulēšanā embrija attīstības laikā un organisma homeostāzes nodrošināšanā pieauguša cilvēka dzīves laikā. Tā intensificējas audu un orgānu atrofijas gadījumos un ir daudzu organismā noritošu patoģisku procesu daļa (Ameisen, 2002). Šūnas, kas pakļautas apoptozei, uzrāda noteiktas morfoloģiskas un bioķīmiskas īpašības, kas ietver citoplazmas saraušanos, hromatīna sabiezēšanu, kodola DNS fragmentēšanu un apoptotisko ķermenīšu veidošanos. Apoptozes unikālā morfoloģiskā īpatnība ir tā, ka visiem līdz šim izpētītajiem daudzšūnu organismiem tā norit vienādi. Pirmo reizi terminu apoptoze definē Kerr 1972. gadā, aprakstot mirstošo šūnu morfoloģiju, kur eikariotisku šūnu nāves iemesls ir iekšēji suicīdi mehānismi (Kerr et al., 1972).

Interese par apoptozi ir pieaugusi pēdējos gados. Apoptozes procesa izpratnē būtiska loma ir sistēmiskai nematožu *Caenorhabditis elegans* izpētei, kad tika pierādīta apoptozes gēnu *ced-3* un *ced-4* klātbūtne (Newcomb, 1999; Alberts et al., 2002). Apoptotiskās šūnas apoptozes procesā saraujas un attālinās no kaimiņu šūnām, saglabājot organellu struktūru. Tiek bojāta šūnas kodola membrāna, kā rezultātā atbrīvojas endonukleāzes, kuras sašķeļ neaizsargāto DNS, veido apoptotiskus šūnu veidojumus – ķermenīšus ar lizosomām līdzīgu saturu (Raff, 1992; Dexter et al., 1995). Pēc smadzeņu traumatiska bojājuma smadzeņu audi iet bojā divos veidos – šūnu

nekrozes ceļā un ar nobīdi laikā – apoptozes ceļā (*Darzynkiewicz et al.*, 1994). Smadzeņu traumatiska bojājuma gadījumā apoptotiska smadzeņu šūnu nāve tiek konstatēta jau no dažām stundām pēc traumas līdz pat vairākām nedēļām pēc traumas jeb hroniskā posttraumatiskā periodā. Atkarībā no bojājuma veida apoptoze skar neironus, astrocītus, oligodendrogliju, mikrogliju un makrofāģus. Šo patofizioloģisko procesu laikā ir būtiski saglabāt tās veselās smadzeņu šūnas, kuras atrodas heterogēnas asinsplūsmas depresijas zonā, kuru dēvē arī par *penumbra* (funkcionāli bojātas, bet vēl dzīvas šūnas) (*Grände*, 2000). Progresējošs bojāgājušo šūnu skaits *penumbra* zonā hroniskā posttraumatiskā periodā veicina neiroloģiskā bojājuma attīstību (*Raghupathi et al.*, 2000).

Pašreiz nav pierādīts, ka apoptozes process var ievērojami veicināt neiroloģisko funkciju traucējumu attīstību pēc traumatiska smadzeņu bojājuma (*Springer*, 2002). Tomēr pēdējo gadu pētījumi apliecina, ka bojājuma pakāpi pēc galvas smadzeņu traumas nosaka tas, kāds ir šūnu bojāejas veids, – nekrotiskais vai apoptotiskais. Viegļām un vidēji smagām galvas traumām raksturīga apoptoze, turpretim smagām galvas traumām ar lielāku bojājuma pakāpi prevalē nekrotiskā šūnu nāve. Ņemot vērā to, ka aptuveni 85–88% no visām galvas traumām ir vieglās galvas traumas, 7–10% – vidēji smagās galvas traumas, kurām raksturīgs apoptotiskais šūnu bojāejas veids, nākotnes terapijas vadlīniju izstrāde būtu jāvirza uz apoptozes procesu inhibīciju (*Wong et al.*, 2005).

Viens no smadzeņu audu sekundārā bojājuma patofizioloģiskajiem procesiem ir akūts iekaisums. Rezultātā tiek atbrīvotas un aktivētas matricēzes metaloproteināzes (*MMPs*) (*Cuzner and Opdenakker*, 1999). *MMPs* ir negatīva ietekme uz smadzeņu audiem, tās veicina šūnu nāvi, arī apoptozi (*Wennersten et al.*, 2003). Viens no pēdējo gadu pētījumiem apoptozes procesu inhibīcijā ir normobārās oksigenācijas terapijas lietošana pacientiem pēc dažādu smaguma pakāpju galvas traumām (*Kumaria and Tolias*, 2009). Pētījumā eksperimenta dzīvniekiem – žurkām – tika veikta dinamiska smadzeņu garozas deformācija, radot fokālu smadzeņu audu bojājumu. Pēc traumas tika izmantota hiperbārās un normobārās oksigenācijas terapija. Makroskopiski hiperbārās oksigenācijas terapijas grupā konstatēja daudz mazāka apjoma smadzeņu audu bojājumus un mikroskopiski izteikti mazāku *TUNEL* pozitīvo šūnu skaitu nekā žurkām, kurām terapijā netika lietota hiperbārā oksigenācija. Arī pēc normobārās oksigenācijas terapijas dzīvniekiem bija vērojama 100% uzlabošanās (*Huang and Obenaus*, 2011). Hiperbārās oksigenācijas terapijas izmantošana galvas traumas pacientiem ir vēl izpētes

stadijā, jo to ierobežo kontrindikācijas un nedefinētās lietotā spiediena robežas. Pašreiz tiek veikti pētījumi par normobārās oksigenācijas terapijas lietošanu apoptozes mazināšanā pacientiem pēc galvas traumām (*Narotam et al., 2009*).

2.5. Biomarkieru ekspresija asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā (CSF) pēc smagām, vidēji smagām un vieglām galvas traumām dažādu vecuma grupu bērniem

Pēdējos 10 gadus galvas traumas izpētē īpaša uzmanība tikusi pievērsta plaša spektra specifisku smadzeņu audu bojājumu vislabāk raksturojošu biomarkieru izpētei. Tie varētu sniegt būtisku informāciju par iekaisuma, deģenerācijas, reģenerācijas un apoptozes procesiem traumas bojātos smadzeņu audos. Daudzos pētījumos zinātnieki ir noteikuši dažādu neiroķīmisko substanču, astroglijas un neironu sintezētu proteīnu līmeni gan cerebrospinālajā šķidrumā, gan asinīs cilvēkiem pēc traumatiska smadzeņu bojājuma (*Ingebrigsten and Romner, 2002; Kochanek et al., 2008*). Taču joprojām neviens no biomarkieriem nav guvis zinātniski pierādītu apstiprinājumu, lai varētu tikt iekļauts galvas traumas ārstēšanas vadlīnijās, paredzot tā rutīnu klīnisko lietošanu. Pašreiz ir zināmi vairāki simptomi centrālās nervu sistēmas biomarkieru, kuri tikuši izdalīti pēc traumatiska smadzeņu audu bojājuma, bet tikai neliels skaits no tiem tiek uzskatīts par CNS specifiskiem biomarkieriem. Vairums šo biomarkieru tikuši izdalīti arī no citām organisma audu grupām, līdz ar to zaudējuši savu specifiskumu attiecībā uz CNS (*Mondello et al., 2011*).

No daudziem simptomiem CNS biomarkieru, kuri pētīti pēdējo 10 gadu laikā, tikai neliels skaits joprojām ir palicis zinātnieku uzmanības lokā.

S100B ilgstoši tika uzskatīts par vienu no specifiskākajiem astrocītu bojājuma un bojāejas biomarkieriem (*Xiong et al., 2000*). Pētījumos ir pierādīts, ka S100B līmeņi asins serumā konsekventi korelē gan ar GCS ballēm, gan neiroradioloģisko atradni, iestājoties slimnīcā (*Raabe et al., 2000; Romner et al., 2000*). Citas pētnieku grupas ziņoja par pārliecinošām atšķirībām starp S100B līmeņiem asins serumā pacientiem ar vieglām un smagām galvas traumām (*Rothoerl et al., 1998; Herrmann et al., 1999*). Kādreiz par unikālu smadzeņu audu bojājuma biomarkieri uzskatītais S100B savas pozīcijas zaudēja, kad tika atklāts citu orgānu audos, traumatiskiem pacientiem bez galvas traumas (*Anderson et al., 2001; Romner and Ingebrigsten, 2001*). Pēdējo gadu ziņojumi par biomarkiera S100B izmantošanu bērniem pēc galvas traumām ir

pierādījuši, ka to nevar izmantot smadzeņu audu bojājuma apjoma noteikšanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem, jo šīs vecuma grupas bērniem S100B rādītāji ir augsti fizioloģisku iemeslu dēļ (*Berger et al., 2006; Piazza et al., 2007*). Citā pētījumā ir pierādīts, ka S100B serumā ir nestabils, tā līmenis ir atkarīgs no bērnu vecuma, asins parauga ņemšanas laika. Līdz ar to tā nozīme ierobežojot vieglu galvas traumu bojājuma diagnostikā un iznākuma prognozēšanā ir ierobežota. Tas ir ļoti būtiski bērniem līdz 2 gadu vecumam (*Filippidis et al., 2010*).

Neironspecifiskā enolāze (*NSE*), kura atrodas neironu citoplazmā, sākumā tika uzskatīta par agrīnu smadzeņu funkcionālo šūnu, to skaitā neironu, bojājuma biomarķieri (*Herrmann et al., 1999*). Kaut gan *NSE* raksturojums bija daudzsološs, turpmāko gadu pētījumi uzrādīja savstarpēji konfliktējošus rezultātus. Ņemot vērā to, ka *NSE* tiek atbrīvota asinīs hemolīzes apstākļos, to nevar izmantot kā smadzeņu audu bojājuma biomarķieri, jo rezultātā iespējamās nopietnas kļūdas (*Jonsson et al., 2004; Pelinka et al., 2005*).

Glijas fibrilārais skābais proteīns (*GFAP*) ir galvenā astrocītu citoskeleta sastāvdaļa. Tas arī iesaistīts neironālajos procesos, piemēram, *BBB* funkciju nodrošināšanā (*Eng et al., 2000*). *GFAP* ir informatīvs biomarķieris smagu galvas traumas gadījumā. Pēdējos gados *GFAP* ir pētīts bērniem cerebrospinalajā šķidrumā un asins serumā pēc smagām galvas traumām. Tika konstatēta augsta korelācija starp *GFAP* līmeni serumā un neiroloģisko traumas iznākumu 6 mēnešus pēc traumas (*Fraser et al., 2011*).

Pieaugušo populācijā plaši pētīti ir neironos esoši proteīni, to ekspresija cerebrospinalajā šķidrumā (*CSF*) un asins serumā pēc smagām galvas traumām. No 11 pētītajiem neironu proteīniem uzreiz pēc traumas *CSF* tika konstatēti deviņi, attālākā laika periodā četri no tiem tika konstatēti arī serumā. Viens no proteīniem, kurš tika konstatēts gan *CSF*, gan serumā, bija *pNF-H* (*Shaw et al., 2005*). Pēdējos gados plaši tiek pētīts neironu specifiskais biomarķieris – ubikvitīna C-termināla hidrolāze-L1 (*UCH-L1*), kuru dēvē arī par neironu specifisko proteīnu gēna produktu. Atšķirībā no citiem smadzeņu audu specifiskajiem biomarķieriem *UCH-L1* uzrāda galvas traumas smaguma pakāpei atbilstošas seruma koncentrācijas. Tas tiek uzskatīts par potenciāli informatīvu biomarķieri vieglu galvas traumu gadījumos. Pagaidām nav publicētu datu par bērniem ar galvas traumu. (*Papa et al., 2010*).

Pēdējos 10 gados citokīni bērnu vecuma grupā ir pētīti kā smadzeņu audu bojājuma biomarķieri cerebrospinalajā šķidrumā un asins serumā. Sākumā pētījumos

tika noteikta citokīnu koncentrācija CSF pēc dažāda smaguma pakāpju galvas traumām (Amick et al., 2001). Vēlāko gadu pētījumos tika pierādīta korelācija starp citokīnu līmeni cerebrospinalajā šķidrumā un traumas iznākumu (Chiaretti et al., 2008). Biežāk pētītie citokīni ir IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 un IL-12. Klīniskajos pētījumos bērnu un pieaugušo grupām tika salīdzinātas citokīnu koncentrācijas CSF un serumā. Konsekventi tika pierādītas augstākas citokīnu koncentrācijas cerebrospinalajā šķidrumā salīdzinājumā ar citokīnu koncentrāciju serumā (Singhal et al., 2002). Pēdējo gadu pētījumi apliecina atsevišķu klīnisku izpausmju korelāciju ar konkrētu citokīna līmeni serumā vai CSF, piemēram, intrakraniālā spiediena augstuma korelācija ar IL-6 koncentrāciju asins serumā agrīnā periodā pēc traumas (Hergenroeder et al., 2010). Cita zinātnieku grupa ir noteikusi korelācijas starp traumas iznākumu un dažādu seruma biomarkieru kombinācijām (Lo et al., 2009).

Tā kā bērnu populācija gan anatomiski, gan fizioloģiski atšķiras no pieaugušo populācijas, būtiski atšķiras arī galvas traumas bērniem un pieaugušajiem. Turklāt, ņemot vērā bērnu populācijas plašo vecuma diapazonu no viena mēneša līdz 18 gadiem, biomarkieris, kas ir jutīgs vai specifisks vienai vecuma grupai, nebūs piemērojams citai. Kā apstiprinājums iepriekš minētajam ir viena no specifiskākajiem smadzeņu audu biomarkieriem S100B ierobežotā izmantošana bērniem vecumā līdz 2 gadiem (Berger et al., 2006). Šis ir tikai viens piemērs par to, kā biomarkieris, kurš ir specifisks vienai populācijas grupai, nav derīgs citai.

Pēdējo gadu zinātniskajos pētījumos vērojama tendence izmantot biomarkieru paneļus, nevis vienu vai divus biomarkierus, jo traumatisks smadzeņu bojājums ir komplikētu patofizioloģisko reakciju kopums. Tās norisinās dažādās smadzeņu vietās, kurās tiek iesaistīti dažādi smadzeņu audi – neironi, astrocīti, glijas šūnas. Klīniskajā pētījumā zīdaiņiem ar vieglām galvas traumām un kontroles grupai – zīdaiņiem bez galvas traumas vienlaikus tika noteikti 44 dažādi seruma biomarkieri. Deviņiem no 44 paneļa biomarkieriem bija izteiktas grupu atšķirības. Pēc datu matemātiskas apstrādes tikai diviem no deviņiem biomarkieriem tika konstatētas ļoti izteiktas grupu atšķirības – IL-6 un vaskulārai šūnu adhēzijas molekulai. Izmantojot trīs dažādas neparametriskās statistikas metodes - Wilcoxon Signed Ranks testu, Spearman korelācijas un lineārās regresijas analīzes metodes, abu biomarkieru uzrādītā jutība bija – 87% un specifiskums – 90% (Berger et al., 2009). Līdzvērtīgi pētījumi par biomarkieru ekspresiju konkrētai bērnu vecuma grupai pašreiz nav publicēti. Līdz ar to nav zinātniski pamatotu pierādījumu tam, kāds biomarkieru komplekss konkrētai bērnu

vecuma grupai visprecīzāk raksturotu galvas traumas izraisītos patofizioloģiskos procesus, jo nav daudz klīnisko pētījumu par biomarkieru lomu bērniem pēc traumatiska smadzeņu bojājuma ir. Pētījumi bērnu vecuma grupā krasi atšķiras no pētījumiem pieaugušo grupā, par iemesliem minot to, ka bērnu grupā pētījumi parasti ir ar mazāk izvērstu pētījuma infrastruktūru un, ka trūkst klīnisko pētnieku, kas specializējušies pediatrijā. Turklāt pastāv citi šķēršļi, piemēram, asins paraugu ņemšana, kas nav rutīnas metode pacientiem ar vieglām un vidēji smagām galvas traumām (*HT*), kā arī zīdaiņu un mazo bērnu vecāku vilcināšanās piekrist asins paraugu ņemšanai, lai noteiktu biomarkierus, kaut arī tas ir tik svarīgi tieši pirmajās stundās pēc galvas traumas (*Anderson and Yeates, 2010*).

3. MATERIĀLS UN METODEDES

3.1. Morfoloģiski izmeklējamais materiāls un pacientu iedalījums grupās

Morfoloģiskajiem pētījumiem tika izmantots Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīvā esošais smadzeņu audu materiāls no pacientiem, kuri guvuši fatālas galvas traumas un no kontroles pacientiem. Materiāls tika apstrādāts Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta morfoloģijas laboratorijā, kur tika veiktas rutīnās histoloģijas un imūnhistoķīmijas metodes. RSU Ētikas komitejas atļauja Nr. E-9(2) – 17.12.2009.

Kopējais morfoloģiskā materiāla vienību skaits bija 28, kas tika sadalīts šādās apakšgrupās:

1. grupa – septiņi notikuma vietā mirušie bērni līdz 18 gadu vecumam;
2. grupa – pieci attālinātā laikā pēc traumas mirušie bērni līdz 18 gadu vecumam;
3. grupa – 13 notikuma vietā mirušie pieaugušie;
4. grupa – trīs attālinātā periodā pēc traumas mirušie pieaugušie;
5. grupa – kontroles grupa, pieci pieaugušie.

3.1.1. Pirmās grupas – pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušo bērnu raksturojums

Pirmajā grupā tika iekļauti septiņi pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā miruši bērni – trīs meitenes un četri zēni vecumā no viena gada līdz 18 gadiem. Vecumā līdz diviem gadiem bija tikai viens bērns – zēns, kurš bija guvis fatālu galvas traumu, krītot pa kāpnēm. Četrus gadus veca meitene bija izkritusi no 5. stāva loga. Trīs pusaudži – viena meitene un divi zēni – bija cietuši ceļu satiksmes negadījumā, viens pusaudzis – meitene -- bija mirusi notikuma vietā pēc saņemta sitiena pa galvu. Visiem pacientiem tika konstatētas multiplas galvaskausa kaulu un galvas smadzeņu traumas – plašas hematomas, multipli galvaskausa kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, difūzi aksonāli bojājumi. Sīkāka informācija par pacientiem sniegta 3.1. tabulā.

Informācija par pirmās grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums traumas brīdī	Traumas apstākļi	Diagnoze
1.	Z	1 g.	Kritiens pa kāpnēm	Kreisā deniņu un pieres kaulu lūzumi, labā paura kaulu lūzums, <i>DAI</i>
2.	M	4 g.	Kritiens no 5. stāva	Plaši kontūzijas perēkļi, multipli galvaskausa kaulu lūzumi
3.	Z	10 g.	Dzelzceļa trauma	Pieres kaula lūzums ar pāreju uz paura kaulu, plašas kontūzijas pieres un paura daivās
4.	Z	11 g.	CSN	Masīva galvas smadzeņu kontūzija, <i>DAI</i>
5.	Z	15 g.	CSN	Masīva galvas smadzeņu kontūzija, <i>DAI</i>
6.	M	17 g.	CSN	Pakauša un paura kaulu lūzumi, plaši kontūzijas perēkļi
7.	M	17 g.	Sitiens pa galvu	Pakauša un paura kaulu lūzumi, intracerebrālas un intraventrikulāras hematomas

CSN – *šeit*: ceļu satiksmes negadījums; *DAI* – difūzi aksonāls bojājums; g. – gadi; M – meitene; Z – zēns

3.1.2. Otrās grupas – pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu raksturojums

Otrajā grupā tika iekļauti attālinātā periodā pēc traumas miruši pieci bērni – trīs meitenes un divi zēni vecumā no viena gada līdz 18 gadiem. Vecumā līdz diviem gadiem bija tikai viens bērns – zēns, kurš bija cietis ceļu satiksmes negadījumā un slimnīcā mira pēc divām dienām pēc traumas. Trīs pusaudži – divas 16 gadus vecas meitenes un 17 gadus vecs zēns cieta CSN. Pirmā meitene mira slimnīcā pēc četrām, otrā – pēc divām dienām, bet zēns – 36 stundas pēc traumas. 17 gadus veca meitene mira slimnīcā 7. dienā pēc traumas. Visiem pacientiem tika konstatētas multiplas galvaskausa kaulu un galvas smadzeņu traumas – plašas hematomas, multipli galvaskausa kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, difūzi aksonāli bojājumi. Sīkāka informācija par pacientiem aplūkojama 3.2. tabulā.

Informācija par otrās grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums traumas brīdī	Traumas apstākļi	Diagnoze
1.	Z	1g.10mēn.	CSN, miris pēc divām dienām	Multipli galvaskausa kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, intraventrikulāras hematomas
2.	M	16g.	CSN, mirusi pēc četrām dienām	Deniņu un paura kaulu lūzumi, kreisās puses intra-ventrikulāra hematoma, plašas kontūzijas
3.	M	16g.	CSN, mirusi pēc divām dienām	Labās puses intracerebrāla hematoma, plašas kontūzijas, <i>DAI</i>
4.	Z	17g.	CSN, miris aptuveni pēc 36 stundām	Pieres kaula impresijas lūzums, plaša hematoma, detrita masas
5.	M	17g.	Kritiens no jumta, mirusi pēc septiņām dienām	Labā paura, deniņu kaula impresijas lūzums, plaša kontūzija, intracerebrālas un intraventrikulāras hematomas

CSN – ceļu satiksmes negadījums, *DAI* – difūzi aksonāls bojājums; g. – gadi; mēn. – mēneši; M – meitene; Z – zēns

3.1.3. Trešās grupas – pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušo pieaugušo raksturojums

Trešajā grupā tika iekļauti 13 pieaugušie, vecāki par 18 gadiem, – četras sievietes un deviņi vīrieši, kuri mira notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām. Astoņi pieaugušie – seši vīrieši un divas sievietes cieta ceļu satiksmes negadījumā, gūstot fatālas galvas traumas. Četri pieauguši – trīs vīrieši un viena sieviete – bija miruši notikuma vietā pēc kritiena no augstuma. Viena sieviete bija guvusi nāvējošu galvas traumu pēc sitiena pa galvu. Visiem pacientiem tika konstatētas plašas intraventrikulāras un intracerebrālas hematomas un kontūzijas perēkļi, multipli galvaskausa kaulu lūzumi. Sīkāka informācija par pacientiem aplūkojama 3.3. tabulā.

Informācija par trešās grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums traumas brīdī	Traumatisks apstākļi	Diagnoze
1.	V	18g.	Kritiens no augstuma	Galvaskausa multipli lūzumi, plašas kontūzijas
2.	S	21g.	CSN	Pieres un pakauša kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, intracerebrālas hematomas
3.	V	22g.	CSN	Pieres kaula impresijas lūzums, hematoma, plašas kontūzijas
4.	V	28g.	CSN	Pieres un pakauša kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, intracerebrālas hematomas
5.	S	30g.	CSN	Plaši kontūziju perēkļi, intraventrikulāras hematomas
6.	S	37g.	Sitiens pa galvu	Kreisā deniņu kaula impresijas lūzums, intracerebrāla hematoma, plašas kontūzijas
7.	V	38g.	Kritiens no augstuma	Galvaskausa multipli lūzumi, plašas kontūzijas
8.	V	40g.	CSN	Pieres un pakauša kaulu lūzumi, plašas, intracerebrālas hematomas
9.	S	51g.	Kritiens no augstuma	Galvaskausa pakauša kaula impresijas lūzums ar pāreju uz paura kaulu, intraventrikulāras hematomas
10.	V	53g.	CSN	Pieres un deniņu kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, kreisās puses intracerebrāla hematoma
11.	V	54g.	Kritiens no augstuma	Pakauša, deniņu, paura kaulu lūzumi, plašas hematomas un kontūzijas perēkļi
12.	V	58g.	CSN	Pieres, pakauša kaulu lūzumi, plašas kontūzijas, intracerebrālas hematomas
13.	V	61g.	CSN	Pakauša un paura kaulu lūzumi, plašas hematomas un kontūzijas perēkļi

CSN – ceļu satiksmes negadījums; g.– gadi; S – sievietes; V – vīrietis

3.1.4. Ceturtās grupas – pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo raksturojums

Ceturtajā grupā tika iekļauti trīs pieaugušie – vīrieši vecāki par 18 gadiem, kuri mira ilgākā laika periodā pēc traumas. Divi vīrieši, 36 un 40 gadus veci, guva fatālas

galvas traumas pēc sitiena pa galvu. Pirmais vīrietis mira 15. dienā, otrais – 7. dienā pēc traumas. Trešais – 37 gadus vecs vīrietis mira 11. dienā pēc kritiena no augstuma. Sīkāka informācija par pacientiem aplūkojama 3.4. tabulā.

3.4. tabula

Informācija par ceturtais grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums traumas brīdī	Traumas apstākļi	Diagnoze
1.	V	36g., miris pēc 15 d.	Sitiens pa galvu	Multipli labā deniņu un paura kaula lūzumi, kontūzijas perēkļi
2.	V	37g., miris pēc 11 d.	Kritiens no augstuma	Pakauša kaula lūzums, plašas, intracerebrālas hematomas
3.	V	40g., miris pēc 7 d.	Sitiens pa galvu	Kreisā deniņu kaula lūzums, intracerebrāla hematoma, plaši kontūzijas perēkļi

d. – dienas; g. – gadi; V – vīrietis

3.1.5. Kontroles grupas pacienti

Šajā grupā iekļauti pieci pieaugušie – divas sievietes un trīs vīrieši, vecāki par 18 gadiem, kuru nāves iemesls bija pēkšņa nāve sirds apstāšanās dēļ. Divu pacientu – 51 un 65 gadu vecu vīriešu – nāves iemesls bija kardiomiopātija. 45 gadus veca vīrieša nāves iemesls bija aknu ciroze. 59 gadus vecas sievietes nāves iemesls bija koronārā sirds slimība. 82 gadus vecas sievietes nāves iemesls bija pakāršanās. Sīkāka informācija par kontroles grupas pacientiem aplūkojama 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Informācija par kontroles grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums nāves brīdī	Diagnoze
1.	V	45g.	Aknu ciroze
2.	V	51g.	Kardiomiopātija
3.	S	59g.	Koronārā sirds slimība
4.	V	65g.	Kardiomiopātija

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Vecums nāves brīdī	Diagnoze
5.	S	82g.	Pakāršanās

g. – gadi; S – sieviete; V – vīrietis

3.2. Bioķīmiski analizējamo venozo asiņu materiāls un pacientu iedalījums grupās

Venozo asiņu paraugi klīniskajam pētījumam tika vākti laika posmā no 2010. gada līdz 2012. gadam Valsts bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Intensīvās terapijas nodaļā un Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā. Savāktais materiāls tika apstrādāts Rīgas Stradiņa Universitātes Bioķīmijas laboratorijā. BKUS ētikas komitejas atļauja no 30.08.2010.

Klīniskajā pētījumā tika izmantots venozo asiņu materiāls no Valsts bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas Intensīvās terapijas nodaļas un Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā ievietotajiem 18 pacientiem ar smagām, vidēji smagām un vieglām galvas traumām vecumā no 1 mēneša līdz 7 gadiem. Traumu smaguma pakāpe tika noteikta bērnam iestājoties slimnīcā atbilstoši GCS baļļu sistēmai (viegla HT – no 13 līdz 15 ballēm, vidēji smaga – no 9 līdz 12 ballēm un smaga – no 3 līdz 8 ballēm; sīkāka informācija par GCS pielikumā) un datortomogrāfijas (CT) atradni. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar politraumu un/vai citas orgānu sistēmas akūtu vai hronisku saslimšanu.

Visi pacienti tika iedalīti šādās grupās:

1. grupa – astoņi bērni vecumā no viena mēneša līdz diviem gadiem ar dažāda smaguma pakāpju galvas traumām. Pamatojums - līdz divu gadu vecumam vēl norit aktīvs neuroblastu mitozes process.
2. grupa – desmit bērni vecumā no divu gadu līdz septiņu gadu vecumam ar dažāda smaguma pakāpju galvas traumām. Pamatojums - no divu līdz septiņu gadu vecumam bērna smadzeņu tilpums pieaug uz glijas rēķina, sasniedzot pieauguša cilvēka smadzeņu apjomu septiņu astoņu gadu vecumā.
3. grupa – kontroles grupa, 16 bērni.

3.2.1. Pirmās grupas (bērni no mēneša līdz divu gadu vecumam) raksturojums

Pirmajā grupā tika iekļauti astoņi pacienti – četri zēni un četras meitenes vecumā no viena mēneša līdz diviem gadiem ar dažāda smaguma pakāpju galvas traumām. Pieciem bērniem galvas traumu iemesls bija kritieni no dažāda augstuma, diviem bērniem – mēnesi vecai meitenei un trīs mēnešus vecam zēnam -- galvas traumas iemesls bija pret viņiem vērstā vardarbība ģimenē (pret mēnesi veco meiteni vardarbība bijusi neapzināta, mātes pēcdzemdību depresijas dēļ; trīs mēnešus vecajam zēnam raudāšanas dēļ sists pa galvu). Astoņus mēnešus vecs zēns bija cietis satiksmes negadījumā kā pasažieris. Pieciem bērniem līdz viena gada vecumam tika konstatētas vieglas pakāpes galvas traumas (*GCS* – no 13 līdz 15 ballēm), vienu mēnesi vecajai meitenei – vidēji smaga *HT* (*GCS* – 10 balles), gadu un trīs mēnešus vecam bērnam konstatēja vidēji smagu *HT* (*GCS* – 10–11 balles) un gadu un 10 mēnešus vecam bērnam tika konstatēta smaga *HT* (*GCS* – 5–6 balles). Četriem bērniem līdz viena gada vecumam tika konstatēti labā paura kaula lūzumi un galvas smadzeņu kontūzijas, vienam – kreisā paura kaula impresijas lūzums un abpusējas subdurālas hematomas, vienam – kreisā paura kaula lūzums ar smadzeņu kontūziju. Bērniem virs viena gada vecuma traumas bija dažādas. Gadu un trīs mēnešus vecam bērnam tika konstatēts kreisā pakauša kaula lūzums ar galvas smadzeņu kontūziju. Gadu un 10 mēnešus vecam bērnam ar smagu, slēgtu galvas traumu tika konstatēta smadzeņu kontūzija un izteikta smadzeņu tūska. Pirmajā grupā netika iekļauti bērni ar hroniskām alergiskām saslimšanām. Sīkāka informācija par pacientiem aplūkojama 3.6. tabulā.

3.6. tabula

Informācija par pirmās grupas pacientiem

P.k.n.	Dzimums	Pacienta šifrs	Bērna vecums seruma ņemšanas laikā	Traumatisks apstākļi	Datortomogrāfijas atradne	Balles pēc <i>GCS</i>
1.	M	P-15	0g. 1mēn.	Vardarbība pret bērnu	Kreisā paura kaula impresijas lūzums, abpusējas subdurālas hematomas, kontūzija	10
2.	M	P-6	0g. 2mēn.	Izkritis mātei no rokām	Labā paura kaula lūzums, galvas smadzeņu kontūzija	15

3.6. tabulas turpinājums

P.k.n.	Dzimums	Pacienta šifrs	Bērna vecums seruma ņemšanas laikā	Traumas apstākļi	Datortomogrāfijas atradne	Balles pēc GCS
3.	Z	P-3	0g. 3mēn.	Vardarbība pret bērnu	Labā paura kaula lūzums, sejas kaulu lūzumi, galvas smadzeņu kontūzija	13-14
4.	Z	P-7	0g. 5mēn.	Kritiens no 1 metra augstuma	Labā paura kaula lūzums, viegla smadzeņu kontūzija	15
5.	Z	P-17	0g. 8mēn.	CSN	Kreisā paura kaula lūzums, smadzeņu kontūzija	15
6.	M	P-13	0g. 11mēn.	Izkritis no gultas	Labā paura kaula lūzums, galvas smadzeņu kontūzija, neliela intrakraniāla hematoma	13-14
7.	M	P-10	1g. 3mēn.	Kritiens pa kāpnēm	Kreisā pakauša kaula lūzums, galvas smadzeņu kontūzija, abpusēji intraventrikulāri saasiņojumi, smadzeņu tūska	10-11
8.	Z	P-4	1g. 10mēn.	Kritiens no galda	Slēgta galvas trauma, galvas smadzeņu kontūzija, izteikta smadzeņu tūska	5-6

CSN – šeit: ceļu satiksmes negadījums; g. – gadi; GCS – Glāzgovas komas skala; M – meitene; mēn. – mēneši; P – pacients; P.k.n. – pacienta kārtas numurs; Z – zēns

3.2.2. Otrās grupas (bērni no divu līdz septiņu gadu vecumam) raksturojums

Otrajā grupā tika iekļauti 10 pacienti – septiņi zēni un trīs meitenes vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem ar dažādu smaguma pakāpju galvas traumām. Astoņiem bērniem galvas traumas iemesls bija kritieni no dažāda augstuma – no pusmetra un no lielāka augstuma; paātrinājuma spēku ietekme – kritiens no šūpolēm un griežoties dejā; kritieni pa kāpnēm un no vecāku rokām. Viena galvas trauma tika gūta CSN kā gājējam, viena sporta nodarbības laikā, ar galvu ieskrienot sienā. No visiem desmit bērniem trijiem bija vieglas galvas traumas (GCS – no 13 līdz 15 ballēm), četriem bērniem bija

vidēji smagas galvas traumas (GCS – no 9 līdz 12 ballēm) un trijiem bērniem tika konstatētas smagas galvas traumas (GCS – no 3 līdz 8 ballēm). Bojājumu apjoms bija ļoti dažāds. Vieglo galvas traumu gadījumā novēroja galvaskausa viena kaula lūzumus bez smadzeņu struktūru dislokācijas ar vieglu smadzeņu kontūziju. Vidēji smagu galvas traumu gadījumā bija nopietnāki lūzumi – vaļēji ar impresiju – vai arī slēgta galvas trauma ar izteiktu smadzeņu tūska. Smagajām galvas traumām bija raksturīgi plaši multipli galvaskausa kaulu lūzumi ar smadzeņu audu struktūru bojājumiem – intracerebrālām, multiplām hematomām, intraventrikulāriem saasiņojumiem, kā arī slēgtas galvas traumas ar smagu smadzeņu audu kontūziju un izteiktu smadzeņu audu tūska. Otrajā grupā netika iekļauti bērni ar hroniskām alerģiskām saslimšanām. Sīkāka informācija par pacientiem aplūkojama 3.7. tabulā.

3.7. tabula

Informācija par otrās grupas pacientiem

P.k.n.	Dzimums	Pacienta šifrs	Bērna vecums seruma ņemšanas laikā	Traumas apstākļi	Datortomogrāfijas atradne	Balles pēc GCS
1.	M	P-11	2g. 2mēn.	Kritiens pa kāpnēm	Kreisā pieres kaula lūzums, galvas smadzeņu kontūzija	15
2.	Z	P-2	2g. 5mēn.	Kritiens no pusmetra augstuma griežoties	Kreisā paura kaula vaļējs impresijas lūzums, galvas smadzeņu kontūzija, izteikta smadzeņu tūska	7-8
3.	Z	P-8	2g. 7mēn.	Kritiens pa kāpnēm	Slēgta galvas trauma, galvas smadzeņu kontūzija, izteikta smadzeņu tūska	7-8
4.	M	P-14	3g. 6mēn.	Izkritis no rokām	Labā pieres kaula lūzums, galvas smadzeņu kontūzija, smadzeņu tūska	13
5.	Z	P-19	4g. 3mēn.	Izkritis no šūpolēm	Galvas smadzeņu kontūzija, smadzeņu tūska, labā parietālā kaula lūzums	10-11

3.7. tabulas turpinājums

P.k.n.	Dzimums	Pacienta šifrs	Bērna vecums seruma ņemšanas laikā	Traumas apstākļi	Datortomogrāfijas atradne	Balles pēc GCS
6.	Z	P-5	4g. 7mēn.	Cietis CSN kā gājējs	Multipli galvaskausa kaulu lūzumi labā deniņu pakauša kaulu rajonā ar pāreju uz <i>basis cranii</i> , DAI, smadzeņu tūska, subarahnoidāli saasiņojumi smadzeņu stumbra rajonā un kreisā paura daivā, intracerebrālas hematomas	3-4
7.	Z	P-18	4g. 8mēn.	Kritiens no augstuma	Smadzeņu kontūzija, labās orbītas mediālās un apakšējās sienas lūzums	13-14
8.	M	P-1	5g. 0mēn.	Kritiens uz pakauša no neliela augstuma	Slēgta galvas trauma, minimāls kreisās puses intraventrikulārs asinsizplūdums, galvas smadzeņu kontūzija, tūska	10-11
9.	Z	P-16	6g. 10mēn.	Ieskrējis sienā	Plaša smadzeņu kontūzija	9-10
10	Z	P-12	6g. 11mēn.	Kritiens no šūpolēm	Vaļējs, šķembains labās puses deniņu un paura kaulu impresijas lūzums ar smadzeņu audu bojājumu, galvas smadzeņu kontūzija	10-11

CSN – šeit: ceļu satiksmes negadījums; DAI – difūzi aksonāls bojājums; g. – gadi; GCS – Glāzgovas komas skala; M – meitene; mēn. – mēneši; P – pacients; Pkn – pacienta kārtas numurs; Z – zēns

3.2.3. Kontroles grupas pacienti

Kontroles grupā tika iekļauti 16 bērni – 14 zēni un divas meitenes vecumā no viena mēneša līdz septiņiem gadiem. Kontroles grupas pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās: pirmo apakšgrupu veidoja bērni no viena mēneša līdz diviem gadiem un otro apakšgrupu – bērni no diviem līdz septiņiem gadiem. Četri kontroles grupas bērni no pētījuma tika izslēgti, jo notika paraugu hemolīze. Jauni kontroles pacienti pētījumā netika iekļauti, jo ņemot vērā Milliplex kita izmaksas un ražotāja definēto izmeklējumu skaitu, tika pieņemts lēmums šo neiekļauto četru kontroles grupas pacientu

izmeklējumu vietā veikt seruma citokīnu koncentrācijas noteikšanu vienam galvas traumas pacientam četrus dienu periodā pēc galvas traumas.

Visi kontroles grupas pacienti iestājās BKUS Ķirurģijas klīnikas dienas stacionārā ar turpmāk minētajām diagnozēm: astoņi bērni – ar vienpusējām vai abpusējām cirkšņa trūcēm, trīs bērni – ar nabas trūci, divi bērni ar diagnozi – fimoze, viens bērns ar diagnozi – pigmentēts *nevus* uz kreisā apakšdelma, viens bērns – ar kriptorhizmu un viens bērns ar diagnozi – vēdera priekšējās sienas lipoma. Kontroles grupā netika iekļauti bērni ar hroniskām alergiskām saslimšanām. Sīkāka informācija par kontroles grupas pacientiem aplūkojama 3.8. tabulā.

3.8. tabula

Informācija par kontroles grupas pacientiem

Pacienta kārtas numurs	Dzimums	Pacienta šifrs	Bērna vecums serums ņemšanas laikā	Diagnoze
1.	Z	K-9	0g. 7mēn.	Kreisās puses cirkšņa trūce
2.	Z	K-3	0g. 9mēn.	Labās puses cirkšņa trūce
3.	Z	K-10	1g. 4mēn.	Vēdera priekšējās sienas lipoma
4.	Z	K-2	1g. 6mēn.	Labās puses cirkšņa trūce
5.	Z	K-5	1g. 7mēn.	Fimoze
6.	Z	K-8	2g. 9mēn.	Labās puses cirkšņa trūce
7.	M	K-11	3g. 2mēn.	Kreisās puses cirkšņa trūce
8.	Z	K-13	3g. 4mēn.	Kreisās puses cirkšņa trūce
9.	M	K-15	3g. 4mēn.	Abpusēja cirkšņa trūce
10.	Z	K-6	3g. 5mēn.	Labās puses cirkšņa trūce
11.	Z	K-16	3g. 8mēn.	Kreisā rokas apakšdelma <i>nevus</i>
12.	Z	K-1	3g. 10mēn.	Labās puses cirkšņa trūce
13.	Z	K-12	4g. 0mēn.	Nabas trūce
14.	Z	K-14	4g. 0mēn.	Nabas trūce
15.	Z	K-7	4g. 7mēn.	Nabas trūce
16.	Z	K-4	6g. 11mēn.	Fimoze

g. – gadi; K – kontroles pacients; M – meitene; mēn. – mēneši; Z – zēns

3.3. Izmeklēšanas metodes

3.3.1. Rutīnās histoloģijas metode

Pētījumam tika izmantots Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīva smadzeņu audu materiāls. Pirms nonākšanas minētajā arhīvā smadzeņu audu materiāls atradās Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centrā, kur smadzeņu materiāls ticis paņemts 12–24 stundu laikā pēc pacienta nāves no traumas un pretsitiena vietām, pārsvarā, no pieres un pakauša smadzeņu rajoniem un no labo un kreiso deniņu rajoniem. Ja traumas vieta bija paura rajons, tad pretsitiena vietas bija deniņu daivu apakšējie rajoni. No traumas vietas tika ņemti mehāniski bojātajiem audiem blakus esošie smadzeņu audi, kuri atbilst *penumbras* zonai. Smadzeņu audu materiāls tika fiksēts Stefanini šķīdumā, pēc tam dehidratēts un ieguldīts parafīna blokos. No blokiem tika sagatavoti 5 µm biezi griezumumi, kurus krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu (*Fischer et al.*, 2006). Vispirms tika veikta smadzeņu audu deparafinizācija, kurai sekoja 7 minūšu ilga audu krāsošana ar hematoksilīnu (kods 05M06002, *Mayers Hematoxylin, Bio optica*, Itālija). Pēc tam smadzeņu audu materiāls 10 minūtes tika skalots tekošā ūdenī un 2 minūtes krāsots ar eozīnu (kods 05B1003, *Eosin Y Alcoholic Solution, Bio optica*, Itālija). Pēc īslaicīgas skalošanas tekošā ūdenī 2–3 minūtes tika veikta dehidratācija ar 70° etilspirta šķīdumu. Tam sekoja 5 minūšu dehidratācija ar 90° etilspirta šķīdumu. Pēc tam smadzeņu audu materiālu uz 10 minūtēm pārklāja ar karboksilolu, tad preparātu pārklāja ar ksilolu un polistirolu, beigās nosedzot ar segstikliņu. Pēc šīs krāsošanas metodes šūnu acidofilās daļas krāsojās no rozā līdz tumši sarkanām, bet bazofilās daļas – zili violetas (*Fischer et al.*, 2006; *Young et al.*, 2006). Preparātu izpētei tika lietots Leica DC300F mikroskops.

3.3.2. Biotīna-streptavidīna imūnhistoķīmijas metode un reaktīvi

Smadzeņu audu paraugi tika fiksēti 4-8 stundas maisījumā, kurš saturēja 10% formaldehīda un 0,2% pikrīnskābes 0,1 M fosfātu buferi (pH 7,2), t.i., Stefanini šķīdumu (*Erjelfält*, 1995). Pēc tam audu gabaliņus 12 stundas skaloja tiroīda buferī, kas saturēja 10% saharozes, un atūdeņoja, tad preparātus ieguldīja parafīnā un ar mikrotomu sagrieza 3-5 µm biezus griezumus. Griezumus krāsoja pēc biotīna- streptavidīna

metodes (Goldstein and Watkins, 2008), lai paraugos noteiktu glijas fibrilāro skābo proteīnu (*GFAP*), neirofilamentus (*NF*), interleikīnu-6 (*IL-6*), interleikīnu-10 (*IL-10*) (3.9. tabula).

3.9. tabula.

Dati par imūnhistoķīmijā lietotajām antivielām

N.p.k.	Faktors	Kods	No kā iegūts	Darba atšķaidījums	Ražotājs
1.	<i>GFAP</i>	M 0761	Peles	1:100	<i>DakoCytomation</i> , Dānija
2.	<i>NF</i>	M 0762	Peles	1:100	<i>DakoCytomation</i> , Dānija
3.	<i>IL-6</i>	sc-73319	Peles	1:100	<i>Santa Cruz</i> <i>Biotechnology</i> , ASV
4.	<i>IL-10</i>	ab-34843	Truša	1:400	<i>Abcam</i> , Lielbritānija

IL-6 – interleikīns-6; *IL-10* – interleikīns-10, *GFAP* – glijas fibrilārais skābais proteīns; *NF* – Neirofilamenti

Krāsošana pēc biotīna-streptavidīna metodes tika veikta atbilstoši šādam protokolam:

1. Deparafinizācija;
2. Skalošana spirtā un ūdenī;
3. Skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
4. Uz 5 minūtēm paaugstinātā temperatūrā mikroviļņu krāsnī EDTA vārīšanās buferī;
5. Atdzesētu paraugu skalošana divas reizes 5 minūšu ilgumā mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
6. Paraugu apstrāde 10 minūtes ar 3% ūdeņraža peroksīdu;
7. Paraugu skalošana destilētā ūdenī, pēc tam divreiz skalojot 5 minūšu ilgumā mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
8. Fona krāsojuma mazināšana ar normālu bloķēšanas serumu 20 minūšu ilgumā;
9. Paraugu 1 stundu ilga apstrāde ar primārām antivielām, kas minētas 3.9. tabulā;
10. Paraugu skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
11. Paraugu krāsošana 30 minūtes ar *LSAB+LINK* ar biotīnu saistītām sekundārām antivielām (kods K1015, *DakoCytomation*, Dānija);
12. Paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS Buferis);

13. Paraugu apstrāde 25 minūtes ar LSAB+KIT ar enzīmu peroksidāzi saistītu streptavidīnu (kods K0690, *DakoCytomation*, Dānija);
14. Paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRĪS buferi);
15. Paraugu apstrāde uz 10 minūtēm ar *DAB* substrāta hromogēno sistēmu (kods K3468, *DakoCytomation*, Dānija), panākot pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā;
16. Paraugu skalošana tekošā ūdenī;
17. Paraugu krāsošana 2 minūtes ar hematoksilīnu (kods 05M06002, *Mayers Hematoxylin*, *Bio optica*, Itālija).

3.3.3. TUNEL metode

Apopotozes noteikšanai ar *TUNEL* metodi tika izmantots apoptozes komplekts: *In Situ Cell Deth Detection*, *POD* kataloga numurs 1684817 *Roche Diagnostiks DNase I* (Roche) saskaņā ar *Negoescu et al.* (1998) aprakstīto tehniku. Deparafinizēti audu paraugi 10 minūtes tika turēti fosfātu bufera šķīdumā, kas saturēja 0,25% *Triton X-100*. Pēc tam 30 minūtes tika veikta endogēnās peroksidāzes aktivitātes bloķēšana ar 3% ūdeņraža peroksīdu, un trīs reizes materiālu skaloja fosfātu bufera šķīdumā. Pēc tam audu griezumus tika ievietoti citrāta buferšķīdumā un ielikti mikroviļņu krāsnī uz 10 minūtēm, lai atmaskotu antigēnu, tad tos atdzesēja istabas temperatūrā. Pēc tam mazgāja fosfātu bufera šķīdumā. Vienu audu griezumus pārklāja ar *DNase*, kontroles nolūkā, un visus audu griezumus uz 10 minūtēm ievietoja 0,1 % govs seruma albumīna fosfātu bufera šķīdumā. Audu griezumus inkubēja ar *TUNEL* (*Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridinetriphosphate nick end-labelling* – T gala deoksinukleotidiltransferāzes un dioksigenīda iezīmēto nukleotīdu maisījums) 60 minūtes 37°C tvertnē ar mitrinātu gaisu. Pēc skalošanas fosfātu bufera šķīdumā griezumus inkubēja ar *POD* 37°C 30 minūtes. Pēc skalošanas fosfātu bufera šķīdumā griezumus uz 7 minūtēm pārklāja ar *DAB* (diaminobenzidīna hromogēnu šķīdumu), un skaloja destilētā ūdenī. Kontrastkrāsošana tika veikta ar hematoksilīnu. Apoptotisko šūnu kodoli krāsojās brūnā krāsā. Preparāti tika izskatīti *Leica* mikroskopā.

3.3.4. Venozo asiņu seruma sagatavošana citokīnu noteikšanai

Venozās asinis no pacientiem tika paņemtas no rīta tukšā dūšā 2 vakutaineros bez antikoagulanta. Katra vakutainera tilpums bija 2,7 ml. Asinīm ļāva sarecēt istabas

temperatūrā 20–30 minūtes. Stundas laikā no venozo asiņu paņemšanas brīža tās tika nogādātas BKUS Mikrobioloģijas laboratorijā un 10 minūtes centrifugētas ar ātrumu aptuveni 1000 apgriezieni vienā minūtē. Iegūto serumu sadalīja pa koniskiem ependorfa stobriņiem, katrā iepildot pa 0,3 ml seruma. Sapildītos stobriņus tūlīt novietoja saldētavā -70° C. Ar speciālām saldēšanas somām seruma paraugi tika nogādāti RSU Bioķīmijas katedras laboratorijā. Citokīnu koncentrācija serumā tika analizēta ar *Luminex xMAP* sistēmas analizatoru *Luminex 200*, izmantojot *Milliplex kit* (Elshal and McCoy, 2006).

Luminex xMAP tehnoloģija ir balstīta uz plūsmas citometriju un sevī apvieno mikrodaļiņu, optikas, elektronikas un modernu programmatūru izmantošanu, kas šādā kombinācijā ļauj vienlaicīgi noteikt līdz 100 biomarkieriem vienā bioloģiskā materiāla paraugā. (Keij and Steinkamp, 1998; Kellar et al., 2001; Kellar et al., 2006; Martins et al., 2002; Vignali, 2000).

Polistirola mikrolodītes (5,6 mikroni diametrā), kas iezīmētas ar dažādām fluoroforu kombinācijām, tiek izmantotas kā mikronesēji. Katra lodīte ir piepildīta ar divu fluorescento krāsu maisījumu precīzā koncentrācijā, izveidojot atšķirīgu krāsas intensitāti. Šādā veidā var tikt izveidoti 100 atšķirīgi ar fluoroforu kodēti lodīšu komplekti. Katra lodīte ir pārklāta ar monoklonālu antivielu, kas ir specifiska nosakāmajai olbaltumvielai.

Analīzes laikā nelielam analizējamā parauga tilpumam (25 µl asins seruma vai cita bioloģiskā materiāla) pievieno ar fluoroforu kodētu lodīšu maisījumu, kā rezultātā uz atbilstošo lodīšu virsmas izveidojas antivielas-antigēna komplekss. Mikrolodītes tiek tālāk apstrādātas ar sekundāro antivielu, kas iezīmēta ar biotīnu. Biotīna klātbūtni nosaka ar streptavidīna-fluorofora, piem., fikoeritrīna konjugātu, kura signālu kopā ar mikrolodītes fluorofora signālu detektē *Luminex 200* analizators.

Luminex 200 analizatoram ir divi šķidrums ceļi. Pirmais ir šļircs kustības mehānisms, kurš kontrolē parauga paņemšanu. Šis mehānisms atļauj paņemt nelielus parauga tilpumus no mazajiem reaģentu tilpumiem. Šļircs kustības mehānisms transportē precizētos noteikta parauga tilpumus no parauga konteinera uz kivetī. Paraugi tiek injicēti kivetē ar vienmērīgu ātrumu analīzes veikšanai. Turpmāk parauga ceļš tiek automātiski tīrīts ar *Luminex xMAP* aizsargšķīdumu, lai nodrošinātu otro šķidrums ceļu. Šis process noņem atlikušo paraugu caur caurulītēm un vārstuļiem. Otrais šķidrums ceļš tiek nodrošināts ar pozitīva gaisa spiediena palīdzību un aizsargšķīduma piegādi kivetī un parauga ceļam.

Luminex xMAP aizsargšķīdums - darba šķīdums ir starpnieks parauga nogādāšanai uz aparatūras optisko daļu. Analizējamais paraugs tiek iegūts, izmantojot paraugu no 96- mikrotitru plates ar *Luminex XYP* instrumentu, injicētu kivetes pamatnē. Tad paraugs iet caur aizsargšķīdumu ar samazinātu ātrumu. Rezultātā veidojas paraugu grupa, kas tiek nodrošināta ar individuālu katras mikrosfēras izgaismošanu. Parauga injekcijas ātrums ir tāds, ka *xMAP* mikrosfēras tiek iesaistītas optiskajā procesā kā atsevišķu epizožu sērijas. *Luminex SD* sistēma pieļauj paraugiem virzīties nepārtrauktā kustībā bez aizsargšķīduma trauku atkārtotas uzpildīšanās. Kontainers ar 20 litriem aizsargšķīduma ir pietiekošs vairāk nekā 48 stundu darbam.

Optiskā sistēma sastāv no diviem lāzeriem. Viens lāzers (sarkanais) inducē krāsu maisījumu *xMAP* mikrosfēras iekšienē, ļaujot identificēt katras lodītes piederību noteiktai lodīšu populācijai, kamēr otrs lāzers (zaļais) inducē mikrosfēras virsmi piesaistīto fluoroforu.

Plūsmas fotodiodes detektori mēra *xMAP* mikrosfēru krāsu maisījumu krāsu kodu klasifikācijas emisijas intensitāti, un fotopavairotāja kamera fiksē referento molekulu saistību ar *xMAP* mikrosfēru virsmu emisijas intensitāti. Liela ātruma digitālā signāla procesors un kompjuterizēts algoritms nodrošina *xMAP* mikrosfēru analīzi pēc apstrādes ar *Luminex 200* aparatūru.

3.3.5. Citokīnu noteikšanas protokols

1. Iepilina 200 µl testa buferi katrā mikroplates bedrītē. Cieši aizver un ievieto šūpotājā uz 10 minūtēm istabas temperatūrā (20 – 25°C).
2. Testa buferi aizvāc ar vakuuma palīdzību, atlikušo testa buferi – ar absorbējoša materiāla palīdzību.
3. Pievieno 25 µl standarta vai kontroles reaģentu atbilstošajās mikroplates bedrītēs. Testa buferi izmanto kā standarta pamatkoncentrāciju - 0 pg/mL.
4. Pievieno 25 µl testa bufera katrā parauga bedrītē.
5. Pievieno 25 µl atbilstoša matricēs šķīduma atbilstošajās mikroplates bedrītēs.
6. Pievieno 25 µl parauga atbilstošajās mikroplates bedrītēs.
7. Pievieno 25 µl sagatavotā lodīšu maisījuma katrā bedrītē.
8. Mikroplati cieši aizver ar vāku, noslēdzot to ar drošības saiti, un inkubē vienu stundu šūpotājā istabas temperatūrā (20 – 25°C).
9. Uzmanīgi aizvāc visu šķidrumu ar vakuuma palīdzību.

10. Mikroplati mazgā divas reizes, katrā bedrītē pievienojot 200 µl mazgāšanas bufera. Starp mazgāšanas reizēm mazgāšanas buferi aizvāc ar vakuuma sūkņa palīdzību. Atlikušo mazgāšanas buferi aizvāc ar absorbējoša materiāla palīdzību.
11. Pievieno 25 µl sekundārās antivielas katrā mikroplates bedrītē. Pievienošanas brīdī antivielām jābūt istabas temperatūrā.
12. Mikroplati cieši aizver ar vāku, noslēdzot to ar drošības saiti, un inkubē 30 minūtes šūpotājā istabas temperatūrā (20 – 25°C). Pēc inkubācijas nedrīkst izmantot vakuumu.
13. Pievieno 25 µl streptavidīna-fikoeritrīna katrā mikroplates bedrītē.
14. Mikroplati cieši aizver ar vāku, noslēdzot to ar drošības saiti, un inkubē 30 minūtes šūpotājā istabas temperatūrā (20 – 25°C).
15. Uzmanīgi aizvāc visu šķidrumu ar vakuuma palīdzību.
16. Mikroplati mazgā divas reizes, katrā bedrītē pievienojot 200 µl mazgāšanas bufera. Starp mazgāšanas reizēm mazgāšanas buferi aizvāc ar vakuuma sūkņa palīdzību. Atlikušo mazgāšanas buferi aizvāc ar absorbējoša materiāla palīdzību.
17. Pievieno 150 µl darba šķīduma visās mikroplates bedrītēs.
18. Mikroplati ievieto *Luminex* 200 aparātā.
19. Veic nolasiņjumu.

3.3.6. Statistiskās metodes

Imūnhistoķīmiski noteikto *GFAP* pozitīvo struktūru (astrocītu un to izaugumu, glijas šūnu, nervu šķiedru, mikroglijas šūnu) un *NF* pozitīvo struktūru (astrocītu izaugumu, nevu šķiedru, šūnu kodolu, glijas šūnu) relatīvā biežuma apzīmēšanai tika lietota zinātniskajā literatūrā plaši izmantotā puskvantitatīvā skaitīšanas metode (*Tobin et al.*, 1990; *Pilmane*, 1998). Struktūru daudzums tika analizēts viena griezuma trijos redzes laukos (3.10. tabula).

3.10. tabula

Imūnhistoķīmiski noteikto struktūru relatīvā biežuma apzīmēšana (*Tobin et al.*, 1990; *Pilmane*, 1998)

Lietotie apzīmējumi	Paskaidrojumi
–	Redzeslaukā netika redzēta neviena pozitīva struktūra
0/+	Redzeslaukā retas pozitīvas struktūras
+	Redzeslaukā maz pozitīvu struktūru

+/++	Redzeslaukā no maza līdz vidēji lielam pozitīvu struktūru daudzumam
++/+++	Redzeslaukā no vidēja daudzuma līdz lielam daudzumam pozitīvo struktūru
+++	Redzeslaukā daudz pozitīvu struktūru
+++/++++	Redzeslaukā no liela daudzuma līdz ļoti lielam daudzumam pozitīvu struktūru
++++	Redzeslaukā ļoti liels daudzums pozitīvu struktūru

Atkarībā no datu struktūras tika izmantotas medicīnas pētījumos vispārpieņemtās statistiskās analīzes metodes (*Altman, 1999; Altman, 2000; Teibe, 2007*). Datu izvērtēšanai darbā tika izmantotas neparametriskās statistikas metodes. Pētījuma grupu salīdzināšanai tika lietoti centrālās tendences rādītāji ar vidējām vērtībām un standarta novirzi un izkliedes rādītāji. Lai izvērtētu divu mainīgo savstarpējās atbilstības ciešumu, tika izmantotas *Spearman* vai *Pearson* korelācijas un lineārās regresijas analīzes metodes. Divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai tika lietots *Mann – Whitney U* tests un *Wilcoxon Signed Ranks* tests. Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja $p < 0,05$. Korelācijas koeficientu r kā sakarības ciešuma kvantitatīvo rādītāju starp diviem vai vairākiem mainīgajiem lielumiem aprēķināja pēc rangu skalas lielumiem – *Spearman* korelācijas koeficienta (*Christensen, 1996*). Ja korelācijas koeficients r ir lielāks par 0,7, tad divu vai vairāku lielumu korelācija ir cieša. Ja r ir lielāks par 0,5, tad korelācija starp pētāmajiem lielumiem ir vidēji cieša, bet, ja r ir mazāks par 0,3, tad korelācija starp pētāmajiem lielumiem ir vāja.

IL-6 un IL-10 pozitīvās šūnas tika skaitītas viena griezuma 3 nejauši izvēlētos redzeslaukos, un aprēķināts vidējais šūnu skaits.

TUNEL metodes datu apstrādei tika izmantots apoptotiskais indekss, kur viena griezuma 3 nejauši izvēlētos redzeslaukos tika saskaitītas apoptotiskās šūnas no 100 šūnām, noteikts vidējais šūnu skaits un iegūtais rezultāts dalīts ar 100 (*Kandirali, 2009*).

Statistiskā analīze veikta ar *SPSS (Statistical package for social sciences for Windows 18.0, ASV)*

4. REZULTĀTI

4.1. Morfoloģiskā atradne

4.1.1. Rutīnas histoloģijas atradne kontroles grupas pacientiem

Kontroles grupas pacientu smadzeņu pelēkajā vielā pārliecinoši bija redzami seši smadzeņu garozas slāņi, no kuriem īpaši izteikts bija 1.—4. slānis (4.1. attēls pielikumā). Pirmais slānis – molekulārais slānis ar atsevišķām glijas šūnām un maziem piramidāliem neironiem. Otrais – ārējais graudainais slānis sastāvēja no maziem piramidāliem neironiem, atsevišķiem zvaigžņveida neironiem un glijas šūnām. Trešais slānis – ārējais piramidālais slānis saturēja mazus un vidēji lielus piramidālos neironus un vienā virzienā orientētus neironu izaugumus, glijas šūnas un atsevišķus makrofāgus. Ceturtajam – iekšējam graudainajam slānim bija raksturīgi piramidāli neironi, daži zvaigžņveida neironi un glijas šūnas. Visos pelēkās vielas slāņos bija redzami pilnasinīgi kapilāri un daži makrofāgi. Kontroles grupas pacientu baltajā vielā varēja redzēt praktiski neizmainītu histoloģisku ainu ar minimālu glijas šūnu tūsķu, nervu šķiedras un atsevišķu kapilāru pilnasinību (4.2. attēls pielikumā).

4.1.2. Rutīnas histoloģiskā atradne pacientiem pēc fatālām galvas traumām smadzeņu audos traumas un pretsitiena vietās

Visiem pacientiem pēc fatālām galvas traumām varēja redzēt izmainītus smadzeņu audus. Gan traumas, gan pretsitiena vietās bija plašs *pia mater* bojājums ar *pia mater* fragmentācijām un plašām hematomām starp nebojāto *pia mater* un smadzeņu pelēkās vielas molekulāro slāni.

Visiem pacientiem, kas bija miruši notikuma vietā, smadzeņu pelēkajā vielā traumas vietā visizteiktāk bija redzami trīs (2.—4.) no sešiem smadzeņu pelēkās vielas slāņiem ar smadzeņu audu tūsķu (4.3. attēls pielikumā). Otrais ir ārējais granulārais slānis ar maziem piramidāliem neironiem, atsevišķām glijas šūnām un šo šūnu tūsķu. Trešais slānis – ārējais piramidālais slānis ar maziem un vidēji lieliem piramidāliem neironiem, ar nedaudz disorientētiem neironu izaugumiem un šo struktūru tūsķu. Ceturtais – iekšējais granulārais slānis ar piramidāliem neironiem, ar daļēji disorientētiem aksoniem un atsevišķām glijas šūnām un šo šūnu tūsķu. Traumas vietā arī bija novērojams smadzeņu audu bojājums – tūsķa, perēkļveida nekroze. Visiem notikuma vietā mirušajiem pacientiem smadzeņu pelēkajā vielā pretsitiena vietā bija

redzami seši smadzeņu garozas slāņi, no kuriem visskaidrāk bija redzami trīs (2.– 4. slānis) (4.4. attēls pielikumā). Otrais slānis ir ārējais granulārais slānis ar maziem piramidāliem neironiem, atsevišķām glijas šūnām un izteiktu šo šūnu tūska. Trešais slānis – ārējais piramidālais slānis ar maziem un vidēji lieliem piramidāliem neironiem, ar nedaudz disorientētiem neironu izaugumiem. Ceturtais – iekšējais granulārais slānis ar piramidāliem neironiem, atsevišķiem makrofāgiem, glijas šūnām un izteiktu šo šūnu tūska, kā arī ar izteiktu smadzeņu audu bojājumu.

Visiem notikuma vietā mirušajiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija redzamas nervu šķiedras, izteikta glijas šūnu un pamatvielas tūska un pilnasinīgi kapilāri (4.5. attēls pielikumā). Šiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā bija atrodamas nervu šķiedras, atsevišķi makrofāgi, bija arī dažādu pakāpju glijas šūnu tūska, visbiežāk ļoti izteikta pamatvielas un asinsvadu sienīņas tūska un pilnasinība (4.6. attēls pielikumā).

Visiem pacientiem, kas mira attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu pelēkajā vielā traumas vietā bija redzami seši smadzeņu garozas slāņi ar smadzeņu audu tūska, bet vizizteiktāk bija redzami četri slāņi (1.—4.) (4.7. attēls pielikumā). Pirmais -- molekulārais slānis -- bija ar izteiktu tūska un atsevišķiem destruktijas perēkļiem. Pārējos garozas slāņos tās uzbūve tomēr bija saglabāta. Visiem pacientiem, kas mira attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu pelēkajā vielā pretsitiena vietā bija redzami visi seši smadzeņu garozas slāņi, no kuriem vizizteiktākie bija divi – ārējais un iekšējais graudainais slānis, izteiktu pelēkās vielas neironālo struktūru tūska un iespējamiem destruktijas perēkļiem (4.8. attēls pielikumā).

Visiem pacientiem, kas mira attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija redzamas nervu šķiedras, glijas šūnu tūska (4.9. attēls pielikumā). Visiem notikuma vietā mirušajiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā bija redzamas nervu šķiedras, dažādu pakāpju glijas šūnu tūska un glijas šūnu proliferācija, kā arī atsevišķi makrofāgi (4.10. attēls pielikumā).

4.2. Smadzeņu šūnu citoskeleta, citokīnu un apoptozes atradne

Kontroles grupas pacientiem tika noteikts smadzeņu baltās vielas šūnu citoskeleta pozitīvo struktūru relatīvais daudzums un vidējais relatīvais daudzums, citokīnu imūnpozitīvo un apoptotisko šūnu skaits un šo šūnu vidējais skaits (4.1. tabula).

Glijas fibrillārā skābā proteīna (GFAP) atradne smadzeņu baltās vielas astrocītos un neironālās struktūrās tika konstatēta visiem pieciem kontroles grupas pacientiem (4.1. tabula). Diviem pacientiem – pirmajam pacientam, kurš mira no aknu cirozes, un ceturtajam – kardiomiopātijas pacientam -- tika konstatēts liels daudzums (++++/++++) GFAP pozitīvu astrocītu un nervu šķiedru (4.11. attēls pielikumā). Diviem pacientiem – otrajam kardiomiopātijas pacientam un piektajam pacientam, kam nāve iestājusies pakāršanās rezultātā, tika konstatētas daudz (+++) GFAP pozitīvu astrocītu un nervu šķiedru smadzeņu baltajā vielā (4.12. attēls pielikumā). Trešajam pacientam pēc akūtas koronārās sirds slimības novēroja no vidēji liela daudzuma līdz lielum daudzumam (++/++) GFAP pozitīvu astrocītu un nervu šķiedru smadzeņu baltajā vielā (4.13. attēls pielikumā). Kontroles grupas pacientiem bija liels (+++) vidējais relatīvais GFAP pozitīvo neironālo struktūru daudzums.

4.1. tabula.

Smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru vidējais relatīvais daudzums, citokīnu imūnpozitīvo un apoptotisko šūnu vidējais skaits kontroles grupas pacientiem smadzeņu baltajā vielā

Pacienta kārtas numurs	GFAP relatīvais daudzums	NF relatīvais daudzums	IL-6 pozitīvo šūnu skaits 3 redzeslaukos (vid. ± SD)	IL-10 pozitīvo šūnu skaits 3 redzeslaukos (vid. ±SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos (vid. ±SD)
1.	+++/ ++++	+++/ ++++	29,33±1,07	43,67±1,19	51,00±2,15
2.	+++	+++	22,67±3,16	45,33±1,87	61,33±1,55
3.	++/+++	+++	3,00±0,92	26,00±1,10	64,33±1,93
4.	+++/ ++++	+++/ ++++	25,00±1,76	33,00±2,01	53,67±2,37
5.	+++	+++/ ++++	3,33±1,23	36,67±3,29	60,33±2,01
Vidējais daudzums/skaits	+++	+++/ ++++	16,67±2,87	36,93±1,89	58,13±2,00 AI 0,61±0,05

AI – apoptotiskais indekss; ++/+++ -- redzeslaukā no vidēja daudzuma līdz lielum pozitīvo struktūru daudzumam ; +++ -- redzeslaukā liels pozitīvo struktūru daudzums; +++/++++ -- redzeslaukā ļoti liels pozitīvo struktūru daudzums ; GFAP – glijas fibrillārais skābais proteīns; IL-6 – interleikīns-6; IL-10 – interleikīns-10; SD – šeit: standarta deviācija; vid. – vidējais

Neurofilamentu (NF) ekspresija tika novērota visu piecu kontroles grupas pacientu smadzeņu baltās vielas nervu šķiedrās un atsevišķu šūnu kodolos (4.1. tabula). Trijiem pacientiem – otrajam, ceturtajam un piektajam -- tika konstatēts ļoti liels

daudzums (+++/++++) galvenokārt *NF* pozitīvu nervu šķiedru un dažas *NF* pozitīvas šūnas smadzeņu baltajā vielā (4.14. attēls pielikumā). Pirmajam un trešajam pacientam novēroja lielu daudzumu (+++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru un *NF* pozitīvu šūnu (4.15. attēls pielikumā). Kopumā kontroles grupas pacientiem bija ļoti liels (+++/++++) vidējais relatīvais *NF* pozitīvo neironālo struktūru daudzums.

Interleikīna IL-6 pozitīvie piramidālie neironi netika konstatēti nevienam no pieciem kontroles grupas pacientiem, tikai atsevišķas *IL-6* vāji pozitīvas glijas šūnas (4.16. attēls pielikumā).

Interleikīns-6 (IL-6). Visiem pieciem kontroles grupas pacientiem tika konstatēts neliels skaits *IL-6* pozitīvu glijas šūnu smadzeņu baltajā vielā (4.1. tabula). 1., 2. un 4. pacientam tika konstatēts aptuveni vienāds *IL-6* pozitīvo šūnu skaits -- no $22,67 \pm 3,16$ līdz $29,33 \pm 1,07$ (4.16.A. attēls pielikumā). 3. un 5. pacientam *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits baltajā smadzeņu vielā bija izteikti mazāks nekā pārējiem pacientiem: no $3,00 \pm 0,92$ līdz $3,33 \pm 1,23$ (4.17. attēls pielikumā). Kontroles grupas pacientu vidējais *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits bija $16,67 \pm 2,87$.

Interleikīns-10 (IL-10). Visiem kontroles grupas pacientiem smadzeņu baltajā vielā tika atrastas *IL-10* pozitīvas glijas šūnas (4.1. tabula). To skaits svārstījās no $26,00 \pm 1,10$ līdz $45,67 \pm 1,19$ (4.18. attēls pielikumā). Kontroles grupas pacientu vidējais *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits bija $36,93 \pm 1,89$.

Apoptotiskās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem kontroles grupas pacientiem (4.1. tabula). Visiem pieciem pacientiem apoptotisko šūnu skaits svārstījās no $51,00 \pm 2,15$ līdz $64,33 \pm 1,93$ (4.19. attēls pielikumā). Kontroles grupas pacientu vidējais apoptotisko šūnu skaits bija $58,13 \pm 2,00$. Apoptotiskais indekss bija $0,61 \pm 0,05$.

4.2.1. Pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušu bērnu smadzeņu audu pārmaiņas

Šajā grupā tika iekļauti septiņi pēc fatālām galvas traumām miruši bērni vecumā no viena gada līdz 18 gadiem. Visiem pacientiem tika noteikts smadzeņu baltās vielas šūnu citoskeleta pozitīvo struktūru relatīvais daudzums un vidējais relatīvais daudzums traumas un pretsitiena vietās, kā arī smadzeņu citokīnu imūnpozitīvo šūnu un apoptotisko šūnu skaits un šo šūnu vidējais skaits gan traumas, gan pretsitiena vietās.

Glijas fibrillārais skābais proteīns (GFAP) smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatēts tikai trijiem pacientiem. Diviem – pirmajam un sestajam pacientam bija vidējs daudzums (++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu (4.20. attēls pielikumā) (4.2. tabula). Vienam – otrajam pacientam tika konstatēts mazs daudzums (+) GFAP pozitīvu neironālo struktūru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu (4.21. attēls pielikumā). Četriem pacientiem GFAP pozitīvās struktūras smadzeņu baltajā vielā traumas vietā netika konstatētas. Visiem septiņiem notikuma vietā mirušajiem bērniem smadzeņu baltajā vielā prestitiena vietā tika novērotas GFAP pozitīvas nervu šķiedras, imūnreaktīvi astrocīti un faktora pozitīvas mikroglijas šūnas. Trijiem – pirmajam, trešajam un sestajam pacientam -- konstatēja lielu daudzumu (+++) GFAP pozitīvu neironālo struktūru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu (4.22. attēls pielikumā). Otrajam pacientam konstatēja no vidēja daudzuma līdz lielum daudzumam (++) GFAP pozitīvu astrocītu (4.23. attēls pielikumā). Trijiem pacientiem tika konstatēts vidējs daudzums (++) GFAP pozitīvu astrocītu izaugumu smadzeņu baltajā vielā prestitiena vietā (4.24. attēls pielikumā). Bērniem, kuri pēc fatālām galvas traumām mira notikuma vietā, GFAP pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazs (+), prestitiena vietā -- no vidēja daudzuma līdz lielum daudzumam (++) GFAP pozitīvu astrocītu izaugumu smadzeņu baltajā vielā prestitiena vietā (4.24. attēls pielikumā). Bērniem, kuri pēc fatālām galvas traumām mira notikuma vietā, GFAP pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazs (+), prestitiena vietā -- no vidēja daudzuma līdz lielum daudzumam (++) GFAP pozitīvu astrocītu izaugumu smadzeņu baltajā vielā prestitiena vietā (4.24. attēls pielikumā).

4.2. tabula

Notikuma vietā mirušo bērnu smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru vidējais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas un prestitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	GFAP PV	GFAP TV	NF PV	NF TV
1.	1g.	+++	++	+++	++
2.	4g.	++/+++	+	+++	+
3.	10g.	+++	--	+++	--
4.	11g.	++	--	+++	--
5.	15g.	++	--	++	--

4.2. tabulas nobeigums

Pacienta kārtas numurs	Vecums	GFAP PV	GFAP TV	NF PV	NF TV
6.	17g.	+++	++	+++	++
7.	17g.	++	--	+++	+
Vidējais relatīvais daudzums	X	++/+++	+	+++	+

-- redzeslaukā netika redzēta neviens pozitīva struktūra; + -- redzeslaukā mazs pozitīvo struktūru daudzums; ++ -- redzeslaukā vidējs pozitīvo struktūru daudzums; ++/+++ -- redzeslaukā no vidēja daudzuma līdz lielam pozitīvo struktūru daudzumam; +++ -- redzeslaukā liels pozitīvo struktūru daudzums; g. – gadi; GFAP – glijas fibrilārais skābais proteīns; NF - neurofilamenti PV – pretsitiena vieta; TV – traumas vieta

Neurofilamenti (NF) notikuma vietā mirušu bērnu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatēti tikai četriem pacientiem (4.2. tabula). Diviem – pirmajam un sestajam pacientam tika atrasts vidējs NF pozitīvo nervu šķiedru daudzums (++) (4.25. attēls pielikumā). Diviem – otrajam un ceturtajam pacientam tika konstatēts mazs (+) NF pozitīvo nervu šķiedru daudzums. Trijiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā NF pozitīvas neironālas struktūras netika konstatētas. Visiem septiņiem notikuma vietā mirušajiem bērniem smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā tika konstatētas NF pozitīvas neironālas struktūras. Sešiem pacientiem – pirmajam, otrajam, trešajam, ceturtajam, sestajam un septītajam -- tika konstatēts liels NF pozitīvo nervu šķiedru daudzums (+++) (4.26. attēls pielikumā). Tikai vienam – piektajam pacientam tika konstatēts vidējs daudzums (++) NF pozitīvu glijas šūnu un astrocītu izaugumu smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā (4.27. attēls pielikumā). Bērniem, kuri pēc fatālām galvas traumām mira notikuma vietā, NF pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazs (+), pretsitiena vietā -- liels (+++).

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvie garozas piramidālie neironi tika konstatēti visiem septiņiem notikuma vietā mirušajiem bērniem (4.3.tabula). Piramidālajiem neironiem novēroja viena virziena orientāciju. Bez IL-6 pozitīvajiem piramidālajiem neironiem bija redzami atsevišķi imūnreaktīvi makrofāgi un intensīvi krāsotas glijas šūnas. Visiem septiņiem pacientiem IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits traumas vietā bija mazāks -- no $27,67 \pm 1,74$ līdz $42,00 \pm 0,89$ (4.28. attēls pielikumā) -- nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits svārstījās no $35,67 \pm 2,51$ līdz

57,67±1,25 (4.29. attēls pielikumā). Vidējais *IL-6* pozitīvo piramidālo neironu skaits traumas vietā bija 35,81±2,76, pretsitiena vietā -- 43,81±2,59.

4.3. tabula

Vidējais citokīnu imūnpozitīvo smadzeņu šūnu skaits traumas un pretsitiena vietās bērniem, kuri mira notikuma vietā

P.k.n.	Vecums	<i>IL-6</i> PVPN, PV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> PVPN, TV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> BV, PV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> BV, TV (vid.±SD)	<i>IL-10</i> BV, PV (vid.±SD)	<i>IL-10</i> BV, TV (vid.±SD)
1.	1g.	57,67± 1,25	42,00± 0,89	109,33± 6,21	88,33± 2,25	39,33± 1,45	30,00± 2,27
2.	4g.	48,33± 3,44	40,00± 2,59	77,00± 4,07	73,67± 3,11	27,00± 2,22	19,33± 1,89
3.	10g.	39,67± 2,11	34,67± 4,32	101,67± 5,27	82,00± 3,48	42,67± 3,70	28,67± 0,78
4.	11g.	44,67± 1,29	30,33± 3,09	94,67± 2,89	69,33± 1,36	34,33± 2,64	26,67± 3,14
5.	15g.	45,00± 3,66	38,33± 2,10	89,00± 3,61	75,00± 5,17	46,33± 1,97	29,00± 3,77
6.	17g.	35,67± 2,51	27,67± 1,74	79,33± 1,95	72,67± 2,77	38,67± 2,72	24,33± 2,68
7.	17g.	40,67± 3,89	37,67± 4,61	103,67± 4,80	87,33± 3,13	47,00± 4,58	27,00± 3,55
Vid. skaits	X	43,81± 2,59	35,81± 2,76	93,52± 4,11	78,33± 3,05	37,33± 2,29	21,33± 1,39

BV – baltā viela; g. – gadi; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-10* – interleikīns-10; P.k.n. – pacienta kārtas numurs; PV – pretsitiena vieta; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi; TV – traumas vieta; SD – šeit: standarta deviācija; vid. – vidējais

Interleikīna-6 (*IL-6*) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem septiņiem notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām mirušajiem bērniem (4.3. tabula). Visiem septiņiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks -- no 69,33±1,36 līdz 88,33±2,25 (4.30. attēls pielikumā) nekā pretsitiena vietā, kur *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no 77,00±4,07 līdz 109,33±6,21 (4.31. attēls pielikumā). Vidējais *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija 78,33±3,05, pretsitiena vietā -- 93,52±4,11.

Interleikīna-10 (*IL-10*) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem septiņiem notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām mirušajiem bērniem (4.3. tabula). Šiem bērniem smadzeņu baltās vielas traumas vietā *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks -- no 19,33±1,89 (4.32. attēls pielikumā) -- nekā pretsitiena vietā, kur *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no 27,00±2,22 līdz

47,00±4,58 (4.33. attēls pielikumā). Vidējais IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija 21,33±1,39, pretsitiena vietā -- 37,33±2,29.

Apoptotiskās šūnas notikuma vietā mirušo bērnu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatētas visiem septiņiem bērniem (4.4. tabula). Vienu gadu vecam bērnam – pirmajam pacientam -- tika konstatēts izteikti lielāks apoptotisko šūnu skaits 90,00±4,00 smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.34. attēls pielikumā) nekā pārējiem sešiem bērniem, kuriem apoptotisko šūnu skaits traumas vietā variēja robežās svārstījās no 23,33±4,16 līdz 32,33±8,11 (4.35. attēls pielikumā). Visiem septiņiem notikuma vietā mirušajiem bērniem apoptotiskās šūnas tika konstatētas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā. Vienu gadu vecajam bērnam – pirmajam pacientam -- tika konstatēts divas reizes lielāks apoptotisko šūnu skaits 62,33±8,62 smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā (4.36. attēls pielikumā) nekā pārējiem sešiem pacientiem, kuriem apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā variēja robežās no 26,67±5,03 līdz 37,67±2,31 (4.37. attēls pielikumā). Visiem notikuma vietā mirušajiem bērniem, izņemot gadu veco pirmo pacientu, apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā bija tikai nedaudz lielāks kā traumas vietā (4.4. tabula). Līdz ar to visas grupas vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks -- 40,47±26,31 -- nekā vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā -- 37,33±14,11. Apoptotiskais indekss traumas vietā bija 0,34±0,14; pretsitiena vietai 0,44±0,09.

4.4. tabula

Vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās notikuma vietā mirušajiem bērniem

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. ± SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, TV (vid. ± SD)
1.	1g.	62,33±8,62	90,00±4,00
2.	4g.	26,67±5,03	23,33±4,16
3.	10g.	29,33±2,52	25,00±3,00
4.	11g.	33,00±1,74	27,67±9,25
5.	15g.	34,33±1,53	29,67±34,33

4.4. tabulas turpinājums

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. ± SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzes laukos, TV (vid. ± SD)
6.	17g.	34,00±1,53	31,34±5,13
7.	17g.	37,67±2,31	32,33±8,11
Vidējais skaits	X	37,33±14,11 (p=0,017) AI 0,48±0,04	40,47±26,31 (p=0,006); AI 0,40±0,14

AI – apoptotiskais indekss; g. – gadi; PV – pretsitiena vieta; SD – šeit: standarta deviācija; TV – traumas vieta; vid. – vidējais

4.2.2. Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušu bērnu smadzeņu audu pārmaiņas

Šajā grupā tika iekļauti pieci attālinātā periodā pēc fatālām galvas traumām miruši bērni vecumā no viena gada līdz 18 gadiem. Visiem pacientiem tika noteikts smadzeņu baltās vielas šūnu citoskeleta pozitīvo struktūru relatīvais un vidējais relatīvais daudzums traumas un pretsitiena vietās, kā arī smadzeņu citokīnu imūnpozitīvo šūnu un apoptotisko šūnu skaits un šo šūnu vidējais skaits gan traumas, gan pretsitiena vietās.

Glijas fibrillārais skābais proteīns (GFAP) tika konstatēts visu piecu attālinātā periodā mirušu bērnu smadzeņu baltās vielas nervu šķiedrās, astrocītos un to izaugumos traumas vietā (4.5. tabula). Trijiem pacientiem – pirmajam, ceturtajam un piektajam -- tika konstatēts liels daudzums (+++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru, astrocītu un to izaugumu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.38. attēls pielikumā). Diviem pacientiem – otrajam un trešajam -- tika konstatēts vidējs daudzums (++) GFAP imūnreaktīvo nervu šķiedru un makrofāgu (4.39. attēls pielikumā). Visiem pieciem pacientiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā tika konstatētas GFAP pozitīvas nervu šķiedras, astrocīti un to izaugumi, glijas šūnas. Diviem – pirmajam un piektajam pacientam tika konstatēts ļoti liels daudzums (+++/++++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru, atsevišķu makrofāgu, astrocītu un to izaugumu pretsitiena vietā (4.40. attēls pielikumā). Trijiem pacientiem tika konstatēts liels daudzums (+++) GFAP imūnreaktīvu nervu šķiedru, glijas šūnu un daži makrofāgi smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā (4.41. attēls pielikumā). Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu GFAP pozitīvo neironālo struktūru vidējais

relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija no vidēja daudzuma līdz lielam daudzumam struktūru (++)/++++), pretsitiena vietā -- liels daudzums (+++).

4.5. tabula

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru vidējais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	<i>GFAP</i> PV	<i>GFAP</i> TV	<i>NF</i> PV	<i>NF</i> TV
1.	1g.10 mēn.	+++/ ++++	++	+++	++
2.	16g.	+++	++	+++	0/+
3.	16g.	+++	++	+++	0/+
4.	17g.	+++	+++	+++	++
5.	17g.	+++/ ++++	+++	+++	++
Vidējais relatīvais daudzums	X	+++	++/+++	+++	+/++

0/+ -- redzeslaukā retas pozitīvas struktūras; +/+++-- redzeslaukā no maza līdz vidējam pozitīvo struktūru daudzumam; ++ -- redzeslaukā vidējs pozitīvo struktūru daudzums; ++/+++ -- redzeslaukā no vidēja līdz lielam daudzumam pozitīvo struktūru; +++ -- redzeslaukā liels pozitīvo struktūru daudzums; +++/++++ -- redzeslaukā ļoti liels pozitīvo struktūru daudzums; g. – gadi; *GFAP* – glijas skābais fibrillārais proteīns; mēn. – mēneši; *NF* – neurofilamenti; PV – pretsitiena vieta; TV – traumas vieta

Neurofilamenti (*NF*) tika konstatēti visu piecu attālinātā periodā pēc traumas mirušu bērnu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.5. tabula). Trijiem – pirmajam, ceturtajam un piektajam pacientam tika konstatēts vidējs daudzums (++) *NF* pozitīvo nervu šķiedru un glijas šūnu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.42. attēls pielikumā). Diviem – otrajam un trešajam pacientam tika konstatētas retas (0/+) *NF* pozitīvas nervu šķiedras un glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.43. attēls pielikumā). Visiem pieciem pēc traumas attālinātā periodā mirušajiem bērniem smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā konstatēja lielu daudzumu (+++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru, glijas šūnu un makrofāgu (4.44. attēls pielikumā). Šiem bērniem *NF* pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazs vai vidējs (+/++), pretsitiena vietā bija liels pozitīvo struktūru daudzums (+++).

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvie garozas piramidālie neironi tika konstatēti visiem pieciem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušajiem bērniem (4.6. tabula). Bez IL-6 pozitīvajiem piramidālajiem neironiem bija redzami atsevišķi imūnreaktīvi makrofāgi un intensīvi krāsotas glijas šūnas. Kopumā visiem pieciem pacientiem IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits traumas vietā bija mazāks, t.i., no $8,33 \pm 1,58$ līdz $38,67 \pm 3,83$ (4.45. attēls pielikumā) nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits svārstījās no $17,33 \pm 2,48$ līdz $63,67 \pm 5,12$ (4.46. attēls pielikumā). Vidējais IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits traumas vietā bija $29,87 \pm 2,76$, pretsitiena vietā -- $39,13 \pm 2,60$.

4.6. tabula

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu vidējais citokīnu imūnpozitīvo smadzeņu šūnu skaits traumas un pretsitiena vietās

P.k.n.	Vecums	IL-6 PVPN, PV (vid.±SD)	IL-6 PVPN, TV (vid.±SD)	IL-6 BV, PV (vid.±SD)	IL-6 BV, TV (vid.±SD)	IL-10 BV, PV (vid.±SD)	IL-10 BV, TV (vid.±SD)
1.	1g.10 mēn.	$22,33 \pm 1,05$	$15,33 \pm 2,41$	$36,00 \pm 1,63$	$30,00 \pm 1,50$	$15,00 \pm 0,58$	$0,00 \pm 0,00$
2.	16g.	$55,00 \pm 3,37$	$38,67 \pm 3,83$	$62,00 \pm 3,31$	$36,00 \pm 3,04$	$30,00 \pm 2,20$	$17,00 \pm 0,69$
3.	16g.	$17,33 \pm 2,48$	$8,33 \pm 1,58$	$27,00 \pm 2,93$	$10,33 \pm 0,73$	$13,67 \pm 1,02$	$5,67 \pm 0,49$
4.	17g.	$37,33 \pm 0,97$	$35,67 \pm 3,19$	$65,33 \pm 2,66$	$37,67 \pm 3,49$	$12,33 \pm 0,68$	$5,67 \pm 0,49$
5.	17g.	$63,67 \pm 5,12$	$36,00 \pm 2,32$	$71,67 \pm 3,12$	$47,33 \pm 1,11$	$16,00 \pm 1,73$	$6,33 \pm 0,95$
Vid. skaits	X	$39,13 \pm 2,60$	$29,87 \pm 2,67$	$52,40 \pm 2,73$	$32,27 \pm 1,97$	$17,40 \pm 1,25$	$6,93 \pm 0,52$

BV – baltā viela; g. – gadi; IL-6 – interleikīns-6; IL-10 – interleikīns-10; mēn. – mēneši; P.k.n. – pacienta kārtas numurs; PV – pretsitiena vieta; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi; TV – traumas vieta; SD – šeit: standarta deviācija; vid. – vidējais

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem pieciem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušajiem bērniem (4.6. tabula). Bez IL-6 pozitīvajām glijas šūnām tika konstatēti arī atsevišķi IL-6 pozitīvi makrofāgi. Visiem pieciem pacientiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks -- no $10,33 \pm 0,73$ līdz $47,33 \pm 1,11$ (4.47. attēls pielikumā) nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no $27,00 \pm 2,93$ līdz $71,67 \pm 3,12$ (4.48. attēls pielikumā). Vidējais IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija $32,27 \pm 1,97$, pretsitiena vietā -- $52,40 \pm 2,73$.

Interleikīna-10 (IL-10) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem pieciem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušiem bērniem (4.6. tabula). Bez IL-10 pozitīvām glijas šūnām tika konstatēti arī IL-10 pozitīvi makrofāgi. Visiem pieciem bērniem smadzeņu baltās vielas traumas vietā IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks -- no $0,00 \pm 0,00$ līdz $17,00 \pm 0,69$ (4.49. attēls pielikumā) nekā pretsitiena vietā, kur IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no $12,33 \pm 0,68$ līdz $30,00 \pm 2,20$ (4.50. attēls pielikumā). Vidējais IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija $6,93 \pm 0,52$, pretsitiena vietā -- $17,40 \pm 1,25$.

Apoptotiskās šūnas pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušu bērnu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatētas visiem pieciem bērniem (4.7. tabula). Pirmajam – vienu gadu un 10 mēnešus vecajam pacientam apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija $68,67 \pm 3,48$ (4.51. attēls pielikumā), kas ir lielāks nekā pārējiem četriem pacientiem: otrajam, trešajam, ceturtajam un piektajam – pusaudzīm. Viņu apoptotiskais šūnu skaits traumas vietā svārstījās no $41,33 \pm 4,43$ līdz $48,33 \pm 5,86$ (4.52. attēls pielikumā). Apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pirmajam pacientam pretsitiena vietā bija mazāks nekā traumas vietā $59,33 \pm 6,18$ (4.53. attēls pielikumā), bet lielāks nekā pārējiem četriem pacientiem, kuriem apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā svārstījās no $44,00 \pm 5,59$ līdz $56,00 \pm 4,58$. Otrajam pacientam, kurš mira 4. dienā pēc galvas traumas, apoptotisko šūnu skaits -- $47,33 \pm 0,58$ -- traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā -- $44,00 \pm 5,59$, salīdzinājumā ar pārējiem trijiem pusaudžiem. Trešajam, ceturtajam un piektajam pacientam apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā svārstījās no $44,67 \pm 3,11$ līdz $56,00 \pm 4,58$ un bija lielāks nekā traumas vietā, kur tas svārstījās no $41,33 \pm 4,43$ līdz $48,33 \pm 5,86$ (4.54. attēls pielikumā). Otrajam pacientam, kurš mira 4. dienā pēc galvas traumas, apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā bija mazāks -- $44,00 \pm 5,59$ -- nekā traumas vietā -- $47,33 \pm 0,58$. Turpretim trešajam un piektajam pacientam, kas izdzīvoja ilgāk par 24 stundām pēc traumas, un piektajam pacientam, kurš pēc smagas galvas traumas mira 7. dienā, apoptotisko šūnu skaits traumas vietā svārstījās no $41,33 \pm 4,43$ līdz $48,33 \pm 5,86$ un bija mazāks nekā pretsitiena vietā -- no $44,67 \pm 3,11$ līdz $56,00 \pm 4,58$. Apoptotiskais indekss (AI) traumas vietā bija $0,40 \pm 0,14$, pretsitiena vietā -- $0,48 \pm 0,04$.

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo bērnu vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. ± SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, TV (vid. ± SD)
1.	1g.10 mēn.	59,33±6,18	68,67±3,48
2.	16g.	44,00±5,59	47,33±0,58
3.	16g.	48,33±2,19	44,00±2,98
4.	17g.	44,67±3,11	41,33±4,43
5.	17g.	56,00±4,58	48,33±5,86
Vidējais skaits	X	50,00±8,00 (p=0,940) AI 0,48±0,04	47,83±3,66 (p=0,199); AI 0,40±0,14

AI – apoptotiskais indekss; g. – gadi; mēn. – mēneši; PV – pretsitiena vieta; SD – *šeit*: standarta deviācija; TV – traumas vieta; vid. – vidējais

4.2.3. Pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušu pieaugušo smadzeņu audu pārmaiņas

Šajā grupā tika iekļauti 13 pieaugušie, kuri bija vecāki par 18 gadiem un mira notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām. Visiem pacientiem tika noteikts smadzeņu baltās vielas šūnu citoskeleta pozitīvo struktūru relatīvais un vidējais relatīvais daudzums traumas un pretsitiena vietās, kā arī smadzeņu citokīnu imūnpozitīvo un apoptotisko šūnu skaits un šo šūnu vidējais skaits gan traumas, gan pretsitiena vietās.

Glijas fibrilārais skābais proteīns (GFAP) netika konstatēts nevienam no 13 notikuma vietā mirušo pieaugušo pacientu smadzeņu baltās vielas neironālajās struktūrās traumas vietā (4.8. tabula). Visiem 13 notikuma vietā mirušajiem pieaugušajiem smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā tika konstatētas GFAP pozitīvas nervu šķiedras, astrocīti un to izaugumi, glijas šūnas un atsevišķi makrofāgi. Vienam – astotajam pacientam tika konstatēts mazs (+) GFAP pozitīvo nervu šķiedru daudzums smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā. Četriem pacientiem – ceturtajam, sestajam, devītajam un 10. -- smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts vidējs daudzums (++) GFAP imūnreaktīvu astrocītu un to izaugumu pretsitiena vietā (4.55. attēls pielikumā). Sešiem pacientiem – pirmajam, ceturtajam, piektajam, septītajam, vienpadsmitajam un divpadsmitajam. -- smadzeņu baltajā vielā konstatēja lielu daudzumu (+++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru, makrofāgu un glijas šūnu pretsitiena vietā (4.56. attēls pielikumā). Diviem – otrajam un trīspadsmitajam. pacientam smadzeņu baltajā vielā

tika konstatēts vidējs vai liels daudzums (++)/+++ *GFAP* imūnreaktīvu astrocītu pretsitiena vietā (4.57. attēls pielikumā). Pieaugušajiem, kuri mira notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām, *GFAP* pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums pretsitiena vietā svārstījās no vidēja līdz lielam (++)/+++). Traumas vietās netika konstatētas *GFAP* pozitīvas smadzeņu šūnu citoskeleta struktūras, tādēļ to vidējais relatīvais daudzums netika noteikts.

4.8. tabula

Notikuma vietā mirušo pieaugušo smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	<i>GFAP</i> PV	<i>GFAP</i> TV	<i>NF</i> PV	<i>NF</i> TV
1.	18g.	+++	--	+	--
2.	21g.	++/+++	--	+++	--
3.	22g.	+++	--	+	--
4.	28g.	++	--	+	--
5.	30g.	+++	--	++	--
6.	37g.	++	--	+++	--
7.	38g.	+++	--	+++	--
8.	40g.	+	--	+++	--
9.	51g.	++	--	--	--
10.	53g.	++	--	+++	--
11.	54g.	+++	--	++	--
12.	58g.	+++	-	+	-
13.	61g.	++/+++	-	+++	-
Vidējais daudzums	X	++/+++	-	++	-

-- redzeslaukā netika redzēta neviena pozitīva struktūra; + -- redzeslaukā maz pozitīvu struktūru; ++ -- redzeslaukā vidējs pozitīvo struktūru daudzums; ++/+++ -- redzeslaukā no vidēja līdz lielam pozitīvo struktūru daudzumam; +++ -- redzeslaukā liels pozitīvo struktūru daudzums BV – baltā viela; g. – gadi; *GFAP* – glijas fibrilārais skābais proteīns; *NF* – neurofilamenti; PV – pretsitiena vieta; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi; TV – traumas

Neurofilamenti (NF) smadzeņu baltās vielas neironālajās struktūrās traumas vietā netika konstatēti nevienam no 13 notikuma vietā mirušo pieaugušo pacientu (4.8. tabula). Divpadsmit notikuma vietā mirušo pieaugušo smadzeņu baltās vielas pretsitiena vietā tika konstatētas NF pozitīvas nervu šķiedras, glijas šūnas un astrocītu izaugumi. Vienam – devītajam pacientam smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā netika konstatētas NF pozitīvas neironālas struktūras. Četriem pacientiem – pirmajam, trešajam, ceturtajam un divpadsmitajam -- smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts mazs daudzums (+) NF pozitīvo nervu šķiedru pretsitiena vietā (4.58. attēls pielikumā). Diviem pacientiem – piektajam un vienpadsmitajam 5. un 11. smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts vidējs daudzums (++) NF pozitīvo astrocītu izaugumu pretsitiena vietā (4.59. attēls pielikumā). Sešiem pacientiem – otrajam, sestajam, septītajam, astotajam, desmitajam un trīspadsmitajam -- smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts liels daudzums (+++) NF pozitīvu glijas šūnu pretsitiena vietā (4.60. attēls pielikumā). Pieaugušajiem, kuri pēc fatālām galvas traumām mira notikuma vietā, NF pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums pretsitiena vietā bija vidēji liels (++) . Traumas vietās netika konstatētas NF pozitīvas smadzeņu šūnu citoskeleta struktūras, tādēļ to vidējais relatīvais daudzums netika noteikts.

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvie garozas piramidālie neironi tika konstatēti visiem 13 notikuma vietā mirušajiem pieaugušajiem pacientiem (4.9. tabula). Bez IL-6 pozitīvajiem piramidālajiem neironiem bija redzamas intensīvi krāsotas glijas šūnas un atsevišķi makrofāgi. Visiem 13 pacientiem IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits traumas vietā bija no $19,67 \pm 1,72$ līdz $41,00 \pm 4,04$ (4.61. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits svārstījās no $34,33 \pm 2,08$ līdz $56,67 \pm 1,87$ (4.62. attēls pielikumā). Vidējais IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits traumas vietā bija $31,02 \pm 2,53$, pretsitiena vietā -- $43,82 \pm 2,25$.

4.9. tabula

Notikuma vietā mirušo pieaugušo vidējais citokīnu imūnpozitīvo smadzeņu šūnu skaits traumas un pretsitiena vietās

P.k.n.	Vecums	IL-6 PVPN, PV (vid.±SD)	IL-6 PVPN, TV (vid.±SD)	IL-6 BV, PV (vid.±SD)	IL-6 BV, TV (vid.±SD)	IL-10 BV, PV (vid.±SD)	IL-10 BV, TV (vid.±SD)
1.	18g.	$37,67 \pm 1,78$	$28,00 \pm 2,18$	$98,67 \pm 3,29$	$82,33 \pm 3,71$	$44,67 \pm 2,41$	$21,00 \pm 1,99$

4.9. tabulas turpinājums

P.k.n.	Vecums	<i>IL-6</i> PVPN, PV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> PVPN, TV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> BV, PV (vid.±SD)	<i>IL-6</i> BV, TV (vid.±SD)	<i>IL-10</i> BV, PV (vid.±SD)	<i>IL-10</i> BV, TV (vid.±SD)
2.	21g.	45,00± 1,55	26,33± 3,37	79,00± 2,84	68,00± 3,49	32,33± 3,12	18,67± 1,74
3.	22g.	48,67± 2,96	40,67± 2,76	95,67± 1,44	88,67± 5,30	29,00± 1,53	19,67± 1,19
4.	28g.	50,00± 2,70	33,33± 2,14	108,00± 3,88	69,67± 3,52	47,67± 2,32	27,33± 1,43
5.	30g.	36,33± 1,16	31,00± 1,66	76,67± 2,07	70,00± 4,12	50,67± 3,87	29,33± 1,62
6.	37g.	51,00± 2,00	29,67± 3,41	100,33± 3,52	86,33± 2,79	33,67± 2,27	24,00± 1,84
7.	38g.	34,33± 2,08	19,67± 1,72	77,33± 1,79	67,67± 2,81	49,33± 3,03	29,67± 1,69
8.	40g.	49,33± 3,74	36,00± 2,59	89,67± 2,24	80,67± 2,08	46,00± 2,06	30,67± 2,42
9.	51g.	43,33± 3,18	38,33± 3,20	101,33± 3,45	77,67± 3,83	38,33± 2,49	25,33± 1,76
10.	53g.	42,67± 2,47	21,33± 1,56	79,67± 2,36	75,00± 3,06	29,33± 1,11	25,67± 2,08
11.	54g.	39,00± 1,46	23,67± 2,30	83,00± 1,92	72,33± 1,90	35,67± 1,77	22,33± 0,88
12.	58g.	52,67± 1,87	41,00± 4,04	106,67± 3,63	90,33± 3,39	26,67± 0,91	12,67± 0,76
13.	61g.	39,67± 2,26	34,33± 1,96	78,33± 1,61	74,00± 2,17	30,00± 1,82	21,67± 1,05
Vid. skaits	X	43,82± 2,25	31,02± 2,53	90,33± 2,62	77,13± 3,40	38,13± 2,21	23,67± 1,57

BV – baltā viela; g. – gadi; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-10* – interleikīns-10; P.k.n. – pacienta kārtas numurs; PV – pretsitiena vieta; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi; TV – traumas vieta; SD – šeit: standarta deviācija; vid. – vidējais

Interleikīna-6 (*IL-6*) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem 13 notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām mirušajiem pieaugušajiem (4.9. tabula). Bez *IL-6* pozitīvajām glijas šūnām tika konstatēti *IL-6* pozitīvi makrofāgi. Visiem 13 pieaugušajiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks, t.i., no 67,67±2,81 līdz 90,33±3,39 (4.63. attēls pielikumā), nekā pretsitiena vietā, kur *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no 76,67±2,07 līdz 108,00±3,88 (4.64. attēls pielikumā). Vidējais *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija 77,13±3,40, pretsitiena vietā -- 90,33±2,62.

Interleikīna-10 (*IL-10*) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem 13 notikuma vietā pēc fatālām galvas traumām mirušajiem pieaugušajiem (4.9. tabula). Visiem 13 pacientiem smadzeņu baltās vielas traumas vietā *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits bija mazāks, t.i., no 12,67±0,76 līdz 30,67±2,42 (4.65.

attēls pielikumā), nekā pretsitiena vietā, kur *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no $26,67 \pm 0,91$ līdz $50,67 \pm 3,87$ (4.66. attēls pielikumā). Vidējais *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija $23,67 \pm 1,57$, pretsitiena vietā -- $38,18 \pm 2,21$.

Apoptotiskās šūnas notikuma vietā mirušu pieaugušo smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem 13 pacientiem gan traumas, gan pretsitiena vietās (4.10. tabula). Pieciem pacientiem – otrajam, ceturtajam, sestajam, devītajam un vienpadsmitajam. -- apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija robežās no $47,67 \pm 4,16$ līdz $62,00 \pm 7,55$ (4.67. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur apoptotisko šūnu skaits svārstījās no $52,67 \pm 7,02$ līdz $70,33 \pm 6,88$ (4.68. attēls pielikumā). Astoņiem pacientiem – pirmajam, trešajam, piektajam, septītajam, astotajam, desmitajam, divpadsmitajam, 1 un trīspadsmitajam apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks, t.i., $50,67 \pm 1,15$ līdz $68,00 \pm 2,65$ (4.69. attēls pielikumā) nekā pretsitiena vietā, kur apoptotisko šūnu skaits svārstījās no $39,67 \pm 6,12$ līdz $59,33 \pm 11,68$ (4.70. attēls pielikumā). Apoptotiskais indekss (AI) traumas vietā bija $0,63 \pm 0,04$, pretsitiena vietā -- $0,65 \pm 0,05$.

4.10. tabula

Pēc fatālām galvas traumām notikuma vietā mirušu pieaugušo vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. \pm SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, TV (vid. \pm SD)
1.	18g.	$59,33 \pm 11,68$	$68,00 \pm 2,65$
2.	21g.	$60,33 \pm 8,01$	$49,67 \pm 3,69$
3.	22g.	$54,00 \pm 5,44$	$58,33 \pm 1,28$
4.	28g.	$52,67 \pm 7,02$	$47,67 \pm 4,16$
5.	30g.	$57,33 \pm 1,63$	$66,67 \pm 5,85$
6.	37g.	$67,33 \pm 6,27$	$61,33 \pm 1,78$
7.	38g.	$23,67 \pm 5,23$	$50,67 \pm 1,15$
8.	40g.	$68,00 \pm 8,08$	$71,00 \pm 8,72$
9.	51g.	$67,00 \pm 12,17$	$62,00 \pm 7,55$
10.	53g.	$58,33 \pm 3,79$	$63,33 \pm 13,56$
11.	54g.	$70,33 \pm 6,88$	$48,00 \pm 3,17$
12.	58g.	$39,67 \pm 6,12$	$56,33 \pm 4,45$

4.10. tabulas turpinājums

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. ± SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, TV (vid. ± SD)
13.	61g.	58,67±7,34	65,00±5,69
Vidējais skaits	X	55,33±24,51 (p=0,014); AI 0,65±0,05	60,44±10,86 (p=0,013); AI 0,63±0,04

AI – apoptotiskais indekss; g. – gadi; PV – pretsitiena vieta; SD – šeit: standarta deviācija; TV – traumas vieta; vid. – vidējais

4.2.4. Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušu pieaugušo smadzeņu audu pārmaiņas

Šajā grupā tika iekļauti trīs pieaugušie, kuri vecāki par 18 gadiem un kuri mira pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā. Visiem pacientiem tika noteikts smadzeņu baltās vielas šūnu citoskeleta pozitīvo struktūru relatīvais daudzums un vidējais relatīvais daudzums traumas un pretsitiena vietās, kā arī smadzeņu citokīnu imūnpozitīvo un apoptotisko šūnu skaits, kā arī šo šūnu vidējais skaits gan traumas, gan pretsitiena vietās.

Glijas fibrillārais skābais proteīns (GFAP) tika konstatēts astrocītos un to izaugumos visu triju pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (4.11. tabula) Pirmajam pacientam, kurš mira 15. dienā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts liels daudzums (+++) GFAP pozitīvu astrocītu traumas vietā (4.71. attēls pielikumā). Otrajam pacientam, kurš mira 11. dienā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts vidējs daudzums (++) GFAP imūnreaktīvu astrocītu traumas vietā. Trešajam pacientam, kurš mira 7. dienā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts mazs daudzums (+) GFAP pozitīvu astrocītu un to izaugumu traumas vietā (4.72. attēls pielikumā). Visiem trijiem pacientiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu baltajā vielā tika konstatēti GFAP pozitīvi astrocīti un to izaugumi pretsitiena vietā. Pirmajam pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts no liela līdz ļoti lielumam (+++/++++) GFAP pozitīvu astrocītu un to izaugumu pretsitiena vietā (4.73. attēls pielikumā). Otrajam un trešajam pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts liels daudzums GFAP imūnreaktīvu astrocītu pretsitiena vietā. Pieaugušajiem, kuri pēc fatālām galvas traumām mira attālinātā periodā, GFAP pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais

daudzums traumas vietā bija vidēji liels (++) , bet pretsitiena vietā – liels (+++) (4.11. tabula).

4.11.tabula

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	GFAP PV	GFAP TV	NF PV	NF TV
1.	36g.	+++/ ++++	+++	+++/ ++++	+++
2.	37g.	+++	++	+++/ ++++	+++
3.	40g.	+++	+	+++	++
Vidējais daudzums	X	+++	++	+++/ ++++	+++

+ -- redzeslaukā maz pozitīvu struktūru; ++ -- redzeslaukā vidējs pozitīvu struktūru daudzums; +++ -- redzeslaukā liels daudzums pozitīvu struktūru; +++/++++ -- redzeslaukā ļoti liels pozitīvu struktūru daudzums ; g. – gadi; GFAP – glijas skābais fibrilārais proteīns; NF – neurofilamenti; PV – pretsitiena vieta; TV – traumas vieta

Neurofilamenti (NF) smadzeņu baltajā vielā tika konstatēti visiem trijiem pēc galvas traumas attālinātā periodā mirušajiem pieaugušajiem traumas vietā (4.11. tabula). Pirmajam un otrajam pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts liels daudzums (+++) NF pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu traumas vietā (4.74. attēls pielikumā). Trešajam 3. pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts vidējs daudzums (++) NF pozitīvu nervu šķiedru traumas vietā (4.75. attēls pielikumā). Visiem trijiem pēc galvas traumas attālinātā periodā mirušajiem smadzeņu baltajā vielā pieaugušajiem tika konstatētas NF pozitīvas nervu šķiedras un glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā. Pirmajam un otrajam pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts no liela līdz ļoti lielumam (+++/++++) NF pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu pretsitiena vietā (4.76. attēls pielikumā). Trešajam pacientam smadzeņu baltajā vielā tika konstatēts liels daudzums (+++) NF saturošu nervu šķiedru pretsitiena vietā (4.77. attēls pielikumā). Pieaugušajiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, NF pozitīvo neironālo struktūru vidējais relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija liels (+++), pretsitiena vietā tas svārstījās no liela līdz ļoti lielumam daudzumam (+++/++++).

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvie garozas piramidālie neironi tika konstatēti visiem trijiem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušajiem pieaugušajiem (4.12. tabula). Bez IL-6 pozitīvajiem piramidālajiem neironiem tika konstatēti atsevišķi IL-6 pozitīvi makrofāgi un glijas šūnas. Visiem trijiem pacientiem IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits traumas vietā bija $33,33 \pm 1,12$ līdz $40,33 \pm 3,78$ (4.78. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits svārstījās no $39,00 \pm 2,01$ līdz $52,33 \pm 3,55$ (4.79. attēls pielikumā). Vidējais IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits traumas vietā bija $36,44 \pm 2,00$, pretsitiena vietā -- $44,89 \pm 2,82$.

4.12. tabula

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo vidējais citokīnu imūnpozitīvo smadzeņu šūnu skaits traumas un pretsitiena vietās

Pkn	Vecums	IL-6 PVPN, PV (vid.SD)	IL-6 PVPN, TV (vid.SD)	IL-6 BV, PV (vid.SD)	IL-6 BV, TV (vid.SD)	IL-10 BV, PV (vid.SD)	IL-10 BV, TV (vid.SD)
1.	36g.	$52,33 \pm 3,55$	$40,33 \pm 3,78$	$63,00 \pm 2,65$	$42,67 \pm 3,11$	$6,00 \pm 0,67$	$1,67 \pm 0,89$
2.	37g.	$43,33 \pm 2,89$	$33,33 \pm 1,12$	$57,33 \pm 2,22$	$32,33 \pm 2,90$	$6,67 \pm 1,14$	$1,00 \pm 0,60$
3.	40g.	$39,00 \pm 2,01$	$35,67 \pm 1,10$	$65,33 \pm 2,89$	$37,67 \pm 1,55$	$5,67 \pm 1,00$	$1,67 \pm 0,89$
Vid. skaits	X	$44,89 \pm 2,82$	$36,44 \pm 2,00$	$61,89 \pm 2,58$	$37,57 \pm 2,52$	$6,11 \pm 0,94$	$1,45 \pm 0,79$

BV – baltā viela; g.– gadi; IL-6 – interleikīns-6; IL-10 – interleikīns-10; Pkn – pacienta kārtas numurs; PV – pretsitiena vieta; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi; TV – traumas vieta; SD – šeit: standarta deviācija; vid. – vidējais

Interleikīna-6 (IL-6) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem trijiem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušajiem pieaugušajiem (4.12. tabula). Bez IL-6 pozitīvajām glijas šūnām smadzeņu baltajā vielā tika konstatēti atsevišķi IL-6 imūnreaktīvi makrofāgi. Visiem trijiem pacientiem IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija no $32,33 \pm 2,90$ līdz $42,67 \pm 3,11$ (4.80. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās robežās no $57,33 \pm 2,22$ līdz $65,33 \pm 2,89$ (4.81. attēls pielikumā). Vidējais IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija $37,57 \pm 2,52$, pretsitiena vietā -- $61,89 \pm 2,58$.

Interleikīna-10 (IL-10) pozitīvās glijas šūnas smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem trijiem pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušajiem

pieaugušajiem (4.12. tabula). Visiem trijiem pacientiem smadzeņu baltās vielas traumas vietā IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits bija $1,00 \pm 0,60$ līdz $1,67 \pm 0,89$ (4.82. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits svārstījās no $5,67 \pm 1,00$ līdz $6,67 \pm 1,14$ (4.83. attēls pielikumā). Vidējais IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits traumas vietā bija $1,45 \pm 0,79$, pretsitiena vietā $-6,11 \pm 0,94$.

Apoptotiskās šūnas attālinātā periodā pēc traumas notikuma mirušu pieaugušo smadzeņu baltajā vielā tika konstatētas visiem trijiem pacientiem (4.13. tabula). Pirmajam un trešajam pacientam apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks nekā otrajam pacientam. Pirmajam pacientam, kurš mira 15. dienā pēc traumas, apoptotisko šūnu skaits bija $76,33 \pm 4,73$, trešajam pacientam, kurš pēc traumas mira 7. dienā, apoptotisko šūnu skaits bija $65,67 \pm 11,59$ (4.84. attēls pielikumā), t.i., mazāks nekā pretsitiena vietā, kur pirmajam pacientam apoptotisko šūnu skaits bija $73,00 \pm 15,52$, tresājam pacientam -- $38,33 \pm 14,15$ (4.85. attēls pielikumā). Otrajam pacientam, kurš pēc traumas mira 11. dienā, apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija mazāks $35,00 \pm 4,36$ nekā pretsitiena vietā $-40,67 \pm 4,51$. Pieaugušajiem, kuri mira attālinātā periodā pēc galvas traumas, apoptotiskais indekss traumas vietā bija $0,77 \pm 0,05$, pretsitiena vietā -- $0,64 \pm 0,11$.

4.13. tabula

Pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušo pieaugušo vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās

Pacienta kārtas numurs	Vecums	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, PV (vid. \pm SD)	Apoptotisko šūnu skaits 3 redzeslaukos, TV (vid. \pm SD)
1.	36g.	$73,00 \pm 4,73$	$76,33 \pm 4,73$
2.	37g.	$40,67 \pm 4,51$	$35,00 \pm 4,36$
3.	40g.	$38,33 \pm 14,15$	$65,67 \pm 11,59$
Vidējais daudzums	X	$50,67 \pm 19,92$ ($p=0,930$); AI $0,64 \pm 0,11$	$59,00 \pm 19,73$ ($p=0,133$); AI $0,77 \pm 0,05$

AI – apoptotiskais indekss; g. – gadi; PV – pretsitiena vieta; SD – *šeit*: standarta deviācija; TV – traumas vieta; vid. – vidējais

4.2.5. Statistiski apstrādāto datu analīze

Tā kā izlašu apjomi bija mazi un datu sadalījumi nepakļāvās normālajam varbūtību sadalījumam, tad datu statistiskajā apstrādē galvenokārt tika izmantotas

neparametriskās statistikas metodes, kuras var lietot jebkuram (arī pētniekam nezināmam) varbūtību sadalījumam.

Aprēķinot *Spearman* korelāciju pozitīvām *GFAP* un *NF* struktūrām, tika salīdzinātas divas grupas – notikuma vietā mirušie bērni un pieaugušie, un pēc traumas attālinātā periodā mirušie bērni un pieaugušie.

Statistiski ticamas korelācijas pozitīvām *GFAP* un *NF* neironālajām struktūrām smadzeņu baltajā vielā bija novērojamas pretsitiena vietās starp notikuma vietā mirušajiem un pēc galvas traumas attālinātā periodā mirušajiem pacientiem ($p_{GFAP}=0,017$; $r_{GFAP}=0,449$; $p_{NF}=0,017$; $r_{NF}=0,446$), kas nozīmē, ka notikuma vietā mirušajiem pacientiem bija mazāka šo struktūru daudzuma korelācija nekā attālinātā laikā pēc traumas mirušajiem pacientiem. **Netika konstatētas statistiski ticamas datu korelācijas** smadzeņu baltajā vielā pozitīvajām *GFAP* un *NF* neironālajām struktūrām traumas vietās starp notikuma vietā mirušajiem un pēc traumas attālinātā periodā mirušajiem pacientiem ($p_{GFAP}=0,103$; $r_{GFAP}=0,379$; $p_{NF}=0,352$; $r_{NF}=0,330$), jo no 28 pacientiem tikai 9 tika konstatētas pozitīvas *GFAP* struktūras un tikai 10 pacientiem pozitīvas *NF* struktūras. To uzrādīja zemais korelācijas koeficients *r*.

Turpmāk izklāstītā datu apstrāde tika veikta, izmantojot Mena - Vitnija (*Mann-Whitney*) *U* testu divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai (notikuma vietā mirušos ar attālinātā laikā pēc traumas mirušajiem pacientiem) un Vilkoksona zīmju rangū (*Wilcoxon Signed Ranks*) testu divu atkarīgu grupu salīdzināšanai (traumas vietu ar pretsitiena vietu).

Pacienti tika sadalīti divās grupās – bērnos un pieaugušajos. Katra no šīm grupām tika sadalīta divās apakšgrupās: 1) notikuma vietā mirušie un pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušie bērni (4.1. grafiks pielikumā), 2) notikuma vietā mirušie un pēc fatālām galvas traumām attālinātā periodā mirušie pieaugušie (4.2. grafiks pielikumā).

Statistiski ticamas atšķirības smadzeņu baltajā vielā tika atrastas pozitīvajām *GFAP* struktūrām tikai starp abām bērnu apakšgrupām pretsitiena vietās (*Mann-Whitney U* tests, $p=0,015$ un *Wilcoxon Signed Ranks* tests, $p=0,030$) un pozitīvajām *NF* struktūrām pretsitiena vietās tikai starp abām pieaugušo grupām (*Mann-Whitney U* tests, $p=0,019$ and *Wilcoxon Signed Ranks* tests, $p=0,025$).

Visiem pacientiem -- gan notikuma vietā mirušajiem, gan tiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, **interleikīna-6 (IL-6)** pozitīvo piramidālo neironu skaits smadzeņu garozā traumas vietā bija mazāks nekā pretsitiena vietā. Vidējais šūnu skaits

(MCC) notikuma vietā mirušajiem pacientiem traumas vietā bija 33, starpkvartīļu izkliede (IQR) – 14,5 (18<42) (4.14 tabula). Vidējais šūnu skaits notikuma vietā mirušiem pacientiem pretsitiena vietā bija 44, IQR – 10,5 (34<53) (4.3. grafiks pielikumā). Pacientiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, IL-6 pozitīvo piramidālo neironu vidējais skaits smadzeņu garozā traumas vietā bija mazāks nekā pretsitiena vietā. MCC traumas vietā bija 34,5; IQR – 17,8 (6<49). Vidējais IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaits smadzeņu garozas pretsitiena vietā bija 41; IQR – 27,8 (13<67) (4.3. grafiks pielikumā). Salīdzinot abas grupas, IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits pretsitiena vietā smadzeņu garozā notikuma vietā mirušajiem bija lielāks nekā tiem pacientiem, kuri mira attālinātā periodā pēc galvas traumas. Salīdzinot abas neatkarīgās grupas – notikuma vietā mirušo pacientu grupu un attālinātā periodā pēc traumas mirušo pacientu grupu, **netika atrasta statistiski ticama atšķirība** starp IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaitu pretsitiena vietā (Mann-Whitney U tests, p = 0.890) un starp abu grupu IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaitu traumas vietā (Mann-Whitney U tests, p= 0.827). Izmantojot Wilcoxon Signed Ranks testu divām atkarīgām izlasēm, tika konstatēta **statistiski ticama atšķirība** starp pretsitiena un traumas vietām IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaitu pacientiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas (Wilcoxon Signed Ranks tests, p<0,001), un notikuma vietā mirušajiem pacientiem (Wilcoxon Signed Ranks Test, p=0,011) (4.14. tabula).

Visiem pacientiem -- gan notikuma vietā mirušajiem, gan tiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, -- **interleikīna-6 (IL-6)** un **interleikīna-10 (IL-10)** pozitīvo glijas šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazāks nekā pretsitiena vietā.

Notikuma vietā mirušajiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā vidējais IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits (MCC) bija 76, starpkvartīļu izkliede (IQR) – 15 (67<90), vidējais IL-10 pozitīvo šūnu skaits bija 25, IQR – 13 (12<31). Notikuma vietā mirušo pacientu smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā IL-6 pozitīvo glijas šūnu MCC bija 101, IQR – 25 (76<113), IL-10 pozitīvo glijas šūnu MCC bija 37, IQR – 18,5 (22<51) (4.4. un 4.5. grafiki pielikumā).

Pēc traumas attālinātā laikā mirušo pacientu smadzeņu baltajā vielā traumas vietā IL-6 pozitīvo glijas šūnu vidējais skaits (MCC) bija 36, IQR – 9,3 (8<52), IL-10 pozitīvo glijas šūnu vidējais skaits bija 4, IQR – 5 (0<18). Pēc traumas attālinātā laika periodā mirušo pacientu smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā IL-6 pozitīvo glijas

šūnu vidējais skaits (*MCC*) bija 61, *IQR* – 23,5 (21<75), *IL-10* pozitīvo glijas šūnu vidējais skaits bija 12, *IQR* – 9 (4<33) (4.4. un 4.5. grafiki pielikumā).

Jāatzīmē, ka kontroles grupas pacientu audos arī bija vērojamas *IL-6* un *IL-10* pozitīvas glijas šūnas. Ja salīdzinām notikuma vietā mirušo pacientu grupas (bērni un pieaugušie) vidējo *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaitu (*MCC*) un kontroles grupas pacientu *IL-10* pozitīvo glijas šūnu *MCC* smadzeņu baltajā vielā, tad abās grupās *IL-10* pozitīvo glijas šūnu *MCC* bija līdzīgs (notikuma vietā mirušajiem pacientiem *IL-10* pozitīvo glijas šūnu *MCC* traumas vietā bija 25, *IQR* 13 (12<31), pretsitiena vietā –37, *IQR* 18,5 (22<51), kontroles grupas pacientiem *MCC* – 36,93±1,89). Tā kā visi šie cilvēki mira pēkšņi – pēc galvas traumas notikuma vietā un, iestājoties pēkšņai nāvei, tad arī *IL-10* ekspresija abām grupām uz konkrēto nāves brīdi bija līdzīga, it īpaši pretsitiena vietā. Tas izskaidrojams ar to, ka *IL-10* nav iekaisuma agrīnās fāzes citokīns (4.5. grafiks pielikumā). Citokīna *IL-10* ekspresija smadzeņu audos progresē pirmo 24 stundu laikā pēc smadzeņu audu bojājuma (pirmajās 4 stundās strauji, nākamajās 20 pakāpeniski). Pavisam cita situācija ir ar citokīnu *IL-6*, kurš ir ātras darbības iekaisumu veicinošs citokīns. Tā ekspresija bojātos smadzeņu audos notiek jau pirmajās stundās pēc traumas, tādēļ arī šādas *IL-6* pozitīvo glijas šūnu atšķirības starp kontroles grupas pacientiem (*IL-6* pozitīvo glijas šūnu *MCC* ir 16,67±2,87) un notikuma vietā mirušajiem pacientiem (bērnu un pieaugušo grupas *IL-6* pozitīvo glijas šūnu *MCC* traumas vietā bija 76, *IQR* 15 (67<90), pretsitiena vietā – *MCC* 101, *IQR* 25 (76<113) (4.4. grafiks pielikumā).

Salīdzinot divas neatkarīgas grupas - pēc galvas traumas attālinātā periodā mirušo pacientu grupu un notikuma vietā mirušo pacientu grupu, tika konstatēts, ka *IL-6* un *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits notikuma vietā mirušo pacientu grupā gan traumas, gan pretsitiena vietās bija lielāks nekā attālinātā laikā pēc traumas mirušo pacientu grupai. Starp notikuma vietā mirušo pacientu grupu un pēc galvas traumas attālinātā periodā mirušo pacientu grupu tika konstatētas *IL-6* un *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaita **statistiski ticamas atšķirības** smadzeņu baltajā vielā traumas vietā (*Mann-Whitney U* tests traumas vietā $p_{IL-6} < 0,001$; $p_{IL-10} < 0,001$) un smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā (*Mann-Whitney U* tests, $p_{IL-6} < 0,001$; $p_{IL-10} < 0,001$), tas norāda, ka notikuma vietā mirušo pacientu grupā *IL-6* un *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits bija statistiski ticami lielāks nekā attālinātā laikā pēc traumas mirušo pacientu grupā.

Izmantojot *Wilcoxon Signed Ranks* testu divām atkarīgām izlasēm, tika konstatētas **statistiski ticamas atšķirības** starp *IL-6* un *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaitu traumas un pretsitiena vietās smadzeņu baltajā vielā pacientiem, kuri mira notikuma

vietā (*Wilcoxon Signed Ranks tests*, $p_{IL-6}=0,038$; $p_{IL-10}=0,050$), un tiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas (*Wilcoxon Signed Ranks tests*, $p_{IL-6}<0,001$; $p_{IL-10}<0,001$), (4.14. tabula).

Apoptotisko šūnu skaits tika salīdzināts smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietā bērnu un pieaugušo grupās. Bērnu grupā smadzeņu baltajā vielā vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija $42,57 \pm 22,35$, pieaugušo grupā -- $59,96 \pm 14,05$. Bērnu grupā smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā vidējais apoptotisko šūnu skaits bija $40,95 \pm 13,78$ pieaugušo grupā -- $53,78 \pm 22,80$.

Salīdzinot visas četras pētījumā iekļautās grupas, tika iegūti šādi rezultāti:

- I grupā notikuma vietā mirušo bērnu vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā visiem bērniem, izņemot vienu, traumas vietā bija mazāks nekā pretsitiena vietā. Vienu gadu vecajam bērnam bija izteikti lielāks apoptotisko šūnu skaits traumas vietā salīdzinājumā ar pretsitiena vietu. Pārējiem četriem bērniem tika novērota **korelācija starp bērna vecumu un apoptotisko šūnu skaita pieaugumu traumas un pretsitiena vietā** ($p_{traumas\ vietā}=0,006$; $p_{pretsit.\ vietā}=0,017$). Sagrupējot bērnus pēc vecuma augošā secībā, tika novērots apoptotisko šūnu skaita pieaugums gan traumas, gan pretsitiena vietās. Šajā grupā apoptotiskais indekss traumas vietā $0,34 \pm 0,14$ bija mazāks nekā pretsitiena vietā $0,44 \pm 0,09$ (4.15. tabula).
- II grupā attālinātā periodā pēc traumas notikuma mirušo bērnu vidējais apoptotiskais šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās bija dažāds. Diviem bērniem apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā, trijiem bērniem tas bija lielāks pretsitiena nekā traumas vietā, līdz ar to statistiski ticamas atšķirības starp traumas un pretsitiena vietām netika konstatētas ($p_{traumas\ vietā}=0,199$; $p_{pretsit.\ vietā}=0,940$). Šajā grupā apoptotiskais indekss (AI) bija $0,48 \pm 0,04$, t.i., lielāks traumas vietā nekā pretsitiena vietā -- $0,40 \pm 0,14$ (4.15. tabula).
- III grupā visiem notikuma vietā mirušajiem pieaugušajiem vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās bija dažāds. Astoniem pacientiem vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā. Pieciem pacientiem apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā bija lielāks nekā traumas vietā. Veicot grupu salīdzinošo statistiku, tika konstatētas **statistiski ticamas atšķirības** starp apoptotisko šūnu skaitu traumas vietās ($p=0,013$) un pretsitiena vietās ($p=0,014$).

IL-6 pozitīvo piramidālo neironu, glijas šūnu un pozitīvo IL-10 glijas šūnu vidējie lielumi, starpkvartīļu izkliedes un statistiskās ticamības *

	Attālinātā laikā pēc traumas mirušie pacienti				Notikuma vietā mirušie pacienti				p^1
	mazākā vērtība	lielākā vērtība	mediāna	starpkv. izklīede	mazākā vērtība	lielākā vērtība	mediāna	starpkv. izklīede	
PVPN pretsit. v. IL-6	13	67	41	27,8	34	53	44	10,5	0,890
PVPN traumas v. IL-6	6	49	34,5	17,8	18	42	33	14,5	0,827
p^2	<0,001*				0,011*				
BV pretsit. v. IL-6	21	75	61	23,5	76	113	101	25	<0,001*
BV traumas v. IL-6	8	52	36	9,3	67	91	76	15	<0,001*
p^2	<0,001*				0,038*				
BV pretsit. v. IL-10	4	33	12	9	22	51	37	18,5	<0,001*
BV traumas v. IL-10	0	18	4	5	12	31	25	13	<0,001*
p^2	<0,001*				0,050*				

Pretsit. v. – pretsitiena vieta; BV – baltā viela; PVPN – pelēkās vielas piramidālie neironi

p^1 – Mena--Vitnija (Mann–Whitney) tests divām neatkarīgām izlasēm, salīdzinot attālinātā laikā pēc traumas mirušos pacientus ar notikuma vietā mirušajiem pacientiem

p^2 – Vilksoksona (Wilcoxon) tests divām atkarīgām izlasēm, salīdzinot rādītājus pretsitiena un traumas vietā

Apoptotiskais indekss šajā grupā bija $0,65 \pm 0,05$ t.i., mazliet lielāks pretsitiena vietā nekā traumas vietā -- $0,63 \pm 0,04$ (4.15. tabula).

• IV grupā vidējais apoptotiskais šūnu skaits visiem trijiem pacientiem smadzeņu baltajā vielā bija dažāds un tieša korelācija starp traumas un pretsitiena vietām netika konstatēta. Pacientiem, kuri terapiju bija saņēmuši 7 un 15 dienas, vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā. Pacientam, kurš saņēma terapiju 11 dienas, vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā bija lielāks nekā traumas vietā. Veicot grupu salīdzinošo statistiku, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp apoptotisko šūnu skaitu traumas vietās ($p=0,133$) un pretsitiena vietās ($p=0,930$). Apoptotiskais indekss šajā grupā bija $0,77 \pm 0,05$, t.i., lielāks traumas nekā pretsitiena vietā -- $0,64 \pm 0,11$ (4.15. tabula).

Kontroles grupas pacientiem apoptotisko šūnu skaits variēja no 44 līdz 104 šūnām redzes laukā. Visu piecu pacientu vidējais apoptotisko šūnu skaits mainījās no 51 līdz 64 šūnām, kas arī noteica augsto apoptotisko indeksu visai kontroles grupai – 0,61.

4.15. tabula

Visu četru pacientu grupu apoptotisko šūnu vidējā daudzuma salīdzinājums

Grupās	Traumas vieta	Pretsitiena vieta	Apoptotiskais indekss (traumas vietā / pretsitiena vietā)
I grupa Bērni, miruši notikuma vietā	$40,47 \pm 26,31$ ($p=0,006$)	$37,33 \pm 14,11$ ($p=0,017$)	$0,34 \pm 0,14 / 0,44 \pm 0,09$
II grupa Bērni, miruši attālinātā laikā pēc traumas	$47,83 \pm 3,66$ ($p=0,199$)	$50,00 \pm 8,00$ ($p=0,940$)	$0,48 \pm 0,04 / 0,40 \pm 0,14$
III grupa Pieaugušie, miruši notikuma vietā	$60,44 \pm 10,86$ ($p=0,013$)	$55,33 \pm 24,51$ ($p=0,014$)	$0,63 \pm 0,04 / 0,65 \pm 0,05$
IV grupa Pieaugušie, miruši attālinātā laikā pēc traumas	$59,00 \pm 19,73$ ($p=0,133$)	$50,67 \pm 19,92$ ($p=0,930$)	$0,77 \pm 0,05 / 0,64 \pm 0,11$
Kontroles grupa	Vidējais apoptotisko šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā $58,13 \pm 2,00$		Apoptotiskais indekss $0,61 \pm 0,05$

4.3. Klīniskā atradne – asins biomarkieru izmaiņas

4.3.1. Kontroles grupas pacienti

Kontroles grupas pacientu asins serumā tika noteikti 10 biomarkieri – *IL-1β*; *IL-4*; *IL-6*; *IL-8*; *IL-10*; *IL-12*; *IL-17*; *EGF*; *MCP-1* un *INF-α*. Vairumā galvas traumas pacientu un kontroles grupas pacientu biomarkieru *IL-1β*; *IL-4*; *IL-12* un *IL-17* asins seruma koncentrācija bija vājāka par 3,2 pg/mL. Tas nozīmē, ka šo biomarkieru seruma koncentrācija bija zemāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju (augstākā ražotāja noteiktā koncentrācija – 10 000 pg/mL), tādēļ šos biomarkierus no turpmākas izpētes izslēdzām. Turpmāk tika pētīti seši citokīni – *IL-6*; *IL-8*; *IL-10*; *EGF*; *MCP-1* un *INF-α*. Vienam četrus gadus un septiņus mēnešus vecam kontroles grupas pacientam iepriekš minētie izslēgtie citokīni *IL-1β* un *IL-12* uzrādīja palielinātu koncentrāciju (*IL-1β* – 38,36 pg/mL un *IL-12* – 127,42 pg/mL). Iemesls šādām palielinātām biomarkieru seruma koncentrācijām, iespējams, ir alerģiska reakcija, kuru bērna māte gan kategoriski noliedza. Pārējie divi izslēgtie citokīni būtiskas atšķirības konkrētajam kontroles grupas pacientam neuzrādīja.

Visiem kontroles grupas pacientiem asins seruma *IL-6* koncentrācija bija <3,2 pg/mL, izņemot iepriekš minēto pacientu. Kontroles grupas pacientiem asins seruma *IL-8* koncentrācija bija no 4,68 līdz 62,33 pg/mL (asins seruma *IL-8* koncentrācijas mediāna kontroles grupas bērniem līdz divu gadu vecumam tas bija 13,20 pg/mL; no divu līdz septiņu gadu vecumam – 8,27 pg/mL). Sešiem kontroles grupas pacientiem asins seruma *IL-10* koncentrācija bija <3,2 pg/mL, pārējiem 10 -- no 3,28 līdz 68,74 pg/mL (asins seruma *IL-10* koncentrācijas mediāna kontroles grupas bērniem līdz divu gadu vecumam bija 6,02 pg/mL; no divu līdz septiņu gadu vecumam – 3,87 pg/mL). Asins seruma *EGF* koncentrācija kontroles grupas pacientiem bija no 17,1 līdz 300,08 pg/mL (asins seruma *EGF* koncentrācijas mediāna kontroles grupas bērniem līdz divu gadu vecumam bija 122,10 pg/mL; no divu līdz septiņu gadu vecumam – 41,37 pg/mL). Asins seruma *MCP-1* koncentrācija kontroles grupas pacientiem bija no 285,35 līdz 750,11 pg/mL (asins seruma *MCP-1* koncentrācijas mediāna kontroles grupas bērniem līdz divu gadu vecumam bija 637,89 pg/mL; no divu līdz septiņu gadu vecumam – 335,87 pg/mL). Asins seruma *INF-α* koncentrācija kontroles grupas pacientiem bija no 8,59 līdz 29,39 pg/mL (asins seruma *INF-α*

koncentrācijas mediāna kontroles grupas bērniem līdz divu gadu vecumam bija 19,45 pg/mL; no divu līdz septiņu gadu vecumam – 14,34 pg/mL). Sīkāka informācija par kontroles grupas pacientu asins seruma citokīniem aplūkojama 4.16. un 4.17. tabulās.

4.16. tabula

No mēneša līdz divu gadu vecu kontroles grupas pacientu citokīnu koncentrācijas asins serumā

Pacienta kārtas numurs	Vecums	<i>IL-6</i> pg/mL	<i>IL-8</i> pg/mL	<i>IL-10</i> pg/mL	<i>EGF</i> pg/mL	<i>MCP-1</i> pg/mL	<i>INF-α</i> pg/mL
1.	0g. 7mēn.	<3,2	13,20	<3,2	280,49	750,11	29,39
2.	0g. 9mēn.	<3,2	22,73	13,94	300,08	638,94	19,45
3.	1g. 4mēn.	<3,2	11,26	68,74	33,57	637,89	15,61
4.	1g. 6mēn.	<3,2	62,33	6,02	122,10	315,72	25,00
5.	1g. 7mēn.	<3,2	7,43	<3,2	95,37	407,91	16,13
Mediāna	X	<3,2	13,20	6,02	122,10	637,89	19,45
IQR	X	0	33,19	38,14	225,82	332,71	11,33

EGF – epidermālais augšanas faktors; g. – gadi; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; *IL-10* – interleikīns-10; *INF-α* – alfa interferons; *IQR* – starpkvartīru izkliede; *MCP-1* – monocītu hemotakses proteīns-1; mēn. – mēneši; pg/mL – pikogrami/mililitrā

4.17. tabula

No divu līdz septiņu gadu vecu kontroles grupas pacientu citokīnu koncentrācijas asins serumā

Pkn	Vecums	<i>IL-6</i> pg/mL	<i>IL-8</i> pg/mL	<i>IL-10</i> pg/mL	<i>EGF</i> pg/mL	<i>MCP-1</i> pg/mL	<i>INF-α</i> pg/mL
1.	2g. 9mēn.	<3,2	44,85	8,52	40,28	291,83	19,68
2.	3g. 2mēn.	<3,2	8,27	<3,2	38,65	331,81	16,21
3.	3g. 4mēn.	<3,2	7,04	6,51	44,17	285,35	14,34
4.	3g. 4mēn.	<3,2	7,15	4,96	32,34	297,02	15,96
5.	3g. 5mēn.	<3,2	8,62	13,52	82,31	452,70	16,06
6.	3g. 8mēn.	<3,2	6,22	<3,2	93,39	640,15	16,79
7.	3g. 10mēn.	<3,2	10,32	<3,2	33,77	436,95	11,34
8.	4g. 0mēn.	<3,2	4,68	<3,2	41,37	313,72	10,87
9.	4g. 0mēn.	<3,2	9,87	3,87	208,61	368,09	9,46
10.	4g. 7mēn.	68,82	10,89	4,52	17,1	335,78	16,06

4.17. tabulas nobeigums

Pkn	Vecums	<i>IL-6</i> pg/mL	<i>IL-8</i> pg/mL	<i>IL-10</i> pg/mL	<i>EGF</i> pg/mL	<i>MCP-1</i> pg/mL	<i>INF-α</i> pg/mL
11.	6g. 11mēn.	<3,2	5,48	3,28	45,62	371,03	8,59
Mediāna		<3,2	8,27	3,87	41,37	335,78	14,34
IQR		0	4,10	3,31	48,54	139,93	5,19

EGF – epidermālais augšanas faktors; g. – gadi; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; *IL-10* – interleikīns-10; *INF-α* – alfa interferons; *IQR* – starpkvartīru izkliede; *MCP-1* – monocītu hemotakses Pkn – pacienta kārtas numurs; proteīns-1; mēn. – mēneši; pg/mL – pikogrami/mililitrā

Aplūkojot atsevišķus biomarķierus divās kontroles pacientu vecuma grupās – bērniem no mēneša līdz diviem gadiem (4.16. tabula) un no diviem līdz septiņiem gadiem (4.17. tabula), -- īpaši izteiktas bija biomarķieru *EGF* un *MCP-1* asins seruma koncentrācijas. Vecuma grupā līdz diviem gadiem seruma *EGF* koncentrācija bija no 95,37 līdz 300,08 pg/mL, izņemot vienu gadu un četrus mēnešus veco pacientu, kuram seruma *EGF* koncentrācija bija 33,57 pg/mL. Abiem kontroles grupas pacientiem pirms viena gada vecuma seruma *EGF* koncentrācija bija 280,49 un 300,08 pg/mL. Kontroles grupas pacientiem vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem seruma *EGF* koncentrācija bija no 17,1 līdz 93,39 pg/mL, izņemot četrus gadus veco pacientu, kuram seruma *EGF* koncentrācija bija 208.61 pg/mL. Vecuma grupā līdz diviem gadiem seruma *MCP-1* koncentrācija bija no 315,72 līdz 750,11 pg/mL. Kontroles grupas pacientiem vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem asins seruma *MCP-1* koncentrācija bija no 285,35 līdz 452,70 pg/mL, izņemot trīs gadus un astoņus mēnešus veco pacientu, kuram *MCP-1* koncentrācija asins serumā bija 640,15 pg/mL.

4.3.2. Dati par dažādas smaguma pakāpes galvas traumu guvušu bērnu grupu vecumā no viena mēneša līdz diviem gadiem

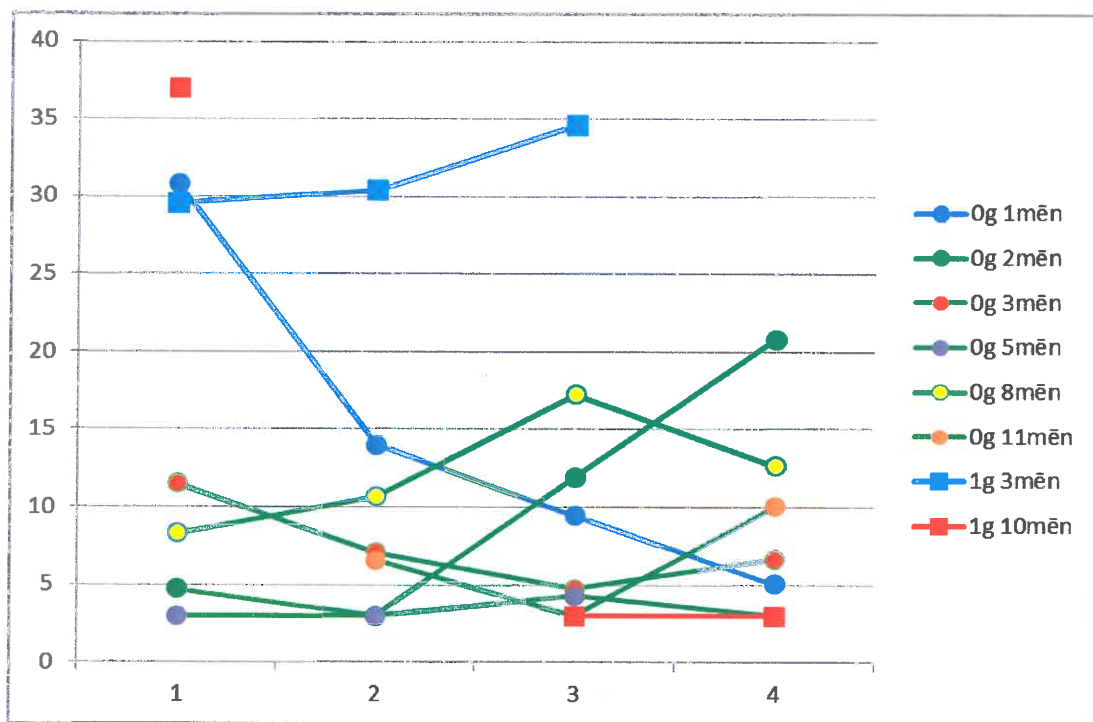
Šajā grupā tika iekļauti astoņi bērni vecumā no viena mēneša līdz diviem gadiem. Viņiem bija dažāda smaguma pakāpes galvas traumas: pieciem bērniem – vieglas, diviem -- vidēji smagas un vienam – smaga galvas trauma. Visiem astoņiem pacientiem četras dienas pēc kārtas tika noteikti sešu citokīnu – *IL-6*; *IL-8*; *IL-10*; *EGF*; *MCP-1* un *INF-α* asins seruma koncentrācijas pēc galvas traumām. Atsevišķos gadījumos, kad asins paraugu ņemšana sakrita ar brīvdienām laboratorijas darbā, asins paraugi netika ņemti. Tādēļ atsevišķiem pacientiem asins paraugi tika ņemti tikai trīs dienas. Detalizēta informācija par citokīnu koncentrācijām pirmās grupas pacientu asins serumos aplūkojama 4.18. tabulā.

**Pirmās grupas pacientu asins seruma citokīnu koncentrācijas dažādos periodos –
no pirmās līdz ceturtajai dienai pēc galvas traumas**

Pkn	Vecums	GKS	IL-6 pg/mL	IL-8 pg/mL	IL-10 pg/mL	EGF pg/mL	MCP-1 pg/mL	INF- α pg/mL
1.	0g. 1mēn.	10	1. 30,81	1. 56,47	1. 11,29	1. 77,76	1. 274,02	1. 30,19
			2. 13,97	2. 39,80	2. 10,50	2. 159,60	2. 300,99	2. 40,63
			3. 9,44	3. 64,65	3. 8,01	3. 81,51	3. 296,87	3. 42,11
			4. 5,10	4. 30,42	4. 5,57	4. 153,58	4. 266,82	4. 35,87
2.	0g. 2mēn.	15	1. 4,71	1. 12,33	1. 14,08	1. 437,69	1. 665,03	1. 31,61
			2. <3,2	2. 10,36	2. 8,37	2. 341,62	2. 581,84	2. 28,60
			3. 11,91	3. 11,22	3. 9,82	3. 318,92	3. 606,24	3. 31,73
			4. 20,79	4. 13,42	4. 9,24	4. 516,64	4. 744,99	4. 29,31
3.	0g 3mēn	13- 14	1. 11,52	1. 11,42	1. 17,71	1. 435,30	1. 465,67	1. 18,16
			2. 7,08	2. 5,35	2. 19,65	2. 279,47	2. 398,20	2. 21,63
			3. 4,76	3. 6,95	3. 21,30	3. 153,03	3. 381,66	3. 21,10
			4. 6,68	4. 6,15	4. 22,94	4. 378,60	4. 421,69	4. 19,61
4.	0g 5mēn	15	1. <3,2	1. 14,32	1. <3,2	1. 196,26	1. 1170,53	1. 24,38
			2. <3,2	2. 14,08	2. <3,2	2. 182,88	2. 846,30	2. 25,82
			3. 4,29	3. 40,44	3. <3,2	3. 235,74	3. 840,90	3. 19,53
			4. <3,2	4. 15,88	4. 3,28	4. 290,85	4. 828,67	4. 25,78
5.	0g 8mēn	15	1. 8,31	1. 31,43	1. 10,10	1. 251,27	1. 394,23	1. 22,60
			2. 10,68	2. 18,08	2. <3,2	2. 97,47	2. 286,35	2. 18,20
			3. 17,22	3. 22,16	3. 12,00	3. 79,35	3. 386,21	3. 13,27
			4. 12,65	4. 38,03	4. 11,53	4. 306,05	4. 706,81	4. 30,74
6.	0g 11mēn	13- 14	2. 6,59	2. 9,04	2. 5,48	2. 105,51	2. 526,05	2. 22,56
			3. <3,2	3. 14,71	3. 6,00	3. 272,96	3. 537,98	3. 19,75
			4. 10,06	4. 65,94	4. 8,33	4. 63,91	4. 686,68	4. 29,91
7.	1g 3mēn	10- 11	1. 29,56	1. 71,17	1. 78,63	1. 69,12	1. 491,04	1. 19,71
			2. 30,40	2. 60,64	2. 22,81	2. 9,34	2. 1419,18	2. 18,12
			3. 34,56	3. 39,39	3. 9,07	3. 27,18	3. 832,47	3. 13,83
8.	1g 10mēn	5-6	1. 36,97	1. 40,87	1. 17,15	1. 50,55	1. 588,79	1. 14,13
			3. <3,2	3. 32,84	3. 6,46	3. 132,96	3. 782,43	3. 19,19
			4. <3,2	4. 24,84	4. 8,23	4. 73,00	4. 693,00	4. 21,29

EGF – epidermālais augšanas faktors; g. – gadi; IL-6 – interleikīns-6; IL-8 – interleikīns-8; IL-10 – interleikīns-10; INF- α – alfa interferons; MCP-1 – monocītu hemotakses proteīns-1; mēn. – mēneši; pg/mL – pikogrami/mililitrā; Pkn – pacienta kārtas numurs

Analizējot konkrēta pacienta citokīna asins seruma koncentrācijas un galvas traumas smaguma pakāpi, iezīmējas zināmas atšķirības. No visiem pirmās grupas pacientiem salīdzinoši augstākas asins seruma *IL-6* koncentrācijas (virs 3,2pg/mL) konstatējām tikai pacientiem vidēji smagas HT grupā un smagu HT un ar atšķirīgu koncentrācijas pieaugumu četrās dienās pēc traumas. Mēnesi vecajam bērnam pirmajā dienā bija vērojama vislielākā asins seruma *IL-6* koncentrācija – 30,81 pg/mL, turpmākajās trijās dienās tā samazinājās -- no 13,97 pg/mL otrajā dienā līdz 9,44 pg/mL trešajā un 5,10 pg/mL ceturtajā dienā. Turpretī gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu HT tika novērots asins seruma *IL-6* koncentrācijas pieaugums no 29,56 pg/mL pirmajā līdz 30,40 pg/mL otrajā un 134,56 pg/mL trešajā dienā pēc traumas (4.6. grafiks).



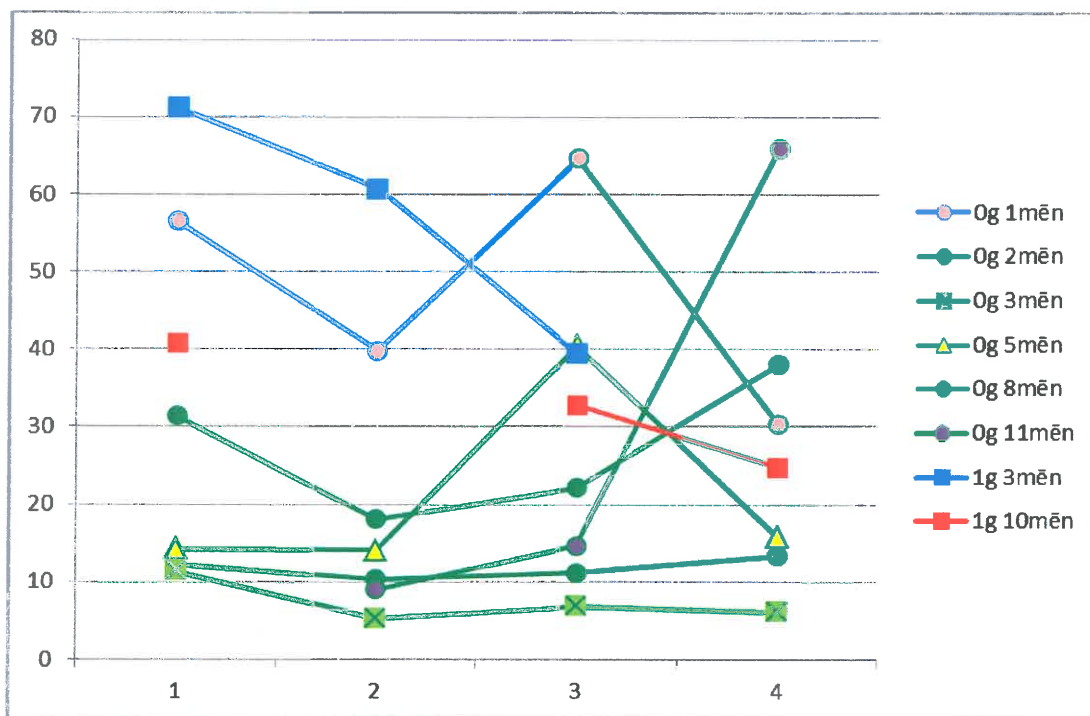
4.6. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma *IL-6* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Vienīgajam šīs grupas pacientam ar smagu HT -- gadu un 10 mēnešus vecajam bērnam visaugstāko asins seruma *IL-6* koncentrāciju konstatējām pirmajā dienā – 36,97 pg/mL. Nākamajās dienās asins seruma *IL-6* koncentrācija bija mazāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju – <3,2 pg/mL. Pārējiem pieciem

pacienti ar vieglām HT seruma *IL-6* koncentrācijas bija atšķirīgas. Divus mēnešus vecajam zīdainim seruma *IL-6* koncentrācija pirmajās divās dienās pēc traumas bija nenozīmīga – 4,71 pg/mL pirmajā un <3,2 pg/mL otrajā dienā. Trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas novērojām seruma *IL-6* koncentrācijas palielināšanos -- 11,91 pg/mL un 20,79 pg/mL. Astoņus mēnešus vecajam zīdainim pirmajās trijās dienās pēc traumas seruma *IL-6* koncentrācijas palielinājās no 8,31 pg/mL pirmajā līdz 10,68 pg/mL otrajā dienā un līdz 17,22 pg/mL trešajā dienā. Ceturtajā dienā pēc traumas tika atzīmēta seruma *IL-6* koncentrācijas pazemināšanās līdz 12,65 pg/mL. Trīs mēnešus vecajam bērnam *IL-6* koncentrācija asins serumā samazinājās no pirmās līdz trešajai dienai: 11,52 pg/mL; 7,08 pg/mL; 4,76 pg/mL, ceturtajā dienā tā nedaudz palielinājās līdz 6,68 pg/mL. Piecus mēnešus vecajam bērnam *IL-6* koncentrācija asins serumā visu četru dienu laikā palika nemainīga – pirmajā, otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas *IL-6* seruma koncentrācija bija zemāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju -- <3,2 pg/mL, trešajā dienā pēc traumas tā minimāli palielinājās līdz 4,29 pg/mL. Vienpadsmit mēnešus vecajam bērnam asina seruma *IL-6* koncentrācija trijās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi – no 6,59 pg/mL otrajā dienā uz <3,2 pg/mL trešajā dienā un ceturtajā dienā paaugstinājās līdz 10,06 pg/mL (4.6. grafiks).

Pirmās grupas pacientiem ar vieglām HT asins seruma hemokīna *IL-8* koncentrācija četrās dienās pēc traumas bija dažāda. Divus mēnešus vecajam bērnam četru dienu laikā novērojām minimālas asins seruma *IL-8* koncentrācijas izmaiņas (12,33 pg/mL; 10,36 pg/mL; 11,22 pg/mL un 13,42 pg/mL). Trīs mēnešus vecajam bērnam novērojām seruma *IL-8* koncentrācijas samazināšanos no 11,42 pg/ml pirmajā dienā līdz 5,35 pg/mL otrajā, saglabājot līdzīgus rādītājus trešajā un ceturtajā dienā (6,95 pg/mL un 6,15 pg/mL). Piecus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā konstatējām tādas pašas seruma *IL-8* koncentrācijas kā divus un trīs mēnešus vecajiem bērniem (14,32 pg/mL), arī otrajā un ceturtajā dienā (14,08 pg/mL un 15,88 pg/mL). Taču trešajā dienā tika atzīmēts seruma *IL-8* koncentrācijas augstākais punkts– 40,44 pg/mL. Astoņus mēnešus vecajam pacientam bija vislielākie seruma *IL-8* koncentrācijas rādītāji no visiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām galvas traumām (31,43 pg/mL; 18,08 pg/mL; 22,16 pg/mL un 38,03 pg/mL). Visstraujākais asins seruma *IL-8* koncentrācijas krasa paaugstināšanās tika konstatēta 11 mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* – no 9,04 pg/mL otrajā dienā līdz 14,71 pg/mL trešajā dienā un līdz 65,94 pg/mL ceturtajā dienā (4.7. grafiks).



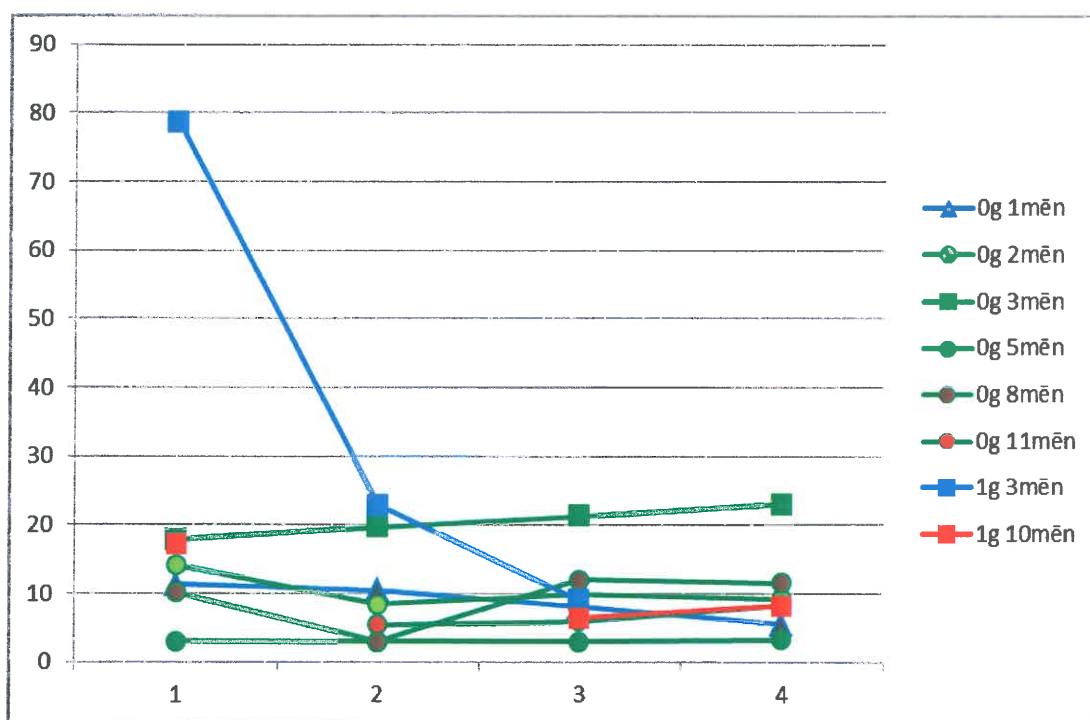
4.7. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma IL-8 koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Visaugstākā seruma hemokīna *IL-8* koncentrācija bija diviem pacientiem ar vidēji smagām *HT*. Mēnesi vecajam bērnam četrās dienās pēc traumas seruma *IL-8* koncentrācija mainījās viļņveidīgi – no 56,46 pg/mL pirmajā līdz 39,80 pg/mL otrajā dienā, seruma koncentrācijai pieaugot trešajā dienā līdz 64,65 pg/mL un koncentrācijai smazināšanos līdz 30,42 pg/mL ceturtajā dienā. Gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* tika novērota seruma *IL-8* koncentrācijas samazināšanās no 71,17 pg/mL pirmajā dienā līdz 60,64 pg/mL otrajā un līdz 39,39 pg/mL trešajā dienā. Vienīgajam šīs grupas pacientam -- gadu un 10 mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* netika konstatētas būtiskas seruma *IL-8* koncentrācijās atšķirības dažādās dienās pēc traumas salīdzinājumā ar šīs grupas pacientiem, kam bija vieglas galvas traumas. Pirmajā dienā tika atzīmēts vislielākā seruma *IL-8* koncentrācija – 40,87 pg/mL, kas pakāpeniski samazinājās nākamajās divās dienās – līdz 32,84 pg/mL trešajā dienā un līdz 24,84 pg/mL ceturtajā dienā (4.7. grafiks).

Visiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* netika konstatētas būtiskas asins seruma citokīna *IL-10* koncentrāciju atšķirības četrās dienās pēc traumas (4.8. grafiks). Dažiem pacientiem bija atšķirīgas seruma *IL-10* koncentrāciju izmaiņas no

pirmās līdz ceturtajai dienai pēc traumas. Divus mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* seruma *IL-10* koncentrāciju izmaiņas četrās dienās pēc traumas bija šādas: 14,08 - pg/mL -- pirmajā dienā, 8,37 pg/mL -- otrajā dienā un vienādas seruma koncentrācijas trešajā un ceturtajā dienā – 9,82 pg/mL un 9,24 pg/mL. Trīs mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* seruma *IL-10* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas mainījās minimāli, pakāpeniski pieaugot koncentrācijai – līdz 17,71pg/mL; 19,65 pg/mL; 21,30 pg/mL un 22,94 pg/mL. Piecus mēnešus vecajam zīdainim ar vieglu *HT* trijās dienās pēc traumas seruma *IL-10* koncentrācija bija zemāka par 3,2 pg/mL, t.i., zemāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju. Ceturtajā dienā tika novērots tās minimāls pieaugums -- 3,28 pg/mL.



4.8. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma *IL-10* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

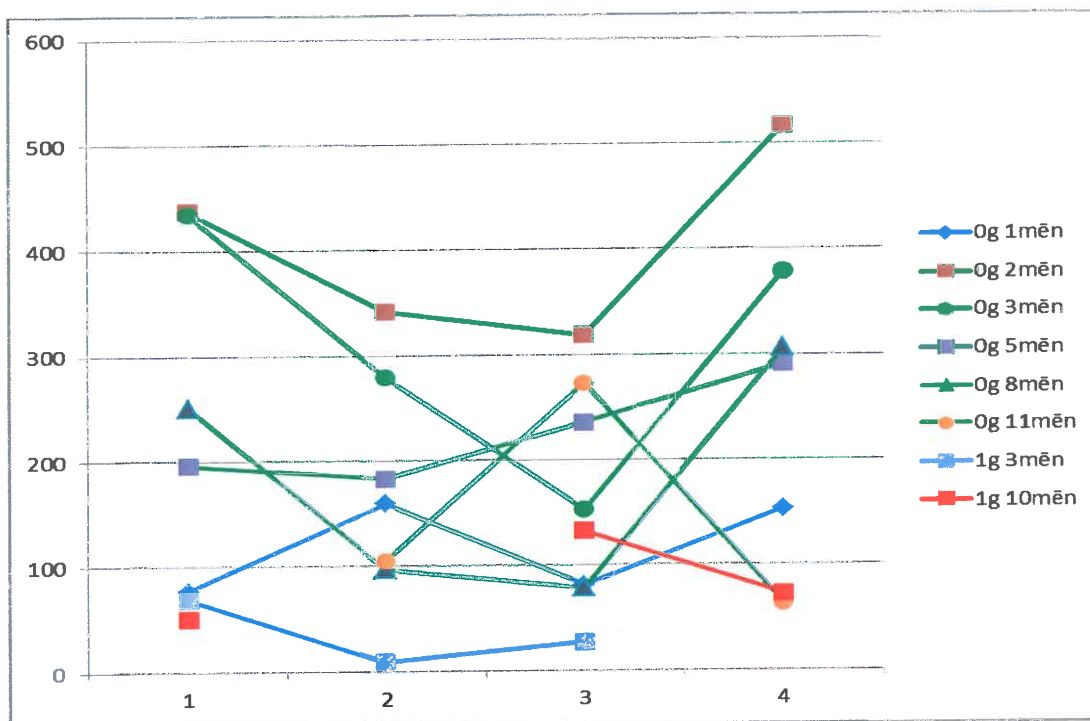
Astoņus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* pirmajā, otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas seruma *IL-10* koncentrācijas bija gandrīz nemainīgas – 10,10 pg/mL; 12,00 pg/mL un 11,53 pg/mL, bet otrajā dienā pēc traumas tika konstatēta seruma *IL-10* koncentrācijas pazemināšanās vairāk par 3,2 pg/mL. Vienpadsmit mēnešus vecajam bērnam trijās dienās pēc traumas tika atzīmētas šādas seruma *IL-10*

koncentrācijas: 5,48 pg/mL -- otrajā dienā, 6,00 pg/mL -- trešajā un 8,33 pg/mL -- ceturtajā dienā (4.8. grafiks).

Abiem pirmās grupas bērniem ar vidēji smagām HT tika fiksēta seruma *IL-10* koncentrācijas pazemināšanās pēc traumas. Vienu mēnesi veca zīdaiņa seruma *IL-10* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas samazinājās šādi: 11,29 pg/mL; 10,50 pg/mL; 8,01 pg/mL un 5,57 pg/mL. Gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* seruma *IL-10* koncentrācijas bija daudz augstākas nekā iepriekš minētajam vienu mēnesi vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* un trijās dienās pēc traumas samazinājās no 78,63 pg/mL pirmajā dienā līdz 22,81 pg/mL – otrajā un 9,07 pg/mL – trešajā pēctraumas dienā (4.8. grafiks).

Četriem pirmās grupas pacientiem ar vieglām HT asins seruma *EGF* koncentrācija četrās dienās pēc traumas mainījās ļoti līdzīgi – no pirmās līdz trešajai dienai pēc traumas samazinājās, bet ceturtajā dienā -- paaugstinājās (astoņus mēnešus vecajam pacientam pat trīskāršojās). Šo četrus pacientu seruma *EGF* koncentrāciju svārstības četrus dienu laikā mainījās no 196,26_{minimālā}/437,69_{maksimālā} pg/mL pirmajā dienā līdz 79,35_{minimālā}/318,92_{maksimālā} pg/mL trešajā dienā un paaugstinājās līdz 290,85_{minimālā}/516,64_{maksimālā} pg/mL ceturtajā dienā. Piecus mēnešus vecajam bērnam seruma *EGF* koncentrācijas palielināšanos novērojām jau trešajā dienā. Piektajam pacientam – 11 mēnešus vecajam bērnam seruma *EGF* koncentrācija visaugstāko vērtību sasniedza trešajā dienā (272,96 pg/mL), strauji samazinoties ceturtajā dienā (63,91 pg/mL) (4.9. grafiks).

Diviem pacientiem ar vidēji smagām HT un pacientam ar smagu HT seruma *EGF* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi. Mēnesi vecajam bērnam seruma *EGF* koncentrācija pirmajā dienā pēc traumas bija 77,76 pg/mL trešajā -- 81,51 pg/mL, otrajā un ceturtajā dienā asins seruma *EGF* koncentrācija dubultojās – 159,60 un 153,58 pg/mL. Līdzīgus seruma *EGF* koncentrācijas rādītājus konstatējām arī otrajam pacientam ar vidēji smagu *HT* – gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam, kuram pirmajā dienā seruma *EGF* koncentrācija bija 69,12 pg/mL, otrajā pazeminājās līdz 9,34 pg/mL, bet trešajā dienā palielinājās līdz 27,18 pg/mL. Gadu un 10 mēnešu vecajam pacientam ar smagu HT pirmajā dienā seruma *EGF* koncentrācija bija 50,55 pg/mL, trešajā pieauga līdz 132,96 pg/mL, bet ceturtajā dienā pēc traumas pazeminājās līdz 73,00 pg/mL (4.9. grafiks).

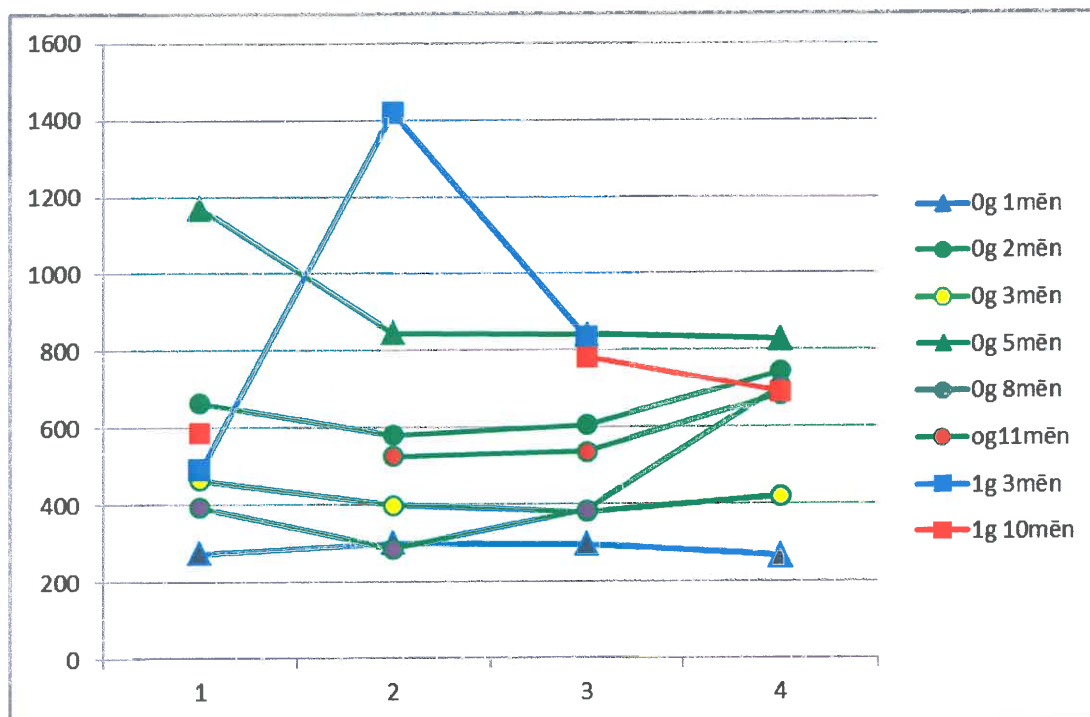


4.9. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma *EGF* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Četriem pirmās grupas pacientiem ar vieglām HT asins seruma *MCP-1* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas bija nemainīgas (4.10. grafiks). Divus mēnešus vecajam pacientam seruma *MCP-1* koncentrācija četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi: no 665,03 pg/mL pirmajā dienā pazeminājās līdz 581,84 pg/mL otrajā dienā, pakāpeniski pieaugot trešajā un ceturtajā dienā – pēc traumas -- 606,24 pg/mL un 744,99 pg/mL. Trīs mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācijas svārstības četrās dienās pēc traumas bija līdzīgas: pirmajā dienā -- 465,67 pg/mL, neliela pazemināšanās bija vērojama otrajā un trešajā dienā pēc traumas – 398,20 pg/mL un 381,66 pg/mL. Ceturtajā dienā pēc traumas seruma *MCP-1* koncentrācija mazliet palielinājās līdz 421,69 pg/mL. Astoņus mēnešus vecajam pacientam pirmajā dienā pēc traumas seruma *MCP-1* koncentrācija bija 394,23 pg/mL, otrajā dienā tā samazinājās līdz 286,35 pg/mL līdz, trešajā paaugstinājās gandrīz līdz pirmās dienas seruma koncentrācijai, bet ceturtajā dienā pēc traumas tika atzīmēts krass seruma *MCP-1* koncentrācijas pieaugums līdz 706,81 pg/mL. Vienpadsmit mēnešus vecajam pacientam trijās dienās pēc traumas būtiskas seruma *MCP-1* koncentrācijas svārstības netika atzīmētas: otrajā dienā pēc traumas -- 526,05 pg/mL, trešajā dienā -- 537,98 pg/mL. Ceturtajā dienā pēc traumas seruma

koncentrācija paaugstinājās līdz 686,68 pg/mL. Piecus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* asins seruma *MCP-1* koncentrācija bija gandrīz divas reizes lielāka nekā pārējiem šīs grupas pacientiem ar vieglām galvas traumām, pirmajā dienā bija novērojama maksimālā seruma *MCP-1* koncentrācija – 1170,53 pg/mL, pārējās trijās dienās pēc traumas seruma koncentrācija samazinājās -- 846,30 pg/mL; 840,90 pg/mL un 828,67 pg/mL (4.10. grafiks).



4.10. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma *MCP-1* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

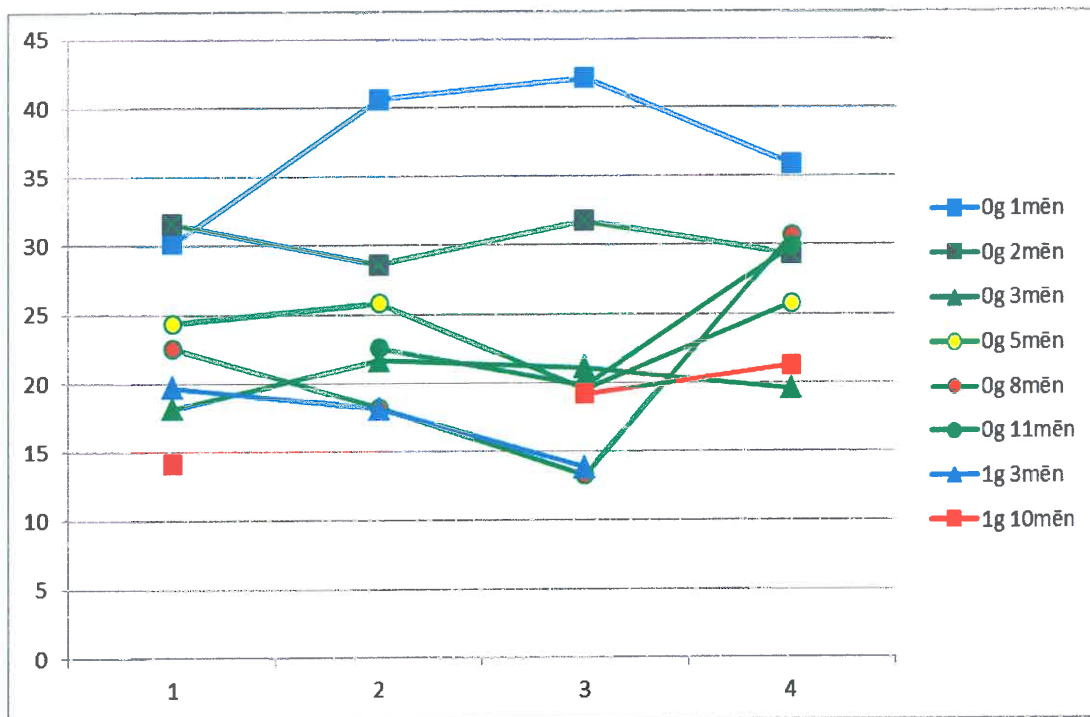
g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Vienu mēnesi vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* bija vērojamas viszemākās seruma *MCP-1* koncentrācijas ar minimālām svārstībām četrās dienās pēc traumas, salīdzinājumā ar pārējiem šīs grupas pacientiem. Pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 274,02 pg/mL, otrajā – 300,99 pg/mL, trešajā – 296,87 pg/mL un ceturtajā -- 266,82 pg/mL. Otrajam pacientam – gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* trijās dienās pēc traumas bija ļoti atšķirīgas seruma *MCP-1* koncentrācijas: pirmajā -- 491,04 pg/mL, otrajā -- 1419,18 pg/mL un trešajā -- 832,47 pg/mL. Vienīgajam pirmās grupas pacientam -- gadu un 10 mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācija bija līdzīga kā pacientiem ar vieglām *HT*. Pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 588,79 pg/mL, trešajā

tā pieauga līdz 782, 43 pg/mL, ceturtajā – nedaudz samazinājās līdz 693,00 pg/mL (4.10. grafiks).

Visiem pieciem pirmās grupas pacientiem ar vieglām HT netika konstatētas krasas seruma *INF-α* koncentrāciju izmaiņas četrās dienās pēc traumas. Kopumā visiem pieciem pacientiem ar vieglām HT seruma *INF-α* koncentrācijas mainījās robežās no 13,27 pg/mL līdz 31,73 pg/mL. Divus mēnešus vecajam pacientam četrās dienās pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācijas bija šādas: 31,61 pg/mL; 28,60 pg/mL; 31,73 pg/mL un 29,31 pg/mL. Trīs mēnešus vecajam zīdainim seruma *INF-α* koncentrācijas pirmajā dienā pēc traumas bija 18,16 pg/mL; otrajā -- 21,63 pg/mL; trešajā -- 21,10 pg/mL un ceturtajā -- 19,61 pg/mL. Piecus mēnešus vecajam pacientam asins seruma *INF-α* koncentrācijas bija līdzīgas – 24,38 pg/mL pirmajā dienā pēc traumas; 25,82 pg/mL -- otrajā; 19,53 pg/mL – trešajā un 25,78 pg/mL – ceturtajā dienā pēc traumas. Astoņus mēnešus vecajam pacientam seruma *INF-α* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas bija šādas: 22,60 pg/mL – pirmajā dienā; 18,20 pg/mL -- otrajā; 13,27 pg/mL – trešajā dienā. Krass koncentrācijas pieaugums līdz 30,74 pg/mL bija vērojams ceturtajā dienā. Vienpadsmit mēnešus vecajam pacientam trijās dienās pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācija mainījās minimāli: otrajā dienā tā bija 22,56 pg/mL, trešajā -- 19,75 pg/mL, straujāks pieaugums -- 29,91 pg/mL – tika konstatēts ceturtajā dienā pēc traumas (4.11. grafiks).

Vislielākā seruma *INF-α* koncentrācija bija vērojama mēnesi vecajam pacientam ar vidēji smagu HT: 30,19 pg/mL – pirmajā dienā, 40,63 pg/mL -- otrajā, 42,11 pg/mL – trešajā un 35,87 pg/mL -- ceturtajā dienā. Gadu un trīs mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu HT trijās dienās pēc traumas *INF-α* seruma koncentrācija mainījās šādi: 19,71 pg/mL – pirmajā dienā, 18,12 pg/mL -- otrajā dienā, trešajā dienā tā pazeminājās līdz 13,83 pg/mL. Gadu un 10 mēnešus vecajam pacientam ar smagu HT *INF-α* asins seruma koncentrācijas bija līdzīgas kā pacientiem ar vieglām HT: 14,13 pg/mL – pirmajā dienā, 19,19 pg/mL -- trešajā dienā un 21,29 pg/mL -- ceturtajā dienā pēc traumas (4.11. grafiks).



4.11. grafiks. Pirmās grupas pacientu seruma *INF-α* koncentrācija četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

4.3.3. Dati par dažādas smaguma pakāpes galvas traumu guvušu bērnu grupu vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem

Šajā grupā tika iekļauti desmit bērni vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem ar dažādas smaguma pakāpes galvas traumām – trīs bērni ar vieglām *HT*, četri bērni - ar vidēji smagām *HT* un trīs bērni -- ar smagām *HT*. Visiem 10 pacientiem tika noteikti sešu citokīnu – *IL-6*; *IL-8*; *IL-10*; *EGF*; *MCP-1* un *INF-α* asins seruma koncentrācijas četrās dienās pēc galvas traumas. Atsevišķos gadījumos, kad asins paraugu ņemšana sakrita ar brīvdienām laboratorijas darbā, asins paraugi netika ņemti. Tādēļ atsevišķiem pacientiem asins paraugi tika ņemti tikai trīs dienas. Sīkāka informācija par citokīnu koncentrācijām otrās grupas pacientu asins serumos apskatāma 4.19.tabulā.

Otrās grupas pacientu asins seruma citokīnu koncentrācijas dažādos periodos –
no pirmās līdz ceturtajai dienai pēc galvas traumas

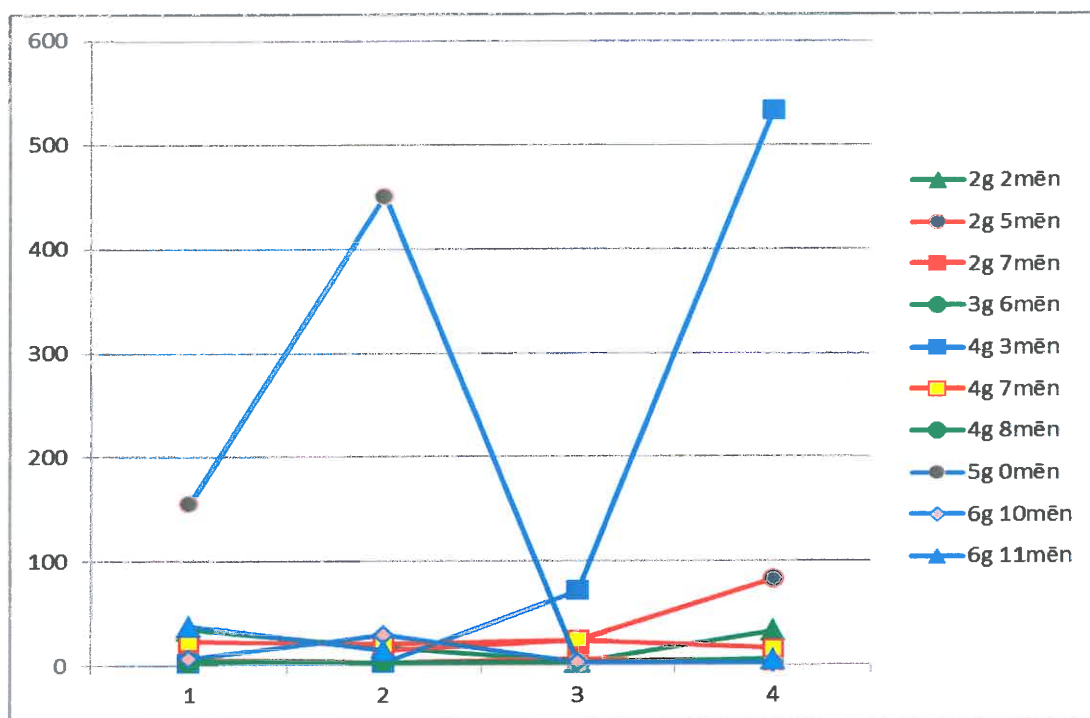
Pkn	Vecums	GCS	IL-6 pg/mL	IL-8 pg/mL	IL-10 pg/mL	EGF pg/mL	MCP-1 pg/mL	INF- α pg/mL
1.	2g. 2mēn.	15	1. 34,56 2. 17,63 3. <3,2 4. 33,04	1. 12,39 2. 13,83 3. 7,30 4. 11,68	1. 3,31 2. 12,00 3. 3,21 4. 4,42	1. 50,62 2. 83,40 3. 81,67 4. 89,20	1. 398,75 2. 1079,90 3. 375,34 4. 406,31	1. 12,20 2. 28,45 3. 16,65 4. 14,96
2.	2g. 5mēn.	7--8	2. 14,32 3. 23,85 4. 83,26	2. 40,13 3. 46,27 4. 59,38	2. <3,2 3. <3,2 4. 3,75	2. 115,28 3. 146,88 4. 66,42	2. 345,12 3. 516,00 4. 488,86	2. 19,99 3. 23,49 4. 19,64
3.	2g. 7mēn.	7-8	1. 6,06 2. 3,26 3. 6,38 4. 4,03	1. 9,83 2. 3,23 3. 12,43 4. 8,27	1. 34,53 2. 12,39 3. 39,67 4. 13,63	1. 57,21 2. 34,28 3. 47,95 4. 61,81	1. 267,71 2. 239,36 3. 242,03 4. 248,08	1. 16,46 2. 20,77 3. 31,30 4. 14,27
4.	3g. 6mēn.	13	1. 5,64 2. <3,2 3. <3,2 4. 6,32	1. 32,80 2. 11,75 3. 16,20 4. 19,17	1. 5,48 2. 9,06 3. 5,48 4. 8,98	1. 75,68 2. 81,42 3. 365,00 4. 114,14	1. 299,74 2. 400,68 3. 377,42 4. 494,89	1. 10,75 2. 16,96 3. 13,42 4. 16,85
5.	4g. 3mēn.	10--11	1. <3,2 2. <3,2 3. 71,62 4. 533,40	1. 6,89 2. 33,69 3. 754,96 4. 71,49	1. 3,40 2. 5,31 3. 5,39 4. 3,59	1. 180,48 2. 236,91 3. 105,06 4. 182,03	1. 198,51 2. 343,29 3. 1605,96 4. 353,40	1. 7,84 2. 27,90 3. 50,63 4. 20,69
6.	4g. 7mēn.	3--4	1. 22,93 2. 21,01 3. 24,62 4. 16,43	1. 75,21 2. 65,48 3. 76,13 4. 61,03	1. 24,85 2. 13,38 3. 10,10 4. 4,82	1. 32,79 2. 65,53 3. 41,35 4. 73,14	1. 505,03 2. 651,98 3. 593,78 4. 399,04	1. 13,46 2. 21,94 3. 35,53 4. 44,23
7.	4g. 8mēn.	13--14	1. <3,2 2. 3,45 3. <3,2	1. 7,56 2. 10,15 3. 4,48	1. 5,04 2. <3,2 3. <3,2	1. 124,27 2. 136,42 3. 217,76	1. 238,49 2. 229,26 3. 253,14	1. 17,74 2. 11,59 3. 12,85
8.	5g. 0mēn.	10--11	1. 156,10 2. 450,96 3. <3,2 4. <3,2	1. 200,32 2. 186,37 3. 10,65 4. 6,28	1. <3,2 2. <3,2 3. <3,2 4. <3,2	1. 179,91 2. 131,50 3. 179,69 4. 226,21	1. 608,08 2. 553,62 3. 451,88 4. 470,23	1. 18,13 2. 23,45 3. 19,38 4. 14,79

4.19. tabulas nobeigums

Pkn	Vecums	GCS	<i>IL-6</i> pg/mL	<i>IL-8</i> pg/mL	<i>IL-10</i> pg/mL	<i>EGF</i> pg/mL	<i>MCP-1</i> pg/mL	<i>INF-α</i> pg/mL
9.	6g. 10mēn.	9--10	1. 7,15	1. 9,67	1. <3,2	1. 50,52	1. 302,01	1. 6,98
			2. 29,25	2. 10,41	2. <3,2	2. 208,47	2. 340,43	2. 10,90
			3. <3,2	3. 6,59	3. <3,2	3. 198,49	3. 366,35	3. 9,54
			4. <3,2	4. 5,89	4. <3,2	4. 135,42	4. 336,91	4. 11,44
10.	6g. 11mēn.	10--11	1. 38,08	1. 20,12	1. 5,83	1. 55,48	1. 237,36	1. 7,20
			2. 14,26	2. 5,43	2. <3,2	2. 71,80	2. 175,50	2. 5,19
			4. 5,80	4. 8,74	4. <3,2	4. 53,72	4. 222,11	4. 6,60

EGF – epidermālais augšanas faktors; g. – gadi; *IL-6* – interleikīns-6; *IL-8* – interleikīns-8; *IL-10* – interleikīns-10; *INF-α* – alfa interferons; *MCP-1* – monocītu hemotakses proteīns-1; mēn. – mēneši; pg/mL – pikogrami/mililitrā; Pkn – pacienta kārtas numurs

Aplūkojot konkrēta pacienta citokīna koncentrāciju asins serumā saistībā ar galvas traumas smaguma pakāpi, tika konstatētas zināmas atšķirības. Palielinātas asins seruma citokīna *IL-6* koncentrācijas tika novērotas šādiem otrās grupas pacientiem: vienam pacientam ar vieglu *HT*, visiem četriem pacientiem ar vidēji smagām galvas traumām un diviem pacientiem ar smagām *HT* (4.12. grafiks). Divus gadus un divus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* vislielākā seruma *IL-6* koncentrācija tika fiksēta pirmajā dienā pēc traumas – 34,56 pg/mL. Seruma *IL-6* koncentrācija līdz 17,63 pg/mL pazeminājās otrajā un līdz 3,23 pg/mL -- trešajā dienā. Ceturtajā dienā bija vērojams strauja seruma *IL-6* koncentrācijas palielināšanās līdz 33,04 pg/mL. Pārējiem diviem pacientiem ar vieglām *HT* četrās dienās pēc traumas netika atzīmētas būtiskas seruma citokīna *IL-6* koncentrācijas izmaiņas. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā seruma *IL-6* koncentrācija bija 5,64 pg/mL, otrajā un trešajā dienā –mazāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju -- <3,2 pg/mL. Četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam bērnam pirmajā un trešajā dienā pēc traumas seruma *IL-6* koncentrācija bija mazāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju -- <3,2 pg/mL, otrajā dienā pēc traumas *IL-6* koncentrācija bija 3,45 pg/mL.



4.12. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma *IL-6* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

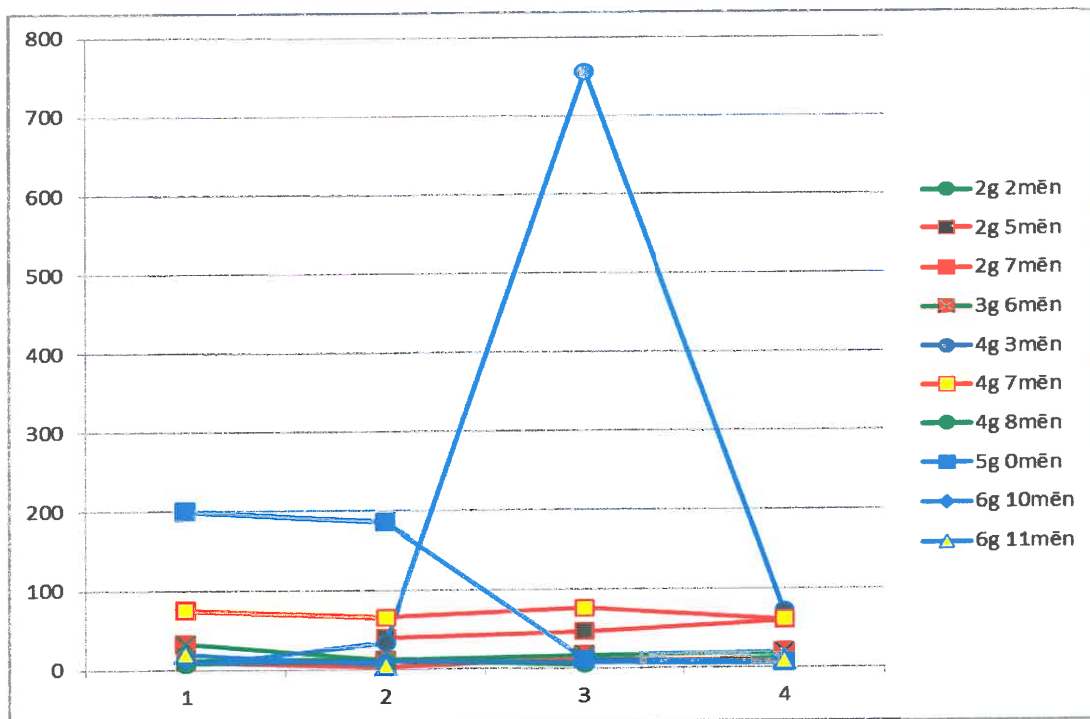
g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Visiem četriem pacientiem ar vidēji smagām HT seruma *IL-6* koncentrācija bija lielāka nekā šīs grupas pacientiem ar vieglām *HT*. Tikai sešus gadus un 10 mēnešus vecajam pacientam pirmajā dienā seruma *IL-6* koncentrācija bija 7,15 pg/mL, nākamajā dienā četras reizes augstāka – 29,25 pg/mL, bet trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas seruma *IL-6* koncentrācija bija zemāka par 3,2 pg/mL. Sešus gadus un 11 mēnešus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* vislielākā seruma *IL-6* koncentrācija – 38,08 pg/mL bija pirmajā dienā pēc traumas. Nākamajās dienās seruma koncentrācija pakāpeniski samazinājās līdz 14,26 pg/mL -- otrajā un līdz 5,80 pg/mL ceturtajā dienā. Turpretī abiem pārējiem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām *HT* bija vērojamas krasas seruma *IL-6* koncentrācijas svārstības. Četrus gadus un trīs mēnešus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* pirmajās divās dienās pēc traumas seruma *IL-6* koncentrācija nebija lielāka par 3,2 pg/mL, turpretī trešajā dienā seruma *IL-6* koncentrācija palielinājās līdz 71,62 pg/mL, bet ceturtajā tika atzīmēts ļoti krass seruma *IL-6* koncentrācijas pieaugums līdz 533,40 pg/mL. Piecus gadus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* pirmajā dienā pēc traumas *IL-6* koncentrācija bija 156,10 pg/mL, bet jau otrajā dienā tā trīskāršojās -- 450,96 pg/mL.

Turpretī trešajā un ceturtajā dienā *IL-6* koncentrācija pazeminājās un bija mazāka par ražotāja noteikto zemāko standarta koncentrāciju – 3,2 pg/mL.

Visiem trijiem pacientiem ar smagām HT tika konstatētas paaugstinātas seruma *IL-6* koncentrācijas no 3,26 pg/mL līdz 83,26 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecjam pacientam ar smagu *HT* bija vērojamas minimālas seruma *IL-6* koncentrācijas izmaiņas četrās dienās pēc traumas: pirmajā dienā – 6,06 pg/mL, otrajā -- 3,26 pg/mL ;trešajā -- 6,38 pg/mL un ceturtajā dienā -- 4,03 pg/mL. Abiem pārējiem pacientiem seruma *IL-6* koncentrācija bija nedaudz lielāka, bet zemāka nekā pacientiem ar vidēji smagām *HT*. Pacientam ar vissmagāko *HT* pēc *GCS* vērtējuma – četrus gadus un septiņus mēnešus vecajam bērnam -- seruma *IL-6* koncentrācija bija tikai nedaudz lielāka nekā pacientiem ar vieglām *HT* un četrās dienās pēc traumas mainījās minimāli. Pirmajā dienā seruma *IL-6* koncentrācija bija 22,93 pg/mL, otrajā – 21,01 pg/mL, trešajā – 24,62 pg/mL un ceturtajā – 16,43 pg/mL. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam pacientam ar smagu *HT* tika novērota seruma *IL-6* koncentrācijas strauja palielināšanās līdz ceturtajai dienai pēc traumas. Otrajā dienā seruma *IL-6* koncentrācija bija 14,32 pg/mL, trešajā – 23,85 pg/mL, bet ceturtajā tā strauji palielinājās līdz 83,26 pg/mL (4.12. grafiks).

Visiem trijiem otrās grupas pacientiem ar vieglām HT asins seruma *IL-8* koncentrācija mainījās no 4,48 pg/mL līdz 32,80 pg/mL. Divus gadus un divus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *IL-8* koncentrācija bija 12,39 pg/mL, otrajā – 13,83 pg/mL, trešajā tā nedaudz pazeminājās līdz 7,30 pg/mL, bet ceturtajā gandrīz sasniedza pirmās dienas seruma koncentrāciju – 11,68 pg/mL. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* pirmajā dienā pēc traumas bija vislielākā seruma *IL-8* koncentrācija – 32,80 pg/mL. Otrajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija strauji pazeminājās līdz 11,75 pg/mL, tad pakāpeniski palielinājās no 16,20 pg/mL trešajā dienā līdz 19,17 pg/mL ceturtajā dienā. Četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* seruma *IL-8* koncentrācija trijās dienās pēc traumas mainījās minimāli. Pirmajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija bija 7,56 pg/mL, otrajā -- 10,15 pg/mL, bet trešajā -- 4,48 pg/mL (4.13. grafiks).



4.13. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma *IL-8* koncentrācija četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

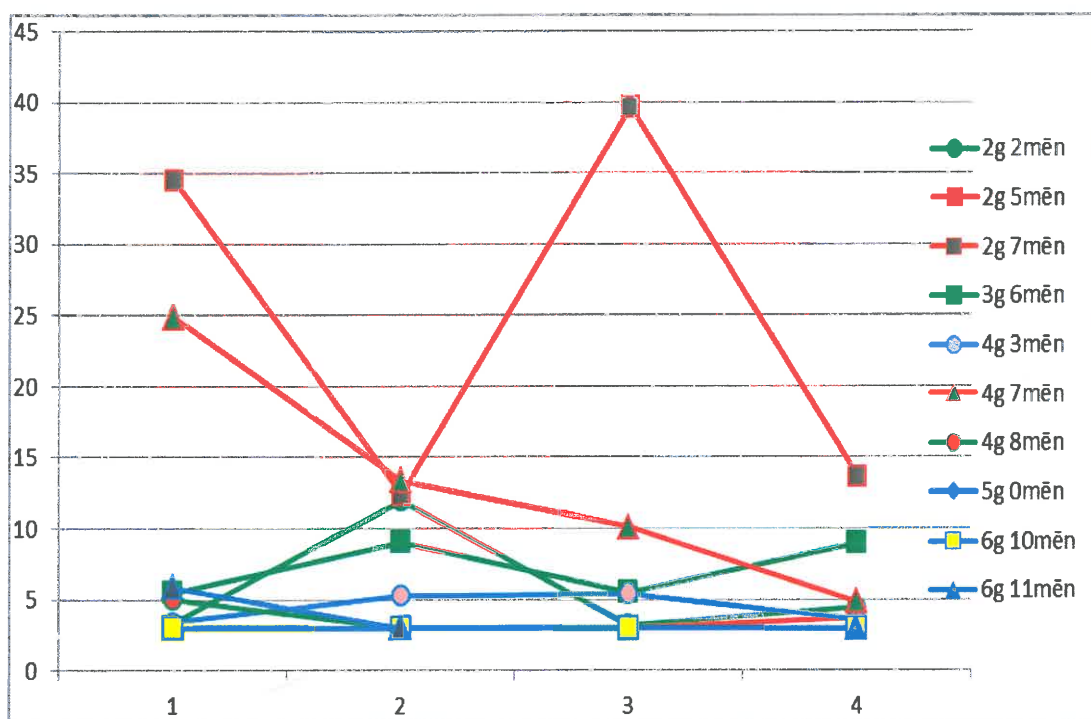
Visiem četriem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT bija palielinātas seruma *IL-8* koncentrācijas. Diviem pacientiem tās bija ļoti līdzīgas. Sešus gadus un 10 mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *IL-8* koncentrācija bija 9,67 pg/mL, otrajā -- 10,97 pg/mL, trešajā -- pazeminājās līdz 6,59 pg/mL, ceturtajā -- līdz 5,89 pg/mL. Sešus gadus un 11 mēnešus vecajam pacientam seruma *IL-8* koncentrācija pirmajā dienā pēc traumas bija 20,12 pg/mL, otrajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija strauji pazeminājās līdz 5,43 pg/mL, bet ceturtajā seruma *IL-8* koncentrācija mazliet palielinājās līdz 8,74 pg/mL. Abiem pārējiem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT četrās dienās pēc traumas tika atzīmētas ļoti atšķirīgas seruma *IL-8* koncentrācijas. Četrus gadus un trīs mēnešus vecajam bērnam novērojām seruma *IL-8* koncentrācijas strauju palielināšanos pirmajās trijās dienās pēc traumas: 6,89 pg/mL - pirmajā dienā, 33,69 pg/mL -- otrajā, līdz 754,96 pg/mL -- trešajā dienā. Ceturtajā dienā novērojām desmitkārtīgu seruma *IL-8* koncentrācijas samazināšanos līdz 71,49 pg/mL. Piecus gadus vecajam pacientam ar vidēji smagu HT pirmajā dienā pēc traumas novērojām vislielāko seruma *IL-8* koncentrāciju – 200,32 pg/mL. Nākamajās trijās dienās seruma *IL-8* koncentrācija samazinājās šādi: otrajā dienā – 180,37 pg/mL, trešajā dienā tika atzīmēts krass seruma *IL-8*

koncentrācijas kritums līdz 10,65 pg/mL minimāla samazināšanās līdz 6,28 pg/mL -- ceturtajā dienā (4.13. grafiks). Visiem trijiem otrās grupas pacientiem ar smagām HT tika konstatētas palielinātas seruma hemokīna *IL-8* koncentrācijas. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* novērojām pakāpenisku seruma *IL-8* koncentrācijas pieaugumu līdz ceturtajai dienai pēc traumas. Otrajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija bija 40,13 pg/mL, trešajā tā palielinājās līdz 46,27 pg/mL, bet ceturtajā dienā novērojām seruma *IL-8* koncentrācijas palielināšanos līdz 59,38 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* seruma *IL-8* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas mainījās minimāli. Pirmajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija bija 9,83 pg/mL, otrajā – 3,23 pg/mL, trešajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija pieauga līdz 12,43 pg/mL, bet ceturtajā samazinājās līdz 8,27 pg/mL. Otrās grupas pacientam ar vissmagāko galvas traumu bija vislielākie seruma *IL-8* koncentrācijas rādītāji salīdzinājumā ar abiem pārējiem pacientiem ar smagām *HT*. Četrus gadus un septiņus mēnešus vecajam pacientam četrās dienās pēc traumas seruma *IL-8* koncentrācija mainījās viļņveidīgi. Pirmajā dienā seruma *IL-8* koncentrācija bija 75,21 pg/mL, otrajā dienā nedaudz pazeminājās līdz 65,48 pg/mL, trešajā -- palielinājās līdz 76,13 pg/mL un ceturtajā atkal pazeminājās līdz 61,03 pg/mL (4.13. grafiks).

No otrās grupas pacientiem tikai diviem bērniem ar smagām *HT* tika atzīmētas palielinātas seruma *IL-10* koncentrācijas. Trijiem pacientiem ar vieglām HT minimāli palielinātas seruma *IL-10* koncentrācijas tika fiksētas vienā vai divās dienās pēc traumas. Divus gadus un divus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* pirmajā dienā pēc traumas seruma *IL-10* koncentrācija bija 3,31 pg/mL, otrajā -- 12,00 pg/mL, trešajā tā pazeminājās līdz 3,21 pg/mL, ceturtajā seruma *IL-10* koncentrācija bija 4,42 pg/mL. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* seruma *IL-10* koncentrācija četrās pēctraumas dienās mainījās viļņveidīgi. Pirmajā dienā seruma *IL-10* koncentrācija bija 5,48 pg/mL, otrajā -- 9,06 pg/mL, trešajā -- 5,48 pg/mL, bet ceturtajā palielinājās līdz 8,98 pg/mL. Četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* paaugstinātu seruma *IL-10* koncentrāciju novēroja tikai pirmajā dienā pēc traumas – 5,04 pg/mL. Pārējās dienās *IL-10* asins seruma koncentrācija bija zemāka par 3,2 pg/mL (4.14. grafiks).

Diviem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT – piecus gadus un sešus gadus un 10 mēnešus veciem bērniem netika novērota seruma *IL-10* koncentrācijas palielināšanas nevienā no četrām dienām pēc traumas (abiem pacientiem seruma *IL-10* koncentrācija visas četras dienas bija zemāka par 3,2 pg/mL). Četrus gadus un trīs

mēnešus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* seruma *IL-10* koncentrācija pirmajā dienā pēc traumas bija 3,40 pg/mL, otrajā un trešajā tika atzīmēts minimāls seruma *IL-10* koncentrācijas pieaugums – 5,31 un 5,39 pg/mL, bet ceturtajā dienā tā pazeminājās līdz 3,59 pg/mL. Sešus gadus un 11 mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* minimālu seruma *IL-10* koncentrācijas palielināšanos novērojām tikai pirmajā dienā pēc traumas – 5,83 pg/mL. Pārējās dienās seruma *IL-10* koncentrācija bija zemāka par 3,2 pg/mL (4.14. grafiks).



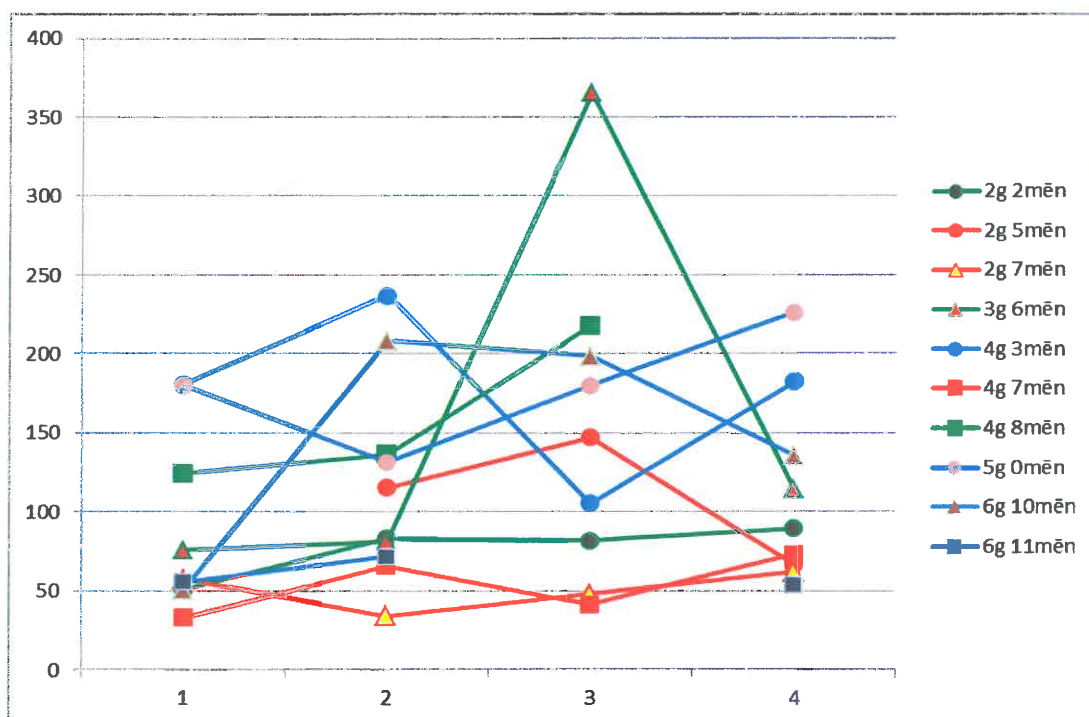
4.14. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma *IL-10* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

No trijiem otrās grupas pacientiem ar smagām HT tikai diviem atzīmēja palielinātas seruma citokīna *IL-10* koncentrācijas. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam pacientam seruma *IL-10* koncentrācija otrajā un trešajā dienā pēc traumas bija mazāka par 3,2 pg/mL, bet ceturtajā – par 3,75 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecajam pacientam ar smagu *HT* četrās dienās pēc traumas novēroja viļņveidīgas seruma *IL-10* koncentrācijas izmaiņas. Pirmajā dienā seruma *IL-10* koncentrācija bija 34,53 pg/mL, otrajā -- pazeminājās līdz 12,39 pg/mL, trešajā -- pieauga līdz 39,67 pg/mL, bet ceturtajā dienā tā pazeminājās līdz 13,63 pg/mL. Četrus gadus un septiņus mēnešus vecajam pacientam tika konstatēta stabila pakāpeniska

seruma *IL-10* koncentrācijas pazemināšanās četru dienu laikā pēc traumas. Pirmajā dienā seruma *IL-10* koncentrācija bija 24,85 pg/mL, otrajā -- 13,38 pg/mL, trešajā -- 10,10 pg/mL un ceturtajā dienā -- 4,82 pg/mL (4.14. grafiks).

Visiem trijiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām HT bija palielinātas seruma *EGF* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas. Divus gadus un divus mēnešus vecajam pacientam pirmajā dienā pēc traumas seruma *EGF* koncentrācija bija viszemākā – 50,62 pg/mL, otrajā tā palielinājās līdz 83,40 pg/mL, trešajā dienā tika fiksēts minimāls koncentrācijas kritums līdz 81,67 pg/mL, bet ceturtajā dienā -- minimāla palielināšanās līdz 89,20 pg/mL. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* asins seruma *EGF* koncentrācija mainījās plašā diapazonā. Pirmajā dienā pēc traumas tā bija 75,68 pg/mL, otrajā -- 81,42 pg/mL, trešajā dienā bija vērojams krass seruma *EGF* koncentrācijas pieaugums līdz 365,00 pg/mL, bet ceturtajā dienā pēc traumas koncentrācija samazinājās līdz 114,14 pg/mL. Četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam bērnam ar vieglu *HT* konstatējām stabilu seruma *EGF* koncentrācijas pieaugumu trijās dienās pēc traumas: 124,27 pg/mL -- pirmajā dienā, 136,42 pg/mL -- otrajā un 217,76 pg/mL -- trešajā dienā (4.15. grafiks)



4.15. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma *EGF* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

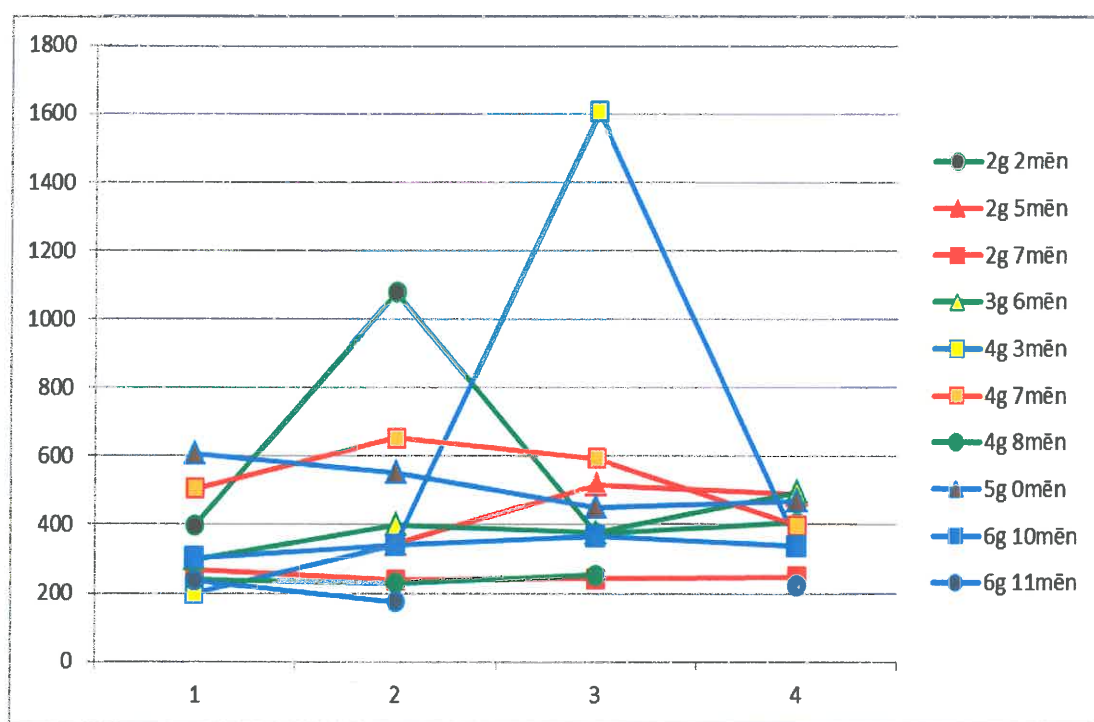
g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Visiem četriem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT asins seruma *EGF* koncentrācijas mainījās viļņveidīgi. Četrus gadus un trīs mēnešus vecajam pacientam pirmajā dienā seruma *EGF* koncentrācija bija 180,48 pg/mL, otrajā -- palielinājās līdz 236,91 pg/mL, trešajā tā pazeminājās līdz 105,06 pg/mL, bet ceturtajā atkal palielinājās līdz 182,03 pg/mL. Piecus gadus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* seruma *EGF* koncentrācija pirmajā dienā bija 179,91 pg/mL, otrajā -- pazeminājās līdz 131,50 pg/mL, trešajā tā palielinājās un gandrīz sasniedza pirmās dienas seruma koncentrāciju – 179,69 pg/mL, bet ceturtajā -- 226,21 pg/mL. Sešus gadus un 10 mēnešus vecajam pacientam pirmajā dienā pēc traumas seruma *EGF* koncentrācija bija 50,52 pg/mL, otrajā dienā seruma *EGF* koncentrācija krasi palielinājās līdz 208,47 pg/mL, trešajā dienā tā mazliet samazinājās līdz 198,49 pg/mL. Ceturtajā dienā pēc traumas novērojām faktora koncentrācijas kritumu līdz 135,42 pg/mL. Sešus gadus un 11 mēnešus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* asins seruma *EGF* koncentrācija trijās dienās pēc traumas mainījās minimāli. Pirmajā dienā seruma *EGF* koncentrācija bija 55,48 pg/mL, otrajā dienā tā palielinājās līdz 71,80 pg/mL, ceturtajā -- atkal pazeminājās līdz 53,72 pg/mL (4.15. grafiks).

Visiem trijiem otrās grupas pacientiem ar smagu HT asins seruma *EGF* koncentrācija mainījās viļņveidīgi. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* otrajā dienā pēc traumas seruma *EGF* koncentrācija bija 115,28 pg/mL, trešajā dienā tā palielinājās līdz 146,88 pg/mL, bet ceturtajā dienā tika fiksēts faktora koncentrācijas kritums līdz 66,42 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *EGF* koncentrācija bija 57,21 pg/mL, otrajā dienā tā pazeminājās līdz 34,28 pg/mL, trešajā dienā tika novērota seruma koncentrācijas pieaugums līdz 47,95 pg/mL un ceturtajā dienā pēc traumas - 61,81 pg/mL. Trešajam otrās grupas pacientam ar vissmagāko *HT* seruma *EGF* koncentrācija četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi. Pirmajā dienā pēc traumas seruma *EGF* koncentrācija bija 32,79 pg/mL, otrajā dienā tas paaugstinājās līdz 65,53 pg/mL, trešajā -- pazeminājās līdz 41,35 pg/mL, bet ceturtajā dienā palielinājās līdz 73,14 pg/mL (4.15. grafiks).

Otrās grupas pacientiem ar vieglām HT seruma *MCP-1* koncentrācijas mainījās plašā amplitūdā. Divus gadus un divus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācija četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi. Pirmajā dienā tas bija 398,75 pg/mL, otrajā dienā bija vērojams straujš seruma *MCP-1* koncentrācijas pieaugums līdz 1079,90 pg/mL, trešajā dienā – pazemināšanās līdz

375,34 pg/mL, bet ceturtajā dienā seruma MCP-1 koncentrācija palielinājās līdz 406,31 pg/mL. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam pacientam tik krasas seruma MCP-1 koncentrācijas izmaiņas četrās dienās pēc traumas netika novērotas. Pirmajā dienā MCP-1 koncentrācija bija 299,74 pg/mL, otrajā tā palielinājās līdz 400,68 pg/mL, trešajā -- nedaudz pazeminājās līdz 377,42 pg/mL, bet ceturtajā dienā pieauga līdz 494,89 pg/mL. Turpretī četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam bērnam ar vieglu HT trijās dienās pēc traumas seruma MCP-1 koncentrācija praktiski nemainījās. Pirmajā dienā seruma MCP-1 koncentrācija bija 238,49 pg/mL, otrajā – 229,26 pg/mL un trešajā – 253,14 pg/mL (4.16. grafiks).



4.16. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma MCP-1 koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēneši; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

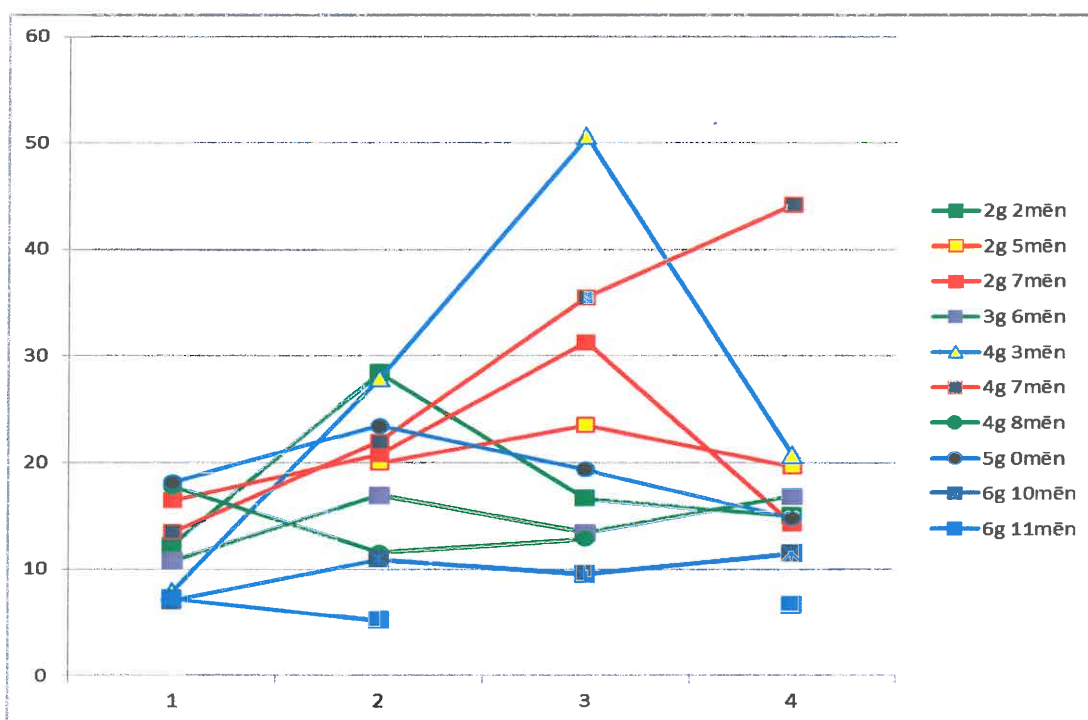
Visiem četriem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT tika konstatētas palielinātas seruma MCP-1 koncentrācijas. Četrus gadus un trīs mēnešus vecajam pacientam četrās dienās pēc traumas seruma MCP-1 koncentrācijas mainījās plašā diapazonā. Pirmajās trijās dienās tika atzīmēts strauja seruma MCP-1 koncentrācijas palielināšanās: pirmajā dienā -- 198,51 pg/mL, otrajā dienā – līdz 343,29 pg/mL un trešajā dienā -- līdz 1605,96 pg/mL. Ceturtajā dienā pēc traumas tika atzīmēts krass seruma MCP-1 koncentrācijas kritums līdz 353,40 pg/mL. Piecus gadus vecajam

pacientam ar vidēji smagu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācija trijās dienās pēc traumas pakāpeniski samazinājās no 608,08 pg/mL pirmajā dienā līdz 553,62 pg/mL otrajā un līdz 451,88 pg/mL trešajā dienā, bet ceturtajā dienā pēc traumas tika atzīmēta seruma *MCP-1* koncentrācijas minimāla palielināšanās līdz 470,23 pg/mL. Šešus gadus un 10 mēnešus vacais pacients ar vidēji smagu *HT* neuzrādīja būtiskas seruma *MCP-1* koncentrācijas izmaiņas četrās dienās pēc traumas. Pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 302,01 pg/mL, otrajā – 340,43 pg/mL, trešajā -- 366,35 pg/mL un ceturtajā – 336,91 pg/mL. Arī sešus gadus un 11 mēnešus vecajam pacientam ar vidēji smagu *HT* būtiskas seruma *MCP-1* koncentrācijas izmaiņas netika konstatētas: pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 237,36 pg/mL, otrajā dienā -- nedaudz pazeminājās līdz 175,50 pg/mL, bet ceturtajā dienā palielinājās līdz 222,11 pg/mL (4.16. grafiks).

Visiem trijiem otrās grupas pacientiem ar smagām *HT* netika novērotas būtiskas seruma *MCP-1* koncentrācijas atšķirības salīdzinājumā ar pārējiem šīs grupas pacientiem. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam pacientam ar smagu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācija otrajā dienā pēc traumas bija 345,12 pg/mL, trešajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija palielinājās līdz 516,00 pg/mL, bet ceturtajā dienā tika fiksēta minimāla koncentrācijas samazināšanās līdz 488,86 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecajam bērnam ar smagu *HT* īpašas seruma *MCP-1* koncentrācijas izmaiņas četrās dienās pēc traumas netika konstatētas. Pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 267,71 pg/mL, otrajā – 239,36 pg/mL, trešajā -- 242,03 pg/mL un ceturtajā – 248,08 pg/mL. Četrus gadus un septiņus mēnešus vecajam pacientam ar smagu *HT* seruma *MCP-1* koncentrācija četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi: pirmajā dienā seruma *MCP-1* koncentrācija bija 505,03 pg/mL, otrajā -- palielinājās līdz 651,98 pg/mL, trešajā -- pazeminājās līdz 593,78 pg/mL, ceturtajā -- līdz 300,04 pg/mL (4.16. grafiks).

Visiem otrās grupas pacientiem ar vieglām *HT* četrās dienās pēc traumas netika fiksētas būtiskas seruma *INF-α* koncentrācijas izmaiņas. Divus gadus un divus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācija bija 12,20 pg/mL, otrajā dienā pēc traumas tā dubultojās -- 28,45 pg/mL, trešajā dienā tika novērota seruma *INF-α* koncentrācijas samazināšanās līdz 16,65 pg/mL. Tā turpinājās arī ceturtajā dienā līdz 14,96 pg/mL. Trīs gadus un sešus mēnešus vecajam pacientam ar vieglu *HT* seruma *INF-α* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas mainījās viļņveidīgi: pirmajā dienā *INF-α* koncentrācija bija 10,75 pg/mL, otrajā -- 16,96

pg/mL, trešajā -- 13,42 pg/mL un ceturtajā dienā -- 16,85 pg/mL. Četrus gadus un astoņus mēnešus vecajam pacientam asins seruma *INF-α* koncentrācija mainījās līdzīgi: pirmajā dienā pēc traumas tā bija 17,74 pg/mL, otrajā – samazinājās līdz 11,59 pg/mL, bet trešajā dienā minimāli palielinājās līdz 12,85 pg/mL (4.17. grafiks)



4.17. grafiks. Otrās grupas pacientu seruma *INF-α* koncentrācijas četrās dienās pēc traumas

g. – gads; mēn. – mēnesis; ■ -- viegla galvas trauma; ■ -- vidēji smaga galvas trauma; ■ -- smaga galvas trauma

Visiem četriem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT asins serumos tika konstatēts *INF-α*. Četrus gadus un trīs mēnešus vecajam pacientam tika fiksētas krasas seruma *INF-α* koncentrāciju izmaiņas četrās dienās pēc traumas. Pirmajā dienā *INF-α* seruma koncentrācija bija 7,84 pg/mL, otrajā tika novērota krasa seruma koncentrācijas palielināšanās līdz 27,90 pg/mL. Tā turpinājās arī trešajā dienā pēc traumas līdz 50,63 pg/mL. Ceturtajā dienā seruma *INF-α* koncentrācija pazeminājās līdz 20,69 pg/mL. Pārējiem trijiem otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām HT tik krasas *INF-α* seruma koncentrācijas izmaiņas netika novērotas. Piecus gadus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācija bija 18,13 pg/mL, otrajā -- palielinājās līdz 23,45 pg/mL, trešajā dienā pēc traumas pazeminājās līdz 19,38 pg/mL un ceturtajā -- līdz 14,79 pg/mL. Sešus gadus un 10 mēnešus vecajam bērnam seruma *INF-α* koncentrācija pirmajā dienā pēc traumas bija 6,98 pg/mL,

otrajā -- nedaudz palielinājās līdz 10,90 pg/mL, trešajā un ceturtajā dienā praktiski nemainījās: 9,54 pg/mL un 11,44 pg/mL. Arī sešus gadus un 11 mēnešus vecajam bērnam ar vidēji smagu *HT* seruma *INF-α* koncentrācijas izmaiņas bija līdzīgas. Pirmajā dienā pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācija bija 7,20 pg/mL, otrajā -- 5,19 pg/mL, trešajā -- 6,60 pg/mL (4.17. grafiks).

Otrās grupas pacientiem ar smagām *HT* seruma *INF-α* koncentrācijas salīdzinoši bija augstākas nekā pārējiem šīs grupas bērniem. Divus gadus un piecus mēnešus vecajam bērnam seruma *INF-α* koncentrācija otrajā dienā pēc traumas bija 19,99 pg/mL, trešajā -- palielinājās līdz 23,49 pg/mL, ceturtajā tā pazeminājās līdz otrajā dienā novērotajai seruma *INF-α* koncentrācijai – 19,64 pg/mL. Divus gadus un septiņus mēnešus vecajam bērnam pirmajā dienā pēc traumas seruma *INF-α* koncentrācija bija 16,64 pg/mL, otrajā dienā tā palielinājās līdz 20,77 pg/mL, trešajā - - līdz 31,30 pg/mL, bet ceturtajā samazinājās līdz 14,27 pg/mL. Četrus gadus un septiņus mēnešus vecajam pacientam ar smagu *HT* četrās dienās pēc traumas tika konstatēta progresējoša seruma *INF-α* koncentrācijas palielināšanās: 13,46 pg/mL -- pirmajā dienā , 21,94 pg/mL -- otrajā, 35,53 pg/mL trešajā , 44,23 pg/mL –ceturtajā dienā (4.17. grafiks).

4.3.4. Pirmās grupas pacientu statistiski apstrādāto datu analīze

Salīdzinot divu neatkarīgu grupu – pirmās grupas pacientu un no mēneša līdz divu gadu vecu kontroles grupas pacientu rādītājus, tika izmantots *Mann Whitney U* tests. Statistiski ticamas *IL-6* seruma koncentrāciju atšķirības - *IL-6* seruma koncentrācijas palielināšanās salīdzinājumā ar kontroles grupu tika konstatētas visās četrās dienās pēc traumas (*Mann Whitney U* tests $p_{IL-61}=0,004$; $p_{IL-62}=0,009$; $p_{IL-63}=0,014$; $p_{IL-64}=0,009$). Pārējo piecu asins seruma biomarķieru koncentrācijas neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības salīdzinājumā ar kontroles grupas biomarķieru asins seruma koncentrācijām.

Aprēķinot *Spearman* pirmās grupas pacientu sešu biomarķieru seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas, tika salīdzinātas gan viena biomarķiera seruma koncentrāciju korelācijas četru dienu periodā, gan biomarķieru koncentrāciju savstarpējās korelācijas četrās dienās pēc traumas. Statistiski ticamas viena biomarķiera seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas

Pirmās grupas pacientu viena biomarķiera statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas

	$IL-6_1/$ $IL-6_2$	$IL-8_1/$ $IL-8_2$	$IL-8_1/$ $IL-8_4$	$IL-8_2/$ $IL-8_3$	$IL-10_1/$ $IL-10_2$	$IL-10_3/$ $IL-10_4$	$EGF_1/$ EGF_2	$EGF_1/$ EGF_4	$MCP-1_1/$ $MCP-1_3$	$MCP-1_1/$ $MCP-1_4$	$MCP-1_2/$ $MCP-1_3$	$MCP-1_3/$ $MCP-1_4$	$INF-0_2/$ $INF-0_3$
<i>r</i>	0,829	1,000	0,829	0,786	0,928	0,875	0,829	1,000	0,821	0,829	0,857	0,821	0,821
<i>p</i>	0,001	0,001	0,042	0,036	0,008	0,014	0,042	0,001	0,023	0,042	0,014	0,023	0,023

EGF – epidermālais augšanas faktors; *IL-6*₁; *IL-6*₂ – pirmās, otrās dienas interleikīns-6; *IL-8*₁; *IL-8*₂; *IL-8*₃; *IL-8*₄ – pirmās, otrās, trešās, ceturtais dienas interleikīns-8; *IL-10*₁; *IL-10*₂; *IL-10*₃; *IL-10*₄ – pirmās, otrās, trešās, ceturtais dienas interleikīns-10; *INF-0*₂; *INF-0*₃ – otrās un trešās dienas alfa interferons; *MCP-1*₁; *MCP-1*₂; *MCP-1*₃; *MCP-1*₄ – pirmās, otrās, trešās, ceturtais dienas monocītu hemotakses proteīns-1; *r* – korelācijas koeficients; *p* – būtiskuma/ ticamības līmenis

uzrādīja visi seši biomarkieri, bet savstarpēji ne visās četrās dienās pēc traumas (4.20. tabula). Par ticamām seruma biomarkieru koncentrāciju korelācijām tika uzskatītas tās, kurām korelācijas koeficients r bija $>0,7$ (ciešas pāru korelācijas) un ticamības līmenis $p < 0,05$. Citokīna IL-6 statistiski ticama pāru korelācija tika konstatēta tikai starp pirmo un otro dienu pēc traumas. Hemokīna IL-8 statistiski ticamas korelācijas tika fiksētas starp pirmo un otro, starp pirmo un ceturto un starp otro un trešo dienu pēc traumas. Citokīna IL-10 statistiski ticamas korelācijas tika novērotas starp pirmo un otro un starp trešo un ceturto dienu pēc traumas. Serumā biomarkiera EGF koncentrāciju statistiski ticamas korelācijas tika fiksētas starp pirmo un otro un starp pirmo un ceturto dienu pēc traumas. Visvairāk savstarpēji statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas uzrādīja MCP-1. Šim biomarkierim statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas tika konstatētas starp pirmo un trešo, pirmo un ceturto dienu pēc traumas, kā arī starp otro un trešo un starp trešo un ceturto dienu pēc traumas. Serumā INF- α koncentrāciju savstarpēji ticamas korelācijas novēroja tikai starp otro un trešo dienu pēc traumas.

Šādas ciešas statistiski ticamas, it īpaši, vairākas viena biomarkiera koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas varētu liecināt par konkrētā biomarkiera nozīmi galvas traumas diagnostikā un iznākuma prognozēšanā.

Pirmās grupas pacientiem novērojām atsevišķu seruma biomarkieru koncentrāciju savstarpējas korelācijas gan vienā, gan vairākās dienās pēc traumas. Savstarpēji ciešas un statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas asins serumā tika konstatētas IL-8 un EGF. Pirmajās četrās dienās pēc traumas seruma IL-8₁ koncentrācijas korelēja ar EGF seruma koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$). Turklāt otro dienu seruma IL-8₂ koncentrācijas korelēja ar pirmo dienu seruma EGF₁ koncentrācijām, un seruma IL-8₄ koncentrācijas ceturtajā dienā pēc traumas korelēja ar EGF₂ seruma koncentrācijām otrajā dienā pēc traumas. IL-6 un EGF uzrādīja skaitliski niecīgas, bet savstarpēji ciešas korelācijas. IL-6₂ otrajā dienā pēc traumas cieši korelēja ar seruma EGF₁ un EGF₃ koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) pirmajā un trešajā dienā pēc traumas. Seruma IL-6₄ koncentrācijas ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja ciešas korelācijas ar seruma EGF₁ koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) pirmajā dienā pēc traumas. Šajā grupā starp IL-6; IL-8 un EGF tika novērota arī savstarpēji cieša korelācija starp seruma IL-6₂ koncentrāciju otrajā dienā pēc traumas un seruma IL-8₁ koncentrāciju ($r > 0,7$; $p < 0,05$) pirmajā dienā pēc traumas. Atsevišķas ciešas

Pirmās grupas pacientu savstarpējās statistiski ticamās seruma biomarķieru korelācijas četrās dienās pēc traumas

Biomarķieri	IL-6 ₁	IL-6 ₂	IL-6 ₄	IL-8 ₁	IL-8 ₂	IL-8 ₃	IL-8 ₄	IL-10 ₄	EGF ₁	EGF ₂	EGF ₃	EGF ₄	MCP-1 ₄
IL-6 ₁	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O
IL-6 ₂	X	X	X	O	X	X	X	X	O	X	O	X	X
IL-6 ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X
IL-8 ₁	X	$r=0,829$ $p=0,042$	X	X	X	X	X	X	O	O	O	O	X
IL-8 ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X
IL-8 ₃	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X
IL-8 ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X
IL-10 ₄	X	X	X	X	X	$r=-0,857$ $p=0,014$	X	X	X	X	X	X	X

4.21. tabulas nobeigums

Biomarķieri	IL-6 ₁	IL-6 ₂	IL-6 ₄	IL-8 ₁	IL-8 ₂	IL-8 ₃	IL-8 ₄	IL-10 ₄	EGF ₁	EGF ₂	EGF ₃	EGF ₄	MCP-1 ₄
EGF ₁	X	$r=-0,829$ $p=0,042$	$r=0,886$ $p=0,019$	$r=-0,821$ $p=0,023$	$r=-0,886$ $p=0,019$	X	X	X	X	X	X	X	X
EGF ₂	X	X	X	$r=-0,886$ $p=0,019$	X	X	$r=-0,886$ $p=0,019$	X	X	X	X	X	X
EGF ₃	X	$r=-0,929$ $p=0,003$	X	$r=-0,786$ $p=0,036$	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EGF ₄	X	X	X	$r=-0,829$ $p=0,042$	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MCP-1 ₄	$r=-0,829$ $p=0,042$	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

EGF_{1,2,3,4} – epidermālais augšanas faktors pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas; IL-6_{1,2,4} – interleikīns-6 pirmajā, otrajā un ceturtajā dienā; IL-8_{1,2,3,4} – interleikīns-8 pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas; IL-10₄ – interleikīns-10 ceturtajā dienā pēc traumas; MCP-1₄ – monocītu hemotakses proteīns-1 ceturtajā dienā pēc traumas; O – jau minēts rezultāts; p – ticamības/ būtiskuma līmenis; r – korelācijas koeficients; X – nav savstarpējas korelācijas

seruma koncentrāciju korelācijas vienā dienā tika novērotas starp seruma IL-6₁ koncentrācijām pirmajā dienā pēc traumas un seruma MCP-1₄ koncentrācijām ceturtajā dienā pēc traumas, kā arī starp seruma IL-8₃ koncentrācijām trešajā dienā pēc traumas un seruma IL-10₄ koncentrācijām ceturtajā dienā pēc traumas. IL-6₃ trešajā dienā pēc traumas; IL-10_{1;2;3} un MCP-1_{1;2;3} pirmajā, otrajā un trešajā dienā pēc traumas, kā arī *INF-α* visās četrās dienās pēc traumas neuzrādīja nekādas savstarpējas korelācijas. Pārskatāmāka informācija par pirmās grupas seruma biomarkieru korelācijām aplūkojama 4.21. tabulā.

Šādas savstarpējas un ciešas atsevišķu biomarkieru koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas norāda uz sekojošām sakarībām: ja korelācijas koeficients r ir pozitīvs, tad palielinoties viena biomarkiera koncentrācijai, pieaug arī otra biomarkiera koncentrācija, ja korelācijas koeficients r ir negatīvs, tad viena biomarkiera koncentrācijai palielinoties, otra biomarkiera koncentrācija samazināsies.

Tas varētu nozīmēt to, ka, ja gadījumā nav iespējams noteikt visus vēlamos *HT* biomarkierus diagnostikas nolūkos, tad, ja diagnostiskajā kitā ir viens no diviem savstarpēji korelējošiem biomarkieriem, būs iespējams hipotētiski paredzēt arī otra koncentrācijas palielināšanos vai samazināšanos, atkarībā no uzrādītā korelācijas koeficienta vērtības – pozitīvas vai negatīvas

Pirmās grupas pacientu seruma biomarkieru koncentrāciju rezultāti parādīja, ka četriem pacientiem ar vieglām *HT* seruma *EGF* koncentrācijas izmaiņas bija līdzīgas četrās dienās pēc traumas. Iegūtos datus apstrādājot ar neparametrisko statistikas metodi – *Wilcoxon Signed Ranks* testu, kurā ticamas seruma *EGF* koncentrāciju korelācijas tika noteiktas starp rezultātiem pirmajā un otrajā dienā pēc traumas ($p=0,048$) un starp rezultātiem trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas ($p=0,048$).

4.3.5. Otrās grupas pacientu statistiski apstrādāto datu analīze

Divu neatkarīgu grupu – otrās grupas pacientu un divu līdz septiņu gadu vecu kontroles grupas pacientu salīdzināšanai tika izmantots *Mann Whitney U* tests. Statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas starp seruma *IL-6*_{1;2;4} koncentrācijām pirmajā, otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas (*Mann Whitney U* tests $p_{IL-61}=0,003$; $p_{IL-62}=0,016$; $p_{IL-64}=0,003$); asins seruma *EGF*_{2;3;4} koncentrācijām otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas (*Mann Whitney U* tests $p_{EGF2}=0,024$; $p_{EGF3}=0,011$;

$p_{EGF4}=0,014$) un asins seruma INF- α_2 koncentrācijām otrajā dienā pēc traumas (*Mann Whitney U* tests $p_{INF-\alpha_2}=,049$). Pārējo triju asins seruma biomarkieru koncentrācijas neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības no kontroles grupas biomarkieru asins seruma koncentrācijām.

Aprēķinot *Spearman* korelācijas otrās grupas pacientu sešu biomarkieru seruma koncentrācijām četrās dienās pēc traumas, tika salīdzinātas gan viena biomarkiera seruma koncentrāciju korelācijas četru dienu laikā, gan savstarpējās biomarkieru koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas.

Statistiski ticamas viena biomarkiera seruma koncentrāciju korelācijas četru dienu laikā pēc traumas uzrādīja pieci biomarkieri – IL-6; IL-8; IL-10; EGF un MCP-1, bet savstarpēji ne visās četras dienās pēc kārtas. Par ticamām biomarkieru seruma koncentrāciju korelācijām tika uzskatītas tās, kurām korelācijas koeficients r bija $>0,7$, t. i., ciešas pāru korelācijas un ticamības līmenis $p < 0,05$. Pārskatāmāka informācija sniegta 4.22. tabulā. INF- α četrās dienās pēc traumas neuzrādīja savstarpēji ticamas koncentrāciju korelācijas. Citokīna IL-6 statistiski ticama pāru korelācija tika novērota tikai starp pirmās un otrās dienas rādītājiem, hemokīna IL-8 statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas tika konstatētas starp trešās un ceturtais p dienas rādītājiem. Visvairāk savstarpēji statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas uzrādīja IL-10. Citokīna IL-10 statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas tika novērotas starp pirmās un trešās, otrās un trešās, otrās un ceturtais un starp trešās un ceturtais dienas rezultātiem. Biomarkiera EGF statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas serumā tika novērotas starp otrās un ceturtais dienas rādītājiem. Seruma MCP-1 koncentrāciju statistiski ticamas korelācijas tika konstatētas starp pirmās un otrās un starp pirmās un ceturtais dienas rezultātiem. Šādas ciešas statistiski ticamas, it īpaši, vairākas viena biomarkiera koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas varētu liecināt par konkrētā biomarkiera nozīmi galvas traumas diagnostikā un iznākuma prognozēšanā.

Otrās grupas pacientiem tika konstatēts lielāks skaits atsevišķu biomarkieru koncentrāciju savstarpējās korelācijas gan vienā, gan vairākās dienās pēc traumas nekā pirmās grupas pacientiem. Pārskatāmāka informācija aplūkojama 4.22. tabulā. Seruma IL-8₁ koncentrācijas pirmajā dienā pēc traumas korelēja ar seruma MCP-1₁ koncentrācijām pirmajām dienām pēc traumas. Seruma IL-8₂ koncentrācijas otrajā dienā pēc traumas korelēja ar seruma

Otrās grupas pacientu viena biomarķiera statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas

	<i>IL-6</i> _{1/2}	<i>IL-8</i> _{3/4}	<i>IL-10</i> _{1/3}	<i>IL-10</i> _{2/3}	<i>IL-10</i> _{2/4}	<i>IL-10</i> _{3/4}	<i>EGF</i> _{2/4}	<i>MCP-1</i> _{1/2}	<i>MCP-1</i> _{2/4}
<i>r</i>	0,693	0,929	0,859	0,927	0,841	0,859	0,767	0,733	0,700
<i>p</i>	0,038	0,001	0,006	0,001	0,005	0,006	0,016	0,025	0,036

*EGF*_{2,4} – epidermālais augšanas faktors otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas; *IL-6*₁; *IL-6*₂ – interleikīns-6 pirmajā un otrajā dienā pēc traumas; *IL-8*₃; *IL-8*₄ – interleikīns-8 trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas; *IL-10*₁; *IL-10*₂; *IL-10*₃; *IL-10*₄ – interleikīns-10 pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā dienā; *MCP-1*₁; *MCP-1*₂; *MCP-1*₄ – monocītu hemotakses proteīns-1 pirmajā, otrajā un ceturtajā dienā; *r* – korelācijas koeficients; *p* – būtiskuma/ ticamības līmenis

*MCP-1*_{2;3} koncentrācijām otrajā un trešajā dienā pēc traumas. Trešo un ceturto dienu seruma *IL-8*_{3;4} koncentrācijas trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas korelēja ar seruma *MCP-1*₃ koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) trešajā dienā pēc traumas. *INF-8*₃ koncentrācija trešajā dienā pēc traumas korelēja ar seruma *IL-8*_{3;4} koncentrācijām trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas. Seruma *INF-α*₄ koncentrācija ceturtajā dienā pēc traumas cieši korelēja ar seruma *IL-8*_{2;3;4} koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas. Seruma *IL-8*_{1;3;4} koncentrācijas pirmajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja ciešas korelācijas ar seruma *IL-6*_{1;3;4} koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) pirmajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas. Arī seruma *INF-α*_{3;4} koncentrācijas trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja statistiski ticamas ciešas korelācijas ar seruma *IL-6*_{3;4} koncentrācijām ($r > 0,7$; $p < 0,05$) trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas. Bez iepriekš minētajiem biomarķieriem savstarpēji ciešas un statistiski ticamas serumu koncentrāciju korelācijas uzrādīja seruma *IL-10*_{1;2;3} koncentrācijas pirmajā, otrajā un trešajā dienā pēc traumas un seruma *EGF*_{2;3;4} koncentrācijas ($r > 0,7$; $p < 0,05$) otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas. Asins serumu koncentrāciju korelācijas vienā dienā pēc traumas uzrādīja seruma *IL-6*₂ koncentrācijas otrajā dienā un seruma *MCP-1*₁ koncentrācijas pirmajā dienā pēc traumas, seruma *EGF*₃ un seruma *INF-α*₃ koncentrācijas trešajā dienā pēc traumas, kā arī seruma *MCP-1*_{2;3} koncentrācijas otrajā un trešajā dienā pēc traumas uzrādīja seruma *INF-α*_{2;4} koncentrāciju otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas ($r > 0,7$; $p < 0,05$).

4.22. tabula

Otrās grupas pacientu savstarpējās statistiski ticamas seruma biomarkieru korelācijas četrās dienās pēc traumas

Biomarkieri	IL-6 ₁	IL-6 ₂	IL-6 ₃	IL-6 ₄	IL-8 ₁	IL-8 ₂	IL-8 ₃	IL-8 ₄	IL-10 ₁	IL-10 ₂	IL10 ₃	EGF ₂	EGF ₃	EGF ₄	MCP-1 ₁	MCP-1 ₂	MCP-1 ₃	INF-α ₂	INF-α ₃	INF-α ₄	
IL-6 ₁	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-6 ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X
IL-6 ₃	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X
IL-6 ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-8 ₁	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL-8 ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL-8 ₃	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL-8 ₄	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL-10 ₁	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL-10 ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
IL10 ₃	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
EGF ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
EGF ₃	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
EGF ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
MCP-1 ₁	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
MCP-1 ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
MCP-1 ₃	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
INF-α ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
INF-α ₃	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0
INF-α ₄	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	0

 $r = -0.728$
 $p = 0.026$

4.22. tabulas
nobeigums

Biomarkieri	IL-6 ₁	IL-6 ₂	IL-6 ₃	IL-6 ₄	IL-8 ₁	IL-8 ₂	IL-8 ₃	IL-8 ₄	IL-10 ₁	IL-10 ₂	IL10	EGF ₂	EGF ₃	EGF ₄	MCP-1 ₁	MCP-1 ₂	MCP-1 ₃	INF-α ₂	INF-α ₃	INF-α ₄		
MCP-1 ₁	X	$r=0,720$ $p=0,029$	X	X	$r=0,717$ $p=0,030$	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MCP-1 ₂	X	X	X	X	X	$r=0,770$ $p=0,009$	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	
MCP-1 ₃	X	X	X	X	X	$r=0,833$ $p=0,005$	$r=0,800$ $p=0,010$	$r=0,810$ $p=0,015$	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	
INF-α ₂	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	$r=0,733$ $p=0,016$	X	X	X	X	X	
INF-α ₃	X	X	$r=0,895$ $p=0,001$	X	X	X	$r=0,850$ $p=0,004$	$r=0,714$ $p=0,047$	X	X	X	X	$r=0,750$ $p=0,020$	X	X	X	X	X	X	X	X	X
INF-α ₄	X	X	$r=0,723$ $p=0,043$	$r=0,736$ $p=0,024$	X	$r=0,667$ $p=0,050$	$r=0,881$ $p=0,004$	$r=0,867$ $p=0,002$	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	$r=0,881$ $p=0,004$	X	X	X

EGF_{2,3,4} – otrās, trešās, ceturtās dienas epidermālais augšanas faktors; IL-6_{1,2,3,4} – pirmās, otrās, trešās, ceturtās dienas interleikīns 6; IL-8_{1,2,3,4} – pirmās, otrās, trešās, ceturtās dienas interleikīns 8; IL-10_{1,2,3} – pirmās, otrās, trešās dienas interleikīns 10; INF-α_{2,3,4} – pirmās, otrās, trešās, ceturtās dienas interferons alfa; MCP-1_{1,2,3} – pirmās, otrās, trešās dienas monocītu hemotaksis proteīns -1; O – jau minēts rezultāts; p – ticamības/ būtiskuma līmenis; r – korelācijas koeficients; X – nav savstarpējas korelācijas

Šādas savstarpējas un ciešas atsevišķu biomarkieru koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas norāda uz sekojošām sakarībām: ja korelācijas koeficients r ir pozitīvs, tad palielinoties viena biomarkiera koncentrācijai, pieaug arī otra biomarkiera koncentrācija, ja korelācijas koeficients r ir negatīvs, tad viena biomarkiera koncentrācijai palielinoties, otra biomarkiera koncentrācija samazināsies.

Tas varētu nozīmēt to, ka, ja gadījumā nav iespējams noteikt visus vēlamos *HT* biomarkierus diagnostikas nolūkos, tad, ja diagnostiskajā kitā ir viens no diviem savstarpēji korelējošiem biomarkieriem, būs iespējams hipotētiski paredzēt arī otra koncentrācijas palielināšanos vai samazināšanos, atkarībā no uzrādītā korelācijas koeficienta vērtības – pozitīvas vai negatīvas. Mūsu pētījumā savstarpēji ciešu negatīvu korelāciju uzrādīja *EGF* un *IL-10* otrās grupas pacientiem.

5. DISKUSIJA

Pirms diskusijas par pētījumā iegūtajiem rezultātiem, it īpaši morfoloģijas sadaļā, vēlos uzsvērt, ka pētījumi par galvas traumas izraisītajiem bojājumiem smadzeņu audos, to patofizioloģisko procesu attīstību periodā pēc traumas un iespējamām prognozēm pārsvarā ir veikti ar eksperimenta dzīvniekiem laboratorijas apstākļos, modelējot kontrolētas galvas traumas. Tādēļ diskusijas sadaļa pamatā tiks balstīta uz literatūrā pieejamiem datiem par pētījumiem ar eksperimenta dzīvniekiem. Mūsu pētījuma rezultāti rāda, ka abu grupu pacientiem -- gan tiem, kuri mira notikuma vietā, gan tiem, kuri mira attālinātā periodā pēc traumas, glijas fibrilārais skābais proteīns (*GFAP*) un neurofilamenti (*NF*) smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazākā daudzumā nekā pretsitiena vietā. Lielākajai daļai bērnu, kuri mira notikuma vietā, un visiem notikuma vietā mirušajiem pieaugušajiem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā netika atrastas *GFAP* un *NF* pozitīvas neironālās struktūras. Šāda morfoloģiskā atradne, iespējams, ir skaidrojama, pamatojoties uz pētījumiem ar eksperimenta dzīvniekiem – aitām un primātiem (*Finnie and Blumbergs, 2002*). Fatāla galvas trauma, kuras rezultātā iestājas tūlītēja nāve notikuma vietā vai īsā periodā pēc traumas, ir ļoti stipru, kombinētu mehānisku spēku iedarbības rezultāts, pēc kuriem sitiena jeb traumas vietā smadzeņu bojātās struktūras sajaucas ar plašām hematomām. Šāda morfoloģiska atradne tiek fiksēta nāves brīdī, tas nedod iespēju primārajam bojājumam pāriet sekundārajā, t. i., tiešo mehānisko spēku ietekmē bojātie smadzeņu asinsvadi, aksoni, neironi un glija vēl nav iesaistījušies iekaisumu veicinošos, neuroķīmiskos un metabolos procesos, kuru rezultātā tiktu izdalīti iekaisumu stimulējoši faktori, neuroķīmiski aktīvas vielas un smadzeņu struktūru bojājumu apliecinoši biomarķieri. To sadarbība izraisītu smadzeņu šūnu progresējošu degradāciju. Tā kā šādiem pacientiem nāve iestājas tūlīt pēc traumas, tad periodā, kas ilgst tikai minūtes, šīs iepriekš minētās reakcijas nav iespējušas notikt.

Atsevišķi būtu jāaplūko notikuma vietā mirušo bērnu grupu, kuras rezultāti atšķirās no pieaugušo pacientu rezultātiem. Šādu rezultātu atšķirību iespējams izskaidrot ar smadzeņu dinamiskās attīstības teoriju vecumā līdz diviem gadiem, kad visi bioķīmiskie procesi, kas saistīti ar smadzeņu attīstību, norit daudz straujāk nekā pieaugušajiem. Tādēļ nebija pārsteidzoši, ka dažiem notikuma vietā mirušajiem bērniem arī traumas vietā tika konstatētas pozitīvas neironālas struktūras.

Vairumā pētījumos, kuri veikti ar eksperimenta dzīvniekiem -- pārsvarā žurkām – ir noteikts, cik ātri un kādā periodā pēc smadzeņu bojājuma parādās izmaiņas smadzeņu audos – astrocītos un mikroglijā. Žurkām mikroglijas un astroglijas aktivācija ap bojājuma perēkli sākas tikai aptuveni 24 stundas pēc traumatiska smadzeņu bojājuma (*Williams et al., 2007*). Tomēr bērnu un pieaugušo pacientu grupu rezultāti parāda, ka notikuma vietā mirušo bērnu grupā *GFAP* un *NF* imūnreaktīvo struktūru vidējais daudzums traumas vietā bija lielāks nekā notikuma vietā mirušo pieaugušo grupā, bet pretsitiena vietā līdzīgs. Īpaša uzmanība tika pievērsta abiem bērniem vecumā līdz diviem gadiem – gadu vecajam bērnam, kurš mira notikuma vietā, un gadu un 10 mēnešus vecajam bērnam, kurš mira divas dienas pēc traumas. Abiem bērniem smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatēts vidējs daudzums (++) *GFAP* un *NF* pozitīvo neironālo struktūru, bet gadu un 10 mēnešus vecajam bērnam, kurš mira pēc traumas attālinātā periodā, smadzeņu baltajā vielā traumas vietā tika konstatēts lielāks daudzums *GFAP* pozitīvo neironālo struktūru nekā uz vietas mirušajam gadu vecajam bērnam. *NF* pozitīvo struktūru daudzums abiem bērniem bija līdzīgs. Šādu smadzeņu reakciju bērniem līdz divu gadu vecumam varētu izskaidrot ar smadzeņu attīstības specifiku šajā vecumā. Proti, bērniem līdz divu gadu vecumam uz aktīva šūnu diferencēšanās fona norit pēdējie neiroblastu mitozes procesi (*Ross and Pawlina, 2006*). Pētījumos par bērnu centrālās nervu sistēmas attīstību vecumā līdz diviem gadiem, izmantojot magnētisko rezonansi, tika konstatēta īpaši aktīva smadzeņu attīstība un nobriešana (*Paus et al., 2001*). Ja dzīves periodā līdz divu gadu vecumam *CNS* tiek pakļauta mehānisku spēku iedarbībai, tad to šūnu gan nekrotiskā, gan apoptotiskā nāve notiek daudz dinamiskāk nekā vecākiem bērniem un pieaugušajiem (*Lenroot and Giedd, 2006*). Tāpēc ar lielu varbūtību var apgalvot, ka dinamisks starpdiedziņu veidošanās mehānisms bērnu smadzeņu baltajā vielā tūlīt pēc traumas liecina par bērna smadzeņu plasticitāti un paš aizsardzības spējām. Tas īsā periodā nodrošina glijas rētas veidošanos. Šādi tiek ierobežots primārais bojājums un mazināta sekundārā bojājuma izplatība, arī iekaisuma mediatoru degradējošā ietekme uz *penumbras* zonas audiem un tālāk esošajiem veselajiem smadzeņu audiem (*Faulkner et al., 2004*).

Notikuma vietā mirušajam 17 gadus vecajam jauniešim arī tika konstatēts tāds starpdiedziņu pozitīvo neironālo struktūru daudzums kā bērniem līdz divu gadu vecumam. Šādu individuāli izteiktu starpdiedziņu ekspresiju jauniešiem varētu izskaidrot ar iedzimtām organisma īpatnībām, piemēram, ģenētiski determinētu

reaktīvu astroglīozi smadzeņu bojājuma gadījumā. Otra hipotēze – šim zēnam, iespējams, bijusi epilepsija, kuras gaitā notikusi pastiprināta astroglījas reakcija jau pirms fatālās galvas traumas (*Verkhatsky et al.*, 2012).

Pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem -- pelēm un žurkām -- zviedru zinātnieki konstatēja, ka žurkām kontrolētas vieglas smadzeņu traumas gadījumā *GFAP* imūnreaktīvas pārmaiņas astrocītos progresē no 24. stundas pēc kontrolētas galvas traumas un sasniedz maksimālo daudzumu garozas bojājuma zonā trešajā dienā pēc traumas, bet smadzeņu baltajā vielā *GFAP* daudzums paliek neizmainīts. Turpretī eksperimentā izmantotajām pelēm smadzeņu baltajā vielā tika novērots *GFAP* pozitīvo astrocītu daudzuma pakāpenisks pieaugums trešajā dienā pēc traumas (*Ekmark-Lewén et al.*, 2010). Cita neirozinātnieku grupa (*Bolouri et al.*, 2012), eksperimentā ar žurkām, imitējot futbolistu gūtas galvas traumas, kas līdzinās vieglām vai vidēji smagām galvas traumām, nekonstatēja reaktīvu astroglīozi pirmajā dienā pēc vairākām kontrolētām galvas traumām. Tās tika fiksētas tikai pēc 7–10 dienām. Tas ir pretrunā ar *Li* un *Graham* pētījumiem eksperimenta dzīvniekiem kaķiem un žurkām, kam kontrolēto galvas traumu rezultātā smadzeņu baltajā vielā *GFAP* imūnreaktīvās struktūras subkortikāli tiek konstatētas jau pirmās diennakts laikā, t. i., laikā līdz 24 stundām (*Li et al.*, 1998; *Graham et al.*, 2000). 2012. gada pētījumā reaktīvie astrocīti bija novērojami tikai traumas vietā pēc atkārtotiem sitieniem pa žurku galvaskausiem, bet netika novēroti neviena dzīvnieka smadzeņu baltās vielas pretsitiena vietā (*Bolouri et al.*). Mūsu pētījumā, tāpat kā *Bolouri et al.* 2012. gada pētījumā, īpaši pieaugušo pacientu grupā, kuri mira pēc traumas attālinātā periodā, vislielākais *GFAP* un *NF* pozitīvo neironālo struktūru daudzums tika konstatēts pacientiem, kuri pēc traumas bija nodzīvojuši visilgāk no 7-- 15 dienai. Tomēr tika konstatēta arī atšķirība -- *GFAP* un *NF* pozitīvās neironālās struktūras visvairāk tika novērotas tieši pretsitiena, nevis traumas vietā. Domājams, ka traumas vietā, kur sitiena vietā ir daudz izteiktāka mehānisko spēku iedarbība ar totālu audu bojājumu, smadzeņu bojāto audu iekaisumu veicinošās, neiroķīmiskās un metabolās reakcijas norit lēnāk nekā audos, kas guvuši satricinājumu pretsitiena vietā. Tas atbilst *Verkhatsky et al.*, 2012. gada pētījuma atzinumiem, ka traumatiska smadzeņu bojājuma gadījumā astroglījas reakcija ir atkarīga no pieliktā mehāniskā spēka un tā izraisītā audu bojājuma pakāpes. Līdz ar to aktīvāku astroglījas reakciju var izraisīt mērens sitiena spēks, nevis masīvs sitiens, kura rezultātā astroglījas aktivitāte var būt ierobežota vai pat nomākta.

Salīdzinot, cik dienu pēc galvas traumas nodzīvoja bērni un cik -- pieaugušie, un vidējo *GFAP* imūnreaktīvo struktūru daudzumu, jāsecina, ka bērniem, kuri pārsvarā pēc traumas nodzīvoja divas diennaktis (viens -- 4 un tikai viens -- 7 diennaktis), bija pieaugušajiem līdzīgs *GFAP* pozitīvo neironālo struktūru daudzums, kuri pēc traumas nodzīvoja 7–15 dienas. Šie dati sakrīt ar amerikāņu pētījumiem par eksperimenta pelēm (*Sandhir et al.*, 2004). Šajā pētījumā tika konstatēts, ka vecākām pelēm pēc kontrolētas galvas traumas smadzeņu baltajā vielā dažādos periodos *hippocampus* rajonā tika konstatēta pakāpeniski pieaugoša *GFAP* ekspresija un reaktīvo astrocītu skaits. Jaunākām pelēm tika konstatēta momentāna *GFAP* ekspresija un liels reaktīvo astrocītu skaits. Tas netika novērots vecākām pelēm.

Aplūkojot abu grupu pacientu vecumu un laiku, kādu viņi nodzīvoja pēc traumas, tika konstatēts, ka pieaugušajiem, kuri pēc traumas nodzīvoja ilgāk nekā bērni -- no 7 līdz 15 dienām, starpdiedziņu *NF* pozitīvo neironālo struktūru relatīvais daudzums smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija ievērojami lielāks nekā bērniem, kuri pēc traumas nodzīvoja no 36 stundām līdz 7 dienām. Arī pretsitiena vietā *NF* pozitīvo neironālo struktūru daudzums pieaugušo pacientu grupā bija lielāks nekā bērnu grupā. Tas atbilst pētījumam par eksperimenta peļu *NF* izmaiņām periodā pēc traumas. Šajā pētījumā vieglas traumas gadījumā *NF* pozitīvo neironālo struktūru reakcija tika konstatēta pat līdz vienam mēnesim pēc traumas, kad acīmredzot *NF* defosforilēšanās veicināja neironu izdzīvošanu, novēršot to bojājumu vai disfunkciju (*Huh et al.*, 2002). Pētījumā par smagu eksperimentālu galvas traumā žurkām *NF* pozitīvu struktūru zudums smadzeņu garozā ipsilaterāli traumas vietai tika konstatēts jau trīs stundas pēc traumas (*Posmantur et al.*, 1994). Šie dati atbilst mūsu pētījuma atradnei par notikuma vietā mirušajiem pacientiem -- tikai dažiem notikuma vietā mirušajiem bērniem tika konstatētas *NF* pozitīvas struktūras, bet tas netika atrastas nevienam notikuma vietā mirušajam pieaugušajam.

Nemot vērā pētījumu rezultātus par eksperimenta dzīvniekiem, kuriem tika modelētas dažādu smaguma pakāpju kontrolētas galvas traumas, iegūtie dati par smadzeņu šūnu citoskeleta struktūru izmaiņām, atkarībā no traumas smaguma un laika posma pēc tās, mudinājuši zinātniekus veikt šo biomarkieru turpmāku izpēti klīnikā. Pirmie pētījumi par *GFAP* ekspresiju asins serumā tika veikti 20.gs. 90. gadu beigās (*Missler et al.*, 1999). Pēdējos gados pieaugusi *GFAP* loma bērnu galvas traumu prognozēšanā un ārstēšanā, nosakot faktora koncentrāciju asins serumā. Tomēr vairums pētījumu ir veikti pieaugušo populācijā, tas ļauj noteikt laboratoriskās

faktora normas robežas. *Missler et al.* 1999. gada pētījumā, kurš ir viens no pirmajiem pētījumiem, kurā noteiktas seruma *GFAP* koncentrācijas normas galvas traumu aspektā, tika konstatēts, ka faktora seruma koncentrācija, kas lielāka par 0,033 µg/L, apstiprina smadzeņu patoloģiju. Pētījumā tika noteikta seruma *GFAP* koncentrācija 70 veseliem asins donoriem, no kuriem tikai 10 tika konstatēta par metodes pieļaujamo zemāko robežu <0,01 µg/L augstāka seruma *GFAP* koncentrācija. Pārējiem 60 donoriem *GFAP* serumā netika konstatēts. Desmit donoriem faktora koncentrācija bija robežās no 0,002 līdz 0,049 µg/L; mediāna -- 0,004 µg/L; 97,5 percentiles -- 0,033 µg/L. Citā šo zinātnieku 2010. gada pētījumā par *HT* iznākuma prognozēšanu, izmantojot seruma *GFAP* koncentrācijas izmaiņas pirmajās divās diennaktīs pēc traumas, par faktora normas robežu tika pieņemta seruma *GFAP* koncentrācija $0,006 \pm 0,010$ µg/L (70 veselu asins donoru analīžu rezultāts) (*Wiesmann et al.*, 2010). Klīniskajos pētījumos par smagu galvas traumu guvušiem pacientiem augstākā seruma *GFAP* koncentrācija tika konstatēta pirmajās dienās pēc traumas, bet, sākot ar trešo dienu, tā pakāpeniski samazinājās (*Kövesdi et al.*, 2010). Detalizētākā *Wiesmann et al.* 2010. gada pētījumā par *GFAP* koncentrāciju asins serumā dažādā laikā pēc traumas, pirmās diennakts laikā tika konstatēts, ka visaugstākā faktora seruma koncentrācija ir pirmajās 6 stundās pēc traumas. No 7. līdz 24. stundai pēc traumas seruma *GFAP* koncentrācija bija samazinājusies uz pusi, bet daļai pacientu faktora koncentrācija bija zemāka par metodes noteikto normu -- <0,01 µg/L. Pacientiem ar sliktu galvas traumas iznākumu (nāve vai veģetatīvs stāvoklis), seruma *GFAP* koncentrācijas bija izteikti lielākas par normu. Pacientiem ar seruma *GFAP* koncentrāciju, lielāku par 15 µg/L, bija letāls iznākums (*Pelinka et al.*, 2004; *Nylen et al.*, 2006).

Mūsu pētījumam nav zināmi analogi pētījumi, kā arī nav pētījumi, kuros būtu noteiktas korelācijas *GFAP* izdarei smadzeņu audos un serumā. Tāpēc mūsu atradne ontogēnētiskā (cilvēka attīstības no bērna līdz pieaugušajam) aspektā uzskatāma par oriģinālu un jaunu. Tā varētu būt nozīmīgā neiroloģisku pacientu aprūpē pēc *HT*.

Pēdējos gados uzmanība ir pievērsta aminoskābju smago ķēžu fosforilētā *NF* (*pNF-H*) izpētei, tā seruma koncentrācijas korelācijai ar galvas traumas smagumu un iznākumu. Pētījumā ar eksperimenta žurkām *pNF-H* serumā korelēja tieši proporcionāli ar traumas smagumu (*Anderson et al.*, 2008). Domājams, ka cilvēkiem seruma *pNF-H* koncentrācija un galvas traumas smagums varētu korelēt līdzīgi, kaut gan lielākiem zīdītājiem un cilvēkiem smadzeņu garoza ir daudz biezāka un krokas

proporcionāli vairāk pildītas ar balto vielu un *pNF-H* saturošiem aksoniem. Cilvēkam 42% *neocortex* veido smadzeņu baltā viela, bet grauzējiem baltā viela veido tikai 10% *neocortex* (Bush and Allman, 2003). Tomēr zīdītājiem un cilvēkiem seruma *pNF-H* koncentrāciju normas robežas vēl līdz galam nav noteiktas. Pašreiz tikai tiek izstrādātas daudz jutīgākas *pNF-H* noteikšanas metodes, lai šo specifisko neironu un to aksonu bojājuma biomarkiera koncentrāciju spētu noteikt galvas traumu gadījumos, it īpaši bērniem, kuriem visbiežāk ir konstatējami difūzi aksonāli bojājumi ar tieši iesaistītu *subkortikālo* baltās vielas slāni, kas bagātīgi satur aksonus (Blyth et al., 2008). Šajā kontekstā mūsu dati par *NF* lokālo atradni pacientiem, kuri mira notikuma vietā, un pacientiem, kuri pēc *HT* nodzīvoja ilgāk par 24 stundām, arī uzskatāmi par vērtīgu oriģinālu atradni.

Galvas traumas patofizioloģisko procesu norisē pastāv cieša saikne starp astroglijas un neironu bojājumu un mikroglijas pārmaiņām. Tādēļ nedrīkst aizmirst par aktivētās glijas dažādajām izpausmēm. No vienas puses, aktivētā glija spēj nodrošināt gan bojāto neironu trofiku, gan metabolismu, deaktivējot toksiskas vielas un likvidējot šūnu detritu. No otras puses, aktivētā mikroglija un astrocīti spēj negatīvi ietekmēt neironus, producējot potenciāli neirotoksiskas molekulas, kuras iesaistās neurodeģenerācijas procesos (Hauwel et al., 2005; Mrak and Griffin, 2005). Kā jau iepriekš minēts, galvas traumu nosaka gan primārs, gan sekundārs bojājums. Tās apjoms galvenokārt atkarīgs no agrīnas hipoksijas un/vai hipotensija reanimācijas procesā, ar tai sekojošu cerebrālās išēmijas attīstību, kas ir viens no galvenajiem iekaisuma reakciju ierosinātājiem. Sekundārais bojājums inducē iekaisuma procesus ar dabīgās imunitātes pārmaiņām, konkrēti, iekaisumu veicinošo citokīnu, hemokīnu un komplementa anafilatoksīnu pārmaiņām (Morganti-Kossmann et al., 2001). No visiem zināmajiem sekundārā smadzeņu bojājuma bioķīmiskajiem procesiem zinātnieku īpašu uzmanību izpelnījusies nekrotiska smadzeņu šūnu nāve. Šis sekundārais smadzeņu bojājuma veids saistīts ar plašu endogēno iekaisuma veicinošo molekulu dažādību un to iesaistīšanos dažādās bioķīmiskās reakcijās, atšķirīgos periodos pēc traumas, nodrošinot gan iekaisuma agonistiskus, gan iekaisuma antagonistiskus procesus smadzeņu audos *penumbras* zonā un veselajos smadzeņu audos, kas atrodas tuvumā (Leker and Shohami, 2002). Abu grupu pacientiem -- gan tiem, kuri mira notikuma vietā, gan tiem, kuri mira pēc traumas attālinātā periodā, *IL-6* pozitīvo piramidālo neironu skaits, *IL-6* pozitīvo glijas šūnu skaits un *IL-10* pozitīvo glijas šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas vietā bija mazāks nekā

pretsitiena vietā. Interesants ir fakts, ka nebija būtiskas atšķirības IL-6 pozitīvo piramidālo neironu skaitā starp mirušajiem notikuma vietā un attālinātā periodā pēc traumas. Daudz izteiktāka reakcija bija vērojama smadzeņu baltajā vielā, kur glijas šūnas aktīvi piedalījās iekaisuma atbildes reakcijā, īpaši mikroglija, kurai ir svarīga loma bojāto smadzeņu audu fagocitozē (*Streit et al.*, 2004). Ja salīdzina IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaitu abās grupās, tad lielāks daudzums glijas šūnu tika atrasts notikuma vietā mirušo pacientu grupā gan traumas, gan pretsitiena vietās. Līdzīga atradne bija vērojama attiecībā uz IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaitu smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās. Lielāks skaits IL-10 pozitīvo šūnu tika atrasts notikuma vietā mirušo pacientu grupā salīdzinājumā ar traumu pārdzīvojušo pacientu grupu. Austrāliešu zinātnieku pētījumā (*Frugier et al.*, 2010) par iekaisuma mediatoru klātbūtni 21 miruša cilvēka smadzeņu audos pēc fatālām galvas traumām izteikts secinājums, ka smadzeņu audu iekaisuma reakcijas sākas jau dažas minūtes pēc traumas. Tas ir daudz agrāk, nekā līdz šim tika uzskatīts. Līdzīga atradne bija mūsu pētījumā – notikuma vietā mirušo pacientu smadzeņu audos IL-6 un IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits bija lielāks nekā attālinātā periodā pēc galvas traumas mirušo pacientu grupā. Šo novērojumu varētu izskaidrot ar aktīvu astrocītu iesaistīšanos iekaisuma atbildes procesā -- glijas rētas veidošanā (*Schmidt et al.*, 2005). Glijas rēta strauji attīstās pēc galvas traumas, kad sekundārā bojājuma vietā uzreiz pēc primārā bojājuma sākas aktīva citokīnu produkcija. Amerikāņu zinātnieku pētījumā eksperimenta žurkām tika pierādīts, ka tūlīt pēc galvas traumas no neitrofilajiem leukocītiem, monocītiem un limfocītiem atbrīvojās iekaisumu veicinošie mediatori, kuru koncentrācija pēc traumas attālinātā periodā samazinājās (*Das et al.*, 2011). Fakts, ka pacientiem, kas izdzīvoja pēc galvas traumas, IL-6 un IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits bija daudz mazāks nekā tiem, kas mira notikuma vietā, ļauj pieņemt, ka smadzeņu baltās vielas veselo glijas šūnu, kā arī penumbras zonā ietilpstošo veselo glijas šūnu visaktīvākā imūnā atbilde iekaisuma reakcijas veidā notiek tūlīt pēc primārā bojājuma. Mūsu pētījumā aktīvākās iekaisuma zonas bija pretsitiena vieta ar ievērojamu skaitu IL-6 pozitīvo glijas šūnu, bet pētījumā žurkām tika konstatēts, ka aktīvākās iekaisuma zonas ir traumas vieta un tai pieguļošā penumbras zona (*Matthew et al.*, 2008). Šādas aktīvo iekaisuma zonu lokalizācijas atšķirības cilvēkiem un žurkām varētu izskaidrot ar to, ka grauzējiem smagu galvas traumu modelēšanā izmanto kontrolēta garozas bojājuma triecienelementu (*Controlled cortical injury impactor*), ar kura palīdzību bojājumus grauzēju galvaskausā var veikt tikai

parasagitāli -- praktiski galvaskausa virspusē, blakus sagitālai šuvei (Onyszchuk et al., 2007). Rezultātā tiek noteiktas šādas pretsitiena vietas – *hippocampus*, *thalamus* dorsolaterālā daļa un *gyrus dentatus* (Hall et al., 2005) ar atšķirīgiem bojājuma attīstības laikiem. Šajā pētījumā tika pierādīts, ka smadzeņu garozas bojājums ipsilaterāli no traumas vietas attīstās aptuveni sestajā stundā pēc *HT*, maksimumu sasniedzot pēc 48 stundām, bet augstākminētajās pretsitiena vietās smadzeņu audu bojājums attīstās no 48. līdz 72. stundai pēc traumas. Visos iepriekš minētajos pētījumos ar eksperimenta grauzējiem traumatizēto smadzeņu audu reakcijas ir pētītas 24 stundu periodā izmantojot kontrolētu *HT*. Iespējams, ka tādēļ pretsitiena vietās nekonstatēja paaugstinātas biomarkieru koncentrācijas.

Daudzos galvas traumu pētījumos ziņots par paaugstinātu *IL-6* koncentrāciju smadzeņu audos, cerebrospinalajā šķidrumā un asins serumā (Maier et al., 2001). Klīniskos pētījumos pierādīts, ka *IL-6*, kurš traumas rezultātā tiek atbrīvots intrakraniāli smadzeņu audos, difundē caur bojāto hematoencefālisko barjeru, nokļūst perifērajā asins cirkulācijā un veicina iekaisuma akūtās fāzes atbildes reakciju ārpus centrālās nervu sistēmas. Tās laikā *IL-6* centrālajā nervu sistēmā darbojas kā iekaisumu veicinošs citokīns, bet reģenerācijas fāzē -- kā neiroprotektīvs citokīns (Kossmann et al., 1995; Schmidt et al., 2005). Joprojām nav atbildes uz jautājumu par to, vai iekaisumu veicinošās vielas, to skaitā citokīni, ir centrālās nervu sistēmas izcelsmes, vai arī to produkciju nodrošina perifērajā asinsritē komplektētās imūnās šūnas. Šāda centrāla un perifēra sadarbība veicina smadzeņu bojājumu un iekaisuma procesus smadzeņu audos, līdz ar to paaugstinot citokīnu koncentrāciju cirkulējošajās perifērajās asinīs (Barone and Kilgore, 2006).

Pētījuma klīniskajā sadaļā abu grupu pacientiem tika konstatētas statistiski ticamas asins seruma *IL-6* koncentrāciju atšķirības attiecībā pret atbilstoša vecuma kontroles grupas pacientiem visās četrās dienās pēc traumas. Pacientu datu statistiskā apstrāde apliecināja savstarpēji ciešas un statistiski ticamas seruma *IL-6* koncentrāciju izmaiņas pirmās un otrās grupas pacientiem tikai no pirmās līdz otrajai dienai pēc traumas. Analizējot mūsu pētījuma statistiski apstrādātos datus par biomarkieru savstarpējām korelācijām četrās dienās pēc traumas gan pirmās, gan otrās grupas pacientiem, citokīns *IL-6* pirmajai grupai -- pacientiem līdz divu gadu vecumam uzrādīja ciešas korelācijas ar seruma *EGF* koncentrācijām pirmajā un trešajā dienā pēc traumas (trīs korelāciju epizodes) (4.20. tabula). Otrajā pacientu grupā seruma *IL-6* koncentrācija parādīja ciešas korelācijas seruma *IL-8*_{1,3,4} koncentrācijām (četras

korelāciju epizodes) un seruma *INF- $\alpha_{3,4}$* koncentrācijām (trīs korelāciju epizodes pirmajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas). Starptautiskā itāliešu--amerikāņu zinātnieku grupas pētījumā par bērniem pēc dažāda smaguma pakāpes galvas traumām, nosakot biomarkieru koncentrācijas cerebrospinālajā šķidrumā (*CSF*) 2 stundas un 48 stundas pēc traumas, tika konstatēts, ka visaugstākā citokīna *IL-6* koncentrācija *CSF* ir otrajā stundā pēc traumas notikuma – no 10 līdz 23 reizēm lielāka nekā kontroles grupai. Salīdzinoši mazāka *CSF IL-6* koncentrācija bija jau pēc 48 stundām pēc traumas (*Chiaretti et al., 2008*). Pētījuma pirmās un otrās grupas pacientiem ar vidēji smagām un smagām *HT*, kuriem venozās asinis tika paņemtas pirmajā diennaktī, periodā no sešām līdz 18 stundām pēc galvas traumas, bija relatīvi lielāka asins seruma *IL-6* koncentrācija nekā bērniem ar vieglām *HT*. Vairākiem pacientiem ar vidēji smagām un smagām *HT* un dažiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* tika konstatēta paaugstināta seruma *IL-6* koncentrācija otrajā, trešajā un arī ceturtajā dienā pēc traumas. Iespējams, ka šiem pacientiem pēc *HT* bija gan dziļāka hipoksija, gan ventilācijas un oksigenācijas traucējumi, kā rezultātā varēja attīstīties daudz izteiktāka smadzeņu audu išēmija nekā pacientiem ar vieglu galvas traumu. Tomēr dažiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* arī tika konstatēta relatīvi paaugstināta seruma *IL-6* koncentrācija ne tikai pirmajā dienā pēc traumas. Šādam seruma *IL-6* koncentrāciju relatīvam pieaugumam iemesls varētu būt dinamiskā nervu sistēmas attīstība līdz divu gadu vecumam. Pieļaujam, ka līdz ar to šiem pacientiem, iespējams, notika daudz intensīvāka astroglijas reakcija ar vienlaicīgi aktīvu *IL-6* izdali apkārtējos smadzeņu audos un arī asins serumā. Jau kopš 1986. gada pētījumos ar eksperimenta dzīvniekiem pierādīts, ka pēc smadzeņu audu bojājuma citokīni aktivē glijas šūnas, kuras producē citokīnus kā atbildes reakciju uz kairinājumu (*Barone and Kilgore, 2008*). Līdzīgi secinājumi ir izdarīti arī kanādiešu pētījumā ar eksperimenta dzīvnieku smadzeņu audiem (*Lai and Todd, 2008*), kuros tika novērotas neirotoksiskas vai neuroaizsargājošas mikroglijas atšķirīgās reakcijas korelācijā ar galvas traumas smagumu. Vieglu galvas traumu gadījumā, t. i., vieglu neironu bojājumu gadījumā, mikroglija izdalīja iekaisumu veicinošas ķīmiskas vielas, bet neirotrofiskās neironus reģenerējošās vielas izdalījās visu trīs smaguma pakāpju neironu bojājumu gadījumos. Vēl viens izskaidrojums *IL-6* koncentrācijas pieaugumam asins serumā dažādās dienās pēc *HT* varētu balstīties uz pēdējos gados veiktajiem pētījumiem par cilmes šūnu nozīmīgu lomu galvas traumas patofizioloģiskajos procesos. Brazīlijas zinātnieku pētījumā ar eksperimenta žurkām

(Galindo et al., 2011) tika pierādīta mezenhimālo cilmes šūnu nozīme iekaisuma atbildes reakcijas veidošanā. Pētījuma rezultāti parādīja augstu *IL-6* ekspresiju traumas vietā un serumā. Dzīvniekiem, kuriem netika ievadītas mezenhimālās cilmes šūnas (*MSC*), *IL-6* koncentrācija samazinājās jau tūlīt pēc pirmās diennakts, bet dzīvniekiem, kuriem tika ievadītas mezenhimālās cilmes šūnas, *IL-6* koncentrācija sākumā samazinājās, bet pēc tam paaugstināta saglabājās 30 dienas pēc traumas. Tas ļāva secināt, ka *MSC* piemīt imūnās atbildes reakciju modulējošas iezīmes – pirmajās stundās pēc galvas traumas, kad *IL-6* darbojas kā iekaisumu veicinošs citokīns, *MSC* mazina tā aktivitāti, bet pēc dažām dienām, kad *IL-6* aktivitāte tiek saistīta ar revaskularizācijas veicināšanu, *TNF- α* inhibēšanu un nervu augšanas faktora stimulāciju, *MSC* veicina *IL-6* aktivitāti. Iespējams, ka mūsu pētījumā *IL-6* koncentrācijas paaugstināšanās pacientiem ar vidēji smagu un smagu *HT*, kā arī atsevišķiem pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* otrajā, trešajā un pat ceturtajā dienā pēc traumas arī ir mezenhimālo cilmes šūnu aktivitātes rezultāts. Visticamāk, ka šiem pacientiem, iespējams, sākumā bija nepietiekams ventilācijas un oksigenācijas nodrošinājums, kas relatīvas hipoksijas apstākļos varēja radīt pastiprinātu *MSC* aktivitāti.

Iepriekš minētajā Brazīlijas zinātnieku pētījumā tika analizēti arī divi pretiekaisuma citokīni *IL-4* un *IL-10*. Pēc mezenhimālo cilmes šūnu transplantācijas *IL-4* un *IL-10*, tāpat kā *IL-6*, koncentrācijas strauji samazinājās, bet attālinātā periodā -- līdz 30. dienai pēc traumas netika konstatētas šo abu citokīnu koncentrācijas izmaiņas – ne paaugstināšanās, ne sākotnējās koncentrācijas sasniegšana.

Amerikāņu zinātnieku pētījumā ar eksperimenta žurkām (Kamm et al., 2006) tika konstatēts, ka *IL-10* koncentrācija smadzeņu audos pieaug ļoti ātri -- pirmo četru stundu laikā pēc traumas, tad seko lēns, bet pakāpenisks citokīna koncentrācijas pieaugums nākamo 20 stundu laikā. Analizējot šo dzīvnieku *IL-10* koncentrāciju perifērajā asins cirkulācijā, netika atrastas nekādas *IL-10* koncentrācijas atšķirības starp kontroles grupas dzīvniekiem un galvas traumu pārcietušajiem dzīvniekiem. Tas pierāda, ka dzīvniekiem ar eksperimentāli modelētām galvas traumām nekonstatē korelāciju starp *IL-10* ekspresiju un tā atbilstošu pieaugumu smadzeņu audos un faktora pieaugumu laika vienībā perifērajā asinsritē. Žurku mazuliem (Gonzalez et al., 2009) un sīvēniem (Lyng et al., 2005) tika pierādīts, ka *IL-10* ekspresija nenobriedušos smadzeņu audos norit atšķirīgi salīdzinājumā ar nobrieduša dzīvnieka smadzeņu audu iekaisuma reakcijām. Interesanti, ka modelētos galvas traumu

eksperimentos pieaugušām žurkām tika secināts, ka sistemātiska *IL-10* ievadīšana veicina neiroloģisku uzlabošanos *HT* dzīvniekiem un paralēli samazina iekaisumu veicinošu citokīnu izdali (*Knobloch and Faden, 1998*). Veicot līdzīgus eksperimentus ar dzīvnieku mazuļiem (žurkulēniem un sivēniem) un sistemātiski papildus ievadot *IL-10*, netika konstatēta neiroloģiska uzlabošanās. Atsevišķos gadījumos tika novērota pat stāvokļa pasliktināšanās, kas apstiprina, ka nenobriedušas smadzenes reaģē uz galvas traumu daudz citādāk nekā nobriedušas smadzenes.

Klīniskajos pētījumos par pacienti ar smagu galvas traumu, grieķu zinātnieki biomarkieru ekspresiju pētījuši gan cerebrospinālajā šķidrumā (*CSF*), gan serumā. Citokīns *IL-10* tika konstatēts gan *CSF*, gan serumā. *IL-1* un *IL-6* serumā un *CSF* tika konstatēti tūlīt pēc galvas traumas, citokīns *IL-10* serumā un *CSF* tika konstatēts pēc ilgākā perioda, t. i., 24 stundas pēc traumas (*Venetsanou et al., 2007*). Austrālijas zinātnieku klīniskajā pētījumā tika pierādīts, ka bērniem *IL-10* samazina centrālas dabas lokālu iekaisumu smadzeņu audos pēc galvas traumām, bet politraumas pacientiem var izraisīt perifēro imūno atbildes reakciju nomākumu, tādejādi pasliktinot kopējo politraumas rezultātu (*Morganti-Kossmann et al., 2007*).

Klīniskajā pētījumā netika konstatētas citokīna *IL-10* statistiski ticamas seruma koncentrāciju atšķirības pirmās un otrās grupas pacientiem no atbilstošā vecuma kontroles grupas. Tomēr, aplūkojot atsevišķus pacientus ar vidēji smagām un smagām *HT* atbilstoši dienām, konstatējām, ka pirmās grupas pacientiem ar vidēji smagām galvas traumām citokīna *IL-10* visaugstākā koncentrācija serumā tika novērota pirmajā dienā, bet ar katru nākamo dienu tika fiksēta *IL-10* koncentrācijas pakāpeniska samazināšanās. Arī statistiski apstrādātie pirmās grupas pacientu dati apliecināja, ka savstarpēji ciešas un statistiski ticamas *IL-10* koncentrāciju korelācijas bija starp pirmo un otro, kā arī starp trešo un ceturto dienu pēc traumas. Šie dati sakrīt ar pētījumiem par smagu galvas traumu guvušiem pieaugušajiem, kuriem seruma *IL-10* koncentrācijas augstākā vērtība tika sasniegta 24. stundā pēc galvas traumas, seruma koncentrācijai pakāpenisku samazinoties četru dienu laikā (*Dziurdzik et al., 2004; Hayakata et al., 2004*). Mūsu pētījuma pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* neparādījās kopīga citokīna *IL-10* koncentrāciju izmaiņu tendence četru dienu laikā pēc traumas, turpretī otrās grupas trijiem pacientiem ar vieglām galvas traumām fiksēja līdzīgas viļņveida *IL-10* koncentrāciju izmaiņas četru dienu laikā pēc traumas. To apliecina otrās grupas pacientu iegūto datu statistiskā apstrāde. Visciešākās seruma *IL-10* koncentrācijas korelācijas tika atzīmētas starp pirmo un trešo, otro un trešo, kā

arī otro un ceturto dienu pēc traumas. Pārējiem otrās grupas pacientiem neparādījās kāda kopīga citokīna *IL-10* koncentrāciju izmaiņu tendence šo četru dienu laikā. Tikai vienam pacientam ar ļoti smagu *HT* iegūtie *IL-10* dati sakrīta ar iepriekš minēto pētījumu datiem par pieaugušajiem pacientiem.

No klīniskajā pētījumā izmantotajiem 10 asins seruma biomarkšiem – *IL-1*; *IL-4*; *IL-6*; *IL-8*; *IL-10*; *IL-12*; *IL-17*; epidermālā augšanas faktora (*EGF*); monocītu hemotakses proteīna-1 (*MCP-1*) un alfa interferona (*INF- α*) turpmākai datu apstrādei un analīzei tika virzīti seši. *IL-1* un *IL-4* koncentrācijas perifērajās asinīs bija mazākas par 3,2 pg/mL. Tas liecināja par nenozīmīgu šo citokīnu klātbūtni asins serumā, tādēļ tos no turpmākas analīzes izslēdzām. Šie dati sakrīt arī ar citu autoru pēdējo gadu ziņojumiem. Amerikāņu zinātnieku pētījumā ar eksperimenta žurkām, kurām tika noteikta citokīnu koncentrācija dažādās smadzeņu daļās un dažādos periodos pēc traumas notikuma, tika konstatēts, ka iekaisumu veicinošo citokīnu – *IL-1 α* un β , *IL-6*, *TNF- α* koncentrācijas ir vairākus desmitus reižu – līdz pat 80 reižu lielākas sitiena vietā 6 stundas pēc traumas. Jau 12 stundas vēlāk citokīnu koncentrācija samazinājās uz pusi, bet abu *IL-1* koncentrācijas sitiena vietā 24 stundas pēc traumas vairs bija tikai 5 reizes lielākas par bāzes koncentrāciju. Mazākas, bet līdzīgas *IL-1* koncentrācijas tika atzīmētas *penumbas* zonā. Netika novērotas nekādas koncentrācijas izmaiņas dzīvnieku smadzeņu audos pretsitiena vietās, kā arī konstatētas vērā ņemamas citokīnu koncentrāciju izmaiņas dzīvnieku serumā (*Harting et al.*, 2008). Tas pierāda, ka *IL-1* ir akūtās fāzes citokīns, kas aktīvi darbojas pirmajās stundās pēc traumas. Līdz ar to pastāv neliela iespēja, ka pēc 6 stundām būtu iespējams konstatēt tā paaugstinātu koncentrāciju asins serumā. Arī klīniskie pētījumi, kuros analizēja biomarkšieru koncentrācijas cerebrospinālos šķidrums dažādos periodos pēc smagām galvas traumām bērnu vecumā, atrasts, ka bērniem *CSF* jau pēc 48 stundām tika konstatēta samazināta *IL-1* koncentrācija (*Chiaretti et al.*, 2008). Līdzīgā klīniskā pētījumā, kurā tika analizētas iekaisumu veicinošu un pretiekaisuma citokīnu koncentrācijas *CSF* bērniem ar vidēji smagu un smagu galvas traumu, netika konstatētas *IL-4* koncentrācijas izmaiņas ilgākā periodā, lai gan *CSF* paraugi tika ņemti atkārtoti, vairākas reizes diennaktī no ventrikulārās drenas (*Amick et al.*, 2001). Pamatojoties uz šī pētījuma datiem, nākas secināt, ka mūsu pētījumā *IL-4* koncentrācijas, kas mazākas par zemāko noteikto robežu ir tikai likumsakarīgas.

Mūsu pētījumā venozo asiņu paraugi tika ņemti katru dienu, četras dienas pēc kārtas. Abās grupās tika konstatētas nenozīmīgas citokīna *IL-4* asins seruma koncentrācijas (<3,2pg/mL). Šādas zemas faktora seruma koncentrācijas pirmajās četrās dienās pēc *HT* norāda uz to, ka *IL-4* nav akūtās fāzes citokīns. Vairākos ziņojumos attiecībā uz pieaugušajiem tiek uzsvērts, ka *IL-4* ir vēlīnās imūnās atbildes reakcijas citokīns un tā koncentrācija varētu sasniegt augstākus rādītājus tikai pēc divām trim nedēļām pēc galvas traumas. Šāda vēlīna *IL-4* ekspresija ir atkarīga no limfocītu pieplūduma bojātajos smadzeņu audos, kas nenotiek akūtajā imūno atbildes reakciju fāzē (*Amick et al.*, 2001). Pēdējo gadu austrāliešu zinātnieku ziņojums par hipoksijas ietekmi uz traumētiem smadzeņu audiem vēsta, ka visi deviņi pētāmie citokīni bija paaugstināti *CSF* bērniem pēc smagām galvas traumām, bet citokīnu koncentrācijas atšķīrās no *HT* veida, proti, fokāla vai difūza bojājuma satura. Autori *IL-4* paaugstinātu koncentrāciju konstatēja *CSF* bērniem ar smagu difūzu aksonālu bojājumu, bet ne fokāla bojājuma gadījumā. Arī asins serumā *IL-4* netika konstatēts (*Morganti-Kosmann et al.*, 2010).

Nākamais pētījuma biomarķieris – hemokīns *IL-8* neuzrādīja statistiski ticamas seruma koncentrāciju atšķirības pirmās grupas pacientiem un atbilstošā vecuma kontroles grupai, kā arī otrās grupas pacientiem un atbilstošā vecuma kontroles grupai. Arī kopīga seruma *IL-8* koncentrāciju izmaiņu tendence netika atzīmēta ne starp pirmās, ne otrās grupas pacientiem ar vienādas smaguma pakāpes galvas traumām. Pacientu datu statistiskā apstrāde apliecināja savstarpēji ciešas un statistiski ticamas seruma *IL-8* koncentrāciju izmaiņas starp pirmo un otro, otro un trešo un pirmo un ceturto dienu pēc traumas pirmās grupas pacientiem un tikai starp trešo un ceturto dienu pēc traumas otrās grupas pacientiem. Aplūkojot *IL-8* koncentrāciju izmaiņas serumā konkrētam pacientam pa dienām, mēs konstatējām, ka abu grupu pacientiem ar smagām un vidēji smagām galvas traumām citokīna *IL-8* koncentrācija pirmajā dienā pēc traumas bija no četrām līdz 20 reizes augstāka nekā pacientiem ar vieglām galvas traumām. Tas sakrīt ar šveiciešu un austriešu zinātnieku grupas pētījumu, kurā pierādīts, ka augstāka *IL-8* koncentrācija asins serumā un *CSF* norāda par smagāku traumu un lielāku smadzeņu audu bojājumu (*Kossmann et al.*, 1997). Japāņu zinātnieku pētījumā tiek salīdzināta *IL-8* koncentrācija *CSF* un serumā bērniem pēc dažādām *CNS* slimībām, arī bērniem pēc galvas traumām. Galvas traumu pārcietušajiem bērniem un bērniem, kuri pārslimojuši akūtu bakteriālu meningītu, *IL-8* koncentrācija *CSF* ir aptuveni vienāda un daudz augstāka par kontroles grupas

pacientiem (Oda et al., 2009). Cita zinātnieku grupa secinājusi, ka *IL-8* augstā *CSF* koncentrācija salīdzinājumā ar seruma koncentrāciju ir izskaidrojama ar to, ka *IL-8* tiek producēts intratekāli bojāto smadzeņu audu regulācijas mehānismu ietekmē (Asano et al., 2010). Amerikāņu zinātnieki (Stein et al., 2011) klīniskajā pētījumā par smagu galvas traumu guvušiem pieaugušajiem noteica vairāku biomarkieru koncentrācijas gan *CSF*, gan asins serumā, un konstatēja, ka *IL-8* ir nozīmīgs prognostiskais marķieris smagu galvas traumu ārstēšanā un bojājuma apjoma noteikšanā, jo *IL-8* koncentrācija asins serumā un *CSF* pieauga pirms klīnisko pazīmju – intrakraniālā spiediena pieauguma un cerebrālās hipoksijas progresa. Analizējot pētījuma statistiski apstrādātos datus par biomarkieru savstarpējām korelācijām četrās dienās pēc traumas gan pirmās, gan otrās grupas pacientiem, *IL-8* uzrādīja visaugstāko savstarpējās korelācijas aktivitāti ar pārējiem paletes biomarkieriem. Pirmajā pacientu grupā līdz divu gadu vecumam *IL-8* uzrādīja ciešas korelācijas ar *EGF* visās četrās dienās pēc traumas (sešas korelāciju epizodes) un statistiski ticamas korelācijas ar *IL-6*, *IL-10* un *MCP-1* vienā dienā pēc traumas (4.20. tabula). Otrajā pacientu grupā *IL-8* uzrādīja ciešas korelācijas ar *IL-6* (četras korelāciju epizodes); *MCP-1* (piecas korelāciju epizodes) un *INF- α* (piecas korelāciju epizodes) (4.22. tabula). Šādas ciešas un statistiski ticamas seruma *IL-8* koncentrāciju korelācijas ar *IL-6*; *IL-10*, *MCP-1*, *EGF* un *INF- α* dažādās dienās pēc traumas varētu apliecināt hemokīna *IL-8* nozīmi galvas traumu patofizioloģisko procesu izpratnē un *HT* iznākuma prognozēšanā.

Biomarkieru *IL-12* un *IL-17* koncentrācijas abu grupu pacientu perifērajās asinīs vairumā gadījumu bija mazākas par 3,2 pg/L. Tas liecināja par nenozīmīgu šo citokīnu klātbūtni asins serumā, tādēļ tos no turpmākas analīzes izslēdzām. Jāatzīmē, ka vairākiem kontroles grupas pacientiem *IL-12* un *IL-17* koncentrācijas asins serumā bija pat lielākas nekā abu grupu *HT* pacientiem. Šie dati sakrīt ar 2009. gada amerikāņu zinātnieku pētījumu (Berger et al., 2009), kurā tika salīdzināti 44 seruma biomarkieri viegļu *HT* guvušiem zīdaiņiem un kontroles grupas zīdaiņiem. No 44 biomarkieriem 21 biomarkiera klātbūtne serumā netika konstatēta ne *HT* grupā, ne kontroles grupā; 14 biomarkieru klātbūtne serumā tika konstatēta, bet grupu atšķirību nebija, un tikai deviņiem biomarkieriem (no 44) tika konstatēta seruma koncentrācijas atšķirības atbilstoši grupām. Šo deviņu biomarkieru skaitā bija arī citokīns *IL-12*. Turklāt *IL-12* koncentrācija serumā bija mazāka nekā kontroles grupas pacientiem. Tas ir pretrunā ar līdz šim publicētajiem klīnisko pētījumu rezultātiem par *IL-12*

paaugstinātu koncentrāciju *CSF*. Šajos pētījumos pieaugušajiem tika pierādīts, ka pēc smagām galvas traumām *IL-12* koncentrācijā ir daudzkārt augstāka par ikdienā un kontroles grupā noteikto seruma *IL-12* koncentrāciju (*Stahel et al.*, 1998; *Amick et al.*, 2001). Pašreiz literatūrā nav atrodami jaunāki pētījumi par citokīna *IL-12* koncentrāciju asins serumā ne tikai bērniem, bet arī pieaugušajiem pēc galvas traumām.

Citokīna *IL-17* koncentrācija serumā ir pētīta kontrolētu galvas traumu guvušiem eksperimenta dzīvniekiem. Paaugstināta *IL-17* koncentrācija *CSF* tika konstatēta pelēm (*Galindo et al.*, 2011). Amerikāņu zinātnieku klīniskajā pētījumā par vieglu galvas traumu guvušiem zīdaiņiem (*Berger et al.*, 2009) tika izmantota 44 biomarkieru palete un *IL-17* neuzrādīja nekādas koncentrācijas seruma atšķirības starp abām grupām – *HT* guvušajiem zīdaiņiem un kontroles mazuliem. Tas sakrīt ar mūsu pētījuma datiem, kuros seruma *IL-17* koncentrācija pirmās grupas bērniem ar dažāda smaguma pakāpes galvas traumām neuzrādīja nekādas statistiski ticamas seruma koncentrāciju atšķirības no kontroles grupas zīdaiņiem. Jāatzīmē, ka pat vairākiem kontroles grupas bērniem seruma *IL-17* koncentrācija bija augstāka par viena otrās grupas pacienta, kuram bija vissmagākā galvas trauma, seruma koncentrācijām četras dienas pēc traumas.

Monocītu hemotakses proteīns-1 (*MCP-1*) neuzrādīja statistiski ticamas seruma koncentrāciju atšķirības pirmās grupas kā arī otrās grupas pacientiem no atbilstošā vecuma kontroles grupas. Pētījumos ar eksperimenta žurkām tika pierādīta *MCP-1* ekspresija smadzeņu audos bojājuma vietā jau 2 stundas pēc kontrolētas galvas traumas, ar maksimālo koncentrāciju pēc 12 stundām. Klīniskajos pētījumos ar smagu galvas traumu guvušiem pieaugušajiem *MCP-1* koncentrācija tika noteikta *CSF*, kur jau dažas stundas pēc traumas tika konstatēta paaugstināta *MCP-1* koncentrācija, kas pieauga līdz otrajai dienai pēc traumas, tikai nedaudz samazinoties no trešās dienas (*Semple et al.*, 2010). Aplūkojot konkrēti katra pacienta *MCP-1* koncentrāciju izmaiņas serumā, nākas secināt, ka nav nekādas saistības starp bērnu vecuma grupām un galvas traumas smagumu. Piemēram, bērnam vecumā līdz diviem gadiem ar vieglu galvas traumu pirmajā dienā *MCP-1* koncentrācija asins serumā var sasniegt ļoti lielus skaitļus, bet bērnam ar smagu galvas traumu no otrās vecuma grupas *MCP-1* koncentrācija asins serumā bija uz pusi mazāka. Tas sakrīt ar britu zinātnieku klīniskā pētījuma gala secinājumu, ka pieaugušajiem pacientiem ar smagu smadzeņu kontūziju hemokīna *MCP-1* koncentrāciju izmaiņas var liecināt par

smadzeņu kontūzijas sliktu iznākumu, bet MCP-1 koncentrācija asins serumā nemainās, ja, pacienta stāvoklim pasliktinoties, bojājuma apjoms palielinās (*Rhodes et al.*, 2009). Aplūkojot seruma MCP-1 koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas, pirmās grupas pacientiem MCP-1 uzrādīja ciešas koncentrācijas korelācijas starp pirmo un trešo, pirmo un ceturto, otro un trešo un starp trešo un ceturto dienu pēc traumas (4.19. tabula). Otrās grupas pacientiem tik ciešas un statistiski ticamas seruma MCP-1 koncentrāciju korelācijas netika konstatētas. Šajā grupā seruma MCP-1 uzrādīja savstarpēji ciešas un statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas tikai starp pirmo un otro un starp otro un ceturto dienu pēc traumas (4.21. tabula). Analizējot pētījuma statistiski apstrādātos datus par biomarkieru savstarpējām korelācijām četrās dienās pēc traumas abu grupu pacientiem, varēja konstatēt, ka hemokīna MCP-1 rezultāti starp grupām atšķiras. Pirmajā pacientu grupā līdz divu gadu vecumam MCP-1₄ tikai ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja ciešu korelāciju ar IL-6₁ pirmajā dienā pēc traumas (4.20. tabula). Otrajā pacientu grupā seruma MCP-1 uzrādīja statistiski ticamas un ciešas savstarpējas koncentrāciju korelācijas ar IL-8 (piecas epizodes), it īpaši ar MCP-1₃ trešajā dienā pēc traumas, ar IL-8_{2,3,4} otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas (4.22. tabula). Vēl šajā grupā MCP-1 uzrādīja ciešas seruma koncentrāciju korelācijas ar INF- $\alpha_{2,4}$ un ar IL-6₂. atsevišķās dienās pēc traumas Par šo biomarkieri būtu nepieciešami plašāki pētījumi bērnu vecuma pacientiem.

Alfa interferons (*INF- α*) neuzrādīja statistiski ticamas koncentrāciju atšķirības serumā pirmās grupas pacientiem un atbilstošā vecuma kontroles grupai. Otrās grupas pacientiem *INF- α_2* uzrādīja statistiski ticamas atšķirības ar atbilstošā vecuma kontroles grupu otrajā dienā pēc traumas. Literatūrā ir daudz informācijas par interferona gamma (*INF- γ*) ekspresiju smadzeņu audos eksperimenta dzīvniekiem, un tiek uzsvērta *INF- γ* pozitīvā nozīme neironu diferenciācijas un neirītu augšanas stimulēšanā (*Wong et al.*, 2004). Turpretī pētījumu par *INF- α* nozīmi galvas traumas bojājuma apjoma un iznākuma prognozēšanā nav. Aplūkojot atsevišķu pacientu seruma *INF- α* koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas, tikai pirmās grupas pacientiem *INF- α* uzrādīja ciešas koncentrāciju korelācijas starp otro un trešo dienu pēc traumas (4.19. tabula). Otrās grupas pacientiem netika konstatētas seruma *INF- α* koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas, tādēļ secinājām, ka tam nav būtiskas nozīmes smadzeņu deģenerācijas vai reģenerācijas procesos pēc HT. Analizējot savstarpējās biomarkieru seruma koncentrāciju korelācijas, varēja

konstatēt, ka pirmās grupas pacientiem pieci pārējie seruma biomarkieri neuzrādīja statistiski ticamas korelācijas ar *INF-α*, turpretī otrās grupas pacientiem, kā jau iepriekš tika minēts, *INF-α* uzrādīja ciešas un statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas ar *IL-8* un *IL-6* asins serumā. *INF-α*_{2,4} otrajā un ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja savstarpēji ciešas seruma koncentrāciju korelācijas ar *MCP-1*_{2,3} otrajā un trešajā dienā pēc traumas un *EGF*₃ trešajā dienā pēc traumas (4.22. tabula).

Epidermālais augšanas faktors (*EGF*) neuzrādīja statistiski ticamas koncentrāciju atšķirības serumā pirmās grupas pacientiem no atbilstošā vecuma kontroles grupas, bet otrās grupas pacientiem seruma *EGF* koncentrācijas otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas uzrādīja ticamas statistiski atšķirības salīdzinājumā ar atbilstošā vecuma kontroles grupu. Līdzīgi mūsu rezultātiem, jau iepriekš pieminētajā Pitsburgas klīniskajā pētījumā ar vieglas galvas traumas zīdaiņu vecuma pacientiem, tāpat kā mūsu iegūtajos datos, *EGF* neuzrādīja būtiskas, statistiski ticamas koncentrāciju izmaiņas starp traumas pacientiem un atbilstošā vecuma kontroles grupu (*Berger et al.*, 2009). Taču mūsu pētījumā augstas asins seruma *EGF* koncentrācijas tika uzrādītas pirmās grupas pacientiem ar vieglu galvas traumu, t.i., šīs grupas bērniem līdz viena gada vecumam. Tādējādi bija pamanāma kopīgu seruma *EGF* koncentrāciju izmaiņu tendence četrās dienās pēc traumas. Arī kontroles grupas zīdaiņa vecuma pacientiem salīdzinājumā ar pārējiem kontroles grupas bērniem tika konstatētas trīs reizes augstākas asins seruma *EGF* koncentrācijas. Turpretī pacientiem ar smagu galvas traumu *EGF* koncentrācijas bija no divām līdz trīs reizēm zemākas nekā kontroles grupas pacientiem. Statistiski apstrādātie dati par seruma *EGF* koncentrāciju izmaiņām četrās dienās pēc traumas četriem pirmās grupas pacientiem ar vieglām *HT* vecumā līdz gadam uzrādīja statistiski ticamu savstarpēju korelāciju starp pirmo un otro, trešo un ceturto dienu pēc traumas. Aplūkojot seruma *EGF* koncentrāciju korelācijas četrās dienās pēc traumas visiem pirmās grupas pacientiem kopumā, tika noteikts, ka *EGF* uzrādīja ciešas, statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas starp pirmo un otro, pirmo un ceturto dienu pēc traumas (4.19. tabula). Otrās grupas pacientiem seruma *EGF* statistiski ticamas koncentrāciju korelācijas konstatējām tikai starp otro un ceturto dienu pēc traumas (4.21. tabula). Analizējot statistiski apstrādātos datus par biomarkieru savstarpējām korelācijām četrās dienās pēc traumas abu grupu pacientiem, *EGF* uzrādīja grupu atšķirības. Pirmajā pacientu grupā līdz divu gadu vecumam *EGF* uzrādīja ciešas, statistiski ticamas seruma koncentrāciju korelācijas ar

IL-8 (sešas korelāciju epizodes) un IL-6 (trīs korelāciju epizodes) (4.20. tabula). Otrajā pacientu grupā otrajā, trešajā un ceturtajā dienā pēc traumas seruma $EGF_{2,3,4}$ koncentrācijas uzrādīja statistiski ticamas un ciešas savstarpējas seruma koncentrāciju korelācijas ar $IL-10_{1,2,3}$ pirmajā, otrajā un trešajā dienā pēc traumas (četras korelāciju epizodes) (4.22. tabula). Šos iegūtos datus ir grūti interpretēt vai salīdzināt, jo literatūrā nav daudz klīnisku ziņojumu par EGF koncentrāciju izmaiņām asins serumā dažādos periodos pēc galvas traumām. Plaši EGF klātbūtne smadzeņu audos pētīta eksperimenta žurkām. Neatkarīgas zinātnieku grupas pierādījušas EGF starpnieka lomu nervu šūnu proliferācijā un migrācijā pelēm un žurkām (Teramoto et al., 2003; Sun et al., 2009), norādot, ka ar vislielāko varbūtību cilvēka smadzenēm arī piemīt iedzimts potenciāls papildināt bojāto neironu populāciju endogēnās neuroģenēzes ceļā. Tomēr EGF inducētās neironu proliferācijas un migrācijas mehānismi joprojām ir neskaidri. Varam tikai hipotētiski spriest par mūsu pētījumā iegūtajiem EGF augstas koncentrācijas rezultātiem asins serumā bērniem līdz divu gadu vecumam ar vieglām galvas traumām. Iespējams, ka tieši bērniem līdz divu gadu vecumam, kad notiek īpaši aktīva smadzeņu attīstība neiroblastu diferenciācijas dēļ, galvas traumas gadījumā EGF īpaši jutīgi reaģē tieši uz vieglām galvas traumām. Smagu un vidēji smagu HT gadījumā EGF koncentrācijas asins serumā mainījās minimāli. Iespējams, ka smagu galvas traumu gadījumā šajā vecuma grupā norisinās daudz paralēlu patofizioloģisku procesu, kuru laikā EGF starpnieka funkcijas tiek nomāktas. Mūsu pētījumā bērniem, kas bija vecāki par diviem gadiem, tik izteiktu EGF ekspresiju nekonstatējām, toties iespējams, ka neironālo cilmes šūnu proliferācija un migrācija vidēji smagu un smagu galvas traumu gadījumos notiek pietiekami aktīvi. Līdz ar to EGF varētu būt viens no potenciālajiem prognostiskajiem biomarkšiem bērniem ar vieglām galvas traumām līdz divu gadu vecumam.

Apoptoze

Pēdējo 10 gadu informācija par smadzeņu apoptozes pētījumiem gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem pēc smagas HT parādījusi, ka pētījumos ar dzīvniekiem lielākais skaits apoptotisko šūnu tika novērots traumas vietā gan pelēkajā vielā, gan subkortikāli pieguļošajā baltajā vielā un ipsilaterāli -- tajā pašā puslodē, tikai pretēji traumas vietai pelēkajā un baltajā vielā, kā arī kontralaterāli -- pretējā puslodē (Conti, 1998). Turpretī cilvēku smadzeņu audos pēc smagām HT apoptotiskās šūnas vairāk ir

novērojamas smadzeņu baltajā nekā pelēkajā vielā (Smith, 1997). Tādēļ arī mūsu pētījumā apoptotiskās glijas šūnas tika pētītas tikai smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās. Aplūkojot pētījumā iekļautos pacientus – mirušos notikuma vietā un tos, kuri mira pēc galvas traumas attālinātā periodā, tikai dažiem pēc traumas attālinātā periodā mirušajiem pacientiem tika noteikts liels skaits apoptotisko šūnu baltajā smadzeņu vielā traumas un pretsitiena vietā. Savukārt, aplūkojot pacientu grupas atsevišķi, īpašu vērību jāvelta I grupai jeb notikuma vietā mirušo bērnu grupai, kurā bija vērojama korelācija starp bērna vecumu un apoptotisko šūnu skaita pieaugumu traumas un pretsitiena vietās. Vienīgi gadu vecajam bērnam bija izteikta atšķirība starp vidējo apoptotisko šūnu skaitu traumas un pretsitiena vietās, kur atšķirībā no visiem pārējiem grupā ietvertajiem bērniem, traumas vietā bija izteikti lielāks apoptotisko šūnu skaits nekā pretsitiena vietā. Nākas secināt, ka bērniem līdz divu gadu vecumam apoptoze norit atšķirīgi, daudz aktīvāk nekā bērniem pēc divu gadu vecuma. Pētījumos par smadzeņu attīstību pierādīts, ka tad, ja līdz divu gadu vecumam centrālā nervu sistēma (CNS) tiek pakļauta mehāniska spēka iedarbībai, gan nekrotiskā, gan apoptotiskā CNS šūnu nāve notiek daudz dinamiskāk nekā bērniem, kas vecāki par 2 gadiem, un pieaugušajiem (Paus et al., 2001; Lenroot and Giedd, 2006). Ņemot vērā aktīvos fizioloģiskos procesus smadzenēs bērniem līdz divu gadu vecumam, jādomā, ka galvas traumas un -- it īpaši -- fatālas galvas traumas gadījumā salīdzinoši aktīvi norit nekrozes process pēc primārā smadzeņu bojājuma, izdalot starpšūnu telpā ļoti daudz lizosomālo fermentu, kas var ietekmēt blakus esošās šūnas, veicinot to bojāeju (Clausen, 2004) un/vai ieslēdzot programmētās nāves mehānismus.

Pētījumos ar cilvēkiem, kuri miruši attālinātā periodā pēc smagas HT, novērots liels skaits apoptotisku glijas šūnu smadzeņu baltajā vielā salīdzinājumā ar pelēko vielu, kur apoptotisko šūnu skaits samazinās pēc desmitās traumas dienas (Smith et al., 2000). Eksperimenta dzīvniekiem, modelējot spinālas traumas, apoptotiskas oligodendroglijas šūnas parādās arī muguras smadzeņu bojājuma gadījumos, sākot no sešām stundām līdz pat trim nedēļām pēc traumas (Crowe et al., 1997). Tādējādi ar lielu varbūtību jāpieņem, ka glijas šūnu apoptoze smadzeņu baltajā vielā ilgstošā laika posmā ir smagas HT pazīme salīdzinājumā ar neironu apoptotisko nāvi smadzeņu pelēkajā vielā, deģeneratīvu izmaiņu un citu CNS saslimšanu gadījumos.

Tā kā apoptozes process norit no dažām stundām līdz vairākām dienām, tad svarīgi ir apzināties šo laika ierobežojumu, kurā ir iespējams pasargāt veselās nervu

šūnas no būtiski bojāto šūnu ietekmes *penumbras* zonā. Lietojot eksperimentālās terapijas metodes iekaisumu veicinošo vielu – citokīnu un hemokīnu -- izdales ierobežošanai, iespējams gūt labāku terapijas rezultātu, jo mazinās apoptozes procesa kaskāde *penumbras* zonā, kas parasti progresē pēc smadzeņu šūnu nekrozes rezultātā izdalītiem lizosomālajiem fermentiem. Īpaši tas attiecas uz bērniem ar smagu HT, jo traumas izraisīta demielinizācija ir saistāma ar oligodendroglijas zudumu apoptozes ceļā (Bell and Natale, 2006).

Nobeigumā ir jāuzsver, ka galvas traumu pētījumu iespējas ir limitētas, jo vērā ņemami ir šādi apstākļi:

1) lai cik precīzi netiktu veikti eksperimenti ar dzīvniekiem, modelējot kontrolētas galvas traumas, jāatceras, ka ir liela atšķirība starp cilvēka un eksperimentos izmantoto dzīvnieku, pārsvarā žurku un peļu, smadzeņu anatomiju un neirālās ass ģeometrisko orientāciju;

2) klīniskajā pētījumā sadaļā būtiski ir iegūt piekrišanu no zīdaiņu un mazo bērnu vecākiem asins paraugu ņemšanai un izmeklēšanai, it īpaši zīdaiņiem un bērniem ar vieglām galvas traumām. Šis ir pētījuma „vājais” posms, jo bieži vecāki šo piekrišanu nedod. Īpaši nozīmīgi tas būtu attiecībā uz pētījuma turpināšanu nākotnē, jo klīniskais pētījums pacientiem ar vieglām galvas traumām līdz divu gadu vecumam iezīmēja kopīgu seruma EGF koncentrāciju izmaiņu tendenci, kas statistiski ticami tika arī apstiprināta. Tikai lielāks pētījumā iekļauto pacientu skaits varētu šo kopīgo seruma EGF koncentrāciju izmaiņu tendenci realizēt klīniskā rekomendācijā;

3) sarežģīti ir nodrošināt izvērstu pētījuma infrastruktūru bērniem no 0 līdz 18 gadiem, jo katrai bērnu vecuma grupai ir savi raksturīgie fizioloģiskie procesi, kas atšķiras no citas vecuma grupas fizioloģiskajiem procesiem. Jebkuras konkrētas slimības gadījumā, arī galvas traumas gadījumā, katras vecuma grupas pacienti reaģē citādi. Tomēr citokīns IL-6 varētu tikt iekļauts gan kā diagnostiskais, gan kā prognostiskais seruma biomarķieris visiem bērniem ar galvas traumām, sākot jau ar 12 stundu pēc galvas traumas. Palielināta seruma IL-6 koncentrācija pirmajā diennaktī norādītu par aktīviem iekaisumu veicinošiem procesiem bojātos smadzeņu audos, bet palielināta seruma IL-6 koncentrācija, sākot ar otro diennakti, liecinātu par aktīvu pretiekaisuma un reģenerāciju veicinošu darbību bojātajos smadzeņu audos. Lai izstrādātu klīnisku rekomendāciju par seruma IL-6, būtu nepieciešams turpināt klīnisko pētījumu, iekļaujot pēc iespējas vairāk pacientu no dažādām vecuma grupām, ar dažāda smaguma pakāpju galvas traumām.

Ar līdzīgām problēmām saskaras visi tie nedaudzie zinātnieki, kuri nodarbojas ar bērnu vecuma pacientu galvas traumu klīniskajiem pētījumiem. Tādēļ literatūrā nav iespējams atrast plašus starptautiskus, multicentriskus pētījumus šajā jomā un, mūsaprāt, katrs veikums, kas sniedz jaunus un oriģinālus datus, uzskatāms par būtisku ieguldījumu kopējā bērnu galvas traumu patofizioloģisko mehānismu izpētē.

6. SECINĀJUMI

1. Citoskeleta proteīna GFAP un diedziņu NF statistiski ticama palielināšanās smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā gan pieaugušajiem, gan bērniem, kas izdzīvo ilgāk nekā 24 stundas pēc galvas traumas, liecina par šūnas citoskeleta izteiktu momentānu adaptāciju bojājumam smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā.
2. Dinamiskāka polimorfa (proliferācija, ekspresija, šūnas citoskeleta pārmaiņas) glijas šūnu reakcija, kas mainās galvas traumas gadījumā bērniem līdz divu gadu vecumam, norāda uz smadzeņu lielāku plasticitāti un adaptāciju traumas izraisītajām izmaiņām smadzeņu audos šajā vecumā.
3. Pacientiem, kas fatālas galvas traumas rezultātā miruši notikuma vietā smadzeņu baltajā vielā statistiski ticami palielinātais *IL-6* un *IL-10* saturošo glijas šūnu skaits pretsitiena vietā dominē pār šo citokīnu saturošo šūnu skaitu traumas vietā, kas liecina par šo citokīnu spontānu ekspresiju spēcīga kairinājuma rezultātā un par strauju tieši bojāto un apkārtējo audu adaptāciju/pretiekaisma reakcijas palielināšanos audos, kas samazinās ilgstošākā periodā, ja pacienti pārdzīvo traumu.
4. Vairumā gadījumu apoptotisko smadzeņu šūnu skaits galvas traumas vietā bērniem ir mazāks nekā pieaugušajiem, izņemot bērnus līdz divu gadu vecumam. Ar to var pamatot aktīvu smadzeņu audu reakciju (plasticitāti, reģenerāciju) bērniem agrīnā bērnības periodā. Vecāku, notikuma vietā mirušo bērnu smadzenēs novērotā korelācija starp pieaugušo ontogēnētisko vecumu un apoptotisko šūnu skaita pieaugumu traumas un pretsitiena vietās liecina par reģenerācijas mehānismu samazināšanos augošās smadzenēs.
5. Kopumā īslaicīgā izdzīvošana pēc traumas un saņemtā terapija galvas traumas gadījumā neietekmē apoptozes rādītājus traumas un pretsitiena vietās. Tas liecina par to, ka apoptozes rādītāji atspoguļo smadzeņu patieso programmētās nāves līmeni uz bojājuma/nāves brīdi.
6. Seruma *EGF* koncentrācijas samazināšanās no pirmās līdz trešajai dienai pēc galvas traumas un palielināšanās no trešās līdz ceturtajai dienai pēc traumas ir kopīga tendence bērniem līdz gada vecumam, kas liecina, ka *EGF* varētu būt informatīvs

diagnostiskais biomarķieris bērniem, kas guvuši vieglu galvas traumu līdz gada vecumam.

7. Citokīna *IL-6* seruma koncentrāciju palielināšanās statistiski ticami korelēja visiem pētījumā iekļautajiem galvas traumas pacientiem starp pirmo un otro dienu pēc traumas un norāda uz *IL-6* kā potenciāli informatīvu galvas traumas smaguma diagnostisko un reģenerācijas norises biomarķieri bērniem, sākot ar 12. stundu pēc galvas traumas.

8. Mainīgās *IL-6* serumu koncentrācijas abu grupu pacientiem četrās dienās pēc galvas traumas liecina par *IL-6* polimorfajām funkcijām smadzeņu audos. *IL-6* seruma koncentrācijas samazināšanās pirmajā diennaktī liecina par reģenerācijas procesu bloķēšanu smadzeņu audos, bet straujš *IL-6* seruma koncentrācijas pieaugums trešajā ceturtajā diennaktī par *IL-6* aktīvu līdzdalību reģenerācijas procesos.

9. Galvas traumas pacientiem hemokīni *IL-8* un *MCP-1*, citokīni *IL-10* un *INF- α* neuzrāda statistiski ticamas atšķirības salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientu datiem. Tas norāda, ka atsevišķi šie biomarķieri nesniedz informāciju par galvas traumas smagumu, apjomu un iznākuma prognozēm.

10. Hemokīna *IL-8* savstarpēji ciešās un ticamās korelāciju variācijas ar *EGF* un *IL-6* pacientiem līdz divu gadu vecumam un ar *IL-6*, *MCP-1* un *INF- α* vecākiem pacientiem jāuzlūko kā individuālas un perspektīvā – potenciāli informatīvas atsevišķu pacientu galvas traumu diagnostikā un prognozēšanā.

7. LITERATŪRAS SARAKSTS

Angļu valodā

1. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood–brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol.* 2000. 20: 131–147.
2. Abbott N.J., Ronnback L., Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006. 7: 41–53.
3. Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E.M., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease.* 2010. 37(1): 13–25.
4. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular biology of the cell.* 4th ed. New York: Garland Science, 2002, pp. 983–1064.
5. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001. 2:734–744.
6. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia.* 2001. 36(2): 165–179.
7. Altman D.G. *Practical Statistics for Medical research.* London: Chapman & Hall, 1999, 611 p.
8. Altman D.G. *Statistics with confidence.* London: BMJ. 2000, 240 p.
9. Ameisen J.C. On the origin, evolution and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Deth Differ,* 2002. 9: 365–371.
10. Amick J.E., Yandora K.A., Bell M.J., Wisniewski S.R., Adelson P.D., Carcillo J.A., Janesko K. L., DeKosky S.T., Carlos T.M., Clark R.S.B., Kochanek P.M. The Th1 versus Th2 cytokine profile in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatr Crit Care Med.* 2001. 2: 260–264.
11. Anderson K.J., Scheff S.W., Miller K.M., Roberts K.N., Gilmer L.K., Yang C., Shaw G. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J of Neurotrauma.* 2008. 25(9):1079–1085.

12. Anderson R.E., Hansson L.O., Nilsson O., Dijlai-Merzoug R., Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001. 48: 1255–1258.
13. Anderson R.W.G., Brown C.J., Blumbergs P.C., McLean A.J. Impact mechanics and axonal injury in a sheep model. *J of Neurotrauma*. 2003. 20(10): 961–974.
14. Anderson V., Yeates K.O. *Pediatric traumatic brain injury – new frontiers in clinical and translational research*. 1st ed. Cambridge University press, 2010, 47 p.
15. Asano T., Ichiki K., Koizumi S., Kaizu K., Hatroi T., Fujino O., Mashiko K., Sakamoto Y., Miyasho T., Fukunaga Y. IL-8 in cerebrospinal fluid from children with acute encephalopathy is higher than in that from children with febrile seizure. *Scandinavian J of Immunol*. 2010. 71(6): 447–451.
16. Aste-Amezaga M., Ma X., Sartori A., Trinchieri G. Molecular mechanisms of the induction of IL-12 and its inhibition by IL-10. *J Immunol*. 1998. 160: 5936–5944.
17. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood–brain barrier: an overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*. 2004. 16(1): 1–13.
18. Banisadr G., Gosselin R.D., Mechighel P., Kitabgi P., Rostène W., Parsadaniantz S.P.M.L. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: Evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. *The Journal of Comparative Neurology*. 2005. 489(3): 275–292.
19. Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., Webb L.C., Willette R.N., Lysko P.G., Feurestein G.Z. Tumor necrosis factor alpha. A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke*. 1997. 28(6): 1233–1244.
20. Barone F.C., Kilgore K.S. Role of inflammation and cellular stress in brain injury and central nervous system diseases. *Clinical Neurosci Res*. 2006. 6: 329–356.

21. Baskaya M., Rao A., Dogan A. et al. The biphasic opening of the blood–brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett*. 1997. 226: 33–36.
22. Bazarian J., McClung J., Cheng Y.T., Flesher W., Schneider S.M. Emergency department management of mild traumatic brain injury in the USA. *Emerg med J*. 2005. 22(7): 473–477.
23. Beirowski B., Adalbert R., Wagner D., Grumme D.S., Addicks K., Ribchester R., Coleman M.P. The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (Wlds) nervs. *BMC Neuroscience*. 2005. 6: 6.
24. Bell M.J., Kochanek P.M., Doughty L.A., Carcillo J.A., Adelson P.D., Clark R.S., Wisniewski S.R., Whalen M.J., DeKosky S.T. Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma*. 1997. 14: 451–457.
25. Bell M.J., Natale J.E. *Pediatric Critical Care Medicine. Neurosciences*. Ed. by Slonim A.D., Pollack M. M. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp.349–353.
26. Benarroch E.E. Neuron-astrocyte interactions: Partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc*. 2005. 80: 1326–1338.
27. Berger R.P., Dulani T., Adelson P.D., Leventhal J.M., Richichi R., Kochanek P.M. Identification of inflicted traumatic brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers, a possible screening tool. *Pediatrics*. 2006. 117: 325–332.
28. Berger R. P., Ta'Asan S., Rand A., Lokshin A., Kochanek P. Multiplex assessment of serum biomarker concentrations in well-appearing children with inflicted traumatic brain injury. *Pediatric Research*. 2009. 65: 97–102.
29. Bhatheja K., Field J. Schwann cells: Origins and role in axonal maintenance and regeneration. *The Internat J of Biochem & Cell Biology*. 2006. 38(12): 1995–1999.

30. Blyth B., Bazarin B., Shaw G. Differential patterns of release of UCHL-1 and pNF-H into serum after severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2008. 25: 826.
31. Bolouri H., Säljö A., Viano D.C., Hamberger A. Animal model for sport-related concussion; ICP and cognitive function. *Acta Neurol Scand*. 2012. 125(4): 241–247.
32. Boutin H., LeFeuvre R.A., Horai R., Asano M., Iwakura Y., Rothwell N.J. Role of IL-1a and IL-1b in ischemic brain damage. *J of Neurosci*. 2001. 21(15): 5528–5534.
33. Brown A.M., Baltan T.S., Ransom B.R. Energy transfer from astrocytes to axons: the role of CNS glycogen. *Neurochem Int*. 2004. 45: 529–536.
34. Brown A.M., Ransom B.R. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia*. 2007. 55: 1263–1271.
35. Buffo A., Rite I., Tripathi P., Lepier A., Cloak D., Horn A.P et al. Origin and progeny of reactive gliosis: a source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. 105: 3581–3586.
36. Bush E.C., Allman J.M. The scaling of white matter to gray matter in cerebellum and neocortex. *Brain Behav Evol*. 2003. 61:1–5.
37. Bush T.G., Savidge T.C., Freeman T.C., Cox H.J., Campbell E.A., Mucke L., Johnson M.H., Sofroniew M.V. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult trans-genic mice. *Cell*. 1998. 93:189–201.
38. Buttram S.D.W., Wisniewski S.R., Jackson E.K., Adelson P.D., Feldman K., Bayir H., Berger R.P., Clark R.S.B., Kochanek P.M. Multiplex Assessment of Cytokine and Chemokine Levels in Cerebrospinal Fluid following Severe Pediatric Traumatic Brain Injury: Effects of Moderate Hypothermia. *J of Neurotrauma*. 2007. 24(11): 1707–1717.
39. Campbell K., Götz M. Radial glia: multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends Neurosci*. 2002. 25(5): 235–238.

40. Carlson B.M. *Human embryology and developmental biology*. 4th ed. Mosby Elsevier, USA, 2009, 240 p.
41. Carmichael S.T. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol*. 2006. 59: 735–742.
42. Casey B.J., Tottenham N., Liston C., Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sci*. 2005. 9(3): 104–110.
43. Chen Y., Swanson R.A. Astrocytes and brain injury. *J of Cerebral Blood Flow & Metab*. 2003; 23: 137–149.
44. Chiaretti A., Antonelli A., Mastrangelo A., Pezzotti P., Tortorolo L., Tosi F., Genovese O. Interleukin-6 and nerve growth factor upregulation correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *J of Neurotrauma*. 2008. 25: 225–234.
45. Christensen R. *Analysis of variance. Design and Regression. Applied statistical methods*. London: Chapman & Hall, 1996, 584 p.
46. Christensen R.N., Ha B.K., Sun F., Bresnahan J.C., Michael S.B. Kainate induces rapid redistribution of the actin cytoskeleton in amoeboid microglia. *J of Neurosci Res*. 2006. 84(1): 170–181.
47. Clausen F., Lundqvist H., Ekmark S., Lewén A., Ebendal T., Hillered L. Oxygen free radical-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase mediates apoptosis-like cell death after traumatic brain injury. *J of Neurotrauma*. 2004. 21(9): 1168–1182.
48. Constantinescu C.S., Tani M., Ransohoff R.M., Wysocka M., Hilliard B., Fujioka T., Murphy S., Tighe P.J., Sarma J.D., Trinchieri G., Rostami A. Astrocytes as antigen-presenting cells expression of IL-12/IL-23. *J Neurochem*. 2005. 95: 331–340.
49. Conti P., Boucher W., Letourneau R., Feliciani C., Reale M., Barbacane R.C., Vlagopoulos P., Bruneau G. Monocyte chemoattractant protein-1 provokes mast cell aggregation and 3H5HT release. *Immunology*. 1995. 86(3): 434–440.
50. Cook M. J., Wang Y., Morshead C.M., Shoichet M.S. Controlled epicortical delivery of epidermal growth factor for the stimulation of

- endogenous neural stem cell proliferation in stroke-injured brain. *Biomaterials*. 2011. 32: 5688–5697.
51. Copin J. C., Gasche Y. Morphology and physiology of blood-brain barrier. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003. 22(3): 202–214.
 52. Corbin J.G., Kelly D., Rath E. M., Baerwald K. D., Suzuki K., Popko B. Targeted CNS expression of interferon-gamma in transgenic mice leads to hypomyelination, reactive gliosis, and abnormal cerebellar development. *Mol Cell Neurosci*. 1996. 7: 354–370.
 53. Crowe M.J., Bresnahan J.C., Shuman S.L., Masters J.N., Beattie M.S. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med*. 1997. 3: 73–76.
 54. Csuka E., Morganti – Kossmann M.C., Lenzlinger P.M., Joller H., Trentz O., Kossmann T. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and blood-brain barrier function. *J Neuroimmunol*. 1999. 101(2): 211–221.
 55. Csuka E., Hans V.H., Ammann E., Trentz O., Kossmann T., Morganti-Kossmann M.C. Cell activation and inflammatory response following traumatic axonal injury in the rat. *Neuroreport*. 2000. 11(11): 2587–2590.
 56. Cullen D.K., Simon C.M., Laplaca M.C. Strain rate-dependent induction of reactive astrogliosis and cell death in three-dimensional neural-astrocytic co-cultures. *Brain Res*. 2007. 1158: 103–105.
 57. Cuzner M.L., Opdenakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteases, Mediators of Extracellular Proteolysis in Inflammatory Demyelination of the Central Nervous System. *J Neuroimmunol*. 1999. 94: 1–14.
 58. Darzynkiewicz Z., Li X., Gong J. Assay of cell viability: discrimination of cells dying by apoptosis. Darzynkiewicz Z., Robinson J.P., Crissman H.A., eds. *Flow cytometry*. 2nd ed. New York: Academic Press, 1994, pp. 15–38.
 59. Das M., Leonardo Ch.C., Rangooni S., Pennypacker K.R., Mohapatra S., Mohapatra S.S. Lateral fluid percussion injury of the brain

- induces CCL20 inflammatory chemokine expression in rats. *J of Neuroinflammation*. 2011. 8: 148.
60. Del Zoppo G.J., Hallenbeck J.M. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. *Thromb Res*. 2000. 98: 73–81.
 61. DeWitt D.S., Prough D. Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature. *J Neurotrauma*. 2003. 20: 795–825.
 62. Dexter T.M., Raff M.C., Wyllie A.H. *The role of apoptosis in inside out*. London: Chapman & Hall: The Royal Society, 1995. 1–45.
 63. Dissing-Olesen L., Ladeby L., Nielsen H.H., Toft-Hansen H., Dalmau I., Finsen B. Axonal lesion-induced microglial proliferation and microglial cluster formation in the mouse. *Neuroscience*. 2007. 149(1): 112–122.
 64. Drew L.B., Drew W.E. The contrecoup-coup phenomenon: a new understanding of the mechanism of closed head injury. *Neurocritical Care*. 2004; 1(3): 385–390.
 65. Dziurdzik P., Krawczyk L., Jalowiecki P., Kondera-Anasz Z., Menon L. Serum interleukin-10 in ICU patients with severe acute central nervous system injuries. *Inflamm Res*. 2004. 53(8): 338–343.
 66. Eddleston M., Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes; implications for their role in neurologic diseases. *Neurosci*. 1993. 54: 15–36.
 67. Ekmark-Lewén S., Lewén A., Israelsson C., Li G.L., Farooque M., Olsson Y., Ebendal T., Hillered L. Vimentin and GFAP responses in astrocytes after contusion trauma to the murine brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2010. 28(3): 311–321.
 68. Elshal M.F., McCoy J.P. Multiplex Bead Array Assays: Performance Evaluation and Comparison of Sensitivity to ELISA. *Methods*. 2006; 38(4): 317–323.
 69. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochemical Res*. 2000. 25:1439–1451.

70. Erjelfält J.S., Erjelfält I., Sundler F., Persson K.G.A. In vivo restitution of airway epithelium. *Cell and Tissue Research*. 1995. 281(2): 305–316.
71. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL-10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics*. 1997. 46(2): 120–128.
72. Fabricius M., Fuhr S., Bahtia R. et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain*. 2006. 129: 778–790.
73. Falk A.C., Paavonen J., Klang B., von Wendt L. Current incidence and management of children with traumatic head injuries: The Stockholm experience. *Developmental Neurorehabilitation*. 2007. 10: 49–55.
74. Farina C., Aloisi F., Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol*. 2007. 28:138–145.
75. Fassbender K., Schneider S., Bertsch T., Schlueter D., Fatar M., Ragoschke A., Kuhl S., Kischka U., Hennerici M. Temporal profile of release of interleukin-1beta in neurotrauma. *Neurosci Lett*. 2000. 284: 135–138.
76. Faulkner J.R., Herrmann J.E., Woo M.J., Tansey K.E., Doan N.B., Sofroniew M.V. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2004. 24: 2143–2155.
77. Feuerstein G.Z., Liu T., Barone F.C. Cytokines, inflammation, and brain injury: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Cerebrovasc Brain metab Rev*. 1994. 6(4): 341–360.
78. Filippidis A., Papadopoulos D.C., Kapsalaki E.Z., Fountas K.N. Role of the S100B serum biomarker in the treatment of children suffering from mild traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2010. 29(5): E2.
79. Finnie J.W., Blumbergs P.C. Traumatic brain injury. *Vet Pathol*. 2002. 39(6): 679–689.
80. Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R. Hematoxylin and Eosin staining of tissue and cell sections. Ch. 4: Preparations of cells

- and tissues for fluorescence microscopy. In: *Basic Methods in Microscopy*, eds. Spector and Goldman. NY, 2006, p. 108.
81. Floyd C.L., Lyeth B.G. Astroglia: Important mediators of traumatic brain injury. *Prog Brain Res.* 2007. 161: 61–79.
 82. Flood D.G., Coleman P.D. Neuron numbers and sizes in aging brain: Comparisons of human, monkey, and rodent data. *Neurobiol of Aging.* 1988. 9: 453–463.
 83. Fraser D.D., Close T.E., Rose K.L., Ward R., Mehl M., Farrell C., Lacroix J., Creery D., Kesselman M., Stanimirovic D., Hutchison J. Severe traumatic brain injury in children elevates glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid and serum. *Pediatr Crit Care Med.* 2011. 12(3): 319–324.
 84. Frugier T., Morganti-Kossmann M.C., O'Reilly D., McLean C.A. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury. *J Neurotrauma.* 2010. 27(3): 497–507.
 85. Galindo L.T., Filippo Th.R.M., Semedo P., Ariza C.B., Moreira C.M., Camara N.O.S., Porcionatto M.A. Mesenchymal Stem Cell Therapy Modulates the Inflammatory Response in Experimental Traumatic Brain Injury. *Hindawi Publishing Corporation, Neurol Res International. Volume 2011, Article ID 564089, 9 lpp.*
 86. Gao X., Gillig T.A., Ye P., D'Ercole A.J., Matsushima G.K., Popko B. Interferon-gamma protects against cuprizone-induced demyelination. *Mol Cell Neurosci.* 2000. 16: 338–349.
 87. Gehrman J., Matsumoto Y., Kreutzberg G.W. Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Research Reviews.* 1995. 20(3): 269–287.
 88. Gehrman J. Microglia: a sensor to threats in the nervous system? *Research in Virology.* 1996. 147(2–3): 79–88.
 89. Gentry L.R. Imaging of closed head injury. *Radiology.* 1994. 191: 1–17.

90. Gery I., Gershon R.K., Waksman B.H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. I. The responding cell. *J Exp Med.* 1972. 136(1): 128–142.
91. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet.* 2000. 356: 923–929.
92. Gilchrist M.D. Experimental device for simulating traumatic brain injury resulting from linear accelerations. *Strain.* 2004. 40(4):180–192.
93. Giza C.C., Mink R.B., Madikians A. Pediatric traumatic brain injury: not just little adults. *Curr Opin Crit Care.* 2007. 13:143–152.
94. Goldstein M., Watkins S. *Current protocols in molecular biology.* 2008. Basic protocol 2.
95. Gonzalez P., Burgaya F., Acarin L., Peluffo H., Castellano B., Gonzalez B. Interleukin-10 and Interleukin-10 receptor-I are upregulated in glial cells after an excitotoxic injury to the postnatal rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009. 68(4): 391–403.
96. Gründe P.O. Pathophysiology of brain insult. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000. 130: 1538–1543.
97. Graham D.I., Raghupathi R., Saatman K. E., Meaney D., McIntosh T. K. Tissue tears in the white matter after lateral fluid percussion brain injury in the rat: relevance to human brain injury. *Acta Neuropathol.* 2000. 99(2): 117–124.
98. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai J of Med.* 2009. 76(2): 97–104.
99. Griffin W.S., Sheng J.G., Gentleman S.M., Graham D.I., Mrak R.E., Roberts G.W. Microglial interleukin-1 alpha expression in human head injury: correlations with neuronal and neuritic beta-amyloid precursor protein expression. *Neurosci Letters.* 1994. 176(2): 133–136.
100. Hall E.D., Sullivan P.G., Gibson T.R., Pavel K.M., Thompson B.M., Scheff S.W. Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: more than a focal brain injury. *J Neurotrauma.* 2005. 22(2): 252–265.

101. Haller O., Kochs G., Weber F. Interferon, Mx, and viral countermeasures. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007. 18(5–6): 425–433.
102. Hamilton R.D., Foss A.J., Leach L. Establishment of a human in vitro model of the outer blood–retinal barrier. *J of Anatomy.* 2007. 211 (6): 707–716.
103. Hans V.H., Kossmann T., Lenzlinger P.M., Probstmeier R., Imhof H.G., Trentz O., Morganti-Kossmann M.C. Experimental axonal injury triggers interleukin-6 mRNA, protein synthesis and release into cerebrospinal fluid. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999. 19(2): 184–194.
104. Hardman J.M., Manoukian A. *Pathology of head trauma. Neuroimaging Clinics of N America.* 2002. 12(2): 175–187.
105. Harting M.T., Jimenez F., Adams S.D., Mercer D.W., Cox Ch.S. Acute, regional inflammatory response after traumatic brain injury: Implications for cellular therapy. *Surgery,* 2008. 144: 803–813.
106. Hauwel M., Furon E., Canova C., Griffiths M., Neal J., Gasque Ph. Innate (inherent) control of brain infection, brain inflammation and brain repair: the role of microglia, astrocytes, „protective” glial stem cells and stromal ependymal cells. *Brain Res Rev.* 2005. 48: 220–233.
107. Hawkins B.T., Davis T.P. Blood –brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005. 57:173–185.
108. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O., Ikegawa H., Inoue Y., Toshiyuki F., Hosotubo H., Kieko F., Yamashita T., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2004. 22(2): 102–107.
109. Hensler T., Sauerland S., Riess P., Hess S., Helling H.J., Andermahr J., Bouillon B., Neugebauer E. The effect of additional brain injury on systemic interleukin IL-10 and IL-13 levels in trauma patients. *Inflamm Res.* 2000. 49(10): 524–528.

110. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *International J of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004. 59 (2 Suppl):21–26.
111. Hergenroeder G.W., Moor A.N., McCoy P.J., Samsel L., Ward N.H., Clifton G.L., Dash P.K. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2010.11: 7–19.
112. Herrmann M., Curio N., Jost S., Wunderlich M.T, Synowitz H., Wallesch C.W. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999. 14: 109–114.
113. Herx L.M., Yong V.W. Interleukin-1 beta is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001. 60(10): 961–971.
114. Huang L., Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. *Med gas Res*. 2011. 6(1): 1–21.
115. Hughes P.M., Allegrini P.R., Rudin M., Perry V.H., Mir A.K., Wiessner C. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002. 22: 308–317.
116. Huh J.W., Laurer H.L., Raghupathi R., Helfaer M.A., Saatman K.E. Rapid loss and partial recovery of neurofilament immunostaining following focal brain injury in mice. *Exp Neurol*. 2002. 175(1): 198–208.
117. Inadera H., Egashira K., Takemoto M., Ouchi Y., Matsushima K. Increase in circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 with aging. *Interferon Cytokine Res*. 1999. 19: 1179–1182.
118. Inder T.E., Huppi P.S. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. *Mental Retardation and Developmental Disabilities. Research Reviews*. 2000. 6(1): 59–67.
119. Ingebrigtsen T., Romner B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma*. 2002. 52: 798–808.

120. John G.R., Lee S.C., Brosnan C.F. Cytokines: Powerful regulators of glial cell activation. *Neuroscientist*. 2003. 9: 10–22.
121. Junqueira L.C., Carneiro J. *Basic histology*. 10th ed. McGraw-Hill comp. USA, 2003, 162 p.
122. Kalinski P., Hilkens C.M., Sniijders A., Sniijdewint F.G., Kapsenberg M.L. IL-12-deficient dendritic cells, generated in the presence of prostaglandin E2, promote type 2 cytokine production in maturing human naive T helper cells. *J Immunol*. 1997. 159(1): 28–35.
123. Kamm K., Vanderkolk W., Lawrence C., Jonker M., Davis A.T. The effect of traumatic brain injury upon the concentration and expression of interleukin-1beta and interleukin-10 in the rat. *J Trauma*. 2006. 60(1):152–157.
124. Kandirali E., Cayan S., Armagan A., Erol B., Kadioglu A. Does the testicular apoptotic index vary with serum gonadotropin and testicular histopathology in infertile men? *Urol Int*. 2009. 83(3): 349–353.
125. Keij, J.F., Steinkamp J.A. Flow cytometric characterization and classification of multiple dual-color fluorescent microspheres using fluorescence lifetime. *Cytometry*. 1998. 33: 318–323.
126. Kellar, K.L., Kalwar R., Dubois K.A., Crouse D., Chafin W.D., Kane B.-E. Multiplexed fluorescent beadbased immunoassays for quantitation of human cytokines in serum and culture supernatants. *Cytometry*. 2001. 45: 27–36.
127. Kellar K.L., Mahmutovic A.J., Bandyopadhyay K. Multiplexed microsphere-based flow cytometric immunoassays. *Current Protocols in Cytometry*. 2006. 13(1): 1301–1335.
128. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972. 26(4):239–257.
129. Kesler S.R., Adams H.F., Bigler E.D. SPECT, MR and quantitative MR imaging, correlates with neuropsychological and psychological outcome in traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2000. 14: 851–857.

130. Kimelberg H.K. Astrocytic swelling in cerebral ischemia as a possible cause of injury and target for therapy. *Glia*. 2005. 50(4): 389–397.
131. Knoblach S.M., Faden A.I. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 1998. 153: 143–151.
132. Knoblach S.M., Fan L., Faden A.I. Early neuronal expression of tumor necrosis factor-alpha after experimental brain injury contributes to neurological impairment. *J Neuroimmunol*. 1999. 95: 115–125.
133. Kobeissy F.H., Ottens A.K., Zhang Z. et al. Novel differential neuroproteomics analysis of traumatic brain injury in rats. *Mol Cell Proteomics*. 2006. 5:1887–1898.
134. Kochanek A.R., Kline A.E., Gao W.M. et al. Gel-based hippocampal proteomic analysis 2 weeks following traumatic brain injury to immature rats using controlled cortical impact. *Dev Neurosci*. 2006. 28: 410–419.
135. Kochanek P.M., Berger R.P., Bayir H., Wagner A.K., Jenkins L.W., Clark R.S. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury, diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14: 135–141.
136. Kohama S.G., Goss J.R., Finch C.E., McNeill T.H. Increases of glial fibrillary acidic protein in the aging female mouse brain. *Neurobiology. Aging*, 1995. 16: 59–67.
137. Kossmann T., Hans V.H., Imhof H.G., Stocker R., Grob P., Trentz O., Morganti-Kossmann C. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*. 1995. 4(5): 311–317.
138. Kossmann T., Stahel P.F., Lenzlinger P.M., Redl H., Dubs R.W., Trentz O., Schlag G., Morganti-Kossmann M.C. Interleukin-8 Released into the Cerebrospinal Fluid After Brain Injury Is Associated with Blood-Brain Barrier Dysfunction and Nerve Growth Factor Production. *J of Cerebral Blood Flow & Metab*. 1997(17): 280–289.

139. Kövesdi E., Lückl J., Bukovics P., Farkas O., Pál J., Czeiter E., Szellár D., Dóczi T., Komoly S., Büki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir.* 2010. 152: 1–17.
140. Kraus, J. *Epidemiological features of brain injury in children*, ed. S. Broman and M.: Oxford: Oxford University Press, 1995.
141. Kremlev S.G., Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol.* 2005. 162(1–2): 71–80.
142. Kreutzberg G.W. Microglia: a sensor of pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 1996. 19: 312–318.
143. Kuby J., Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A. *Kuby immunology*. San Francisco: W.H. Freeman, 2007, 396 p.
144. Kumaria A., Tolias C.M. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: A review. *Br J Neurosurg.* 2009. 23: 576–584.
145. Lai A.Y., Todd K.G. Differential regulation of trophic and proinflammatory microglial effectors is dependent on severity of neuronal injury. *Glia.* 2008. 56(3): 259–270.
146. Lalonde R., Strazielle C. Neurobehavioral characteristics of mice with modified intermediate filament genes. *Rev Neurosci.* 2003. 14(4): 369–385.
147. Langford D., Masliah E. Role of trophic factors on neuroimmunity in neurodegenerative infectious diseases. *J NeuroVirol.* 2002. 8: 625–638.
148. Lawrence C.B., Allan S.M., Rothwell N.J. Interleukin-1 beta and the interleukin-1 receptor antagonist act in the striatum to modify excitotoxic brain damage in the rat. *Eur J Neurosci.* 1998. 10: 1188–1195.
149. Lee M.K., Cleveland D.W. Neuronal intermediate filaments. *Annu Rev Neurosci.* 1996. 19: 187–217.

150. Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma —different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Rev.* 2002. 39: 55–73.
151. Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci and Biobehavioral Rev.* 2006; 30: 718–729.
152. Li R., Fujitani N., Jia J. T., Kimura H. Immunohistochemical indicators of early brain injury: an experimental study using the fluid-percussion model in cats. *Am J Forensic Med Pathol.* 1998. 19(2): 129–136.
153. Liang D., Bhatta S., Gerzanich V., Simard J.M. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus.* 2009. 22(5): 1–16.
154. Lim M.C., Maubach G., Zhuo L. Glial fibrillary acidic protein splice variants in hepatic stellate cells—expression and regulation. *Mol Cells.* 2008. 25: 376–384.
155. Liu T., Clark R.K., McDonnell P.C., Young P.R., White R.F., Barone F.C., Feuerstein G.Z. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke.* 1994. 25(7): 1481–1488.
156. Lo T.Y.M., Jones P.A., Minns R.A. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain specific proteins. *J Neurotrauma.* 2009. 26(9): 1479-1487
157. Lucas S.M., Rothwell N.J., Gibson R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006; 147: S232–S240.
158. Lyng K., Munkeby B.H., Saugstad O.D., Stray-Pedersen B., Frøen J.F. Effect of interleukin-10 on newborn piglet brain following hypoxia-ischemia and endotoxin-induced inflammation. *Biol Neonate.* 2005. 87: 207–216.
159. Mahesh V.B., Dhandapani K.M., Brann D.W. Role of astrocytes in reproduction and neuroprotection. *Mol Cell Endocrinol.* 2006. 246: 1–9.
160. Maier B., Schwerdtfeger K., Mautes A., Holanda M., Muller M., Steudal W.I. Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in

- cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. *Shock*. 2001.15: 421–426.
161. March C.J., Mosley B., Larsen A., Cerretti D.P., Braedt G., Price V., Gillis S., Henney C.S., Kronheim S.R., Grabstein K. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*. 1985. 315 (6021): 641–647.
162. Marieb E.N., Hoehn K. *Human anatomy and physiology*, 7th ed. Pearson Education Inc, 2007, 391 p.
163. Martin P.M., O’Callaghan J.P. A direct comparison of GFAP immunocytochemistry and GFAP concentration in various regions of ethanol-fixed rat and mouse brain. *J Neurosci Methods*. 1995. 58: 181–192.
164. Martins, T.B., Pasi B.M., Pickering J.W., Jaskowski T.D., Litwin C.M., Hill H.R. Determination of cytokine responses using a multiplexed fluorescent microsphere immunoassay. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002. 118: 346-353.
165. McCarty J.H. Cell adhesion and signaling networks in brain neurovascular units. *Curr Opin Hematol*. 2009. 16: 209–214.
166. Matthew T.H., Fernando J., Sasha D.A. Acute, regional inflammatory response after traumatic brain injury: Implications for cellular therapy. *Surgery*. 2008.144: 803–813.
167. Millis S.R., Rosenthal M.P., Novack T.A.P. et al. Long-term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehab*. 2001. 16: 343–355.
168. Minambres E., Cemborain A., Sanchez-Velasco P., Gandarillas M., Diaz-Reganon G., Sanchez-Gonzalez U., Leyva-Cobian F. Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury. *Crit Care Med*. 2003. 31(3): 933–938.
169. Minami M., Satoh M. Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury. *Life Sci*. 2003. 74: 321–327.

170. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New Engl J Med.* 2009. 361(9): 888–898.
171. Missler U., Wiesmann M., Wittmann G., Magerkurth O., Hagenstorm H. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clin Chem.* 1999. 45: 138–141.
172. Mondello S., Muller U., Jeromin A., Streeter J., Hayes R.L., Wang K.K.W. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011. 11(1): 65–78.
173. Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., Otto V.I., Stahel P.F., Kossmann T. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock.* 2001. 16: 165–177.
174. Morganti-Kossmann M.C., Satgunaseelan L., Bye N., Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury, Int J Care Injured.* 2007. 38: 1392–1400.
175. Morganti-Kossmann M.C., Cooper J., Rosenfeld J. Traumatic Hypoxia and Cerebral Inflammation. 2010. Preliminary results of Project 01.03.2007.–28.02.2010.
- www.tac.vis.gov.au/jsp/content/NavigationController.doc (sk.22.10.2011)
176. Mrak R., W. Sue T. Griffin. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiology of Aging.* 2005. 26(3): 349–354.
177. Myer D.J., Gurkoff G.G., Lee S.M., Hovda D.A., Sofroniew M.V. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain.* 2006. 129: 2761–2772.
178. Narotam P.K., Morrison J.F., Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg.* 2009, 111: 672–682.
179. Negoescu A., Guillerment C., Lorimier P., Robert C., TUNEL Apoptotic Cell detection in Archived Parafin Embadded Tissues. *Biochemia.* 1998. 3: 36–41.
180. Neuwelt E.A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery.* 2004. 54:131–140.

181. Newcomb J.K., Zhao X., Pike B.R., Hayes R. L. Temporal profile of apoptotic-like changes in neurons and astrocytes following controlled cortical impact injury in the rat. *Exp Neurol*. 1999. 158: 76–88.
182. Newman E., Reichenbach A. The Muller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci*. 1996. 19: 307–312.
183. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005. 308(5726): 1314–1318.
184. Nylen K., Ost M., Csajbok L.Z., Nilsson I., Blennow K., Nellgard B., Rosengren L. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to Outcome. *J Neurol Sci*. 2006. 240: 85–91.
185. Obreja C. Stereotactical phenomena in traumatic brain injury biomechanics: diffuse axonal injury and brain concussion. Available at: <http://www.neurostaff.org/intro en.htm>. Accessed January 2008.
186. Oda Y., Tsuruta R., Kasaoka S., Inoue T., Maekawa T. The cutoff values of intrathecal interleukin 8 and 6 for predicting the neurological outcome in cardiac arrest victims. *Resuscitation*. 2009. 80: 189–193.
187. Ommaya A.K., Goldsmith W., Thibault L. Biomechanics and neuropathology of adult and paediatric head injury. *British J of Neurosurgery*. 2002.16(3): 220–242.
188. Onyszchuk G., Al-Hafez B., He Y.Y., Bilgen M., Berman N.E., Brooks W.M. A mouse model of sensorimotor controlled cortical impact: characterization using longitudinal magnetic resonance imaging, behavioral assessments and histology. *J Neurosci Methods*. 2007. 160(2): 187–196.
189. Pant H.C. Dephosphorylation of neurofilament proteins enhances their susceptibility to degradation by calpain. *J Biochem*. 1988. 256: 665–668.

190. Papa L., Robinson G., Oli M.W. et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn.* 2008. 2: 937–945.
191. Papa L., Akinyi L., Liu M.C., Pineda J.A., Tepas J.J., Oli M.W., Zheng W., Robinson G., Robiscek S.A., Gabrielli A., Heaton S.C., Hannay H.J., Demery J.A., Brophy G.M., Layon J., Robertson C.S., Hayes R.L., Wang K.K.W. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2010. 38: 138–144.
192. Patel H.c., Boutin H., Allan S.M. Interleukin-1 in the brain mechanisms of action in acute neurodegeneration. *Ann NY Acad Sci.* 2003. 992: 39-47.
193. Paus T., Collins D.L., Evans A.C., Leonarda G., Pikea B., Zijdenbo A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin.* 2001. 54(3): 255–266.
194. Pekny M., Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *J Pathol.* 2004. 204: 428–437.
195. Pekny M., Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia.* 2005. 50: 427–434.
196. Pelinka L.E., Kroepfl A., Leixnering M., Buchinger W., Raabe A., Redl H. GFAP versus S 100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma.* 2004. 21:1553–1561.
197. Pelinka L.E., Hertz H., Mauritz W., Harada N., Jafarmadar M., Albrecht M., Redi H., Bahrami S. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma, clinical and experimental findings. *Shock.* 2005. 24: 119–123.
198. Pellerin L., Bouzier-Sore A.K., Aubert A., Serres S., Merle M., Costalat R., Magistretti P.J. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia.* 2007. 55: 1251–1262.
199. Penkowa M., Giralt M., Carrasco J., Hadberg H., Hidalgo J. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and

- neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia*. 2000. 32(3): 271–285.
200. Piazza O., Storti M.P., Cotena S., Stoppa F., Perrotta D., Esposito G., Pirozzi N., Tufano R. S100B is not a reliable prognostic index in paediatric TBI. *Pediatr. Neurosurg*. 2007. 43: 258–264.
201. Pilmane M., Rumba I., Sundler F., Luts A. Patterns of distribution and occurrence of neuroendocrine elements in lungs of humans with chronic lung diseases. *Proc of the Latvian Academy of Sciences. Section B*. 1998. 53: 144–152.
202. Posmantur R., Hayes R.L., Dixon C.E., Taft W.C. Neurofilament 68 and Neurofilament 200 Protein Levels Decrease After Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 1994. 11(5): 533–545.
203. Potts M.B., Koh S.E., Whetstone W.D. et al. Traumatic injury to the immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets. *NeuroRx*. 2006. 3: 143–153.
204. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Hall W.C., LaMantia A-S., McNamara J.O., White L.E. *Neuroscience*, 4th ed. Sinauer Associates, Inc. USA, 2008, 477 p.
205. Raabe A., Grolms C., Keller M., Dohnert J., Sorge O., Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998. 140: 787–791.
206. Raimondi A.J., Hirschauer J. Head injury in the infant and toddler coma scoring and outcome scale. *Childs Brain*. 1984. 11: 12–35.
207. Raff M.C. Social controls on cell survival and cell death. *Nature*. 1992. 356: 397–399.
208. Raghupathi R., Graham D.I., McIntosh T.K. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000. 17: 927–938.
209. Regner A., Alves L.B., Chemale I. et al. Neurochemical characterization of traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2001. 18: 783–792.

210. Rhodes J.K., Andrews P.J., Holmes M.C., Seckl J.R. Expression of interleukin-6 messenger RNA in a rat model of diffuse axonal injury. *Neurosci Lett*. 2002. 335(1): 1-4.
211. Rhodes J.K., Sharkey J., Andrews P.J. Serum IL-8 and MCP-1 concentration do not identify patients with enlarging contusions after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2009. 66(6): 1591-1598.
212. Rimel R.W., Giordani B., Barth J.T., Boll T.J., Jane J.A. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery*. 1981. 7(5): 400-408.
213. Ritter M.R., Banin E., Moreno S.K., Aguilar E., Dorrel M.I., Friedlander M. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J of Clinical Invest*. 2006. 116(12): 326-3276.
214. Romano M., Sironi M., Toniatti C., Polentarutti N., Fruscella P., Ghezzi P., Faggioni R., Luini W., van Hinsbergh V., Sozzani S., Bussolino F., Poli V., Ciliberto G., Mantovani A. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*. 1997. 6(3): 315-325.
215. Romner B., Ingebrigtsen T., Kongstad P., Borgesen S.E. Traumatic brain damage, serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*. 2000. 17: 641-647.
216. Romner B., Ingebrigtsen T. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001. 49: 1490-1493.
217. Ross M.H., Pawlina W. *Histology: a text and atlas*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2006, pp. 363-373.
218. Rothoerl R.D., Woertgen C., Holzschuh M., Metz C., Brawanski A. S-100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma*. 1998. 45: 765-767.
219. Rothwell N. Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun*. 2003. 17: 152-157.
220. Ruhl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2005. 17:777-790.

221. Sandhir R., Puri V., Klein R.M., Berman N. Differential expression of cytokines and chemokines during secondary neuron death following brain injury in old and young mice. *Neurosci Letters*. 2004. 369: 28–32.
222. Scherbel U., Raghupathi R., Nakamura M., Saatman K.E., Trojanowski J.Q., Neugebauer E., Marino M.W., McIntosh T.K. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. 96: 8721–8726.
223. Schmidt O.I., Heyde C.E., Ertel W., Stahel P.F. Closed head injury – an inflammatory disease? *Brain Res Reviews*. 2005. 48: 388–399.
224. Schmitz T., Chew L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system. *Scientific World Journal*. 2008. 8: 1119–1147.
225. Schousboe A., Sarup A., Bak L.K., Waagepetersen H.S., Larsson O.M. Role of astrocytic transport processes in glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neurochem Int*. 2004. 45: 521–527.
226. Semple B.D., Bye N., Rancan M., Ziebell J.M., Morganti-Kossmann M.C. Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): Evidence from severe TBI patients and CCL2^{-/-} mice. *J of Cerebral Blood Flow & Metab*. 2010. 30 (4): 769–782.
227. Servadei F.M., Murray G.D., Penny K.P. et al. The value of the „worst” computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. *Neurosurgery*. 2000. 46: 70–77.
228. Shaw G., Yang C., Zhang L., Cook P., Pike B.R., Hill W.D. Characterization of the bovine neurofilament NF-M protein and cDNA sequence and identification of in vitro and in vivo calpain cleavage sites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. 325: 619–625.
229. Shaw G., Yanga C., Ellisa R., Anderson K. et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Bioch and Bioph Res Commun*. 2005. 336(4): 1268–1277.
230. Sherwood E.R., Prough D.S. Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med*. 2000. 28: 1221–1223.

231. Shichita T., Sugiyama Y., Ooboshi H., Sugimori H., Nakagawa R., Takada I., Iwaki T., Okada Y., Iida M., Cua D.J., Iwakura Y., Yoshimura A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nature Med.* 2009. 15: 946–950.
232. Shiozaki T., Hayakata T., Tasaki O., Hosotubo H., Fujita K., Mouri T., Tajima G., Kajino K., Nakae H., Tanaka H., Shimazu T., Sugimoto H. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2005. 23(5): 406–410.
233. Silver J., Miller J.H. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci.* 2004. 5: 146–156.
234. Simpson D., Reilly P. Pediatric coma scale. *Lancet.* 1982; 2: 450.
235. Singhal A., Baker A.J., Hare G.M.T., Reinders F.X., Schlichter L.C., Moulton R.J. Association between Cerebrospinal Fluid Interleukin-6 Concentrations and Outcome after Severe Human Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2002. 19(8): 929–937.
236. Smith F.M., Raghupathi R., MacKinnon M.A., MacIntosh T.K., Saatman K.E., Meaney D.f., Graham D.I. TUNEL-positive staining of surface contusions after fatal head injury in man. *Acta Neuropathol.* 2000. 100: 537–545.
237. Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci.* 2009. 32: 638–647.
238. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010. 119: 7–35.
239. Sokol C.L., Barton G.M., Farr A.G., Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol.* 2008. 9(3): 310–318.
240. Springer J.E. Apoptotic cell death following traumatic injury to the central nervous system. *J of Biochem and Molec Biol.* 2002. 35: 94–105.

241. Squire L.R., Roberts J.L., Spitzer N.C., Zigmond M.J., McConell S.K., Bloom F.E. *Fundamental Neuroscience*, 2nd ed. Elsevier Science, USA, 2003. pp. 100–103.
242. Stahel P.F., Kossmann T., Joller H., Trentz O., Morganti-Kossmann M.C. increased interleukin-12 levels in human Cerebrospinal fluid following severe head trauma. *Neuroscience Letters*. 1998. 249: 123–126.
243. Stahel P.F., Shohami E., Younis F.M., Kariya K., Otto V.I., Lenzlinger P.M., Grosjean M.B., Eugster H.P., Trentz O., Kossmann T., Morganti-Kossmann M.C. Experimental closed head injury: analysis of neurological outcome, blood–brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration, and neuronal cell death in mice deficient in genes for pro-inflammatory cytokines. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000. (20): 369–380.
244. Stein D.M., Lindell A., Murdock K.R., Kufera J.A., Menaker J., Keledjian K., Bochicchio G.V., Aarabi B., Scalea T.M. Relationship of serum and cerebrospinal fluid biomarkers with intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011. 70(5): 1096–1103.
245. Stiefel M.F., Tomita Y., Marmarou A. Secondary ischemia impairing the restoration of ion homeostasis following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2005. 103: 707–714.
246. Streit W.J., Mrak R.E., Griffin W.S.T. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J of Neuroinflammation*. 2004. 1–14.
247. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002. 282: C1147–1160.
248. Sun D., Bullock M.R., Altememi N., Zhou Z., Hagood S., Rolfe A., McGinn M.J., Hamm R., Colello R. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. *J of Neurotrauma*. 2010. 27: 923–938.

249. Swartz K.R., Liu F., Sewell D., Schochet T., Campbell I., Sandor M., Fabry Z. Interleukin-6 promotes post-traumatic healing in the central nervous system. *Brain Res.* 2001. 896(1-2): 86-95.
250. Taupin V., Toulmond S., Serrano A., Benavides J., Zavala F. Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro54864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. *J Neuroimmunol.* 1993. 42(2): 177-185.
251. Teramoto T., Qiu J., Plumier J.C., Moskowitz M.A. EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *J Clin Invest.* 2003. 111: 1125-1132.
252. Tobin G., Luts A., Sundler F., Ekström J. Peptidergic innervation of the major salivary glands of the ferret. *Peptides.* 1990. 11: 863-867.
253. Unterberg A.W., Stover J., Kress B., Kiening K.L. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004. 129: 1021-1029.
254. Utgaard J.O., Jahnsen F.L., Bakka A., Brandtzaeg P., Haraldsen G. Rapid secretion of prestored interleukin 8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1998. 188 (9): 1751-1756.
255. Venetsanou K., Vlachos K., Moles A., Fragakis G., Fildissis G., Baltopoulos G. Hypolipoproteinemia and hyperinflammatory cytokines in serum of severe and moderate traumatic brain injury (TBI) patients. *Eur Cytokine Netw.* 2007. 18(4): 206-209.
256. Verkhratsky A., Butt A. *Glial Neurobiology.* John Wiley & Sons, Ltd. England, 2007, 22 p.
257. Verkhratsky A., Sofroniew M.V., Messing A., del Lanerollell N.C., Rempe D., Rodriguez J.J., Nedergaard M. Neurological diseases as primary gliopathies: a reassessment of neurocentrism. *ASN Neuro.* 2012. 4(3): art:e00082.
258. Victor M., Ropper A.H., Adams R.D. Adams and Victor's Principles of Neurology 7th ed. *Medical Pub. Division.* McGraw-Hill, New York. 2001, 278p.

259. Vignali, D.A. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *Journal of Immunological Methods*. 2000. 243: 243-255.
260. Voskuhl R.R., Peterson R.S., Song B., Ao Y., Morales L.B., Tiwari-Woodruff S., Sofroniew M.V. Reactive astrocytes form scar-like perivascular barriers to leukocytes during adaptive immune inflammation of the CNS. *J Neurosci*. 2009. 29: 11511-11522
261. Wang D., Zhao Y., Wang G., Sun B., Kong Q., Zhao K., Zhang Y., Wang J., Liu Y., Mu L., Wang D., Li H. IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression. *J of Neuroimmunol*. 2009. 212: 17-25.
262. Wang K.K., Ottens A.K., Liu M.C. et al. Proteomic identification of biomarkers of traumatic brain injury. *Expert Rev. Proteomics*. 2005. 2: 603-614.
263. Wennersten A., Holmin S., Mathiesen T. Characterization of Bax and Bcl-2 in apoptosis after experimental traumatic brain injury in the rat. *Acta Neuropathol*. 2003. 105: 281-288.
264. Werner C., Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British J of Anaesthesia*. 2007. 99(1): 4-9.
265. Whalen M.J., Carlos T.M., Kochanek P.M., Wisniewski S.R., Bell M.J., Clark R.S., DeKosky S.T., Marion D.W., Adelson P.D. Interleukin-8 is increased in cerebrospinal fluid of children with severe head injury. *Crit Care Med*. 2000. 28(4): 929-934.
266. Wiesmann M., Steinmeier E., Magerkurth O., Linn J., Gottmann D., Missler U. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand*. 2010. 121: 178-185.
267. Williams A.J., Wei H.H., Dave J.R., Tortella F.C. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J of Neuroinflammation*. 2007. 4:17.
268. Winter C.D., Pringle A.K., Clough G.F., Church M.K. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain*. 2004. 127(Pt2): 315-320.

269. Wong G., Goldshmit Y., Turnley A.M. Interferon-gamma but not TNF alpha promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth of murine adult neural stem cells. *Exp Neurol*. 2004. 187(1): 171–177.
270. Wong J., Hoe N.W., Zhiwei F., Ng I. Apoptosis and traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2005. 3: 177–182.
271. Xiong H., Liang W.L., Wu X.R. Pathophysiological alterations in cultured astrocytes exposed to hypoxia/reoxygenation. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2000; 31: 217–221.
272. Xiong X., Barreto G.E., Xu L., Ouyang Y.B., Xie X., Giffard R.G. Increased brain injury and worsened neurological outcome in interleukin-4 knockout mice after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2011. 42: 2026–2032.
273. Xu L.L., Warren M.K., Rose W.L., Gong W., Wang J.M. Human recombinant monocyte chemotactic protein and other C-C chemokines bind and induce directional migration of dendritic cells in vitro. *Journal of leukocyte biology*. 1996. 60(3): 365–371.
274. Yang Q., Wang E.Y., Huang X.J., Qu W.S., Zhang L., Xu J.Z., Wang W., Tian D.S. Blocking epidermal growth factor receptor attenuates reactive astrogliosis through inhibiting cell cycle progression and protects against ischemic brain injury in rats. *J Neurochem*. 2011. 119(3): 644–653.
275. Yang X., Yang S., Wang J., Zhang X., Wang C., Hong G. Expressive proteomics profile changes of injured human brain cortex due to acute brain trauma. *Brain Inj*. 2009. 23: 830–840.
276. Yilmaz G., Arumugam T.V., Stokes K.Y., Granger D.N. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation*. 2006. 113: 2105–2112.
277. Young B., Lowe J.S., Stevens A., Heath J.W. *Wheater's Functional histology*, 5th ed. Elsevier, 2006, pp. 392–400.
278. Zaremba J., Losy J. Interleukin-12 in acute ischemic stroke patients. *Folia neuropathol*. 2006. 44(1): 59–66.

279. Zhang Z., Artelt M., Burnet M., Trautmann K., Schluesener H.J. Early infiltration of CD8⁺ macrophages/microglia to lesions of rat traumatic brain injury. *Neurosci.* 2006. 141: 637–644.
280. Zhao L., Burt A.D. The diffuse stellate cell system. *J Mol Histol.* 2007. 38: 53–64.
281. Ziebell J.M., Norganti-Kossmann M.C. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *J of Am Society for Exp NeuroTherapeutics.* 2010. 7: 22–30.
282. Zubair A., Baker D., Cuzner M.L. Interleukin-12 induces mild experimental allergic encephalomyelitis following local central nervous system injury in the Lewis rat. *J of Neuroimmunol.* 2003. 140: 109–117.
283. Zwijnenburg P.J., Polfliet M.M., Florquin S., van den Berg T.K., Dijkstra C.D., van Deventer S.J., Roord J.J., van der Poll T., van Furth A.M. CXC-chemokines KC and macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) synergistically induce leukocyte recruitment to the central nervous system in rats. *Immunol Lett.* 2003. 85: 1– 4.

Latviešu valodā

284. Dālmāne A. *Histoloģija*. Rīga: Latvijas Universitātes Akadēmiskais Apgāds, 2004, 120 lpp.
285. Pilmane M., Šūmahers G.H. *Medicīniskā embrioloģija*. Rīga: Rīgas Stradiņa Universitāte, 2006, 263 lpp.
286. Teibe U., Berķis U. *Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem*. Rīga: AML/RSU, 2001, 88 lpp.
287. Teibe U. *Bioloģiskā statistika*. Rīga: LU akadēmiskais apgāds, 2007, 156 lpp.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Monogrāfiju daļas – (2)

1. Bārzdiņa A., L. Lugovskojs. Galvas trauma. Grām.: *Bērnu ķirurģija*, red. A. Pētersons. Rīga: Nacionālais apgāds, 2005, 116.–125. lpp.
2. Bārzdiņa A. Smaga galvas trauma bērniem. Grām.: *Klīniskā anestezioloģija un intensīvā terapija*, red. Vanags I. un A. Sondore. Rīga: Nacionālais apgāds, 2008, 1063.–1071. lpp.

Zinātniskie raksti – (4)

1. **Barzdina A.**, M. Pilmane, A. Petersons. GFAP and NF expression in brain tissue in children and adults after fatal traumatic brain injury. *Paper on Anthropology XX*. Tartu University, 2011, pp. 51–63. Paper. Indexed in *BIOSIS, SPORTDiscus, Anthropological Index Online, EBSCO Publishing, CABI International, Index Copernicus International, Thomson Scientific Master Journal List, GALE/ CENGAGE Learning, Estonian Database Ester*.
2. **Barzdina A.**, M. Pilmane, A. Petersons. IL-6 and IL-10 expression in brain tissue in children and adults after fatal traumatic brain injury. *Acta Chirurgica Latviensis*. 2011. 11: pp. 67–73.
3. **Bārzdiņa A.**, Grīnbergs V., Pētersons A. Smagu galvas traumā ārstēšanas pieredze bērniem – divu metožu salīdzinājums. Grām.: *RSU Zinātniskie raksti*. Rīga: 2009, 128.–139. lpp.
4. **Bārzdiņa A.**, Pilmane M., Vamze J., Volksons V., Pētersons A. Apoptoze smadzeņu audos pēc fatālām galvas traumām. Grām.: *RSU Zinātniskie raksti*. Rīga, 2010, 296.–304. lpp.

Starptautiskās tēzes un prezentācijas - (8)

1. **Barzdina A.**, Tomina A., Sture-Sturina I. Two methods of treatment of severe head trauma in children. Abstract book, 2008, pp.32–37. Thesis and presentation International Meeting – Pediatric Trauma in Latvia – Statistics, Problems, Prevention. November 7 2008, Latvia.
2. **Barzdina A.**, Tomina A., Sture-Sturina I. Two methods of treatment of severe head trauma in children. Abstract book, 2008, 62: A20 p. Thesis and

- presentation. 4th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care. December 11–13, 2008, Latvia.
3. Pavare J., Grope I., Grinbergs V., Krastins J., Tomina A., **Barzdina A.**, Gardovska D. Inflammatory markers HMGB1, LBP, IL-6 and CRP for identifying sepsis in children. Abstract book, 2010: 93 p. Thesis and presentation. 5th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care. October, 21–23, 2010, Estonia.
 4. Vamze J., **Barzdina A.**, Pilmane M., Volksonė V. Apoptosis in traumatic brain tissue of human and different survival periods. Abstract book, 2010, p. 17. Thesis and presentation. The 7th International Congress of the Baltic Medico-legal Association, November 11–13, 2010, Finland.
 5. **Barzdina A.**, Vamze J., Volksonė V., Petersons A., Pilmane M. Brain tissue apoptosis after fatal traumatic brain injuries. Electronic poster N9. Thesis and electronic presentation. 6th World Congress on Pediatric Critical Care. March 13–16, 2011, Australia.
 6. **Barzdina A.**, Pilmane M., Petersons A. GFAP and NF expression in brain tissue in children and adults after fatal traumatic brain injury. Abstract book, 2011:57. Thesis and presentation. Baltic Morphology 6th Scientific Conference. September, 22–23, 2011, Estonia. (**Award for best poster presentation**).
 7. **Barzdina A.**, Pilmane M., Tretjakovs P., Petersons A. Expression of cytokines in venous blood in children younger than 7 years with head trauma of Different severity. Abstract book, 2012, 99 p. Thesis and presentation. The 12th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons, May, 17–19, 2012, Latvia.
 8. Fink E., Tasker R., Beca J., Bell M.J., Clark R.S., Hutchison J., Vavilala M., Watson R.S., Weissfeld L., Kochanek P.M., Angus D.C., **PANGEA Investigators (Barzdina A.)**. Prevalence of acute critical neurological disease in children: a global epidemiological assessment (PANGEA). *Critical care* 2013, Volume 17 Suppl 2, S131 Thesis and presentation. The 33rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March, 19–22, 2013, Belgium.

Vietējās tēzes un prezentācijas – (5)

1. **Bārzdiņa A.**, J. Vamze, V. Volksons, M. Pilmane. Apoptoze smadzeņu audos pēc fatālām galvas traumām. Grām.: *RSU 2010. gada Medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes*. Rīga, 2010, 112. lpp. Tēzes un prezentācija.
2. **Bārzdiņa A.**, M. Pilmane, A. Pētersons. *GFAP* un *NF* izpausme smadzeņu audos bērniem un pieaugušajiem pēc fatālām galvas traumām. Grām.: *RSU 2011. gada Medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes*. Rīga, 2011, 121. lpp. Tēzes un prezentācija.
3. **Bārzdiņa A.**, M. Pilmane, A. Pētersons. Biomarkieru loma galvas traumas terapijā un prognozē. Nacionālais Anestezioloģijas un Intensīvās terapijas kongress. Liepāja, 2011, 21. lpp. Tēzes un prezentācija.
4. **Bārzdiņa A.**, M. Pilmane, A. Pētersons. *IL-6* un *IL-10* ekspresija smadzeņu audos bērniem un pieaugušajiem pēc fatālām galvas traumām. *RSU 2012. gada Medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes*. Rīga, 2012, 198. lpp. Tēzes un prezentācija.
5. **Bārzdiņa A.**, M. Pilmane, A. Pētersons, P. Tretjakovs. Citokīnu ekspresija venozajās asinīs bērniem ar dažādu smaguma pakāpju galvas traumām. *RSU 2013. gada Medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes*. Rīga, 2013, 212. lpp. Tēzes un prezentācija.

PATEICĪBAS

Vislielākā pateicība manai darba vadītājai *Dr. med., Dr. habil. med.*, profesorei Mārai Pilmanei par pacietību, padomiem un ieguldīto enerģiju mana promocijas darba sagatavošanā jebkurā laikā.

Paldies *Dr. med., Dr. habil. med.*, profesoram Aigaram Pētersonam par ieguldīto darbu un enerģiju, dodot iespēju uz procesiem un lietām palūkoties no cita skatu punkta.

Pateicos konsultantiem profesoram Pēterim Tretjakovam seruma biomarkķieru noteikšanā, profesoram Uldim Teibem un docentam Imantam Kalniņam par statistisko aprēķinu veikšanu

Paldies Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas maniem Intensīvas terapijas nodaļas kolēģiem – ārstiem un māsiņām, Neuroķirurgijas nodaļas – ārstiem un māsiņām par atbalstu darba tapšanā.

Pateicos Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem par atbalstu, it īpaši Morfoloģijas laboratorijas laborantei Natālijai Morozai par palīdzību reakciju veikšanā.

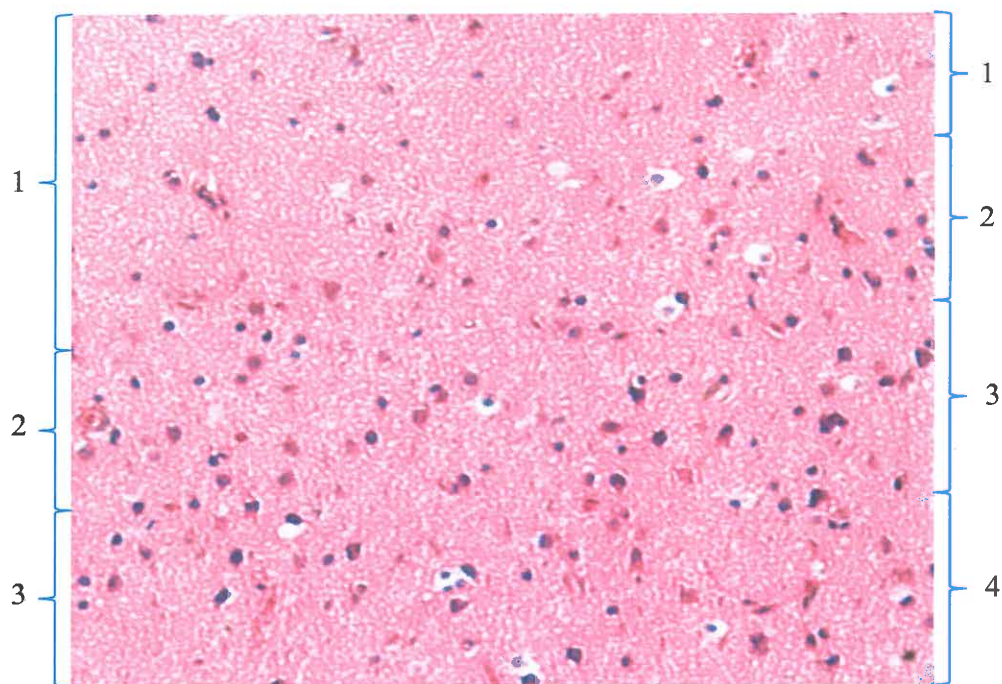
Īpašs paldies dr. Jolantai Vamzei par draudzīgu atbalstu.

Pateicos Rīgas Stradiņa Universitātei par iespēju studēt doktorantūras studiju programmā un par finansiālo atbalstu, kas tika sniegts no ESF līdzekļiem.

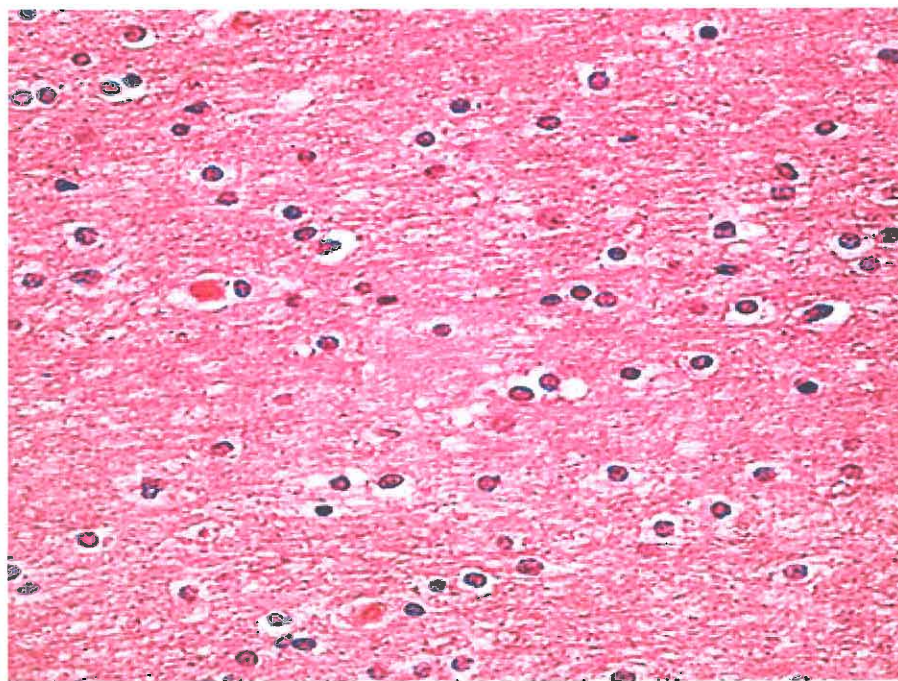
Vislielākais paldies maniem vecākiem, manai ģimenei un maniem draugiem par atbalstu, sapratni un palīdzību.

PIELIKUMS – I

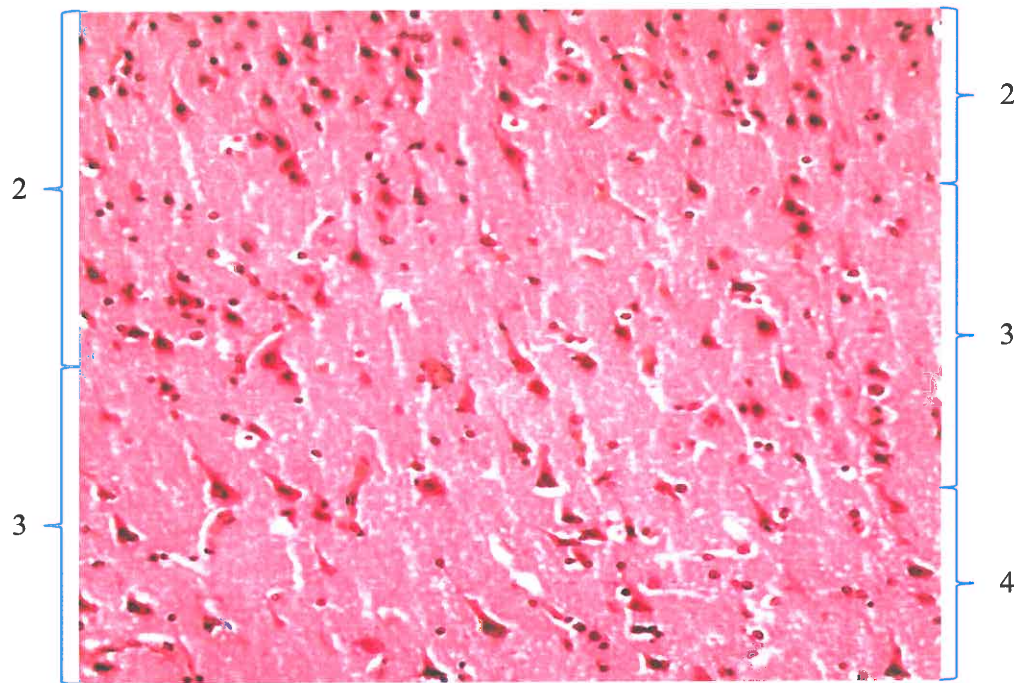
Ar hematoksilīnu un eozīnu krāsoto kontroles grupas un pacientu smadzeņu baltās vielas mikrofotogrāfijas



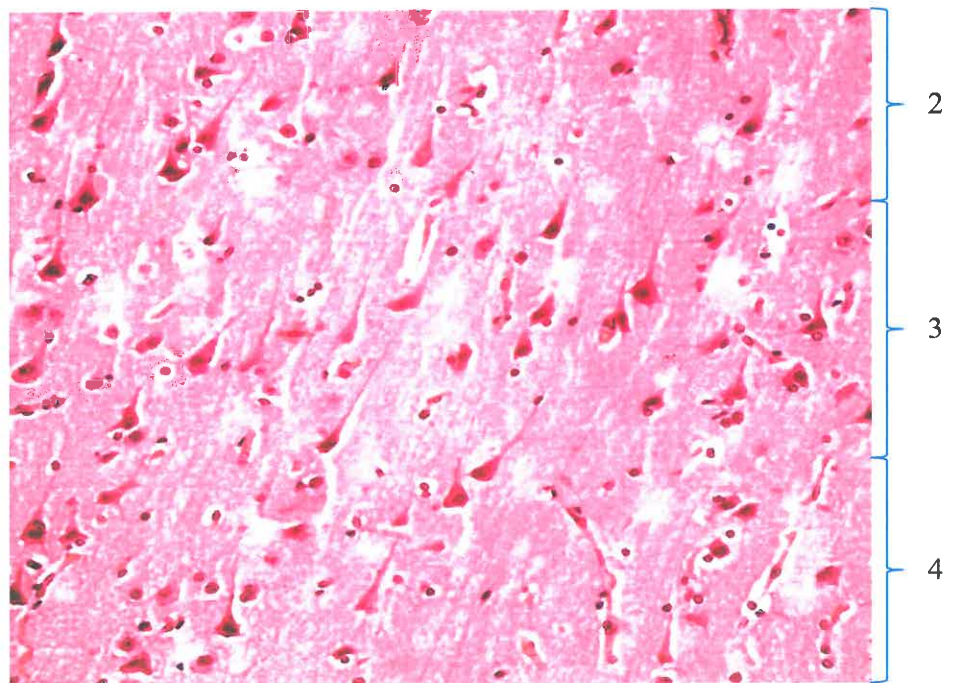
4.1. attēls. 51 gadu veca cilvēka smadzeņu pelēkā viela, kur redzami četri pelēkās vielas slāņi – molekulārais slānis (1), ārējais graudainais slānis (2), ārējais piramidālais slānis (3), iekšējais graudainais slānis (4), pilnasinīgi kapilāri un makrofāgi, X 200.



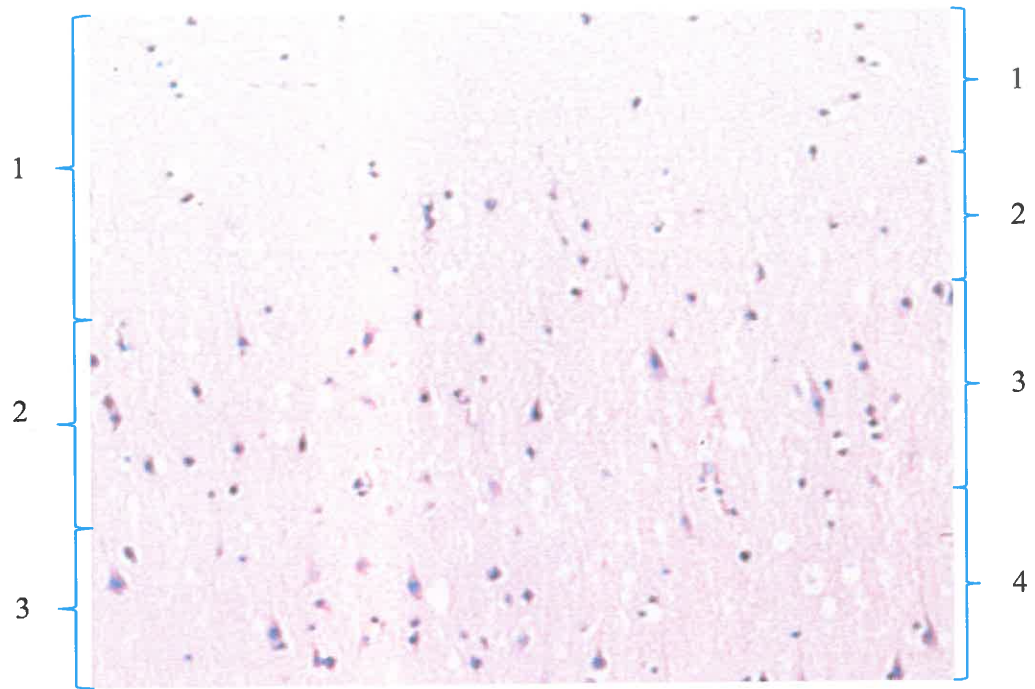
4.2. attēls. 51 gadus veca cilvēka smadzeņu baltā viela, kur redzamas glijas šūnas, atsevišķu glijas šūnu tūska, nervu šķiedras, daži pilnasinīgi kapilāri, X 400.



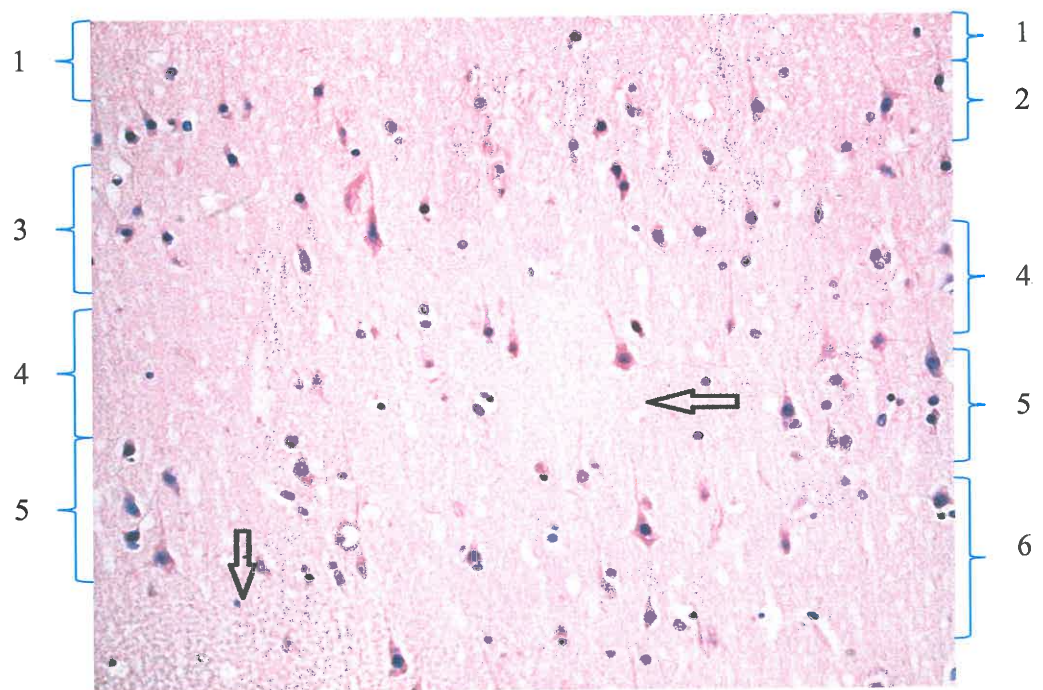
4.3. attēls. 30 gadus veca cilvēka, kurš miris notikuma vietā, smadzeņu pelēkā viela traumas vietā, kurā redzami trīs pelēkās vielas slāņi – ārējais graudainais slānis (2), ārējais piramidālais slānis (3), iekšējais graudainais slānis (4), glijas šūnas, daži makrofāgi un pilnasinīgi kapilāri, pamatvielas tūska, X 250



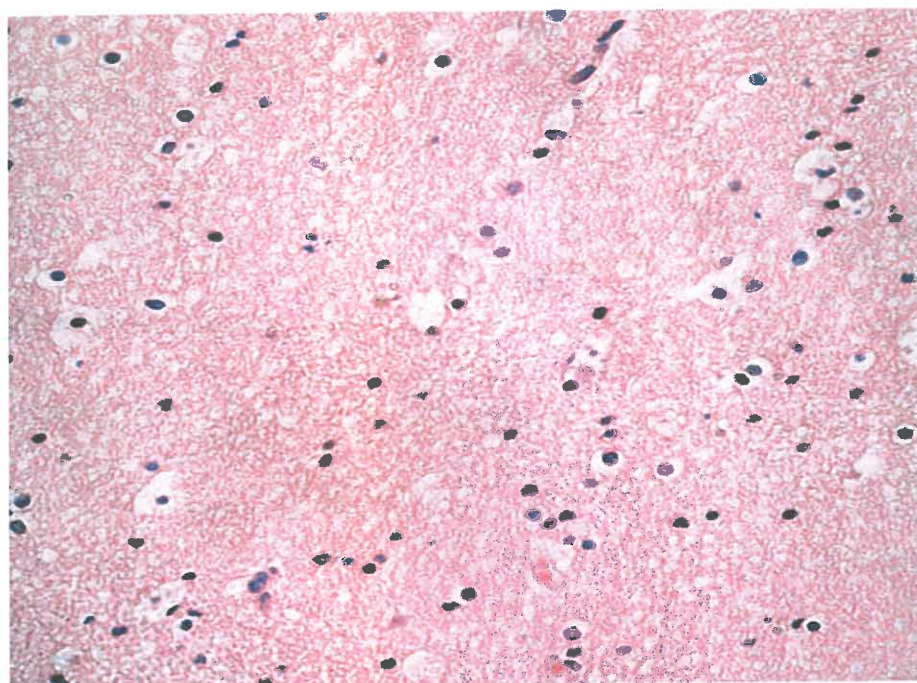
4.4. attēls. 30 gadus veca cilvēka, kurš miris notikuma vietā, smadzeņu pelēkā viela pretsitiena vietā, kurā redzami trīs pelēkās vielas slāņi – ārējais graudainais (2), ārējais piramidālais slānis (3), iekšējais graudainais slānis (4), glijas šūnas, atsevišķi makrofāgi, pamatvielas tūska, X 250.



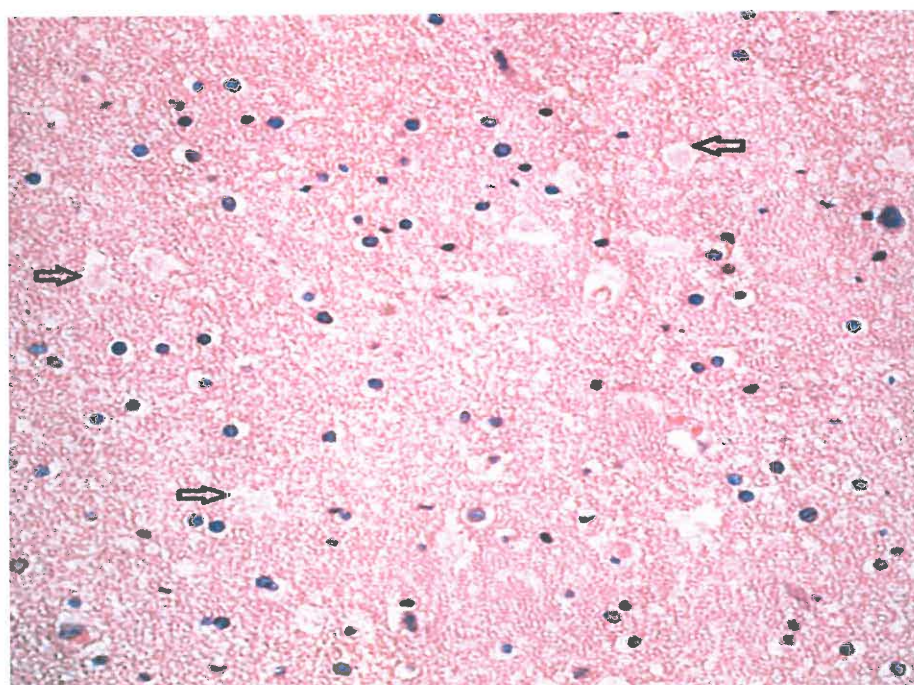
4.7. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu pelēkā viela traumas vietā, kurā redzami četri pelēkās vielas slāņi – tūskains molekulārais slānis (1), ārējais graudainais slānis (2), ārējais piramidālais slānis (3), iekšējais graudainais slānis (4), glijas šūnas un atsevišķi pilnasinīgi kapilāri, X 250.



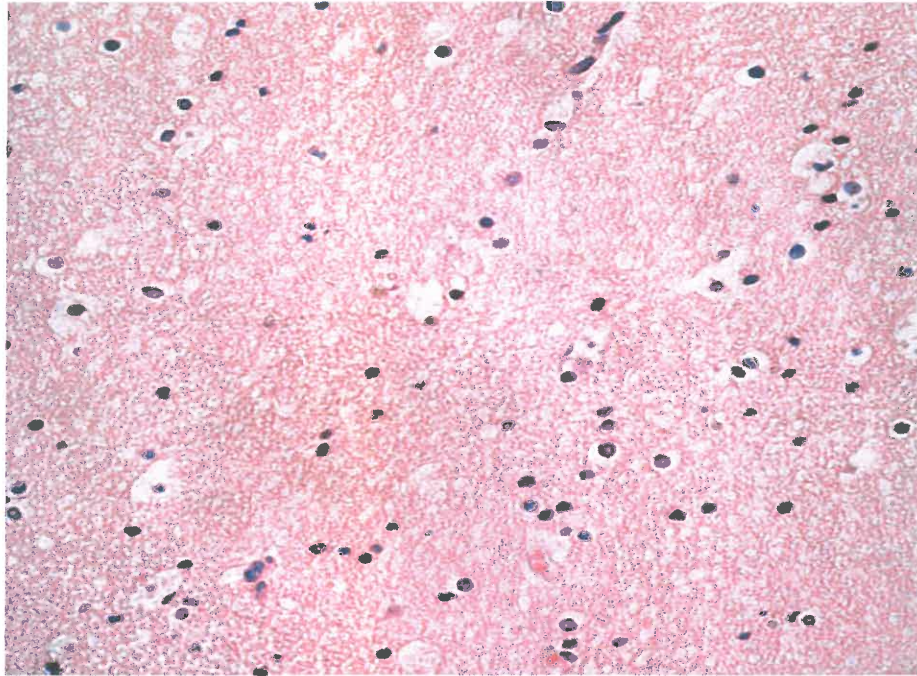
4.8. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā periodā pēc traumas, smadzeņu pelēkā viela pretsitiena vietā, kurā redzami seši pelēkās vielas slāņi – molekulārais slānis (1), ārējais graudainais slānis (2), ārējais piramidālais slānis (3), iekšējais graudainais slānis (4), ganglionārais (5) un polimorfais slānis (6), glijas šūnas un šo šūnu tūska, daži pilnasinīgi, tūskaini kapilāri. Bultiņas norāda smadzeņu vielas destrukcijas rajonus, X 250.



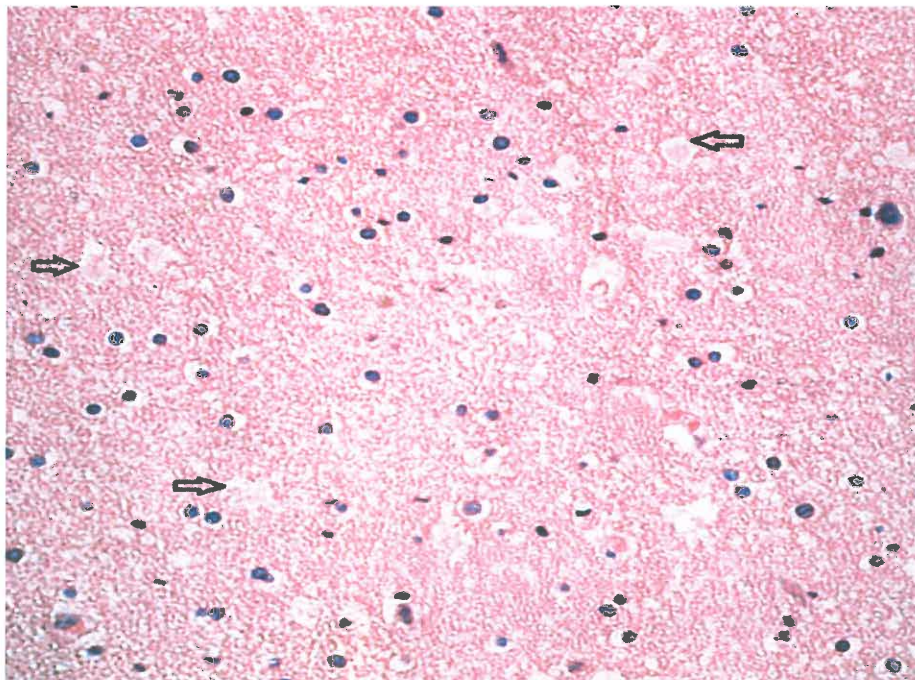
4.9. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā laika periodā pēc traumas notikuma, smadzeņu baltā viela traumas vietā, kur redzama izteikta atsevišķu glijas šūnu tūska, dažu kapilāru pilnasinība, atsevišķi makrofāgi un nervu šķiedras, X 400.



4.10. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā laika periodā pēc traumas notikuma, smadzeņu baltā viela pretsitiena vietā, kur redzama izteikta glijas šūnu tūska, daži makrofāgi un nervu šķiedras. Bultiņas norāda smadzeņu destrukcijas vietas, X 400.

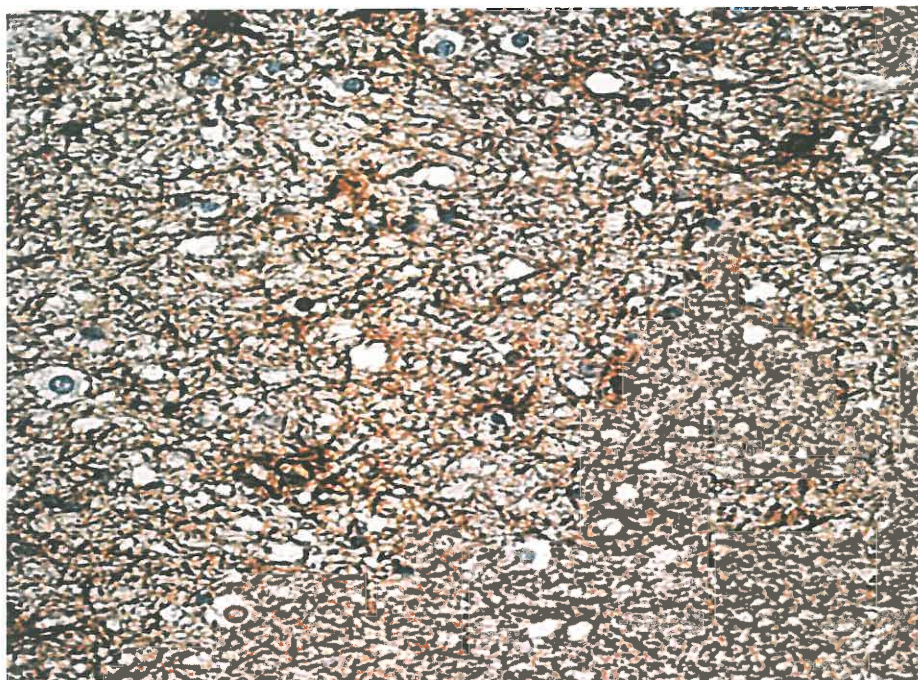


4.9. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā laika periodā pēc traumas notikuma, smadzeņu baltā viela traumas vietā, kur redzama izteikta atsevišķu glijas šūnu tūska, dažu kapilāru pilnasinība, atsevišķi makrofāgi un nervu šķiedras, X 400.

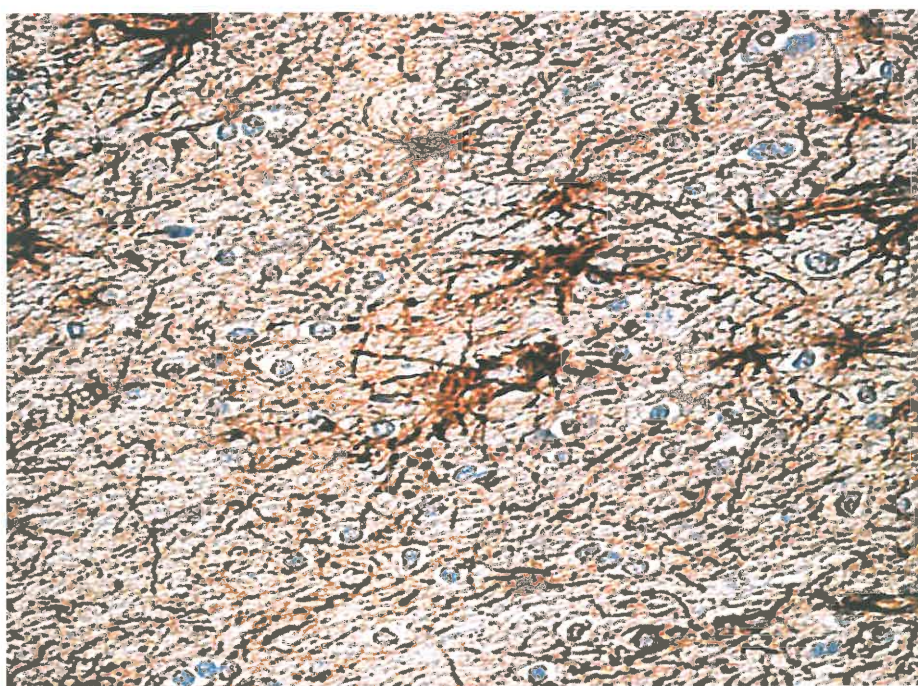


4.10. attēls. 16 gadus veca jaunieša, kurš miris attālinātā laika periodā pēc traumas notikuma, smadzeņu baltā viela prefrontāla vietā, kur redzama izteikta glijas šūnu tūska, daži makrofāgi un nervu šķiedras. Bultiņas norāda smadzeņu destrukcijas vietas, X 400.

Kontroles pacientu smadzeņu baltās vielas imūnhistokīmijas mikrofotogrāfijas



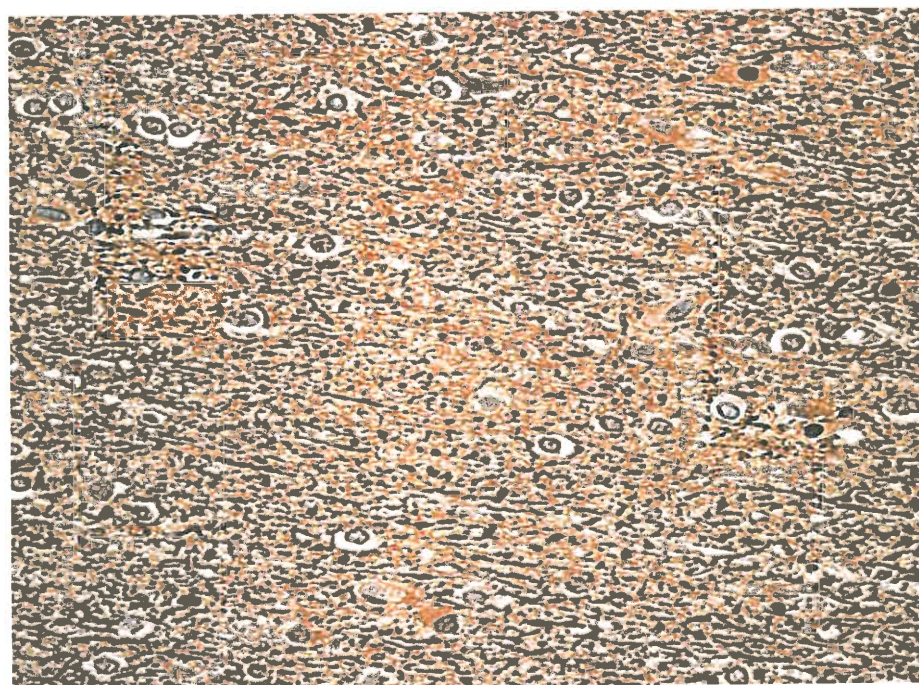
4.11. attēls. No liela līdz ļoti lielumam *GFAP* pozitīvo astrocītu un nervu šķiedru daudzumam (+++/++++) 45 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *GFAP IMH*, X 400.



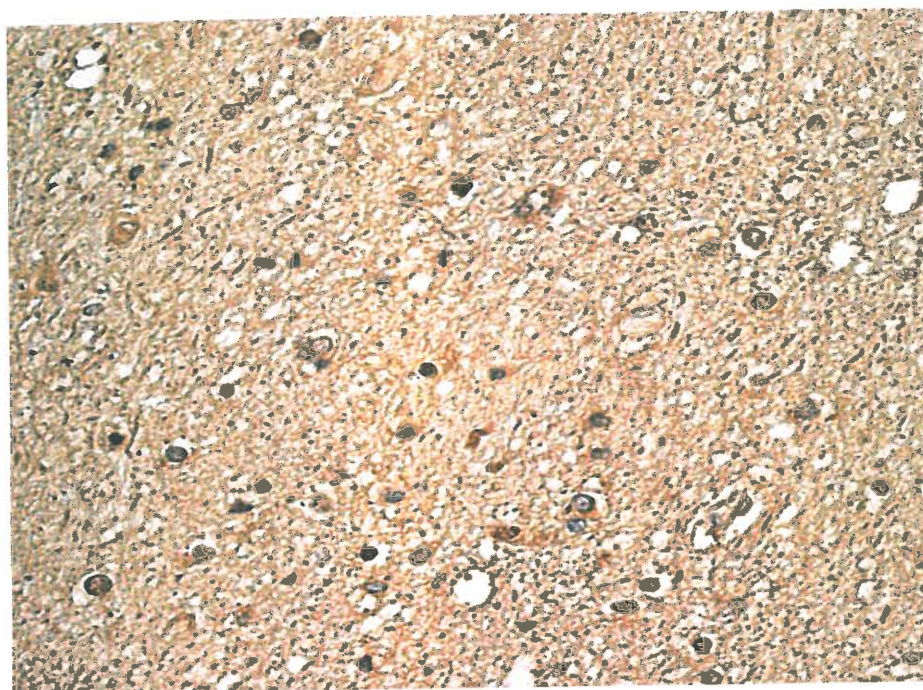
4.12. attēls. Liels (+++) *GFAP* pozitīvo astrocītu un nervu šķiedru daudzums 82 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *GFAP IMH*, X 400.



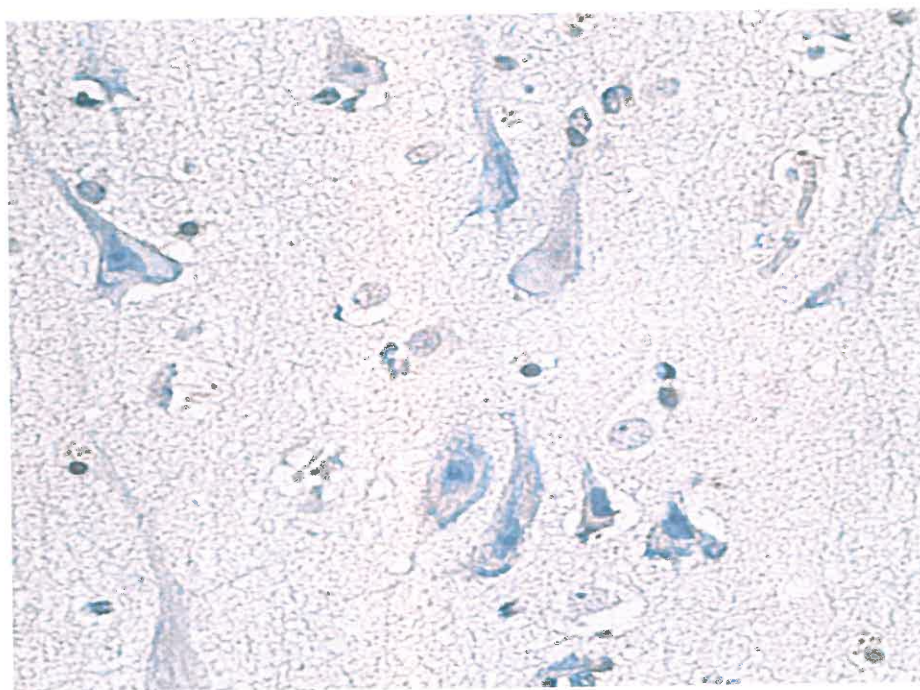
4.13. attēls. No vidēja līdz lielam daudzumam (++)/+++ *GFAP* pozitīvo astrocītu un nervu šķiedru 59 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *GFAP IMH*, X 400.



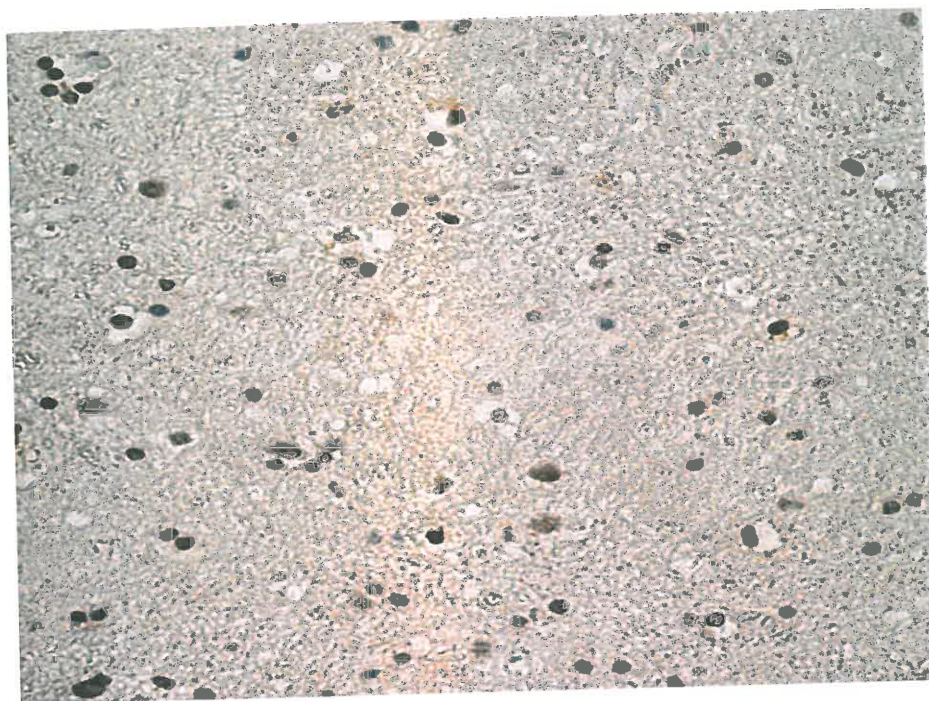
4.14. attēls. Ļoti liels (++++ *NF* pozitīvu nervu šķiedru un šūnu kodolu daudzums 51 gadu veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *NF IMH*, X 400.



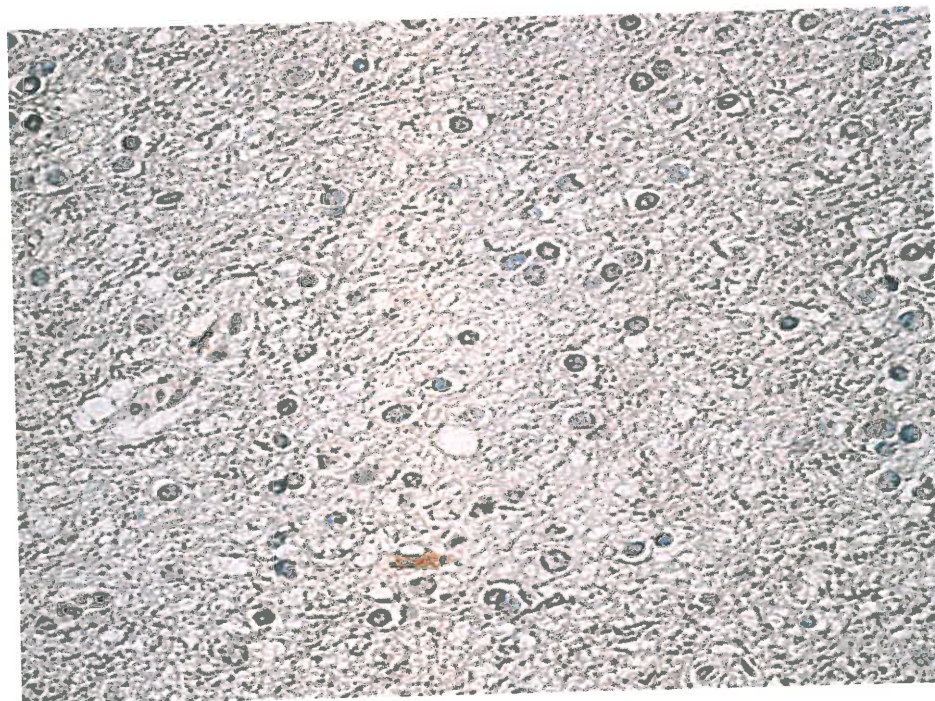
4.15. attēls. Liels (+++) *NF* pozitīvu neironālo struktūru un šūnu daudzums 45 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *NF IMH*, X 400.



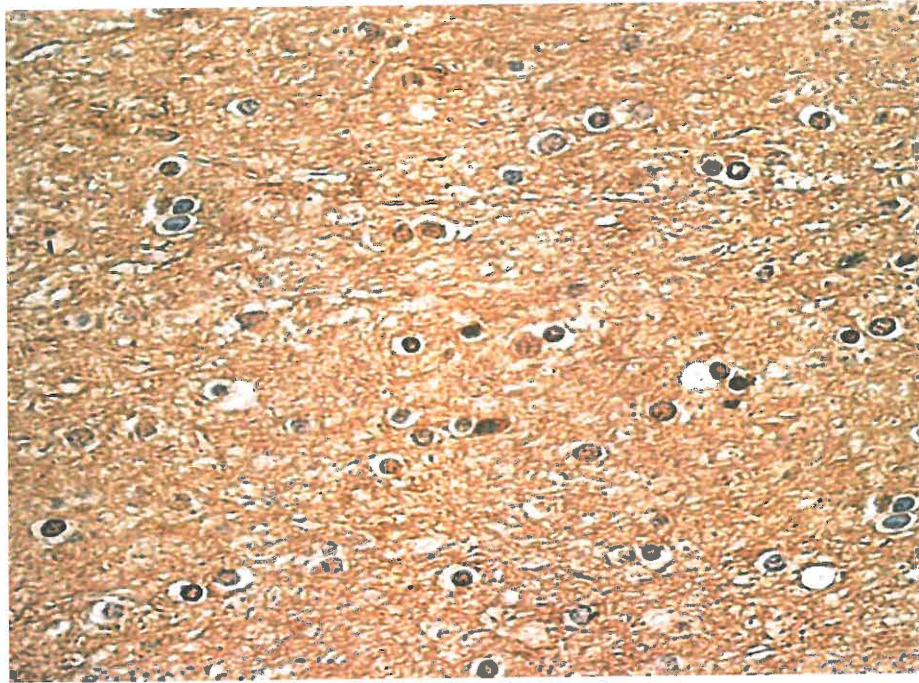
4.16. attēls. IL-6 negatīvi visi piramidālie neironi un glijas šūnas 51 gadu veca cilvēka smadzeņu pelēkajā vielā, *IL-6 IMH*, X 400.



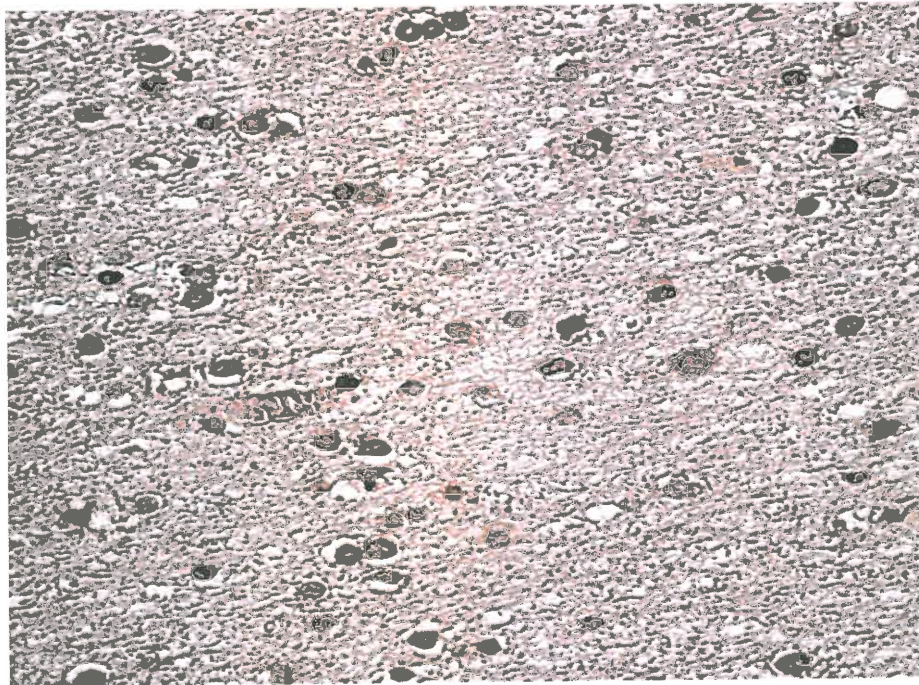
4.16. A. attēls. Vidējs *IL-6* pozitīvu glijas šūnu daudzums 65 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *IL-6* *IMH*, X 400.



4.17. attēls. Dažas *IL-6* vāji pozitīvas glijas šūnas 82 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *IL-6* *IMH*, X 400.

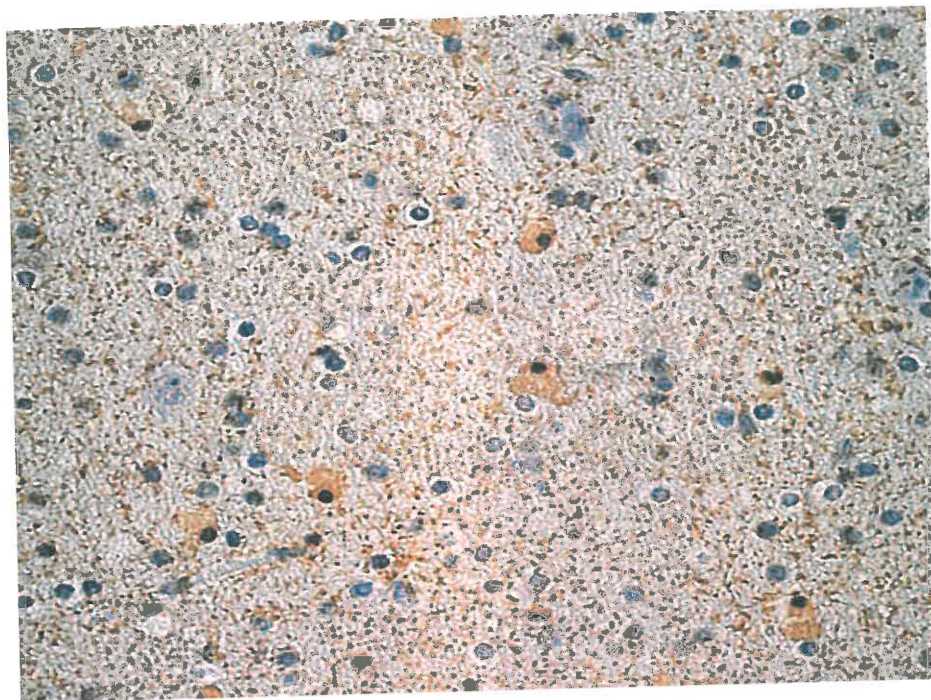


4.18. attēls. Vidējs *IL-10* pozitīvu glijas šūnu daudzums 82 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *IL-10 IMH*. X 400.

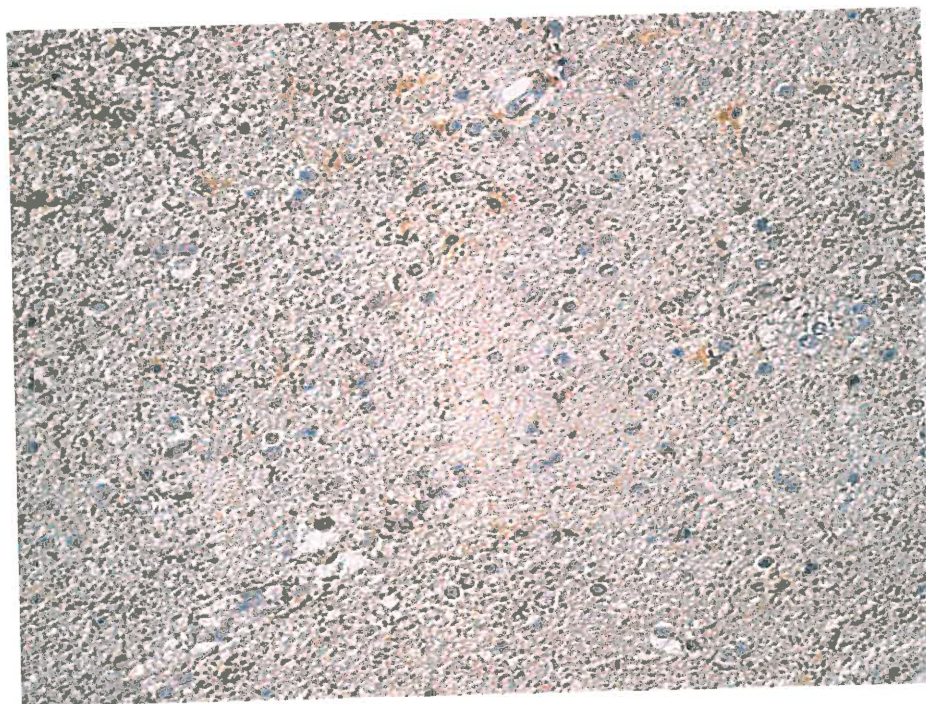


4.19. attēls. Liels apoptotisku glijas šūnu daudzums un daži makrofāgi 51 gadu veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā, *TUNEL*, X 400.

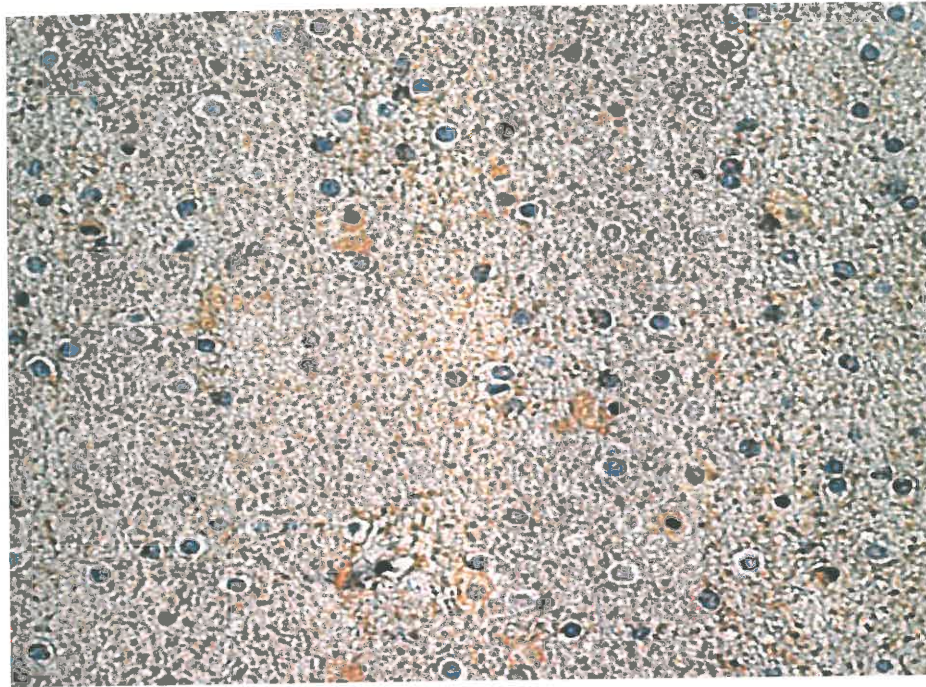
Notikuma vietā mirušu bērnu smadzeņu baltās vielas imūnhistoķīmijas
mikrofotogrāfijas



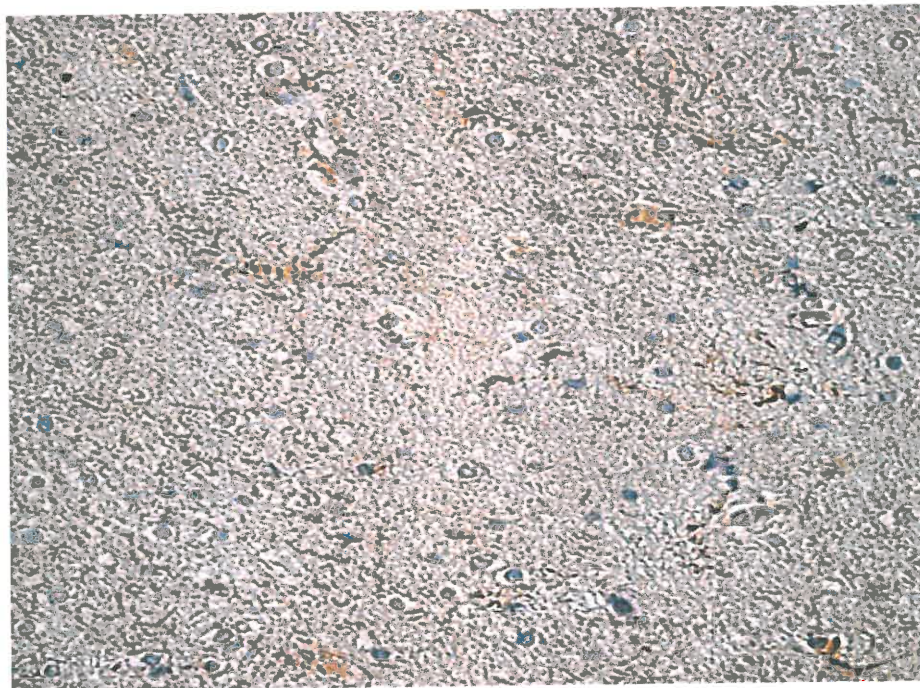
4.20. attēls. Vidējs (++) *GFAP* pozitīvo nervu šķiedru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu daudzums notikuma vietā miruša gadu veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP* IMH, X 400.



4.21. attēls. Mazs (+) *GFAP* pozitīvu nervu šķiedru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu daudzums notikuma vietā miruša četrus gadus veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP* IMH, X 400.



4.22. attēls. Liels (+++) *GFAP* pozitīvu neironālo struktūru un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu daudzums notikumavietā miruša gadu veca bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *GFAP IMH*, X 400.



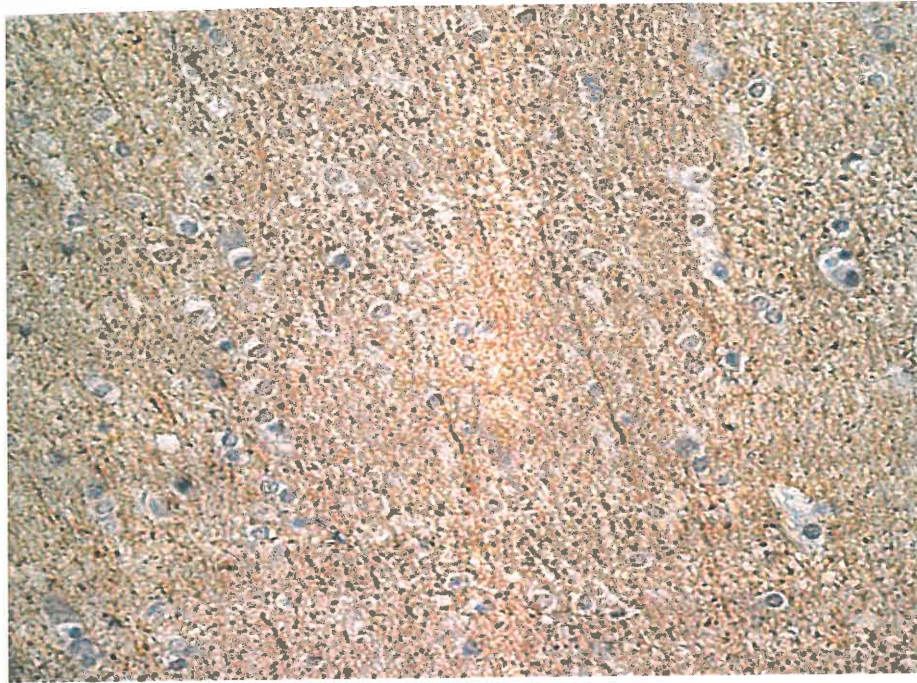
4.23. attēls. No vidēja līdz lielam (++)/+++ *GFAP* pozitīvu imūnreaktīvu astrocītu daudzumam notikuma vietā miruša četrus gadus veca bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *GFAP IMH*, X 400.



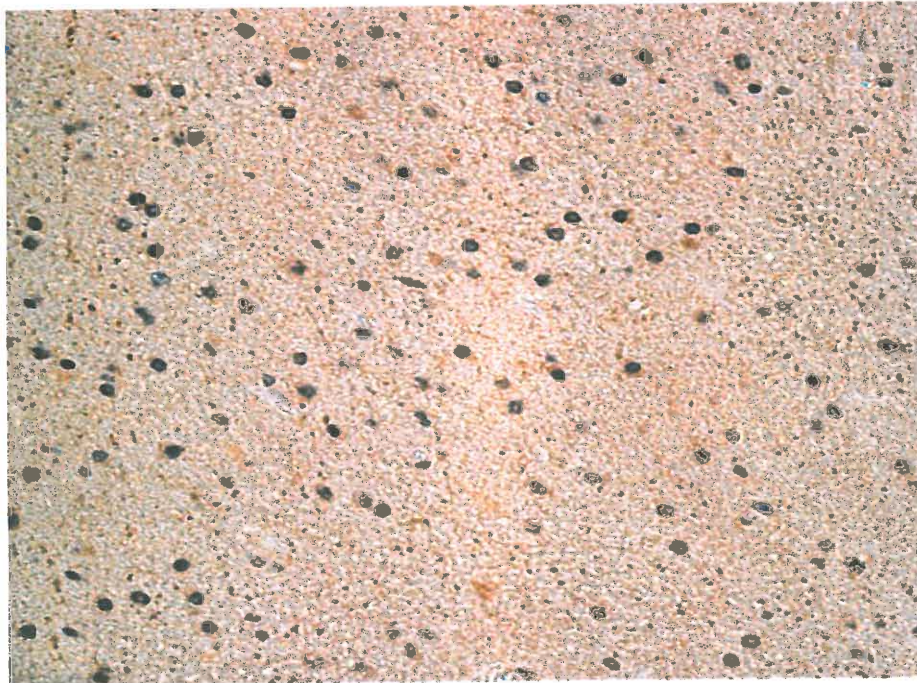
4.24. attēls. Vidējs (++) *GFAP* pozitīvu astrocītu izaugumu un faktora pozitīvu mikroglijas šūnu daudzums notikuma vietā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *GFAP IMH*, X 400.



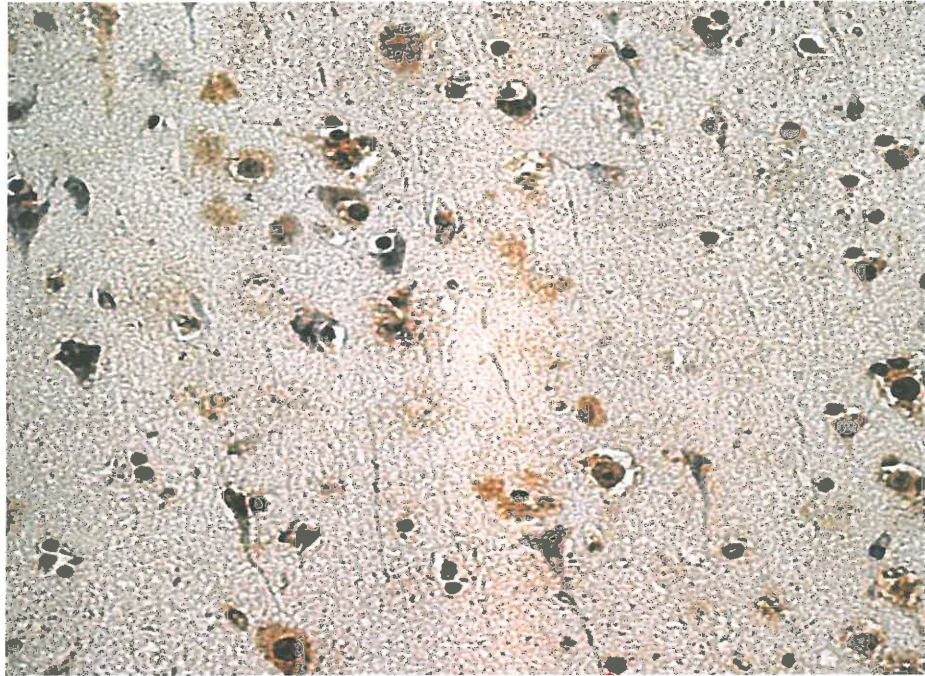
4.25. attēls. Vidējs (++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru daudzums notikuma vietā miruša gadu veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *NF IMH*, X 400.



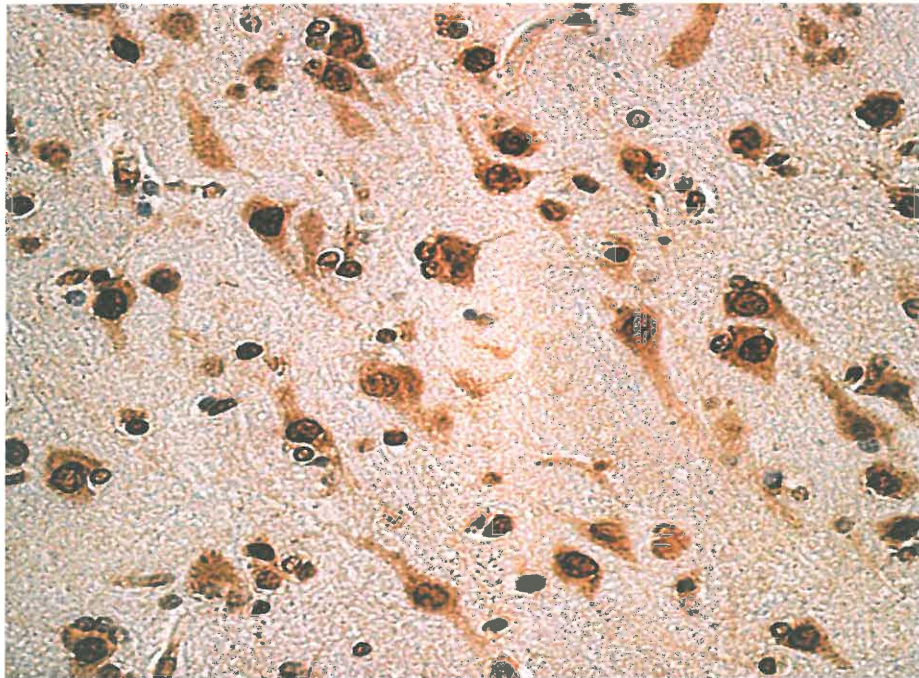
4.26. attēls. Liels (+++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru daudzums notikuma vietā miruša gadu veca bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *NF IMH*, X 400.



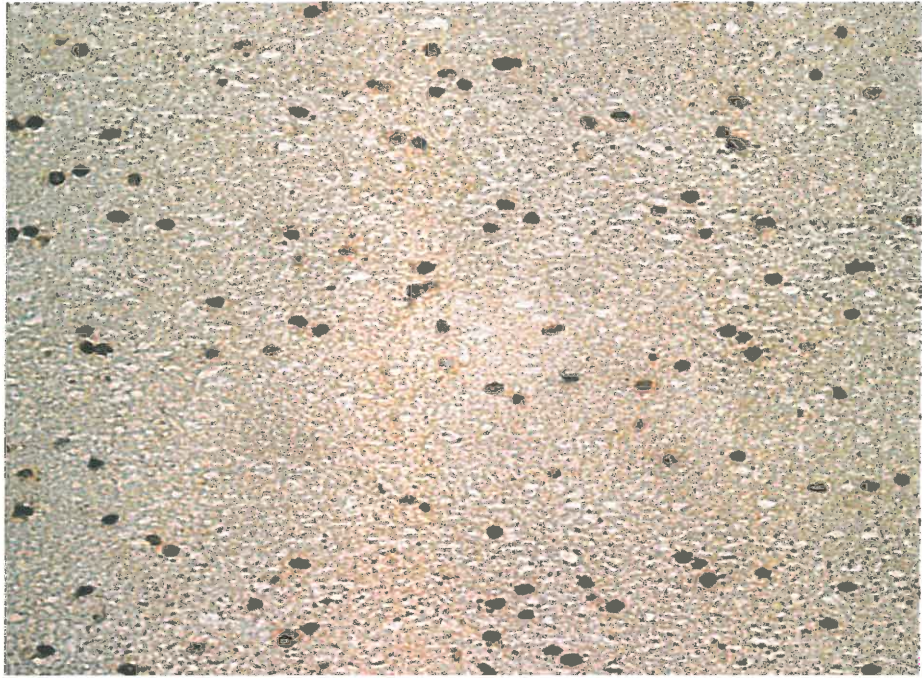
4.27. attēls. Vidējs (++) *NF* pozitīvu glijas šūnu un astrocītu izaugumu daudzums četrus gadus veca notikuma vietā miruša bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *NF IMH*, X400.



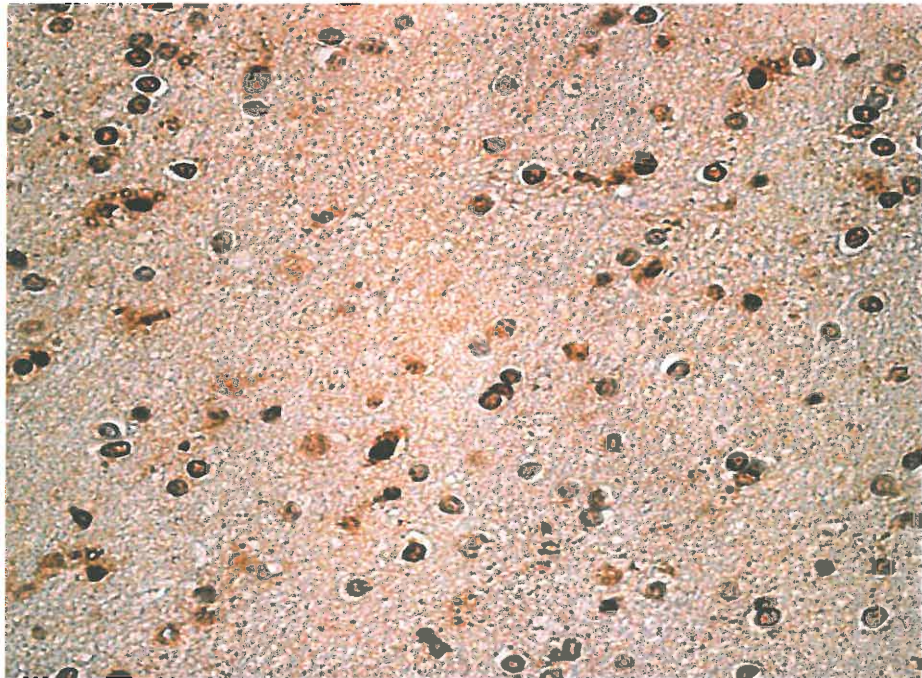
4.28. attēls. Liels *IL-6* pozitīvo piramidālo neironu un makrofāgu daudzums notikuma vietā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu garozā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



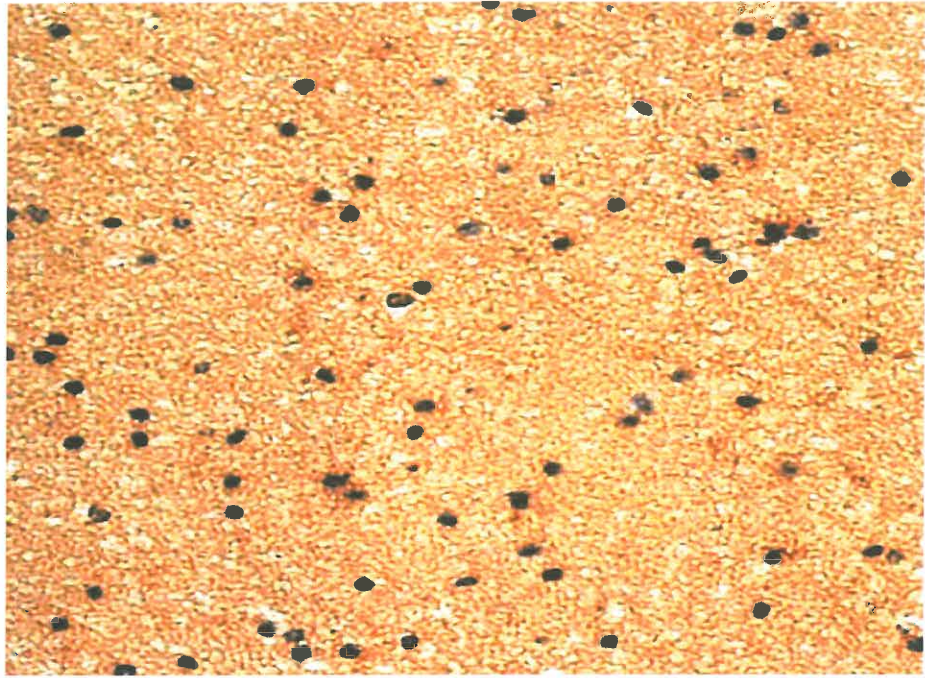
4.29. attēls. Intensīvi krāsoti praktiski visi *IL-6* pozitīvi piramidālie neironi, glijas šūnas un makrofāgi notikuma vietā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu garozā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



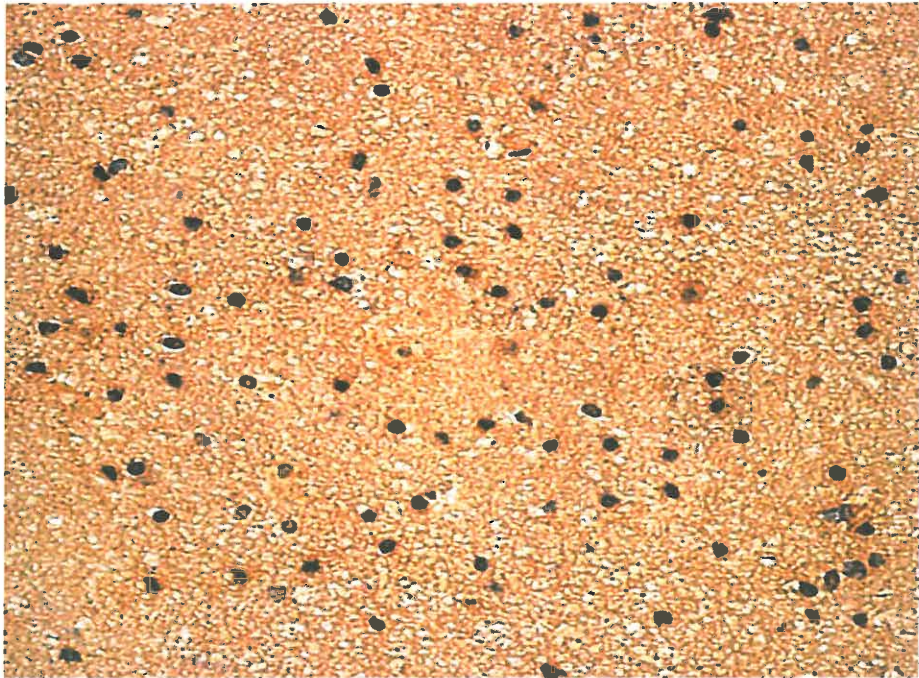
4.30. attēls. Vidējs *IL-6* pozitīvu glijas šūnu daudzums 17 gadus veca notikuma vietā miruša jaunieša smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



4. 31. attēls. Intensīvi krāsotas *IL-6* pozitīvas glijas šūnas notikuma vietā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



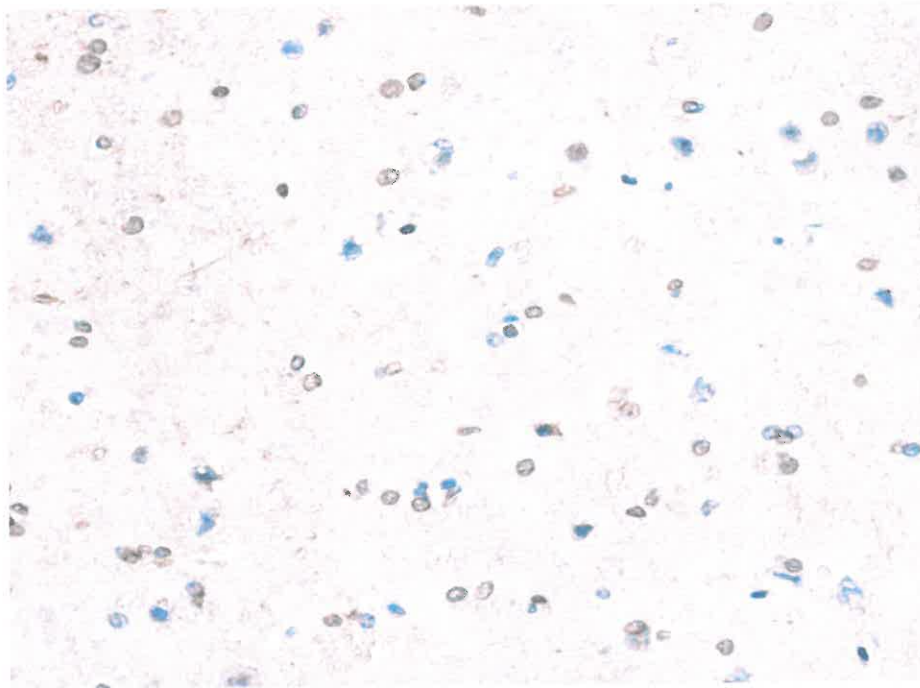
4.32. attēls. *IL-10* pozitīvas gandrīz visas glijas šūnas četrus gadus veca notikuma vietā miruša bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



4.33. attēls. *IL-10* pozitīvas visas glijas šūnas četrus gadus veca bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



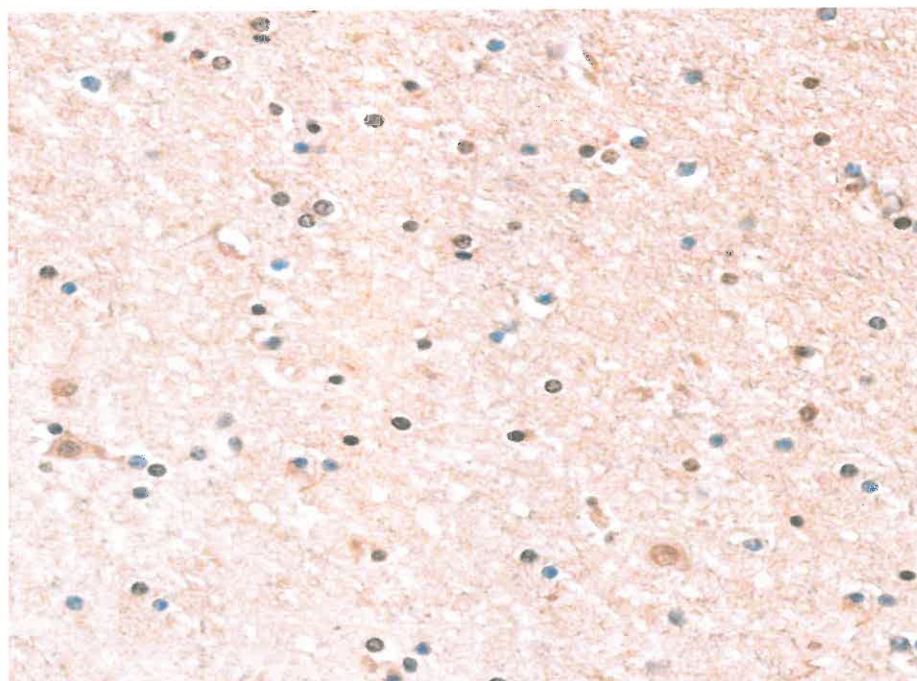
4.34. attēls. Liels apoptotisko šūnu daudzums notikuma vietā miruša gadu veca bērna galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.



4.35. attēls. No maza līdz vidējam apoptotisku šūnu – piramidālo neironu un glijas šūnu daudzumam notikuma vietā miruša 17 gadus vecajaunieša galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.

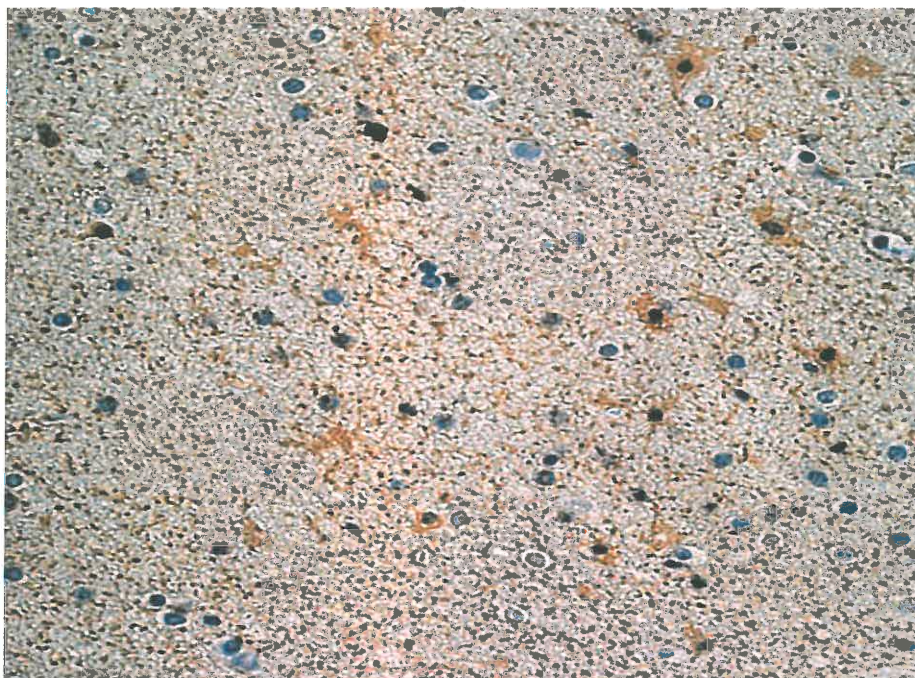


4.36. No maza līdz vidējam apoptotisko šūnu daudzumam notikuma vietā miruša gadu veca bērna galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, TUNEL, X 400.

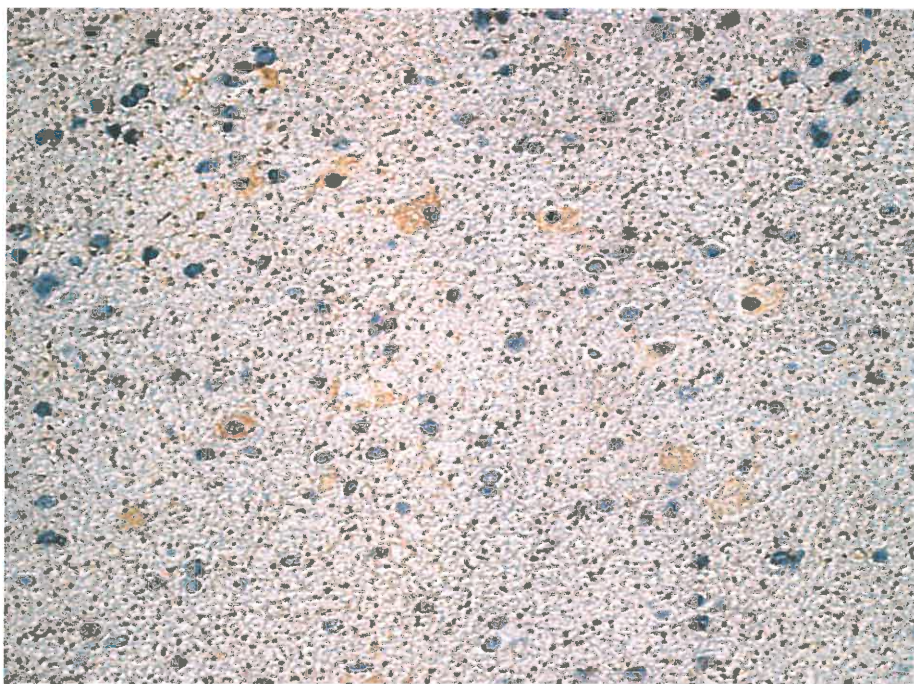


4.37. attēls. Mazs apoptotisko šūnu – galvenokārt glijas šūnu daudzums, atsevišķi piramidālie neironi un makrofāgi notikuma vietā miruša 17 gadus veca jaunieša galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, TUNEL, X 400.

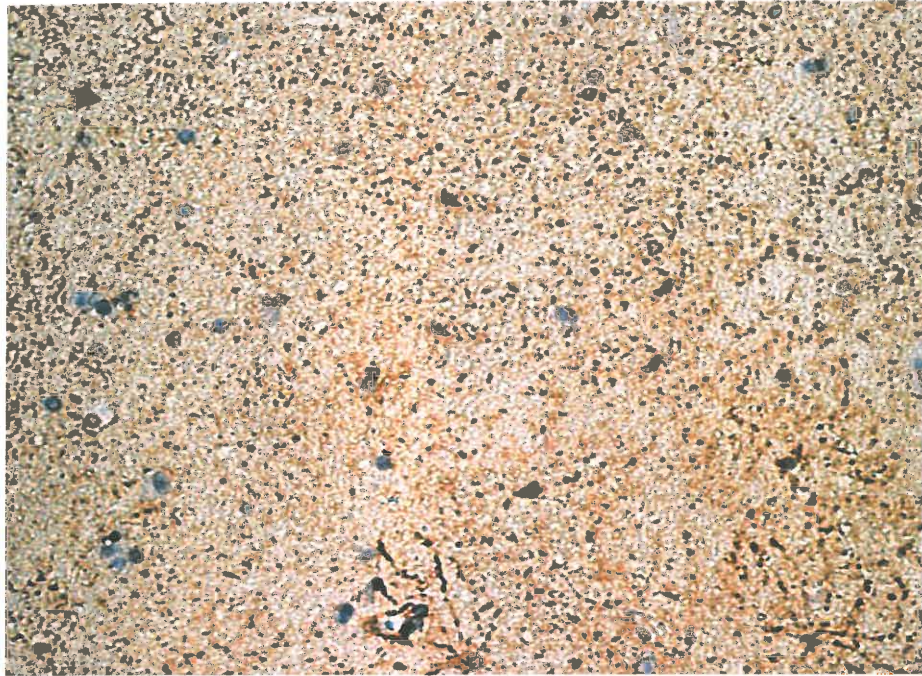
**Attālinātā laika periodā pēc traumas notikuma mirušu bērnu smadzeņu baltās
vielas imūnhistokīmijas mikrofotogrāfijas**



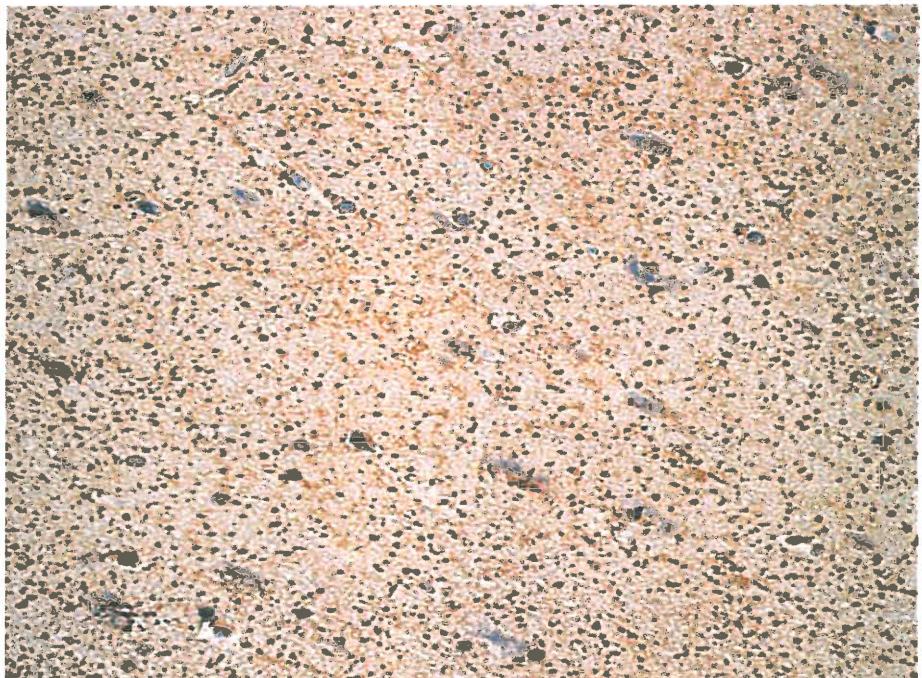
4.38. attēls. Liels (+++) *GFAP* pozitīvu astrocītu un to izaugumu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP* IMH, X 400.



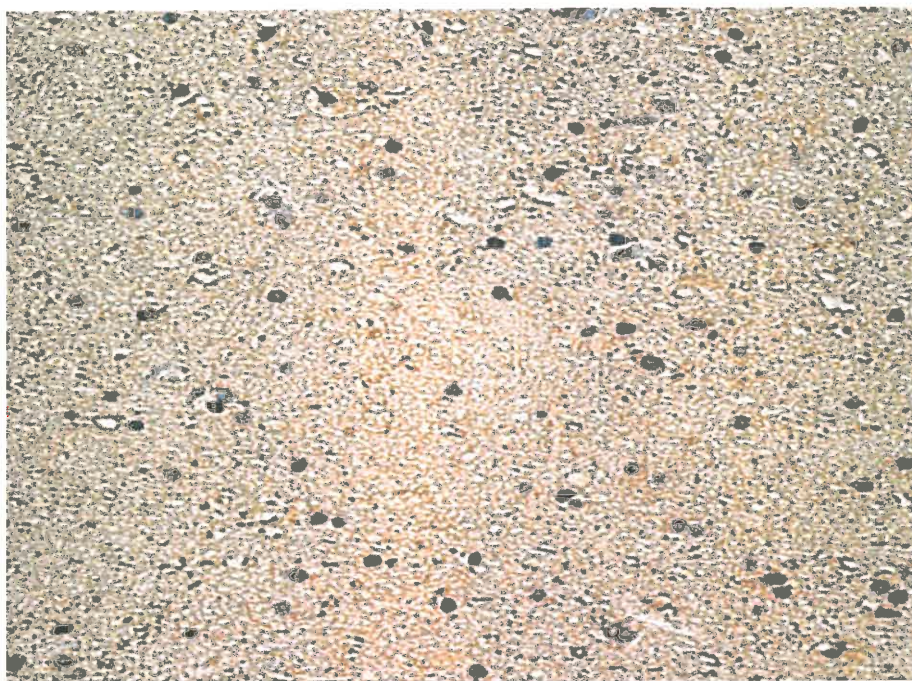
4.39. attēls. Vidējs (++) *GFAP* pozitīvu nervu šķiedru un makrofāgu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 16 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP* IMH, X 400.



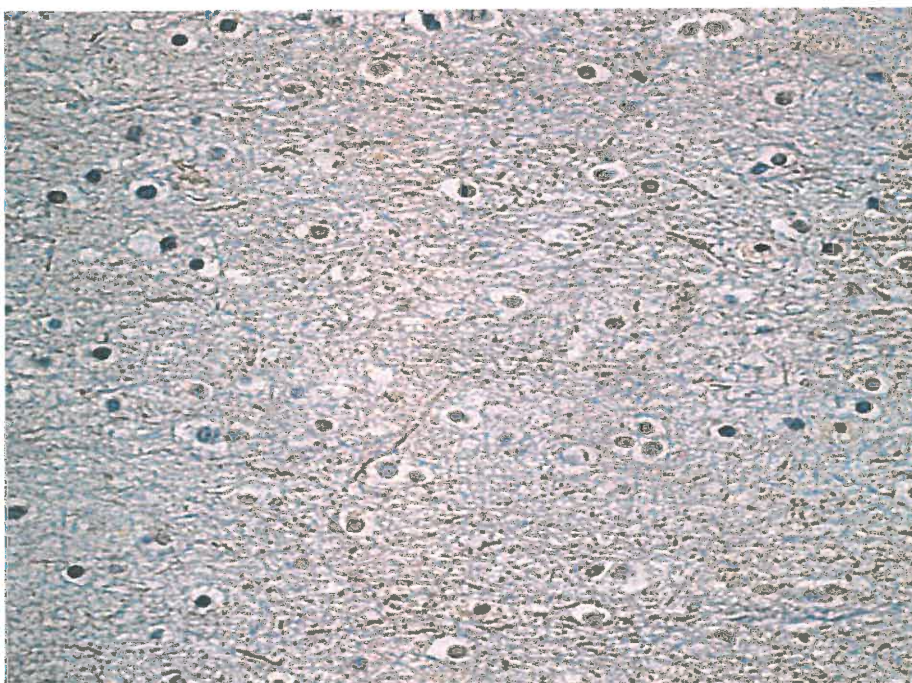
4.40. attēls. No liela līdz ļoti lielam (+++/++++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru, astrocītu un to izaugumu daudzumam pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna ~~smadzeņu~~ baltajā vielā pretsitiena vietā, GFAP IMH, X 400.



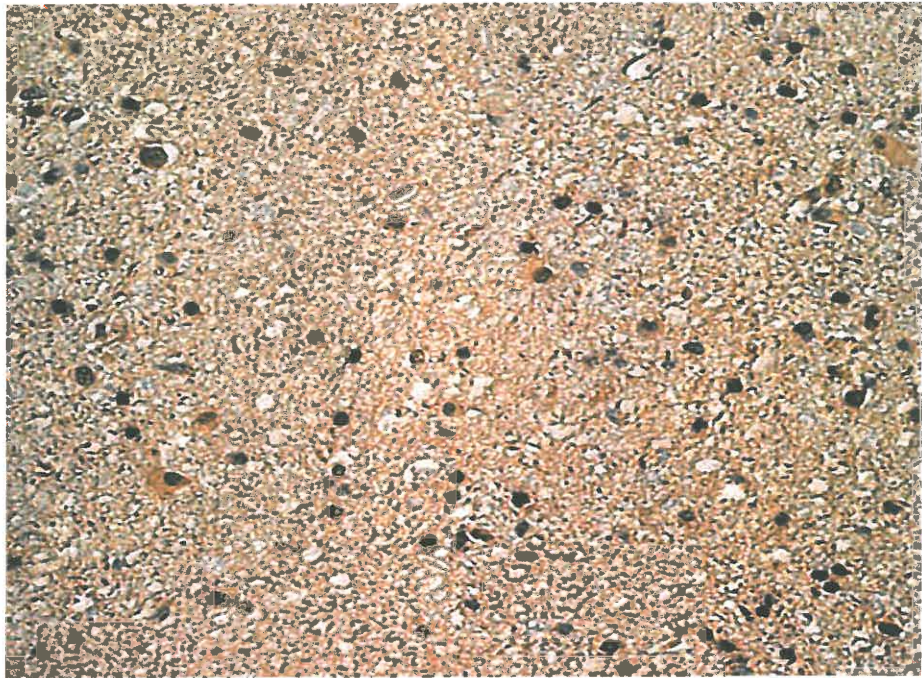
4.41. attēls. Liels (+++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 16 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, GFAP IMH, X 400.



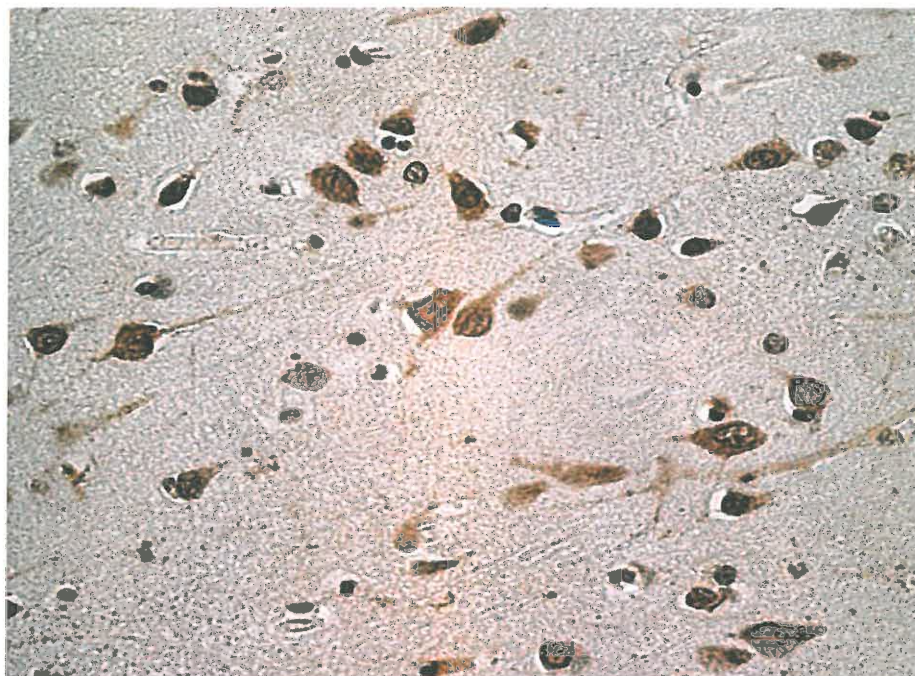
4.42. attēls. Vidējs (++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *NF IMH*, X 400.



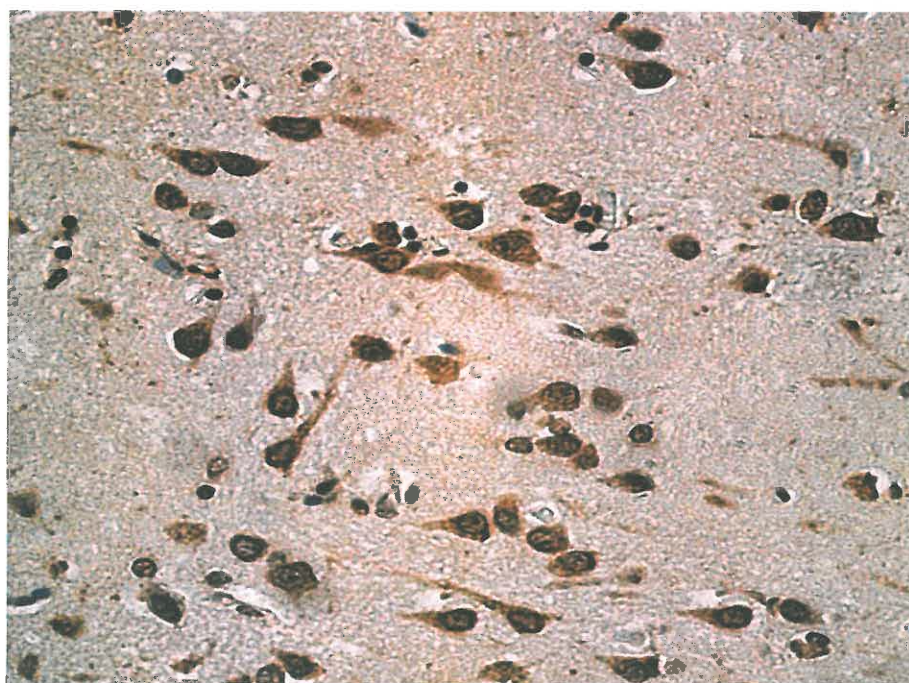
4.43. attēls. Retas (0/+) *NF* pozitīvas nervu šķiedras un glijas šūnas pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 16 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *NF IMH*, X 400.



4.44. attēls. Liels (+++) NF pozitīvu nervu šķiedru, glijas šūnu un makrofāgu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā pretsīiena vietā, NF IMH, X 400.



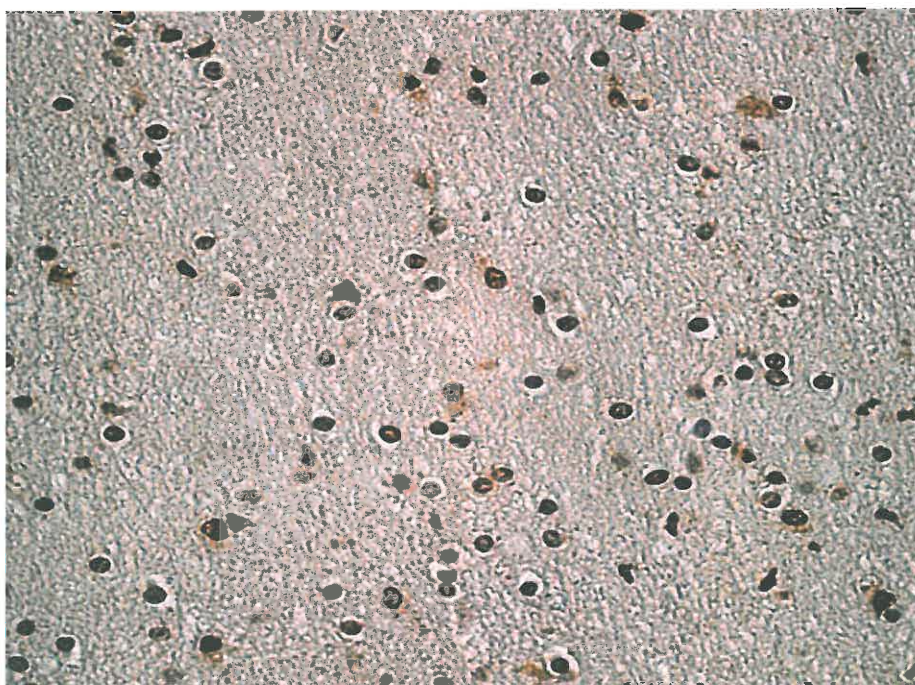
4.45. attēls. Liels IL-6 pozitīvu piramidālo neironu un aksonu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu garozā traumas vietā, IL-6 IMH, X400.



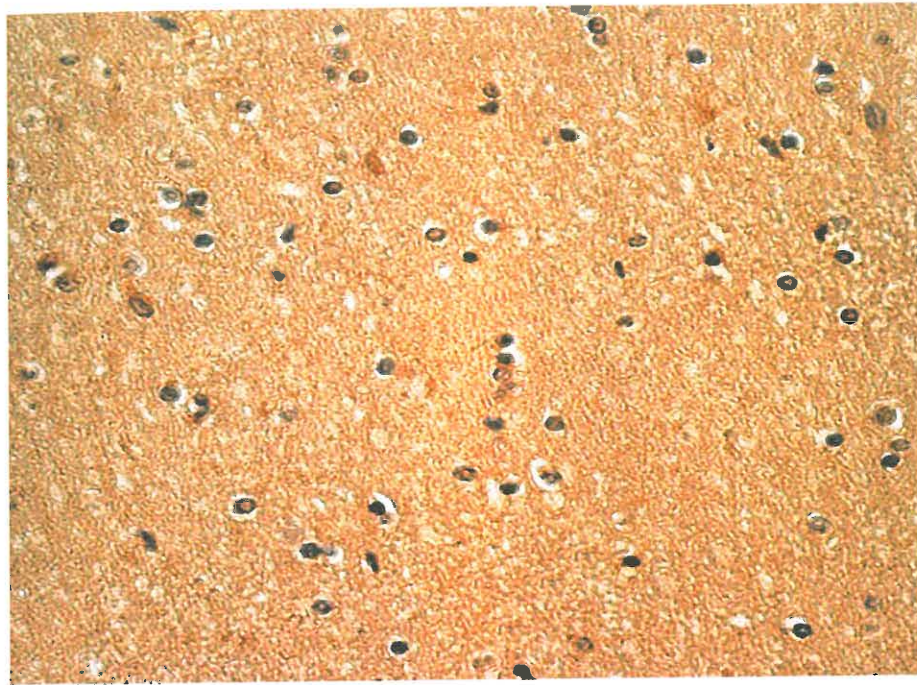
4.46. attēls. Liels daudzums IL-6 pozitīvo piramidālo neironu un daži makrofāgi attālinātā periodā pēc galvas traumas miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu garozā pretsitiena vietā, IL-6 IMH, X 400.



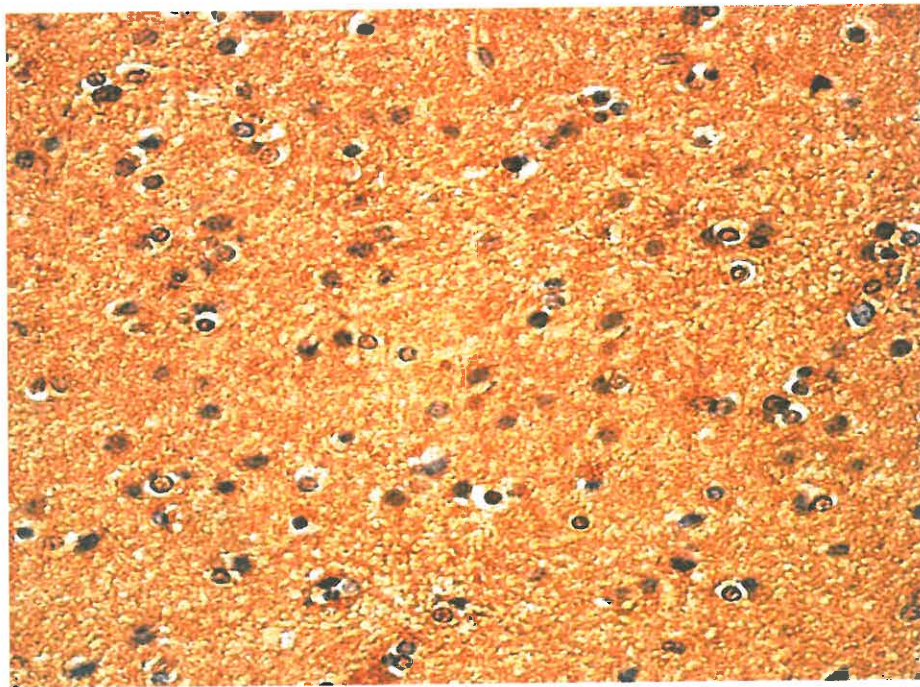
4.47.attēls. No vidēja līdz lielam *IL-6* pozitīvu glijas šūnu daudzumam pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



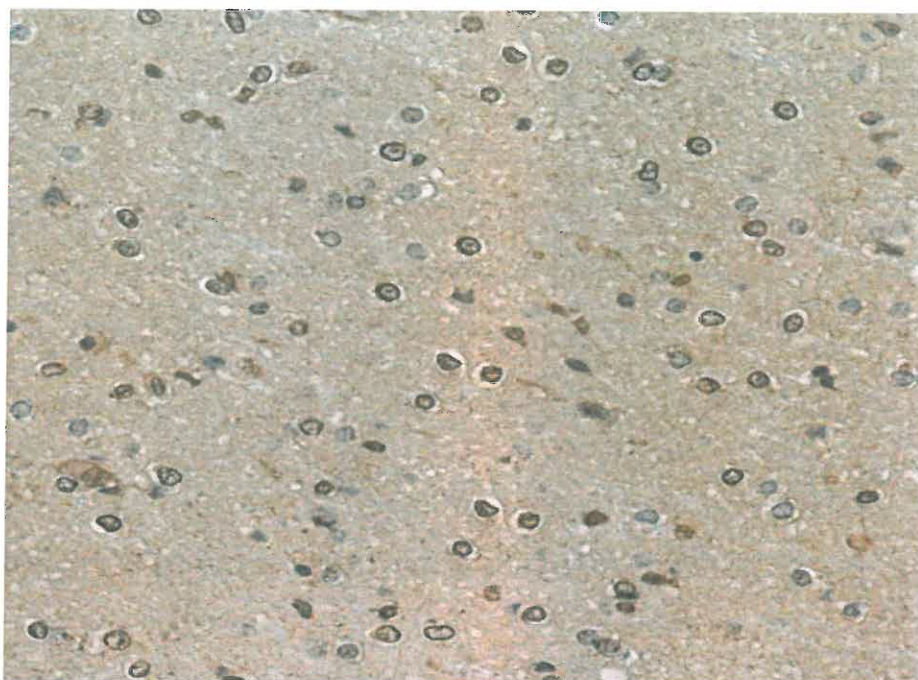
4.48. attēls. Liels *IL-6* pozitīvo glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X400.



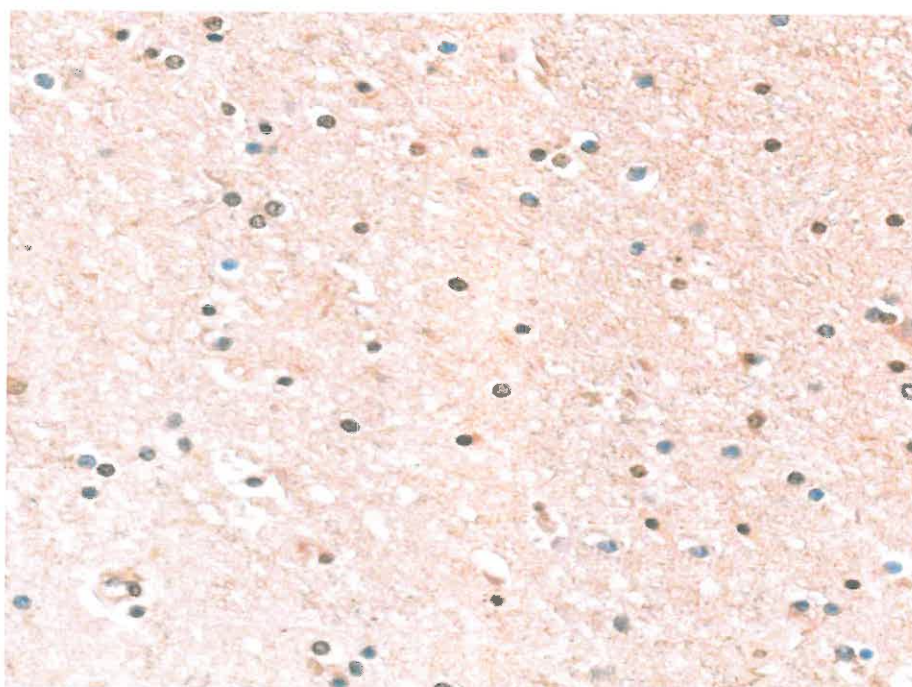
4.49. attēls. Liels *IL-10* pozitīvu glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



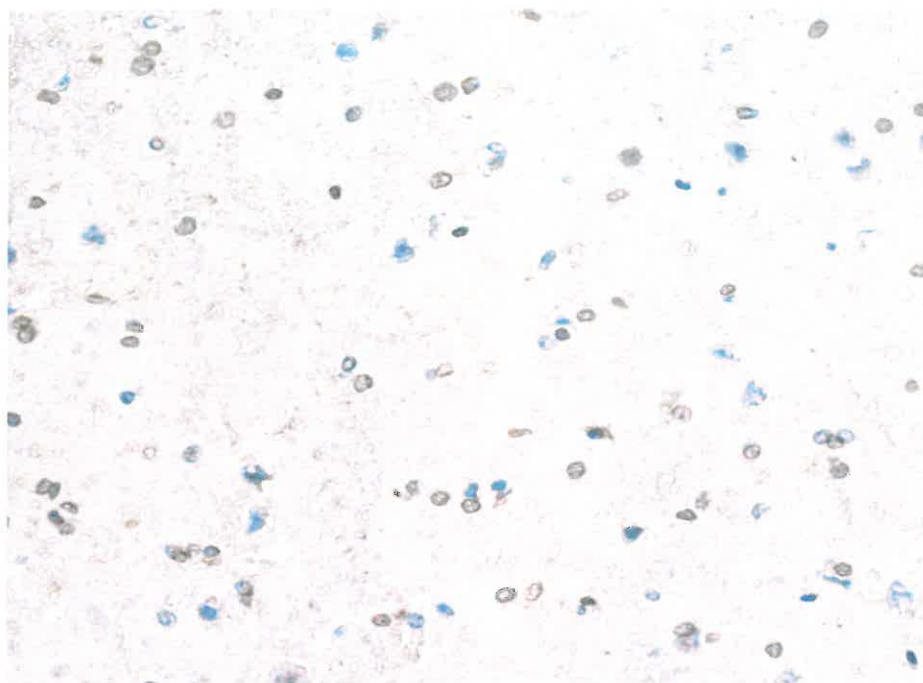
4.50. attēls. Liels *IL-10* pozitīvu glijas šūnu un makrofāgu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



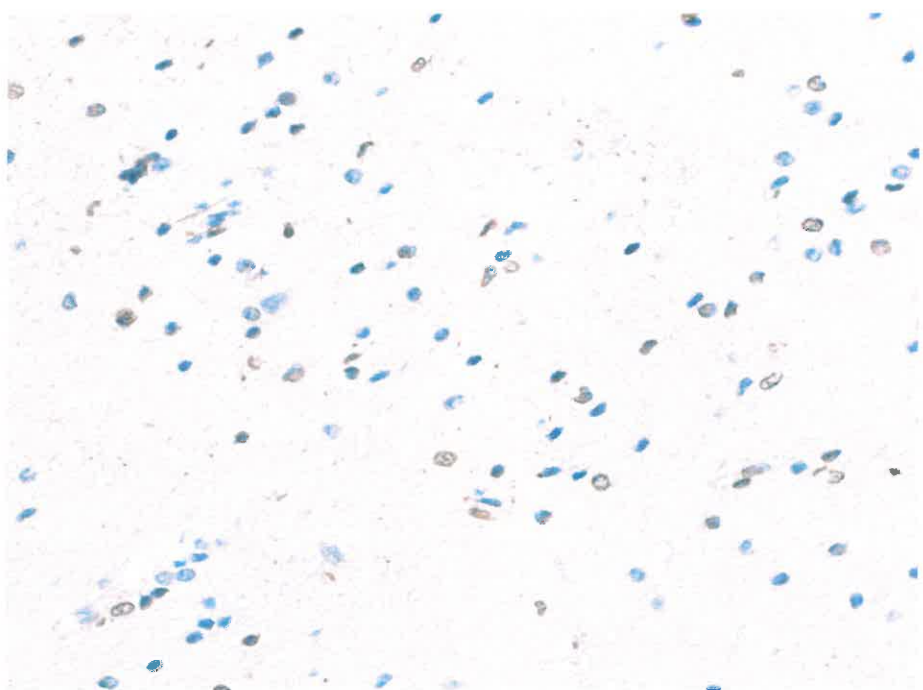
4.51. attēls. Liels apoptotisku šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.



4.52. attēls. No maza līdz vidējam apoptotisku šūnu daudzumam pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.

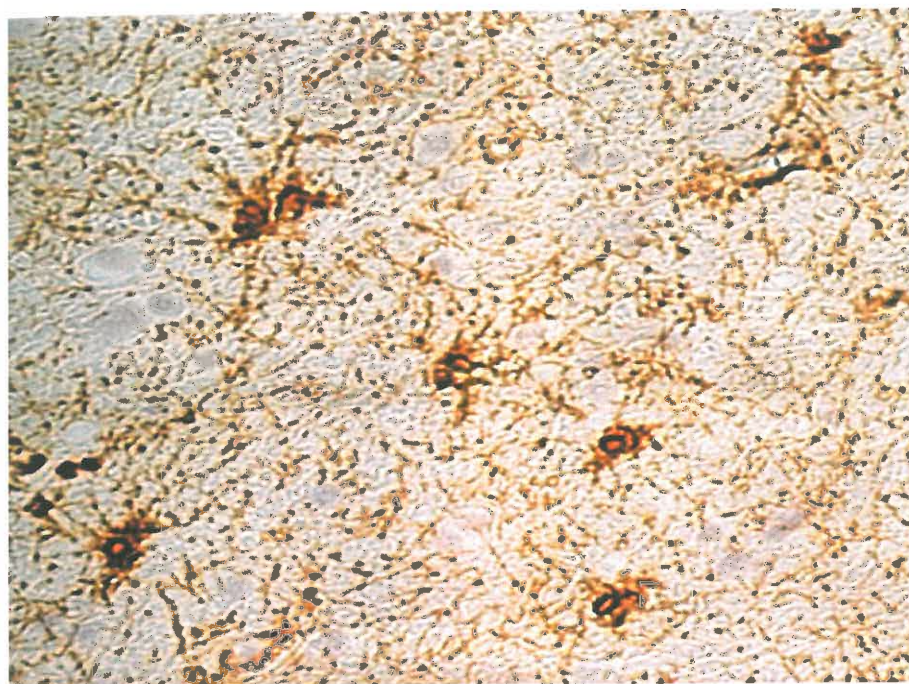


4.53. attēls. No vidēja līdz lielam apoptotisku glijas šūnu daudzumam, daži apoptotiski makrofāgi pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša gadu un 10 mēnešus veca bērna galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *TUNEL*, X 400.

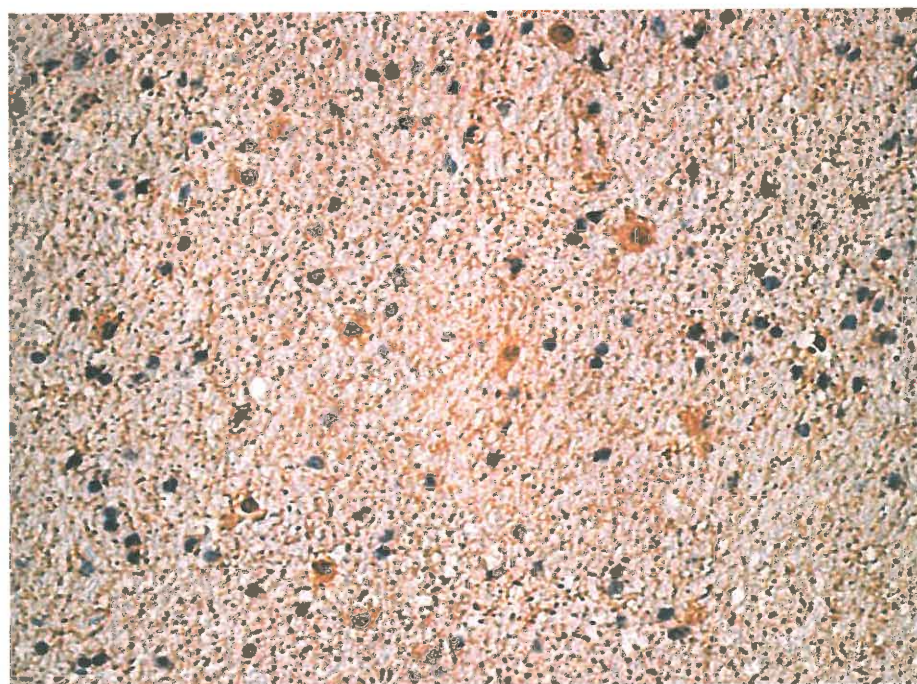


4.54. attēls. Vidējs apoptotisku glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 17 gadus veca jaunieša galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *TUNEL*, X400.

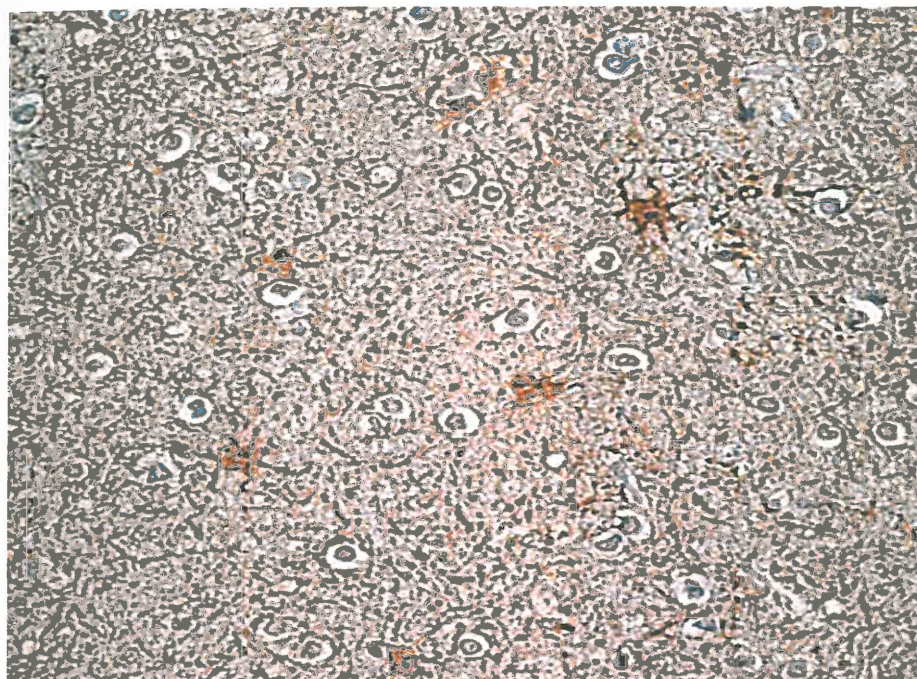
**Notikuma vietā mirušu pieaugušo smadzeņu baltās vielas imūnhistoķīmijas
mikrofotogrāfijas**



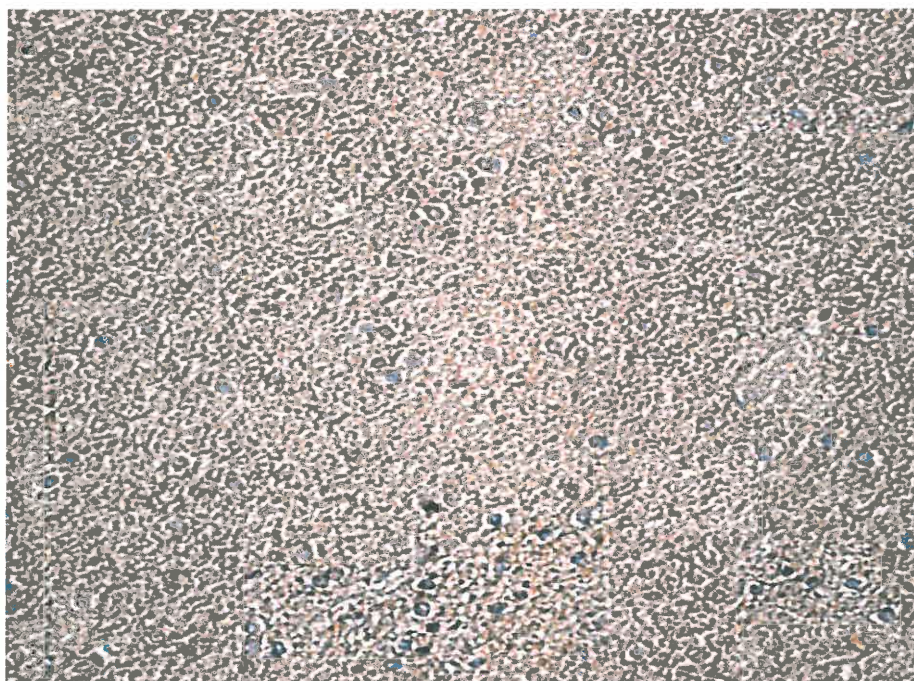
**4.55. attēls. Vidējs (++) GFAP pozitīvu astrocītu un to izaugumu daudzums notikuma
vietā miruša 51 gadu veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā,
GFAP IMH, X 400.**



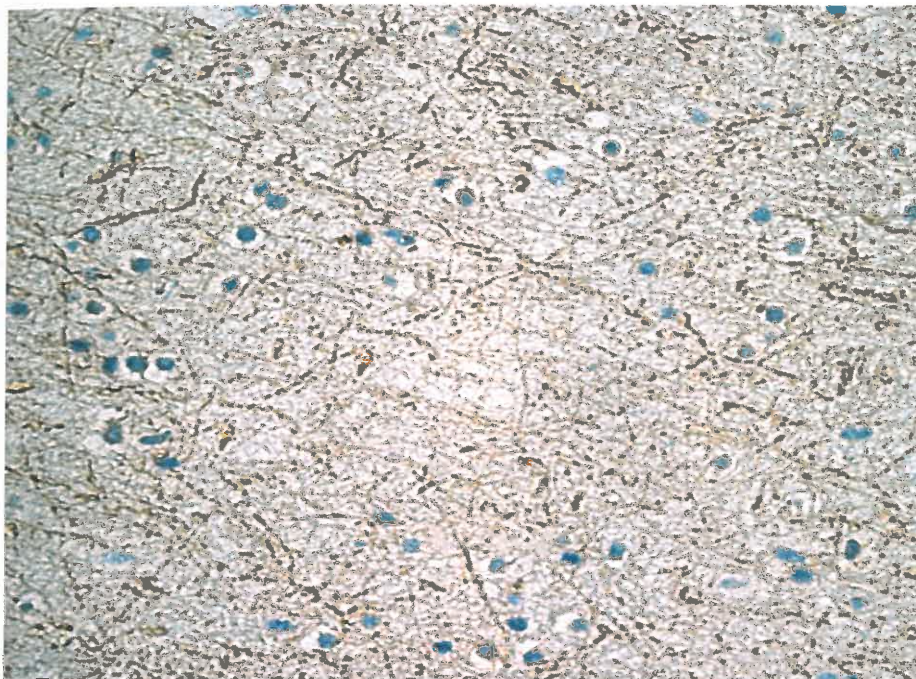
**4.56. attēls. Liels (+++) GFAP pozitīvu nervu šķiedru, makrofāgu un glijas šūnu
daudzums notikuma vietā miruša 38 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā
pretsitiena vietā, GFAP IMH, X 400.**



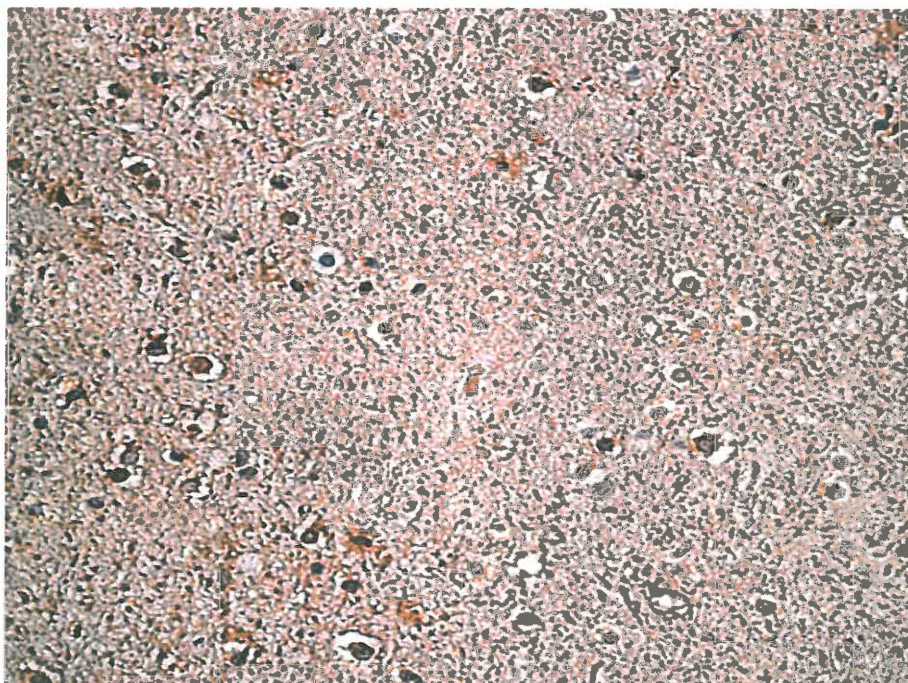
4.57. attēls. No vidēja līdz lielam (++)/+++ GFAP pozitīvu astrocītu daudzumam notikuma vietā miruša 61 gadu veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, GFAP IMH, X400.



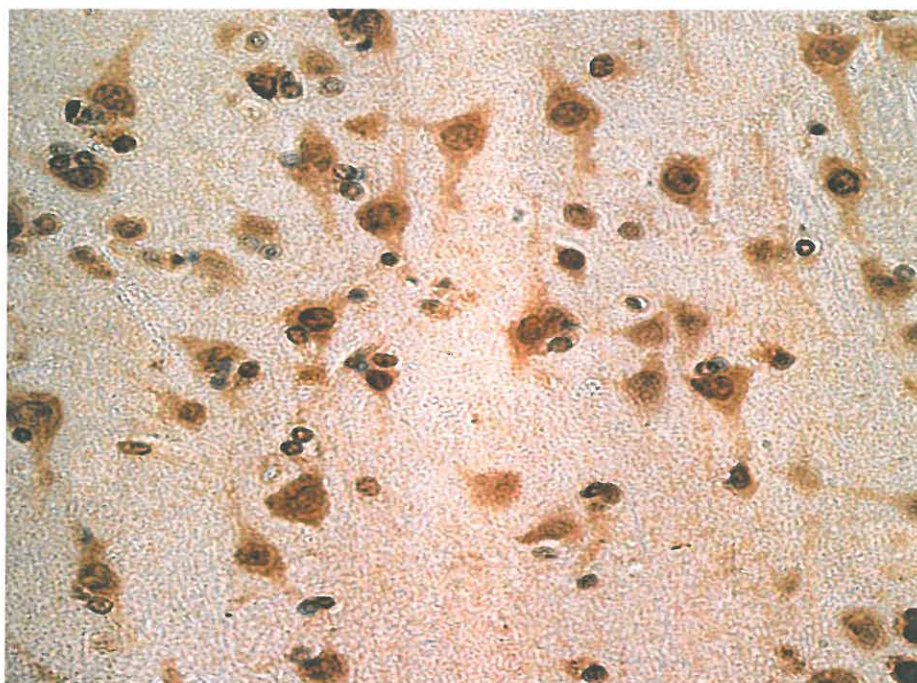
4.58. attēls. Ļoti retas (0/+) NF pozitīvas nervu šķiedras un glijas šūnas notikuma vietā miruša 22 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, NF IMH, X 400.



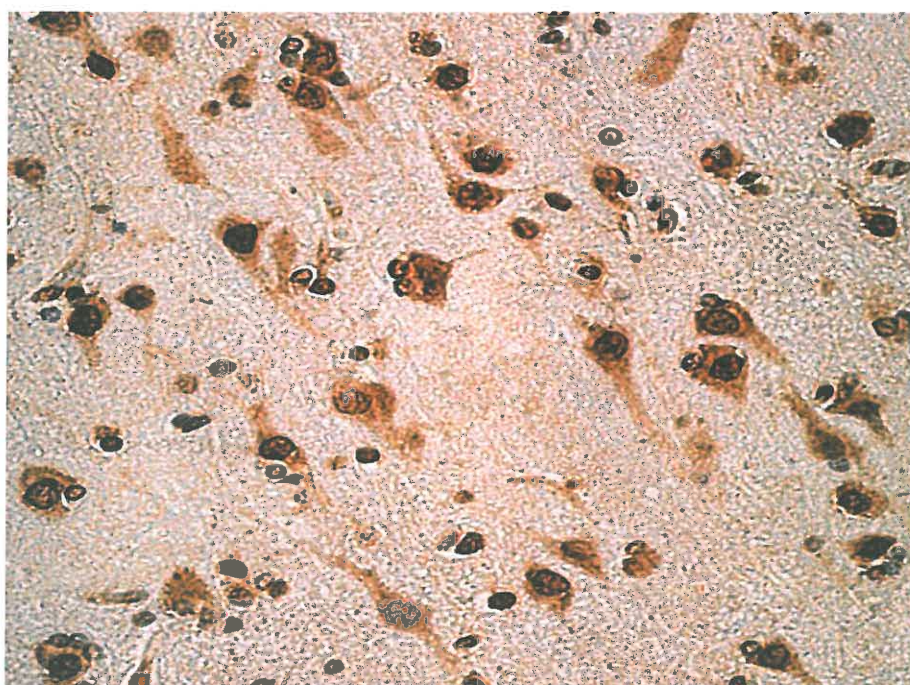
4.59. attēls. Vidējs (++) *NF* pozitīvu astrocītu izaugumu daudzums notikuma vietā miruša 30 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *NF IMH*, X 400.



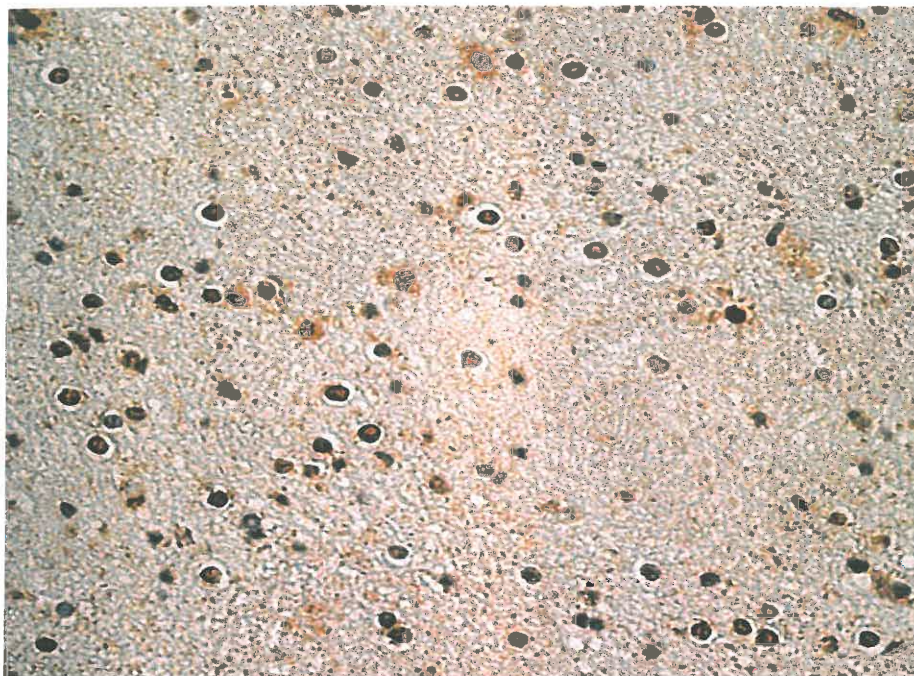
4.60. attēls. Liels (+++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu daudzums notikuma vietā miruša 61 gadu veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *NF IMH*, X 400.



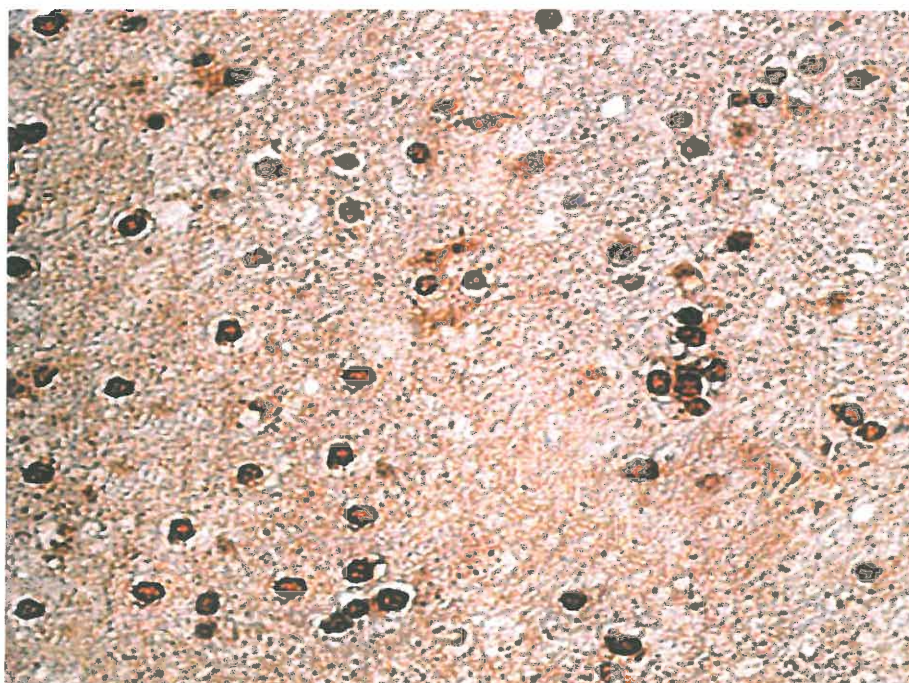
4.61. attēls. *IL-6* pozitīvi visi redzami piramidālie neironi un makrofāgi notikuma vietā miruša 51 gadu veca cilvēka smadzeņu garozā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



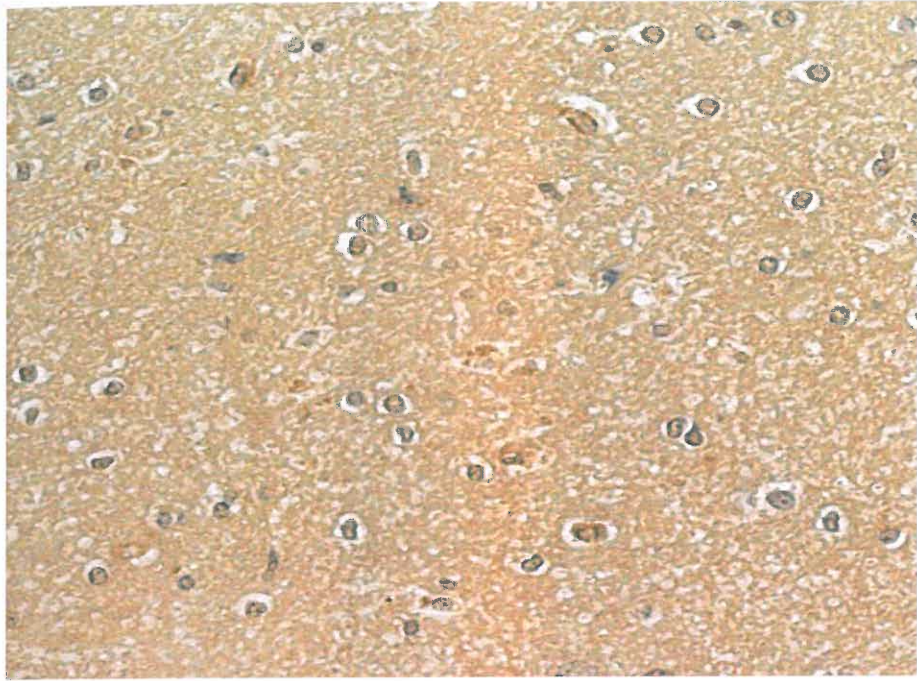
4.62. attēls. *IL-6* pozitīvi visi redzami piramidālie neironi, atsevišķas glijas šūnas un makrofāgi 51 gadu veca cilvēka smadzeņu garozā pretsitienu vietā (miris notikuma vietā), *IL-6 IMH*, X 400.



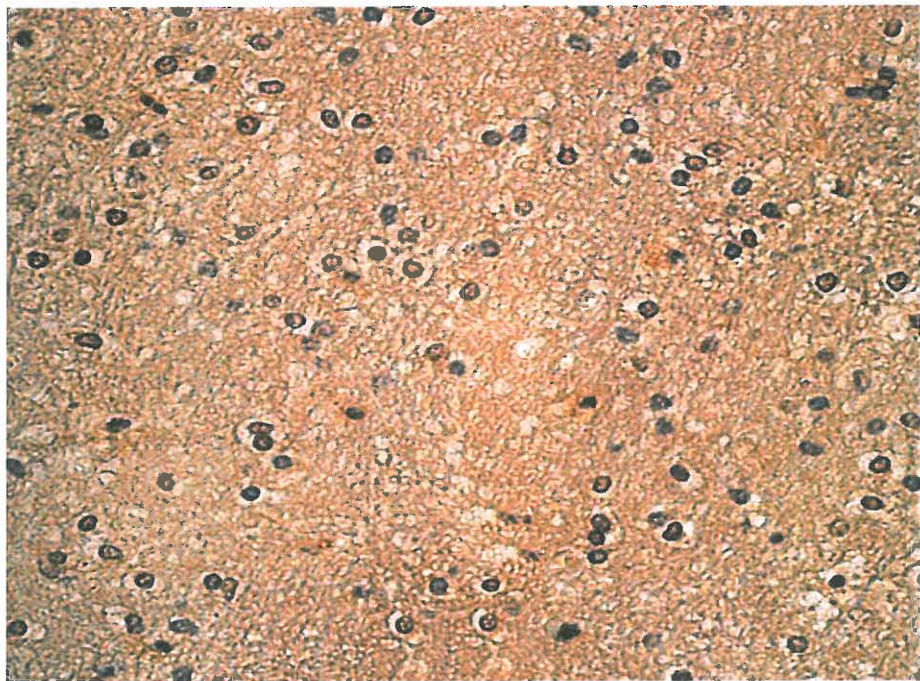
4.63. attēls. Liels *IL-6* pozitīvu glijas šūnu un makrofāgu daudzums notikuma vietā miruša 53 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



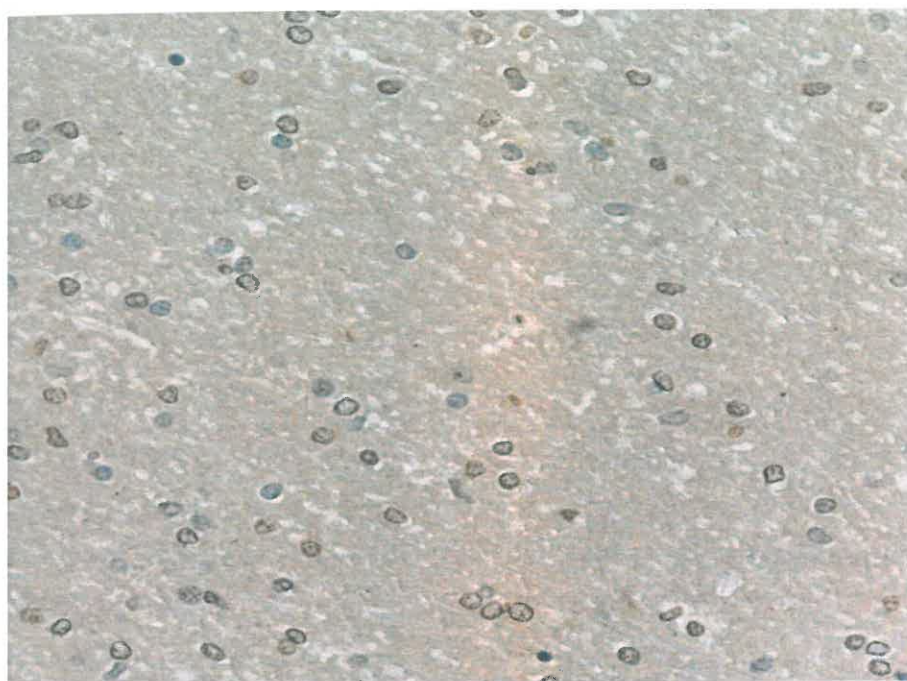
4.64. attēls. *IL-6* pozitīvas visas glijas šūnas notikuma vietā miruša 53 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



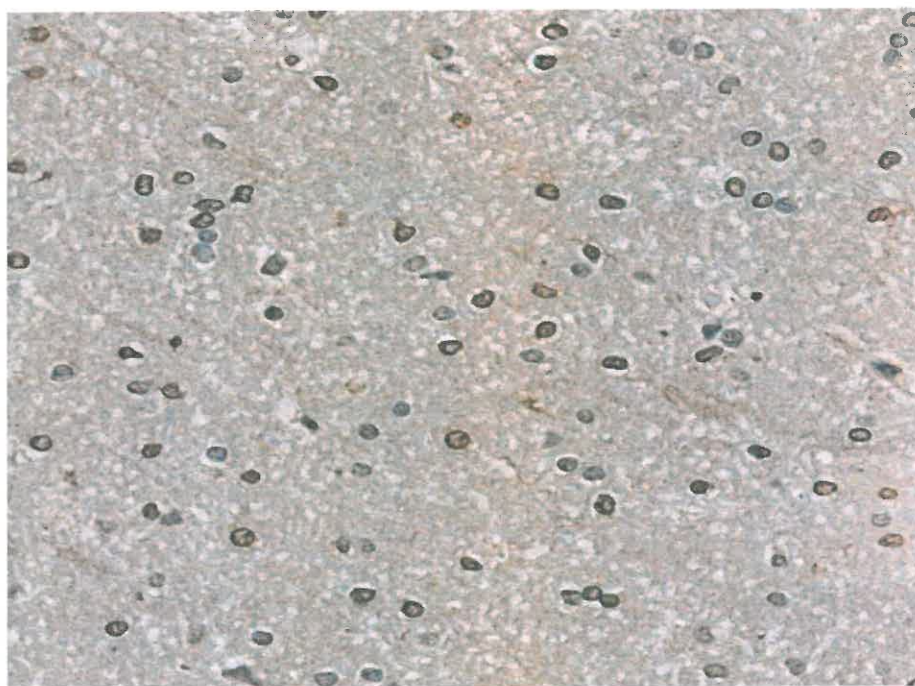
4.65. attēls. No vidēja līdz lielam vāji *IL-10* pozitīvu glijas šūnu un makrofāgu daudzumam notikuma vietā miruša 28 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



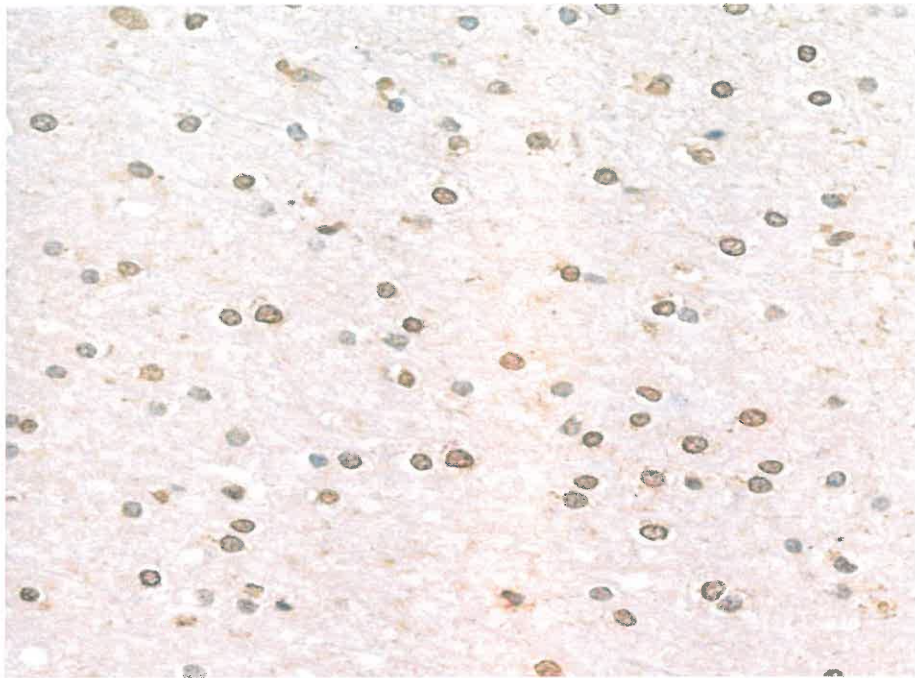
4.66. attēls. No vidēja līdz lielam *IL-10* pozitīvu glijas šūnu daudzumam notikuma vietā miruša 28 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



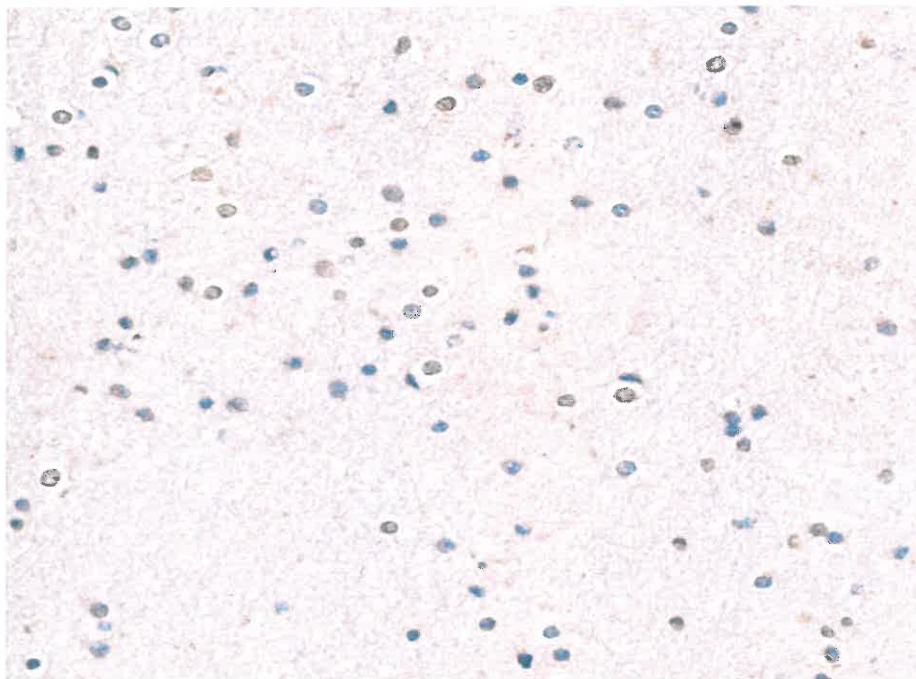
4.67. attēls. No maza līdz vidēji lielam apoptotisku šūnu daudzumam notikuma vietā miruša 28 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.



4.68. attēls. Vidējs apoptotisku glijas šūnu daudzums notikuma vietā miruša 28 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *TUNEL*, X 400.

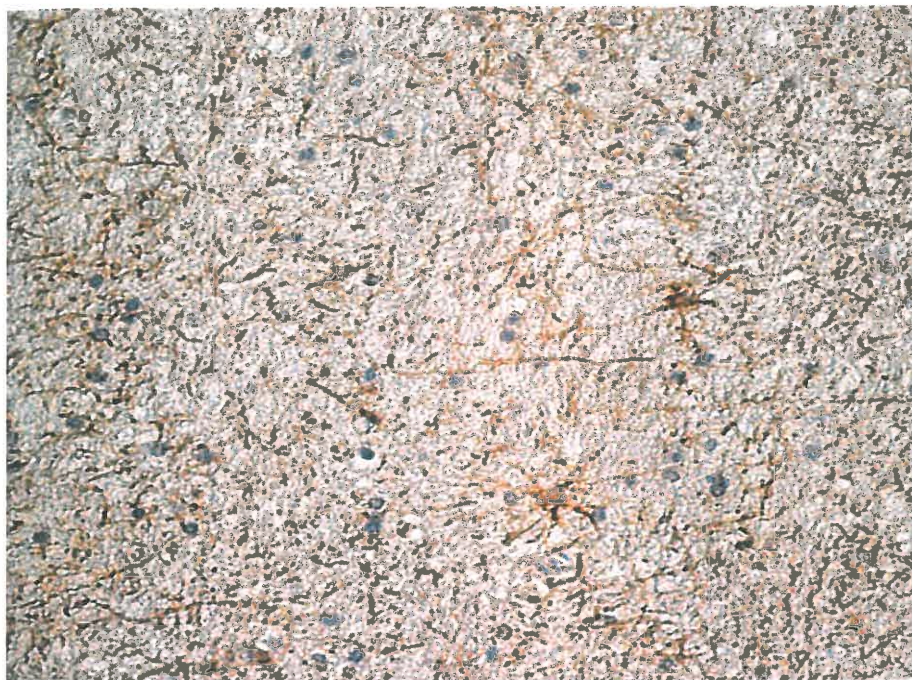


4.69. attēls. Vidējs apoptotisku glijas šūnu un makrofāgu daudzums notikuma vietā miruša 53 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.



4.70. attēls. No maza līdz vidējam apoptotisku glijas šūnu daudzumam notikuma vietā miruša 53 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *TUNEL*, X 400.

Attālinātā periodā pēc galvas traumas mirušu pieaugušo smadzeņu baltās vielas imūnhistoķīmijas mikrofotogrāfijas



4.71. attēls. Liels (+++) *GFAP* pozitīvu astrocītu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP IMH*, X400.



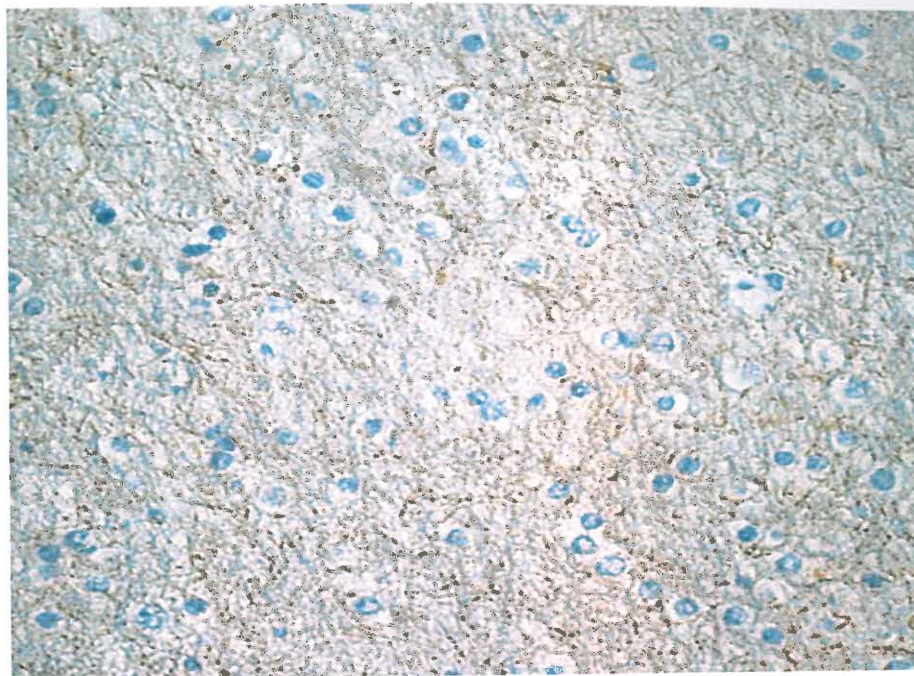
4.72. attēls. Mazs (+) *GFAP* pozitīvu astrocītu un to izaugumu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *GFAP IMH*, X 400.



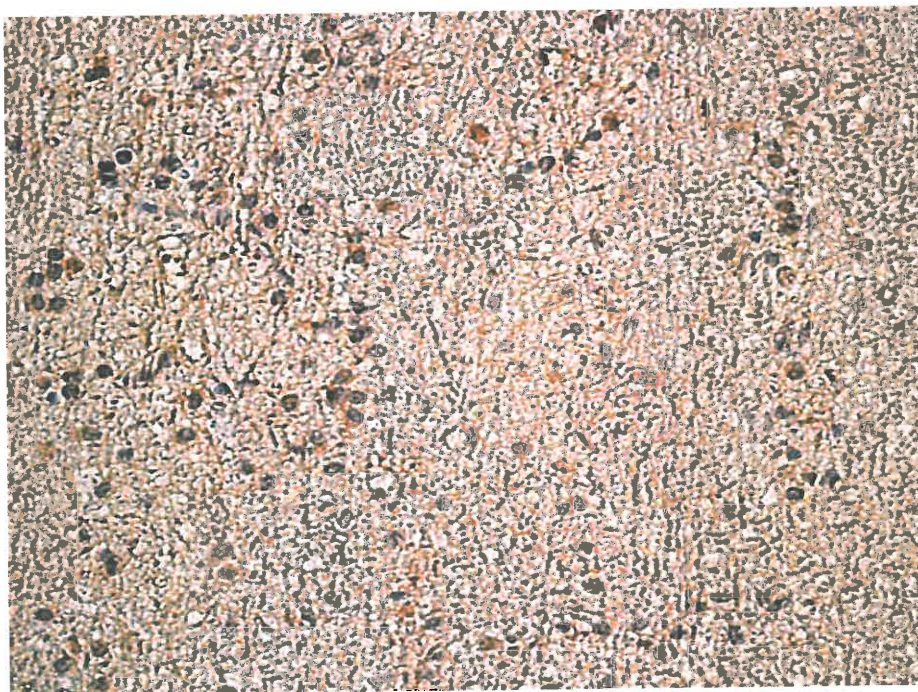
4.73. attēls. No liela līdz ļoti lielam (+++/ +++) GFAP pozitīvu astrocītu un to izaugumu daudzumam pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, GFAP IMH, X 400.



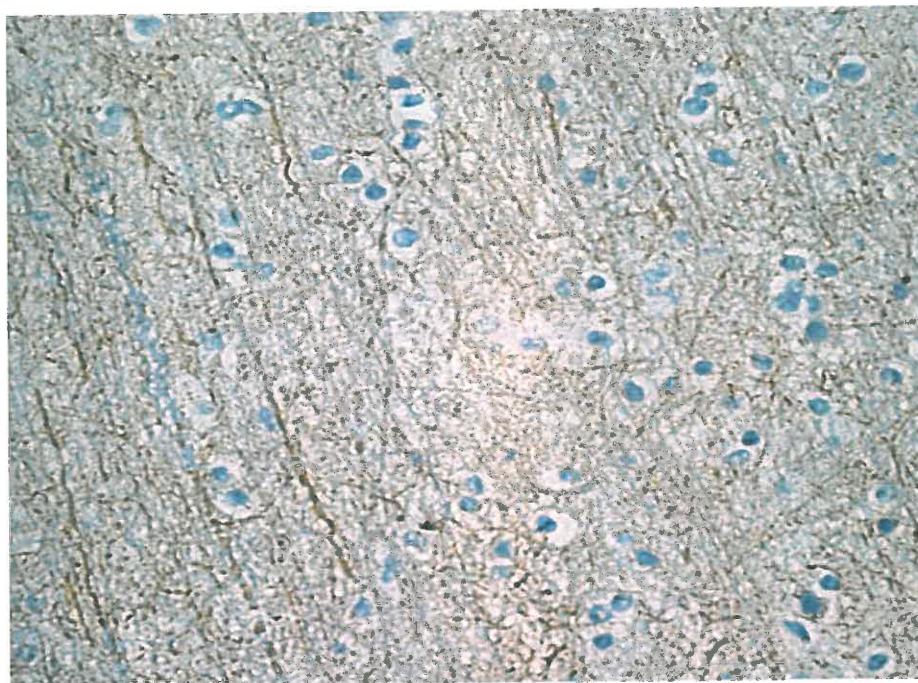
4.74. attēls. Liels (+++) NF pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, NF IMH, X 400.



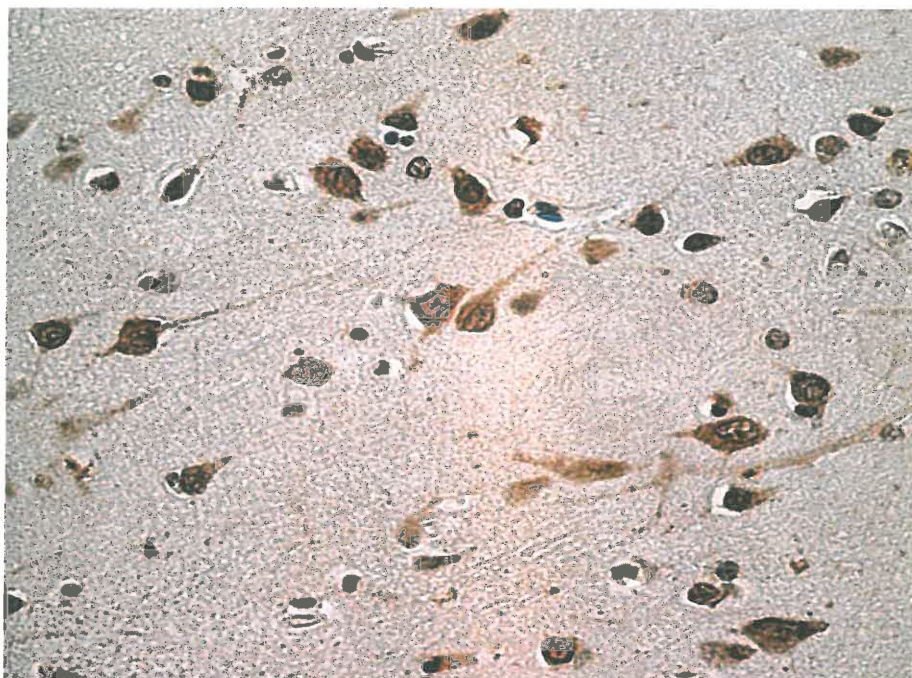
4.75. attēls. Vidējs (++) NF pozitīvu nervu šķiedru daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, NF IMH, X 400



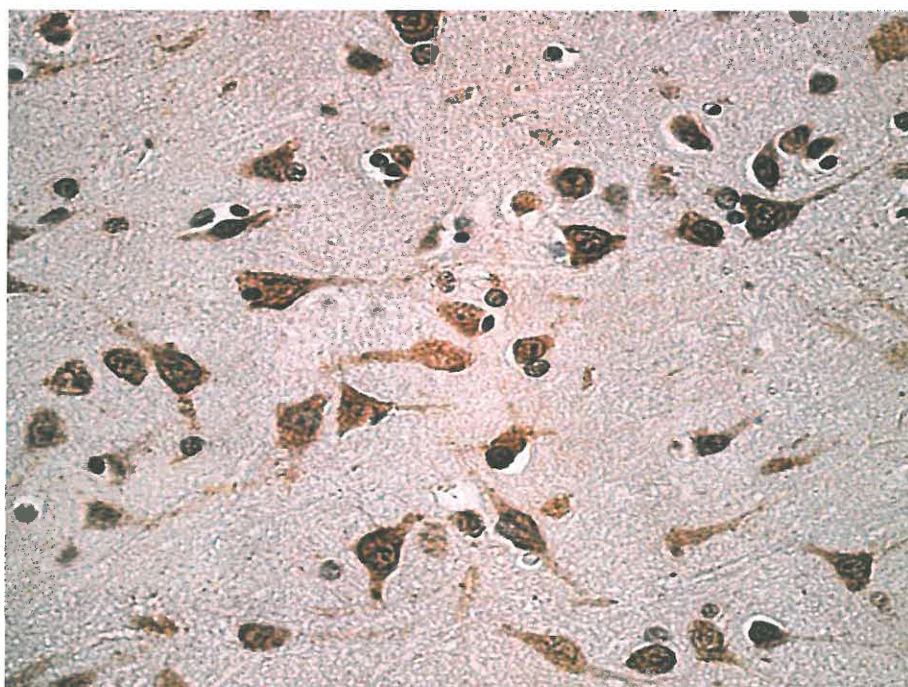
4.76. No liela līdz ļoti lielam (+++/ ++++) NF pozitīvu nervu šķiedru un glijas šūnu daudzumam pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, NF IMH, X 400.



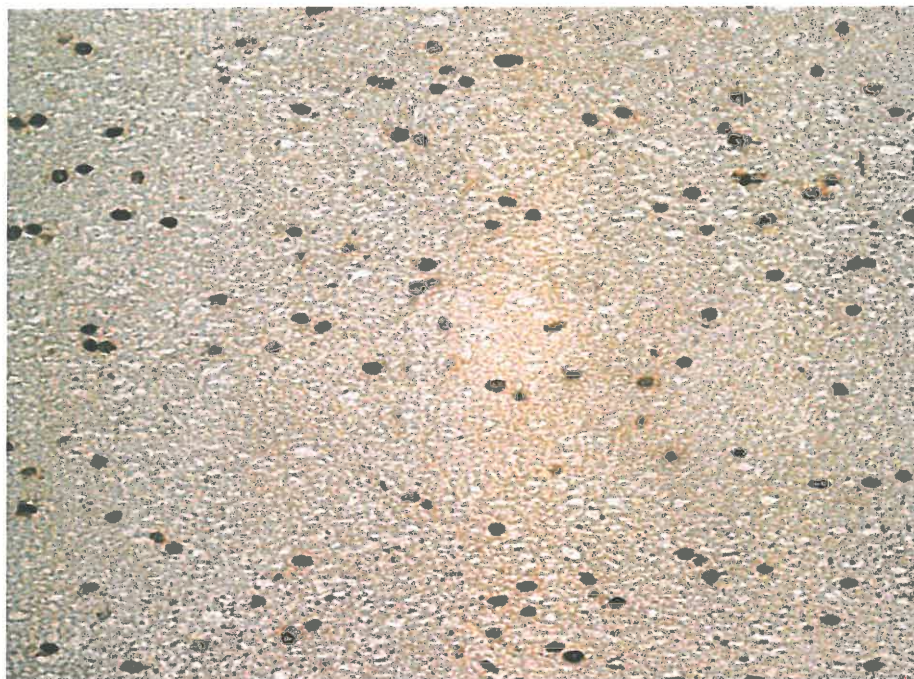
4.77. attēls. Liels (+++) *NF* pozitīvu nervu šķiedru daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *NF IMH*, X 400.



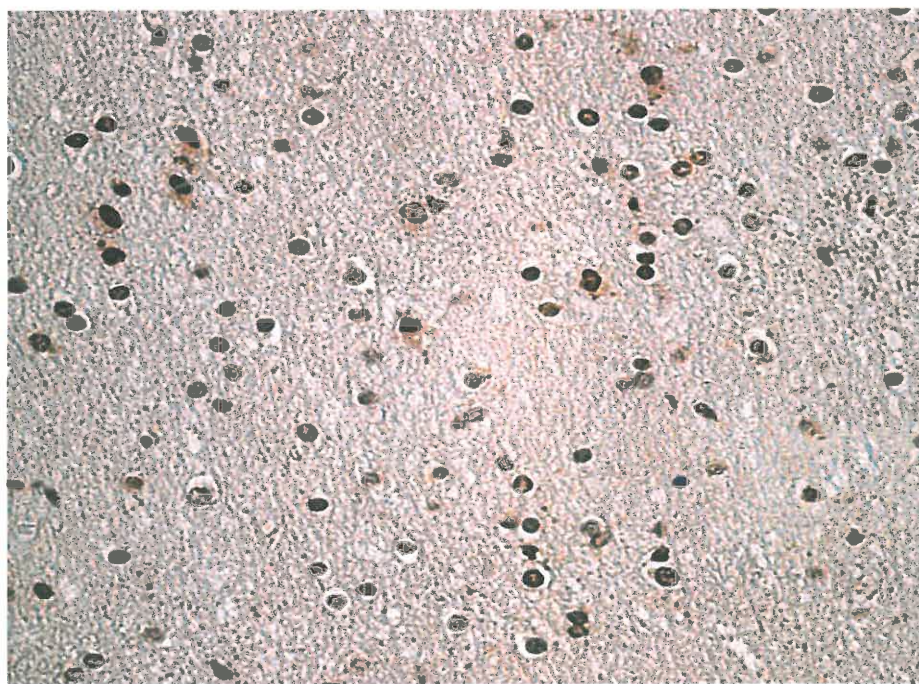
4.78. attēls. *IL-6* pozitīvi visi piramidālie neironi pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu garozā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



4.79. attēls. Visi *IL-6* pozitīvi piramidālie neironi un makrofāgi pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu garozā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



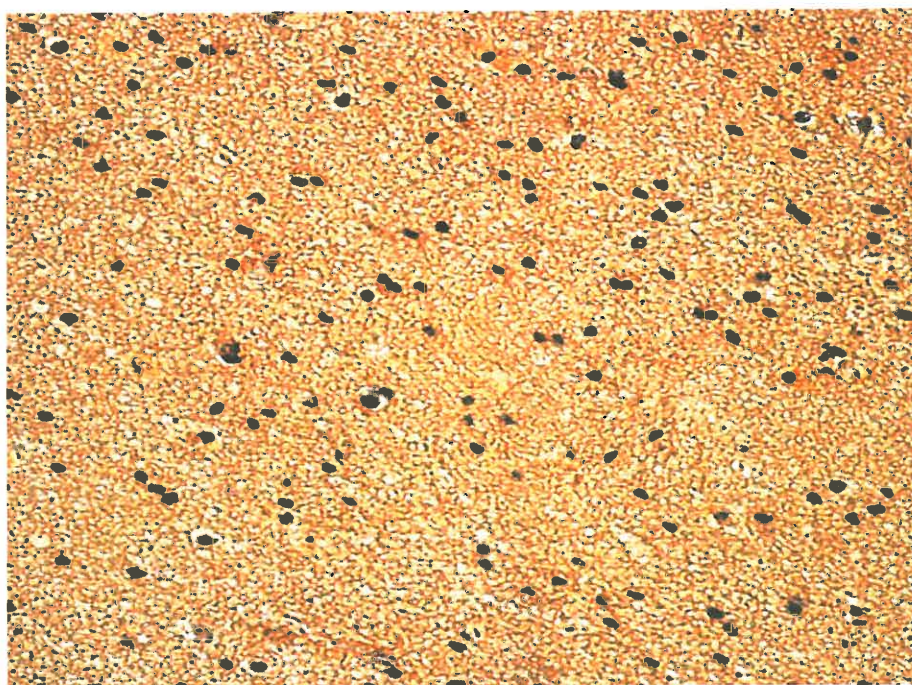
4.80. attēls. Liels *IL-6* pozitīvu glijas šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



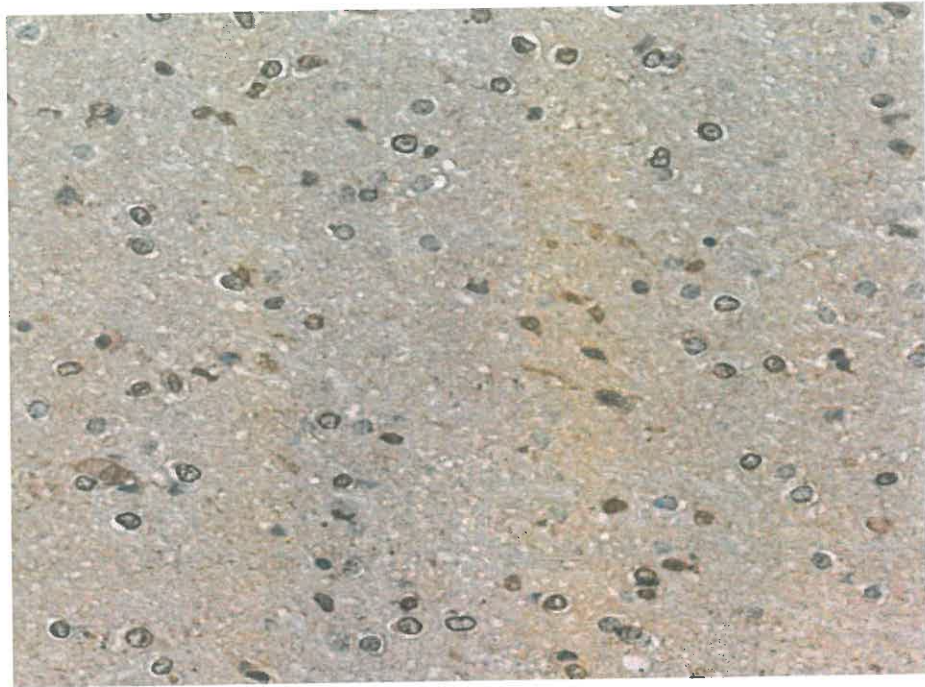
4.81. attēls. Liels *IL-6* pozitīvu glijas šūnu un makrofāgu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 36 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā, *IL-6 IMH*, X 400.



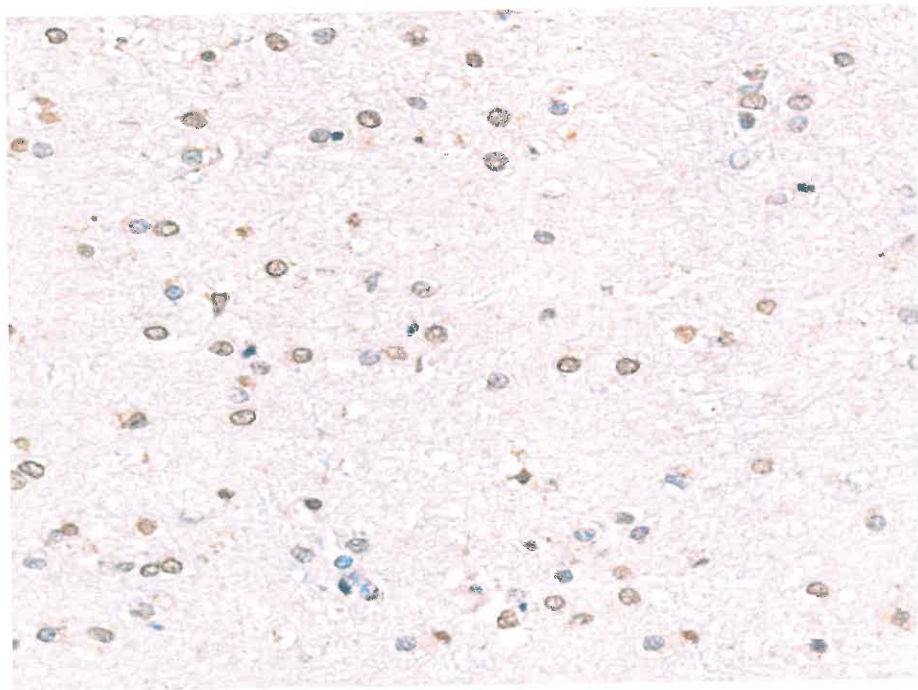
4.82. attēls. Visas *IL-10* pozitīvas glijas šūnas pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *IL-10 IMH*, X 400.



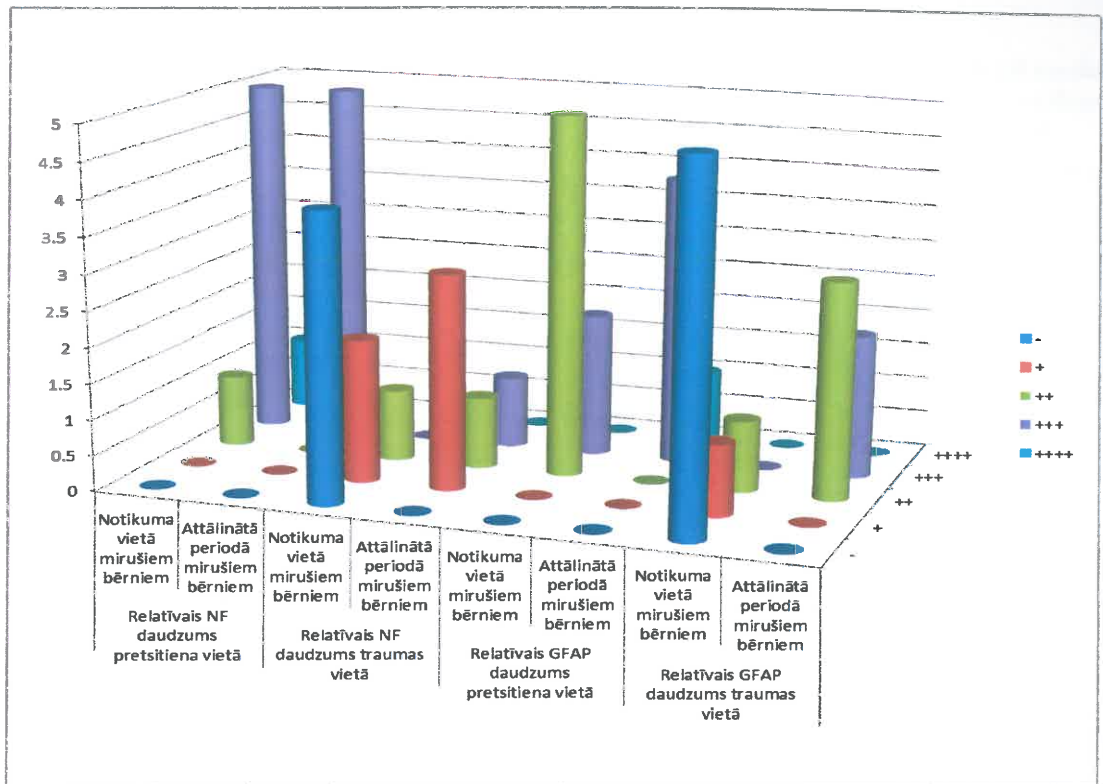
4.83. attēls. Visas *IL-10* pozitīvas glijas šūnas pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka smadzeņu baltajā vielā pretsitiena vietā *IL-10 IMH*, X 400.



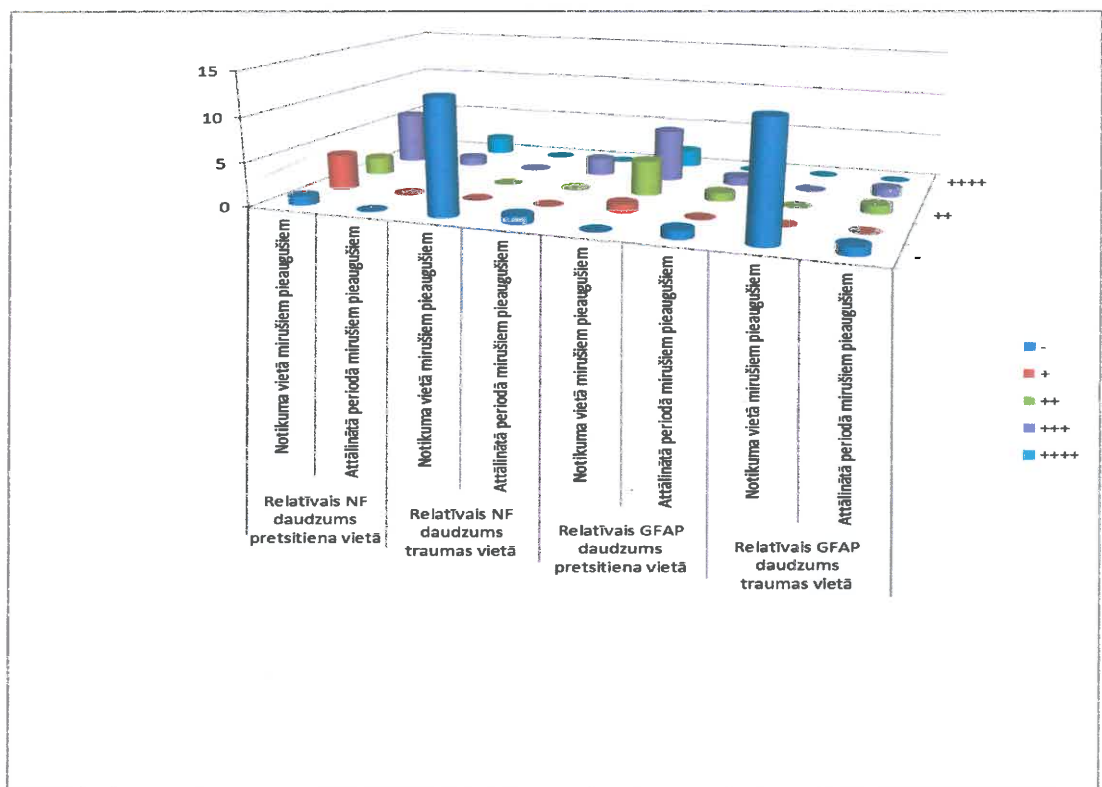
4.84. attēls. No vidēja līdz lieliem apoptotisku šūnu daudzumiem un atsevišķi apoptotiski makrofāgi pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā traumas vietā, *TUNEL*, X 400.



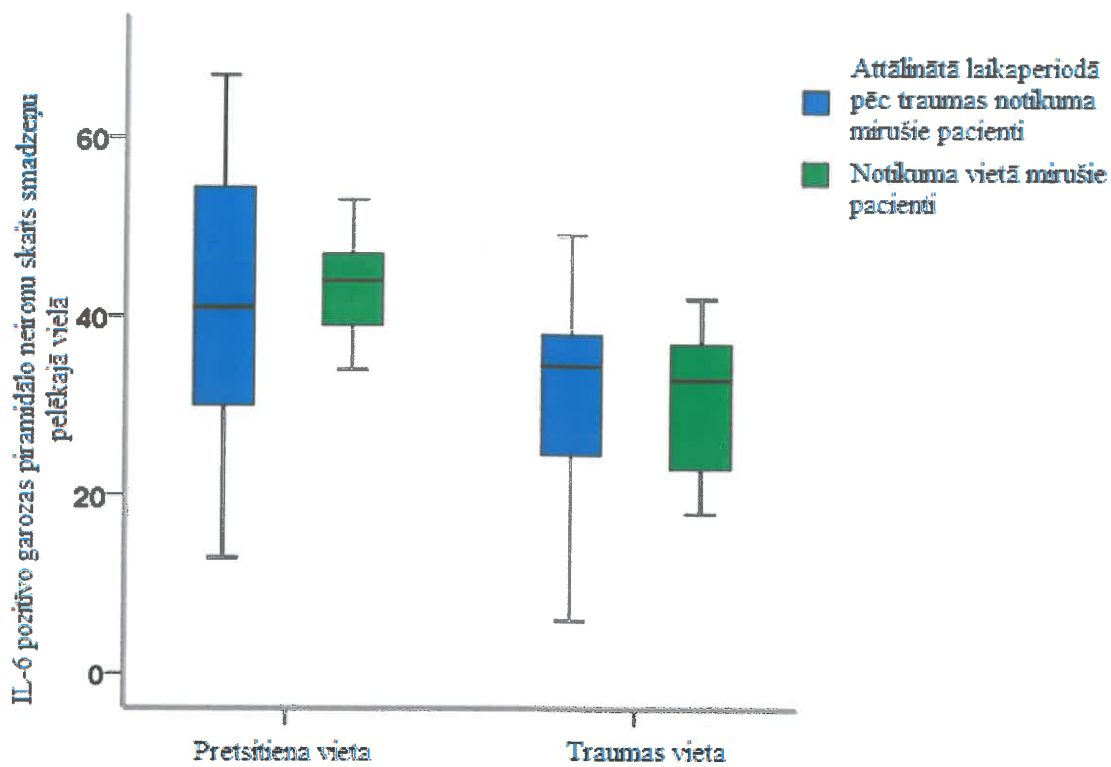
4.85. attēls. Vidējs apoptotisku šūnu daudzums pēc galvas traumas attālinātā periodā miruša 40 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu baltajā vielā pretsītienu vietā, *TUNEL*, X 400.



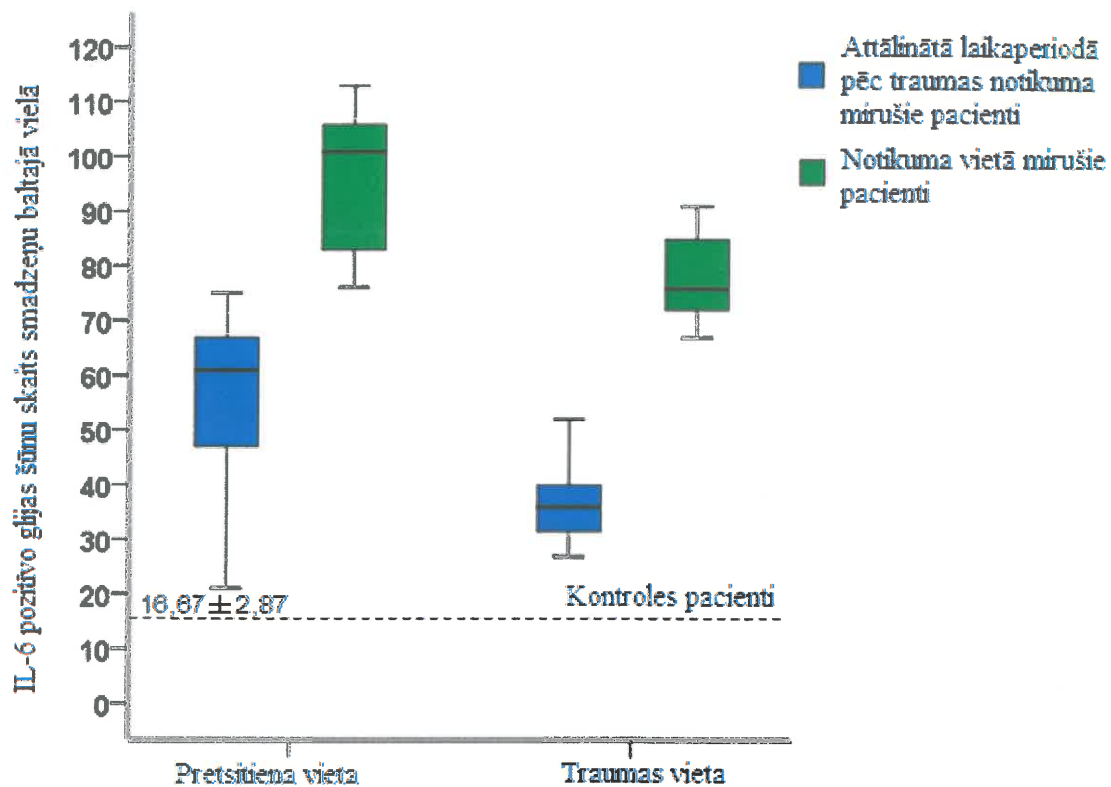
4.1. grafiks. Relatīvais GFAP un NF daudzums notikuma vietā un attālinātā periodā pēc traumas mirušu bērnu smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās



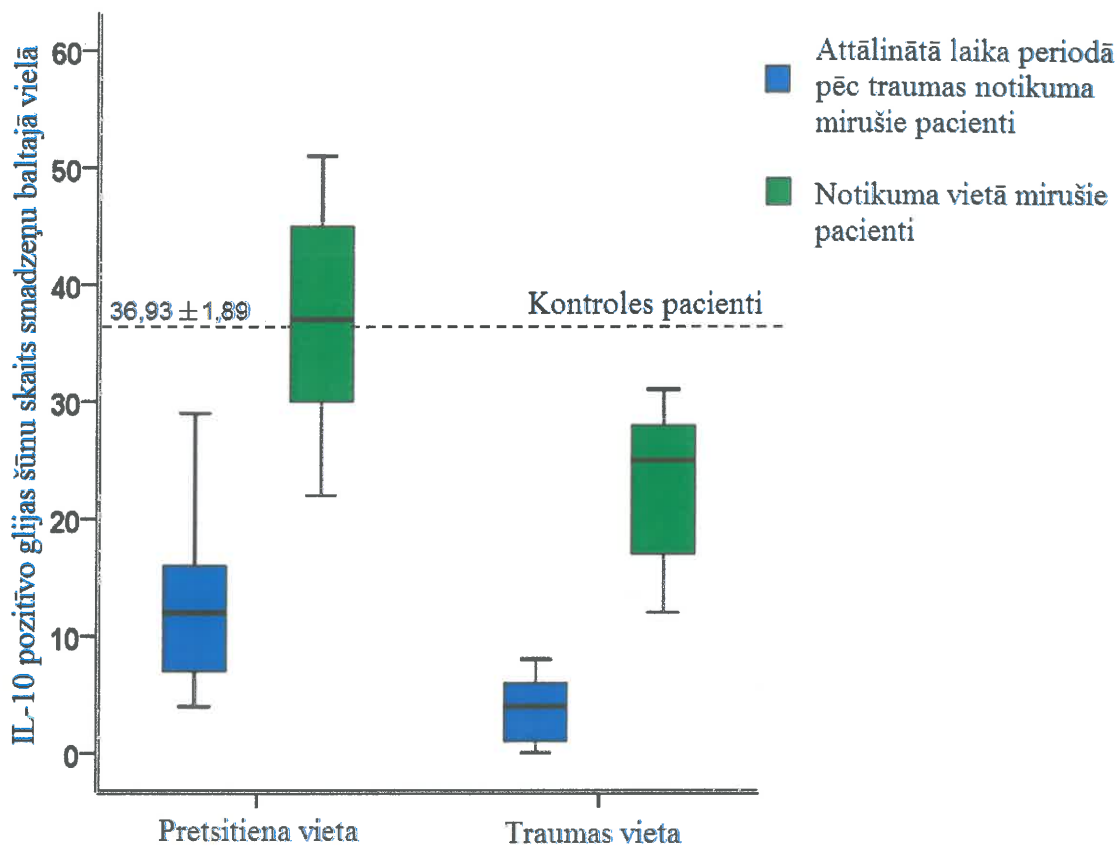
4.2. grafiks. Relatīvais GFAP un NF daudzums notikuma vietā un attālinātā periodā pēc traumas mirušu pieaugušo smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitiena vietās



4.3. grafiks. IL-6 pozitīvo garozas piramidālo neironu skaits smadzeņu pelēkajā vielā traumas un pretsīiena vietās gan notikuma vietā mirušajiem, gan attālinātā laikā pēc traumas mirušajiem pacientiem (bērniem un pieaugušajiem).



4.4 grafiks. IL-6 pozitīvo glijas šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un ± pretsitiena vietās gan notikuma vietā mirušajiem, gan attālinātā laikā pēc traumas mirušajiem pacientiem (bērniem un pieaugušajiem)



4.5. grafiks. IL-10 pozitīvo glijas šūnu skaits smadzeņu baltajā vielā traumas un pretsitienu vietās gan notikuma vietā mirušajiem, gan attālinātā laikā pēc traumas mirušajiem pacientiem (bērniem un pieaugušajiem)

PIELIKUMI –II

1. pielikums

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs

Pieteikuma iesniedzējs: Arta Bārzdīņa
RSU Doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: Audu reģenerācijas un kvalitātes marķieru pazīmes galvas smadzeņu audos galvas traumas iznājumā.

Iesniegšanas datums: 11.11.2009.

Pētījuma protokols:

- (X) Pētījuma veids: audu struktūru rutīnā, histoķīmiskā un mikroskopiskā izpēte
- (X) Pētījuma populācija: RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīva materiāls
- (X) Informācija par pētījumu:
- (X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:


1. Pētījuma autores CV
2. Anatomijas un Antropoloģijas institūta direktores piekrišana pētījuma veikšanai

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 17.12.2009.

Veselības ministrija

Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību

„Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

Reģ. Nr. 40003457128

Ētikas komitejas

atzinums.

Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Ētikas komiteja 30.08.2010. sēde izvērtēja RSU doktorantes dr.A.Bārzdīņas iesniegtos dokumentus, saistībā ar plānoto pētījumu BKUS „Interleikīna līmeņa asinīs prognostiskā nozīme bērniem ar smagām un vidēji smagām galvas smadzeņu traumām”.

Ētikas komiteja uzskata, ka pētījums atbilst medicīnas ētikas prasībām, un iesaka atļaut to īstenot Bērnu slimnīcas apstākļos.

30.08.2010.

PARAŠI
ANSA JANSONE
1-17046-1066


dr. Anda Jansone

Ētikas komitejas priekšsēdētāja

Pacientu vecāku piekrišanas veidlapa

PIEKRIŠANA

Es, _____

____ (vārds, uzvārds, personas kods, slimības vēstures Nr.)

bērna, _____

(vārds, uzvārds, personas kods, slimības vēstures Nr.)

tēvs /māte /aizbildnis piekrītu papildus izmeklējumu veikšanai –
(vajadzīgo pasvītrot)

sistēmas iekaisuma biomarkieru IL-1 β ; IL-4; IL-6; IL-8; IL-10; IL-12; IL-17; EGF; MCP-1 un INF- α noteikšanai bērna asins paraugos četras dienas pēc kārtas (kontroles grupai vienā paraugā)

20____._____

(paraksts)

Pētījuma klīnisko datu veidlapa

Pacienta kods	
Pacienta vārds, uzvārds	
Pacienta personas kods	
Slimības vēstures numurs	
Paraugš (asinis)	
Parauga paņemšanas datums un laiks	
Pētnieka vārds, uzvārds	Arta Bārzdiņa

Atbilde: IL - 1 β , IL - 4; IL - 6; IL-8; IL - 10; IL-12; IL-17; EGF; MCP-1 un INF- α līmenis asinīs.

Glāzgovas komas skala		Glāzgovas komas skala zīdaiņiem	
Reakcija	Vērtējums	Reakcija	Vērtējums
Acu atvēršana			
Spontāna	4	Spontāna	4
Uzrunājot	3	Uzrunājot	3
Uz sāpēm	2	Uz sāpēm	2
Nemaz	1	Nemaz	1
Atbilde uzrunai			
Sakarīga runa	5	Plāpā un dūdo	5
Nesakarīga runa	4	Histēriskas raudas	4
Atsevišķi vārdi	3	Raud no sāpēm	3
Neartikulētas skaņas	2	Kunkst no sāpēm	2
Nemaz	1	Nemaz	1
Kustību atbilde			
Paklausa	6	Mērķtiecīgas kustības	6
Lokalizē	5	Atraujas no pieskāriena	5
Izvairās no sāpēm	4	Atraujas no kairinājuma	4
Patoloģiska sāpju fleksija	3	Patoloģiska sāpju fleksija	3
Patoloģiska sāpju ekstenzija	2	Patoloģiska sāpju ekstenzija	2
Nemaz	1	Nemaz	1
Novērtējums:			
Acu atvēršana:			
Atbildes uzrunai:			
Kustību atbilde:			
Kopā:			

Viegla galvas trauma 13-15 balles; vidēji smaga galvas trauma 9-12 balles un smaga galvas trauma 3-8 balles.