

DOI: 10.56871/RBR.2023.14.90.010
УДК 616.831-001+616.714-001+616-07-08+611.81.013

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

© Анна Алексеевна Прохорычева¹, Александр Петрович Трашков^{1, 2}, Андрей Глебович Васильев³

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Российская Федерация, Ленинградская область, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт». 123182, Российская Федерация, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Анна Алексеевна Прохорычева — аспирант, отделение молекулярной и радиационной биофизики.
E-mail: a.prokhorycheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0001-5226-0803 SPIN: 5543-4462

Для цитирования: Прохорычева А.А., Трашков А.П., Васильев А.Г. Патологические особенности изменения глиальных клеток и маркеры повреждения тканей мозга при черепно-мозговой травме // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 85–94. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.14.90.010>

Поступила: 21.09.2023

Одобрена: 02.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной смертности и психических расстройств среди неврологической патологии. У многих пациентов ЧМТ оставляет долгосрочные последствия, которые могут быть связаны как с легкими нарушениями когнитивных функций, так и с тяжелой инвалидизацией. Известно, что механизмы повреждения при ЧМТ могут быть первичными, связанными с механическим воздействием на головной мозг, и вторичными, в основном вызванными астроцитами, микроглией и инфильтрированными иммунными клетками из периферических тканей, которые приводят к нейрональной и сосудистой дисфункции. Ввиду того, что эти механизмы, в частности вторичное повреждение, остаются не до конца изученными, существуют сложности, связанные с диагностикой и лечением ЧМТ. В поисках решения этой проблемы в последние десятилетия накопились существенные данные о количественной оценке биомаркеров ЧМТ, что может обеспечить клинически доступное окно для изучения механизмов, диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов травмы головного мозга. Представлен краткий обзор посттравматических изменений в ткани головного мозга, связанных с ионными нарушениями, активацией астро- и микроглии, участием клеток иммунной системы, а также основных биомаркеров повреждения головного мозга, выделенных из крови и цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; астроглия; микроглия; повреждение; биомаркеры.

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF GLIAL CELL CHANGES AND MARKERS OF BRAIN TISSUES DAMAGE IN TBI

© Anna A. Prokhorycheva¹, Alexander P. Trashkov^{1, 2}, Andrey G. Vasiliev³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC “Kurchatov Institute”. Mkr. Orlova roshcha, 1, Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russian Federation, 188300

² National Research Center “Kurchatov Institute”. Academician Kurchatov Square, 1, Moscow, Russian Federation, 123182

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Anna A. Prokhorycheva — Postgraduate student, Department of Molecular and Radiation Biophysics.
E-mail: a.prokhorycheva@gmail.com ORCID ID: 0009-0001-5226-0803 SPIN: 5543-4462

For citation: Prokhorycheva AA, Trashkov AP, Vasiliev AG. Pathophysiological features of glial cell changes and markers of brain tissues damage in TBI // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):85-94. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.14.90.010>

Received: 21.09.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of mortality and psychiatric disorders among neurologic pathology. In many patients, TBI leaves long-term sequelae that may involve both mild cognitive impairment and severe disability. It is known that the mechanisms of damage in traumatic brain injury can be primary, related to the mechanical impact on the brain, and secondary, mainly caused by astrocytes, microglia and infiltrated immune cells from peripheral tissues that lead to neuronal and vascular dysfunction. Because these mechanisms, particularly secondary injury, remain incompletely understood, there are difficulties associated with the diagnosis and treatment of TBI. In search of a solution to this problem, substantial data on the quantification of biomarkers of traumatic brain injury have accumulated in recent decades, which may provide a clinically accessible window to study the mechanisms, diagnosis, monitoring, and prediction of brain injury outcomes. The article is a brief review of posttraumatic changes in brain tissue associated with ionic disturbances, activation of astro- and microglia, involvement of immune system cells, and major biomarkers of brain injury isolated from blood and cerebrospinal fluid.

Key words: traumatic brain injury; astroglia; microglia; damage; biomarkers.

В современном мире черепно-мозговая травма (ЧМТ) является глобальной проблемой здравоохранения. Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии [7]. Эпидемиологические исследования указывают на неуклонный рост числа черепно-мозговых травм, особенно в больших городах [6]. В Российской Федерации черепно-мозговая травма встречается с частотой 130–400 случаев на 100 тыс. жителей [9]. Риск травмы головы увеличился, учитывая новую динамику развития современного технологического общества. Автомобильные аварии, экстремальные виды спорта и вооруженные конфликты увеличили частоту ЧМТ [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 5 лет ежегодно в мире ЧМТ диагностируется более чем у 10 млн пострадавших, из них 200–300 тыс. умирают. Считается, что основными причинами инвалидизации после перенесенной ЧМТ населения являются психические и когнитивные нарушения, грубые двигательные и речевые расстройства, возникшая посттравматическая эпилепсия и др. Отмечается неуклонный рост инвалидизации после ЧМТ у трудоспособного слоя населения (средний возраст 20–40 лет) [13, 14]. Ввиду этого имеется отрицательный рост в реализации трудового потенциала страны (потери бюджета около 495 млрд руб. в год), при этом затрачиваются огромные средства для обеспечения медицинских учреждений всем необходимым для лечения и реабилитации инвалидизированных лиц [1, 12].

Инвалидизация при черепно-мозговой травме обусловлена как первичным поражением головного мозга, так и формированием в отдаленном периоде и периоде последствий новых клинических синдромов по механизмам дисрегуляции и снижения адаптационных резервов [3].

В настоящей работе приводится обзор актуальных исследований, нацеленных на изучение проблем, связанных с диагностикой ЧМТ. В тексте работы рассмотрены такие вопросы, как повреждение клеток головного мозга при ЧМТ,

участие микроглии в патогенезе ЧМТ, участие астроглии в патогенезе ЧМТ, а также вопросы, связанные с исследованием биомаркеров ЧМТ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ЧМТ возникает в результате сильного столкновения, ускорения–замедления и вращательного движения мозга, что ведет к нарушению его работы. В патофизиологии можно провести различие между первичным и вторичным повреждением головного мозга. Первичное повреждение головного мозга может быть вызвано: а) прямым воздействием механической силы, приводящим к очаговому повреждению, характеризующемуся переломами, кровоизлияниями в мозг и очаговым некрозом нейронов, или б) быстрыми ускоряющими и замедляющими силами, которые определяют растяжение ткани головного мозга, с сопутствующим диффузным повреждением аксонов, в основном представленным на уровне ствола мозга и мозолистого тела, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев после травмы. Вторичное повреждение головного мозга, обусловленное биохимическими и клеточными изменениями, вторичными по отношению к первичному повреждению, связано с многочисленными факторами, включая перекисное окисление липидов, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление и аксональную дегенерацию.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Прямое механическое воздействие приводит к быстрому возникновению необратимых механических повреждений костей черепа, его оболочек, сосудов мозга и ткани мозга разной степени выраженности [2]. При первичном повреждении происходит нарушение структуры нейронов и глиальных кле-

ток, образуются синаптические разрывы или растяжения аксонов, повреждение гематоэнцефалического барьера, возникает тромбоз сосудов и нарушается целостность сосудистой стенки [47].

После травмы вокруг очага первичного повреждения формируется перифокальная зона, в которой клетки сохраняют свою жизнеспособность [16], но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ (зона пенумбры) [8].

В области повреждения из-за значительной потребности тканей головного мозга в кислороде и глюкозе происходит смещение перфузии, приводящее к истощению субстратов и накоплению токсичных метаболитов. Вследствие этого изменяется скорость продукции энергии клетками головного мозга — срыв ионных градиентов, снижение мембранных потенциалов.

Поврежденные клетки высвобождают глутамат из внутриклеточных запасов [25, 53]. Глутамат вызывает гибель нервных клеток с помощью нескольких механизмов. Он гиперстимулирует как NMDA (N-метил-D-аспартат), так и AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат) типы глутаматных рецепторов, что приводит к притоку Na^+ , оттоку K^+ и большому притоку Ca^{2+} в нейроны [29]. Данный процесс называется эксайтотоксичностью. Это приводит к неконтролируемому и устойчивому увеличению цитозольного кальция, что ведет к нарушению митохондриального транспорта электронов и стимулирует работу многих кальцийзависимых ферментов, включая липазы, фосфолипазы, кальпаины, синтазу оксида азота, протеинфосфатазы и различные протеинкиназы [15].

При длительном недостатке энергии нейроны и клетки глиии деполаризуются, изменяясь как функционально, так и структурно [34]. Повреждение и энергодефицит клеток в тканях приводит к нарушениям их взаимодействия, изменению компонентов межклеточной жидкости, высвобождению провоспалительных агентов, что вызывает активацию глиии.

РОЛЬ МИКРОГЛИИ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Микроглия является подтипом глиальных клеток ЦНС, которые выполняют функцию резидентных макрофагов [36]. В норме они утилизируют накопленные продукты метаболизма, а также влияют на процессы обучения и памяти, регулируя гибель клеток и нейрогенез.

Подобно периферическим клеткам, микроглия экспрессирует рецепторы распознавания патогенов, такие как toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), и, следовательно, реагирует на молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), и эндогенно вырабатываемые молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMP), которые секретируются поврежденными нейронами и другими клетками ЦНС [32]. Они также экспрессируют рецепторы ряда других факторов, которые высвобождаются поврежденными нейронами, включая АТФ, глутамат, факто-

ры роста и цитокины. Микроглия представляет собой антиген-презентирующие клетки и взаимодействует с Т-лимфоцитами и активирует маркеры клеточной поверхности, такие как MHC II и CD86, а также молекулы адгезии и рецепторы комплемента [32].

Известно, что существует два фенотипа активированной микроглии: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. Активация по типу M1 ведет к синтезу фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ)-12, -6, -1 β , NO, активных форм кислорода (АФК), хемокинов CCL2, CXCL9, CXCL10 [23]. M2-микроглия производит противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-13, которые обладают нейропротекторным действием [52]. Однако очевидно, что высокореактивное состояние активированной микроглии по типу M1 в ответ на DAMP и другие внеклеточные сигналы повреждения приводит к высвобождению высоких уровней провоспалительных и цитотоксических медиаторов, которые способствуют дисфункции нейронов и гибели клеток [24, 38]. После ЧМТ активированная микроглия быстро мигрирует в зону повреждения, создает барьер между поврежденной и здоровой тканями и фагоцитирует поврежденные ткани, что, в свою очередь, является положительной стороной участия микроглии.

Например, после экспериментального исследования жидкостно-перкуSSIONной модели ЧМТ на крысах мечение Iba-1 показывает, что микроглия гипертрофируется и приобретает амебондную форму в коре головного мозга и таламусе, что сохраняется в течение 7 и 28 дней после ЧМТ и соотносится с подострым и хроническим течением при экспериментальной модели ЧМТ [22].

РОЛЬ АСТРОГЛИИ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ

Астроциты в головном мозге разделяют на фибриллярные, расположенные преимущественно в белом веществе, и протоплазматические, расположенные в сером веществе головного мозга. Повреждение этих клеток приводит к нарушению их основных функций: снабжение нейронов энергией, синаптогенез, перенос нейротрансмиттеров, поддержание нормального ионного баланса, образование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

В ответ на легкое или умеренное повреждение тканей астроциты подвергаются гипертрофическому реактивному астроглиозу, который включает молекулярные, структурные и функциональные изменения. Тяжелое повреждение тканей вызывает дегенерацию нервных и глиальных клеток, разрушение сосудов и сильный иммунный ответ, что приводит к образованию тканевых компартментов с различными формами реактивного астроглиоза. Непосредственно рядом с повреждением астроциты пролиферируют и переплетаются, образуя астроглиальный рубец, который окружает и ограничивает распространение интенсивной воспалительной реакции в очаге поражения [20].

Под влиянием DAMP, ионных изменений и дефицита энергии происходит преобразование клеток в реактивные

астроциты, уровень которых увеличивается в поврежденной области после травмы. У пациентов с ЧМТ и экспериментальных мышей с ЧМТ экспрессия эндотелина-1 (ЕТ-1) была увеличена [42], а увеличение ЕТ-1 способствовало превращению в реактивные астроциты через рецептор ЕТВ у мышей с жидкостно-перкуSSIONной моделью ЧМТ [42]. Некоторые воспалительные цитокины и хемокины также вызывают астроглиоз. ИЛ-1 способствует превращению астроцитов в реактивную форму [30], в то время как антагонист рецептора ИЛ-1 снижает астроглиоз гиппокампа в такой экспериментальной модели ЧМТ, как контролируемое кортикальное повреждение [50].

Поврежденные нейроны высвобождают белок группы высокой подвижности В1 (HMGB1), что индуцирует секрецию ИЛ-6 клетками микроглии, ИЛ-6 активирует водный канал аквапорина-4 (AQP4) астроцитов, участвующий в поглощении воды [39]. Отрицательной стороной реактивных астроцитов является то, что они могут напрямую повышать внутричерепное давление из-за цитотоксического отека и вырабатывать вредные медиаторы воспаления, которые усугубляют повреждение головного мозга.

Активированные астроциты также могут высвобождать матриксную металлопротеиназу-9 в ответ на механическое напряжение [48]. В результате ее активации разрушаются межклеточные контакты, что влияет на повышение проникновения в очаг травмы нейтрофилов, лейкоцитов и моноцитов крови, что ведет к повышению проницаемости ГЭБ и, как следствие, усугублению отека.

Для защиты нейронов астроциты производят растворимые факторы, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и простагландины, которые могут ингибировать активацию микроглии [37], а также обеспечивают питательными веществами и поддерживают гомеостаз внеклеточной жидкости за счет повышения поглощения глутамата и калия [33].

Из вышесказанного следует, что клетки глии могут оказывать различные эффекты, как негативные, так и положительные, что, в свою очередь, будет отражаться на восстановлении функций и пластичности нейронов во время реорганизации ткани. В начале активация глии носит протективный характер, ограничивая область повреждения, поддерживая жизнеспособность поврежденных нейронов, стимулируя нейрогенез, но последующее длительное выделение провоспалительных цитокинов и образование глиальных рубцов вызывает нарушения в головном мозге. Чтобы лучше понять эти события, необходимо дальнейшее изучение их участия в патогенезе ЧМТ.

К настоящему моменту также изучено большое количество биомаркеров, которые могут указывать на повреждения нейронов и нейроглии. Научным сообществом активно проводятся исследования по установлению биомаркеров, однозначно характеризующих ЧМТ, которые в дальнейшем могли бы быть включены в ее диагностические критерии.

Важным является поиск данных биомаркеров, чтобы предсказать возможные осложнения и использовать их в качестве показателей для оценки тяжести ЧМТ у пациентов.

ЖИДКОСТНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

1. *Легкий полипептид нейрофиламента (NfL)*, высвобождаемый из поврежденных аксонов, был предложен в качестве жизнеспособных биомаркеров легкой ЧМТ [31, 51, 59].

2. *Белок сосудистой адгезии 1 (sVAP-1)* повышается в плазме в соответствии с тяжестью ЧМТ [41]. Было установлено пороговое значение 8,61 нмоль/мл в час, при этом пациенты, достигшие уровней выше этого, показали повышение уровня смертности на 25%.

3. *Галектин-3*, член семейства лектинов, участвующий в активации микроглии, имеет повышенные концентрации в плазме у пациентов с ЧМТ, а также является индикатором госпитальной летальности [46].

4. *Белок 1-й группы высокой подвижности (HMGB1)* транслоцируется из ядра в цитоплазму в начале ЧМТ, затем проникает в фагоцитарную микроглию в более поздние моменты времени и представляет собой цитокин и маркер воспаления, являющийся предиктором годовой смертности у пациентов с ЧМТ [55, 56], как и повышенный уровень *гормона копейтина* [26].

5. *S100B* представляет собой внутриклеточный кальций-связывающий белок, обнаруженный в астроцитах, и является одним из наиболее широко изучаемых биомаркеров ЧМТ [17]. Было показано, что концентрация S100B в сыворотке в острой фазе ЧМТ отрицательно коррелирует со связью мозга в состоянии покоя, что определяется функциональной MPT [54]. Одно исследование показало, что добавление теста S100B в рекомендации по ведению ЧМТ может оказаться экономически эффективным и снизить частоту использования КТ [21]. Было показано, что концентрации S100B в сыворотке значительно изменяются с течением времени, что имеет значение для раннего определения прогноза [28]. Интересно, что у пациентов, перенесших операцию по поводу переломов позвоночника или нижних конечностей, наблюдалось значительное увеличение концентрации S100B в сыворотке крови по сравнению с дооперационными концентрациями [57]. Было также показано, что размещение наружного желудочкового дренажа влияет на уровни S100B, хотя на этот раз в спинномозговой жидкости и в сыворотке уровни S100B выше 0,7 мкг/дл коррелируют со 100% смертностью при ЧМТ и субарахноидальном кровоизлиянии [35].

Было показано, что уровни S100B варьируют в зависимости от типа и количества поражений при ЧМТ. Тест S100B можно использовать в контексте пациентов с легкой ЧМТ с алкогольной интоксикацией. Тест S100B был более точным у трезвых пациентов по сравнению с пациентами в состоянии алкогольного опьянения. 24-часовые уровни S100B в сыворотке могут служить инструментом скрининга для раннего выявления пациентов с риском смерти головного мозга после тяжелой ЧМТ. S100B может быть эффективным инструментом мониторинга лечения ЧМТ, поскольку одно исследование показало, что уровни S100B снижаются после гиперосмолярной терапии. Было высказано предположение, что образцы

S100B, полученные в течение 12 часов после травматического повреждения, имеют меньшую прогностическую ценность по сравнению с образцами S100B, полученными через 12–36 часов после травмы. Было также предложено, чтобы уровни S100B в моче имели прогностическое значение по сравнению с уровнями S100B в сыворотке. Было показано, что сочетание уровней S100B с уровнями глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) приводит к точному прогнозированию годовой смертности после ЧМТ.

6. *Тау-белок* (англ. Microtubule-associated protein tau, MAPT) представляет собой белок, который играет роль в развитии нейронов, стабилизации аксонов и поляриности нейронов. Было отмечено, что уровни тау-белка в сыворотке и в спинномозговой жидкости могут считаться биомаркером ЧМТ, так как патологоанатомическое исследование показало повышенные уровни тау-белка, даже если макроскопически видимые повреждения не отмечались, что подразумевает, что некоторые повреждения все же могли иметь место [45].

Было также показано, что уровни расщепленного тау-белка в сыворотке значительно выше при тяжелой ЧМТ по сравнению с контрольной группой [49]. Уровни общего тау хорошо коррелировали с клиническими и рентгенологическими показателями ЧМТ [18]. Плохие исходы при тяжелой ЧМТ отмечались у пациентов с более высоким уровнем тау-белка в сыворотке крови [40].

7. *Нейрон-специфическая энлаза (NSE)* аналогично S100B повышается у пациентов с ЧМТ [44], прогрессивно в зависимости от тяжести травмы [60]. При этом медикаментозное лечение (мемантин) пациентов с ЧМТ средней степени тяжести приводит к значительному снижению уровня NSE в сыворотке крови и улучшению показателей по шкале Глазго [43]. Однако ряд зарубежных авторов считает, что NSE может быть не таким точным или клинически полезным по сравнению с S100B [54]. Но, опять же по сравнению с S100B, повышение NSE было более тесно связано с прогнозированием смерти головного мозга после тяжелой ЧМТ [19].

8. *Несфатин-1* связан с воспалением и является независимым предиктором госпитальной летальности. Его концентрации в плазме связаны с тяжестью ЧМТ, и он может стать надежным прогностическим маркером этих травм [58].

9. *Резистин*, также называемый адипоцит-специфическим секреторным фактором (ADSF), представляет собой секреторный фактор, специфичный для жировой ткани. Уровни резистина в плазме повышаются, начиная с 6-го часа после травмы, и достигают пика через 24 часа [27]. В исследовании было показано, что резистин является независимым предиктором месячной смертности пациентов.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что при ЧМТ клетки микроглии и астроциты чаще продуцируют, такие цитокины [4], как:

- *Интерлейкин-1 β* (ИЛ-1 β) является противовоспалительным цитокином, стимулирует апоптоз и фагоцитоз клеток, индуцирует лихорадку. После ЧМТ активная секреция ИЛ-1 β

способствует повышению возбудимости и эксайтотоксичности через глутаматергический и ГАМК-эргический механизмы и изменению концентрации ионов кальция, что потенциально может привести к развитию эпилепсии. Повышенное соотношение ИЛ-1 β в ликворе и сыворотке крови во время острой фазы ЧМТ связано с повышенным риском развития посттравматической эпилепсии [11]. Таким образом, ИЛ-1 β играет значимую роль в воспалительных процессах при ЧМТ и может являться маркером тяжести ЧМТ и риска развития посттравматической эпилепсии.

- *Интерлейкин-6* (ИЛ-6) обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. ИЛ-6 считается основным регулятором воспалительных реакций, который обеспечивает краткосрочную защиту от инфекционного процесса и повреждения тканей, обладает нейропротективной функцией. Роль ИЛ-6 при ЧМТ изучалась в ряде клинических исследованиях [5]:

- отмечалось повышение ИЛ-6 в ликворе желудочков пациентов с ЧМТ, а также связь между ИЛ-6 и продукцией фактора роста нейронов, что позволило предположить значительную интракраниальную продукцию ИЛ-6 после ЧМТ;
- повышение уровня ИЛ-6 в крови в течение 48 часов после тяжелой ЧМТ связано с плохими отдаленными клиническими исходами;
- анализ сывороточных уровней ИЛ-6 у пациентов с тяжелой ЧМТ показал, что самые высокие концентрации ИЛ-6 были обнаружены в первый день госпитализации и были ассоциированы с формированием полиорганной недостаточности, сепсиса и неблагоприятного неврологического исхода;
- уровень ИЛ-6 в ликворе и крови достигает своего пика через 24–28 часов после ЧМТ;
- концентрация ИЛ-6 в плазме крови повышается к моменту установления диагноза смерти мозга.

Таким образом, высокие уровни ИЛ-6, измеренные в крови и ликворе, ассоциированы с плохими исходами травмы и повышенным риском летального исхода, являясь возможным предиктором внутричерепной гипертензии после изолированной ЧМТ.

- *Фактор некроза опухоли α* (ФНО α) вовлечен в патофизиологические процессы при многих заболеваниях и состояниях, в частности синдрома общего воспалительного ответа (SIRS), сочетанной травмы, массивных ожогов и ревматоидного артрита [10]. Экспериментальные исследования показали:

- активность ФНО α повышается в первые часы после ЧМТ и не обнаруживается в сыворотке крови уже на 3–7-е сутки после травмы;
- под действием ИЛ-1 на астроциты и микроглию происходит продукция провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , который также будет стимулировать выработку ИЛ-6 клетками глии;
- исследований, освещающих роль ФНО α в патогенезе ЧМТ, немного; концентрации ФНО α достигают пика в первые часы после ЧМТ и коррелируют с высокой

летальностью и формированием полиорганной недостаточности;

- отмечается корреляция уровня ФНО α и развития внутречерепной гипертензии.

В целом цитокины, являясь группой гормоноподобных белков и пептидов, активация которых, по мнению как отечественных, так и зарубежных исследователей, приводит к разнообразным явлениям, которые можно наблюдать в головном мозге после ЧМТ, например пирексия, нейтрофилия, отек, нарушение проницаемости ГЭБ, играют важную роль в межклеточных коммуникациях и стимулируют репаративные процессы, такие как глиоз.

Однако глиоз, в свою очередь, вызывает дальнейшее выделение цитокинов гипертрофированными астроцитами и клетками микроглии, в дополнение к медиаторам, секретлируемым клетками периферической иммунной системы: полиморфноядерными лейкоцитами, которые проникают через ослабленный ГЭБ, что может приводить к дальнейшему повреждению мозга.

Несмотря на большое количество известных на данный момент биомаркеров, которые могут быть ассоциированы с повреждениями при ЧМТ, большая часть из них не являются высокоспецифичными и могут быть характерны для других патологий. Таким образом, среди вышеописанных биомаркеров можно выделить ряд наиболее перспективных для диагностики и оценки динамики пациентов с ЧМТ. К ним относятся легкий полипептид нейрофиламента, нейрон-специфическая энолаза и глиальный фибриллярный кислый белок. Так, например, GFAP был включен в диагностические критерии ЧМТ Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food & Drug Administration) [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЧМТ по-прежнему остается одним из самых тяжелых видов травм, даже при легкой ЧМТ у пациентов возможно длительное нарушение когнитивных функций, что может быть связано с затяжным течением нейровоспаления, виды которого различаются по патологии и исходу.

Чтобы иметь четкое представление о повреждении и регенерации нервов, необходимы детальные исследования и доказательства. Имеющиеся данные не позволяют уточнить окончательную роль воспаления после ЧМТ ввиду его сложных молекулярных и клеточных взаимодействий. Исследования показывают, что механизмы, включающиеся после травмы, выполняют защитную функцию при остром воспалении и оказывают негативные эффекты в долгосрочной перспективе. Основными участниками, запускающими каскад этих реакций, являются астроциты и микроглия, поэтому биологически активные факторы и функциональные молекулы, образуемые ими, могут быть привлекательными мишенями для изучения.

Патофизиологические маркеры повреждения ткани мозга свидетельствуют о разнообразии и мозаичности измене-

ний при разных видах полученных травм, что подчеркивает важность продолжения исследований ЧМТ и ее маркеров. Выделение спектра основных биомаркеров — показателей ЧМТ разных степеней тяжести — помогло бы упростить диагностику и дальнейший контроль пациентов после полученной травмы.

Таким образом, дальнейшие исследования механизмов нейровоспаления позволят разработать новые схемы лечения, способные ограничить влияние вторичного повреждения на головной мозг и улучшить долгосрочный прогноз пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анников Ю.Г., Кром И.Л., Еругина М.В. Пациенты с перенесенной черепно-мозговой травмой об удовлетворенности реабилитацией. Психосоматические и интегративные исследования. 2019; 5(1): 102–2.
2. Дубровин И.А. и др. Судебно-медицинская экспертиза черепно-мозговой травмы. Учебное пособие для вузов. Litres; 2019.
3. Емельянов А.Ю., Андреева Г.О., Барсуков И.Н. Особенности клинических проявлений декомпенсации посттравматических астений. Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения. 2017: 139–9.
4. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(5): 60–7.
5. Каде А.Х. и др. Динамика интерлейкина-6 у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени

- тяжести. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; 5(2): 23–4.
6. Касимов Р.Р. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика тяжелой травмы у военнослужащих в мирное время. *Скорая медицинская помощь*. 2022; 23(2): 4–13.
 7. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. *Черепно-мозговая травма: Клиническое руководство*. М.: Медицина. 2001; 2.
 8. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патолофизиологические механизмы 4 вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. *Неврологический журнал*. 2013; 18(4): 4–7.
 9. Лихтерман Л.Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2019; 21(1): 83–9.
 10. Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние циткинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 3: 26–30.
 11. Музлаев Г.Г. и др. Динамика интерлейкина-1 β у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; 5(2): 24–5.
 12. Овсянников Д.М. и др. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(3): 777–85.
 13. Пошатаев К.Е. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; 4: 125–8.
 14. Трофимов А.О., Кравец Л.Я. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме. *Современные технологии в медицине*. 2010; 3: 92–7.
 15. Atkins C.M. et al. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinases after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006; 26(12): 1507–18.
 16. BK S. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1316–20.
 17. Blyth B.J. et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009; 26(9): 1497–1507.
 18. Bogoslovsky T. et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2017; 34(1): 66–73.
 19. Böhmer A.E. et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011; 68(6): 1624–31.
 20. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2016; 275: 305–15.
 21. Calcagnile O., Anell A., Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC neurology*. 2016; 16: 1–7.
 22. Cao T. et al. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience*. 2012; 225: 65–75.
 23. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of neuroimmune pharmacology*. 2009; 4: 399–418.
 24. David S., Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12(7): 388–99.
 25. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Free amino acid levels in laminectomized and traumatized rat spinal cord. *Trans. Am. Soc. Neurochem*. 1988; 19: 176.
 26. Dong X.Q. et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2011; 71(5): 1194–8.
 27. Dong X.Q. et al. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Critical care*. 2010; 14(5): 1–5.
 28. Ercole A. et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC neurology*. 2016; 16(1): 1–8.
 29. Farooqui A.A., Ong W.Y., Horrocks L.A. *Neurochemical aspects of excitotoxicity*. New York: Springer. 2008: 1–290.
 30. Gayen M. et al. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(7): 2312.
 31. Guedes V.A. et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? *Neurology*. 2020; 94(23): e2412–23.
 32. Hanisch U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*. 2007; 10(11): 1387–94.
 33. Jeong H.K. et al. Repair of astrocytes, blood vessels, and myelin in the injured brain: possible roles of blood monocytes. *Molecular Brain*. 2013; 6(1): 1–16.
 34. Karve I.P., Taylor J.M., Crack P.J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(4): 692–702. DOI: 10.1111/bph.13125. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25752446; PMCID: PMC4742296.
 35. Kellermann I. et al. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2016; 145: 79–83.
 36. Kierdorf K. et al. Microglia in steady state. *The Journal of clinical investigation*. 2017; 127(9): 3201–9.
 37. Kim J. et al. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses. *Journal of neurochemistry*. 2010; 115(5): 1161–71.
 38. Kumar A., Loane D. J. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26(8): 1191–1201.
 39. Laird M. D. et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. *Glia*. 2014; 62(1): 26–38.
 40. Liliang P.C. et al. τ proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*. 2010; 160(2): 302–7.
 41. Lin Z. et al. Soluble vascular adhesion protein-1: decreased activity in the plasma of trauma victims and predictive marker for severity of traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412(17-18): 1678–82.
 42. Michinaga S. et al. Endothelin receptor antagonists alleviate blood-brain barrier disruption and cerebral edema in a mouse model of

- traumatic brain injury: A comparison between bosentan and ambri-sentan. *Neuropharmacology*. 2020; 175: 108182.
43. Mokhtari M. et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58(1): 42–7.
 44. Nekludov M. et al. Brain-derived microparticles in patients with severe isolated TBI. *Brain injury*. 2017; 31(13-14): 1856–62.
 45. Olczak M. et al. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic science international*. 2017; 280: 1–7.
 46. Ondruschka B. et al. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *International journal of legal medicine*. 2018; 132: 531–9.
 47. Pabón M.M. et al. Brain region-specific histopathological effects of varying trajectories of controlled cortical impact injury model of traumatic brain injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22(3): 200–11.
 48. Pan H. et al. The absence of nrf2 enhances nf-b-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators of inflammation*. 2012; 2012.
 49. Pandey S. et al. A prospective pilot study on serum cleaved tau protein as a neurological marker in severe traumatic brain injury. *British journal of neurosurgery*. 2017; 31(3): 356–63.
 50. Semple B.D. et al. Interleukin-1 receptor in seizure susceptibility after traumatic injury to the pediatric brain. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(33): 7864–77.
 51. Shahim P. et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. *Neurology*. 2020; 95(6): e623–36.
 52. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction. *Biological psychiatry*. 2022; 91(5): 405–12.
 53. Sundström E., Mo L.L. Mechanisms of glutamate release in the rat spinal cord slices during metabolic inhibition. *Journal of neurotrauma*. 2002; 19(2): 257–66.
 54. Thelin E.P. et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical care*. 2016; 20(1): 1–15.
 55. Thompson W.H. et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *NeuroImage: Clinical*. 2016; 12: 1004–12.
 56. Wang K.Y. et al. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clinica chimica acta*. 2012; 413(21-22): 1737–41.
 57. Wolf H. et al. Preliminary findings on biomarker levels from extracerebral sources in patients undergoing trauma surgery: potential implications for TBI outcome studies. *Brain Injury*. 2016; 30(10): 1220–5.
 58. Wu G. Q. et al. The prognostic value of plasma nesfatin-1 concentrations in patients with traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 458: 124–8.
 59. Zetterberg H., Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews neurology*. 2016; 12(10): 563–74.
 60. Žurek J., Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2012; 154: 93–103.
 61. URL.: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizesmarketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults> (дата обращения: 01.08.23)

REFERENCES

1. Annikov Yu.G., Krom I.L., Yerugina M.V. Patsiyenty s perenesennoy cherepno-mozgovoy travmoy ob udovletvorennosti reabilitatsiyey. [Patients with traumatic brain injury about satisfaction with rehabilitation]. *Psikhosomaticheskiye i integrativnyye issledovaniya*. 2019; 5(1): 102–2. (in Russian).
2. Dubrovin I.A. i dr. Sudebno-medsinskaya ekspertiza cherepno-mozgovoy travmy. [Forensic medical examination of traumatic brain injury]. *Uchebnoye posobiye dlya vuzov*. Litres Publ.; 2019. (in Russian).
3. Yemel'yanov A.Yu., Andreyeva G.O., Barsukov I.N. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy dekompensatsii posttravmaticheskikh asteniy. [Features of clinical manifestations of decompensation of post-traumatic asthenia]. *Neotlozhnyye sostoyaniya v nevrologii: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya*. 2017: 139–9. (in Russian).
4. Zudova A.I., Sukhorosova A.G., Solomatina L.V. Cherepno-mozgovaya travma i neyrovspaleniye: obzor osnovnykh biomarkerov. [Traumatic brain injury and neuroinflammation: a review of key biomarkers]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 60–7. (in Russian).
5. Kade A.Kh. i dr. Dinamika interleykina-6 u bol'nykh s izolirovannoy cherepno-mozgovoy travmoy sredney i tyazhelyy stepeni tyazhesti. [Dynamics of interleukin-6 in patients with isolated traumatic brain injury of moderate and severe severity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; 5(2): 23–4. (in Russian).
6. Kasimov R.R. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika tyazhelyy travmy u voyennosluzhashchikh v mirnoye vremya. [Clinical and epidemiological characteristics of severe trauma in military personnel in peacetime]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2022; 23(2): 4–13. (in Russian).
7. Konovalov A.N., Likhberman L.B., Potapov A.A. Cherepno-mozgovaya travma. [Traumatic Brain Injury]. *Klinicheskoye rukovodstvo*. Moskva: Meditsina Publ. 2001; 2. (in Russian).
8. Krylov V.V., Puras Yu.V. Patofiziologicheskiye mekhanizmy 4 vtorichnogo povrezhdeniya mozga pri cherepno-mozgovoy travme [Pathophysiological mechanisms 4 of secondary brain damage in traumatic brain injury]. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2013; 18(4): 4–7. (in Russian).
9. Likhberman L.B. Ucheniye o posledstviyakh cherepno-mozgovoy travmy. [The doctrine of the consequences of traumatic brain injury]. *Neyrokhirurgiya*. 2019; 21(1): 83–9. (in Russian).



10. Maslova N.N., Semakova Ye.V., Meshkova R.Ya. Sostoyaniye tsitokinovogo statusa bol'nykh v raznyye periody travmaticheskoy bolezni golovnogogo mozga. [The state of the cytokine status of patients during different periods of traumatic brain disease]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2001; 3: 26–30. (in Russian).
11. Muzlayev G.G. i dr. Dinamika interleykina-1b u bol'nykh s izolirovannoy cherepno-mozgovoy travmoy sredney i tyazhelyoy stepeni tyazhesti. [Dynamics of interleukin-1 β in patients with isolated traumatic brain injury of moderate and severe severity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; 5(2): 24–5. (in Russian).
12. Ovsyannikov D.M. i dr. Sotsial'nyye i epidemiologicheskiye aspekty cherepno-mozgovoy travmy. [Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8(3): 777–85. (in Russian).
13. Poshatayev K.Ye. Epidemiologicheskiye i klinicheskiye aspekty cherepno-mozgovoy travmy. [Epidemiological and clinical aspects of traumatic brain injury]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 4: 125–8. (in Russian).
14. Trofimov A.O., Kravets L.Ya. Apoptoz neyronov pri cherepno-mozgovoy travme. [Apoptosis of neurons in traumatic brain injury]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2010; 3: 92–7. (in Russian).
15. Atkins C.M. et al. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinases after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006; 26(12): 1507–18.
16. BK S. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1316–20.
17. Blyth B.J. et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2009; 26(9): 1497–1507.
18. Bogoslovsky T. et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2017; 34(1): 66–73.
19. Böhmer A.E. et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011; 68(6): 1624–31.
20. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2016; 275: 305–15.
21. Calcagnile O., Anell A., Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. *BMC neurology*. 2016; 16: 1–7.
22. Cao T. et al. Morphological and genetic activation of microglia after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience*. 2012; 225: 65–75.
23. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of neuroimmune pharmacology*. 2009; 4: 399–418.
24. David S., Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12(7): 388–99.
25. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Free amino acid levels in laminectomized and traumatized rat spinal cord. *Trans. Am. Soc. Neurochem*. 1988; 19: 176.
26. Dong X.Q. et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2011; 71(5): 1194–8.
27. Dong X.Q. et al. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Critical care*. 2010; 14(5): 1–5.
28. Ercole A. et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC neurology*. 2016; 16(1): 1–8.
29. Farooqui A.A., Ong W.Y., Horrocks L.A. Neurochemical aspects of excitotoxicity. New York: Springer. 2008: 1–290.
30. Gayen M. et al. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(7): 2312.
31. Guedes V.A. et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? *Neurology*. 2020; 94(23): e2412–23.
32. Hanisch U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*. 2007; 10(11): 1387–94.
33. Jeong H.K. et al. Repair of astrocytes, blood vessels, and myelin in the injured brain: possible roles of blood monocytes. *Molecular Brain*. 2013; 6(1): 1–16.
34. Karve I.P., Taylor J.M., Crack P.J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(4): 692–702. DOI: 10.1111/bph.13125. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25752446; PMCID: PMC4742296.
35. Kellermann I. et al. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2016; 145: 79–83.
36. Kierdorf K. et al. Microglia in steady state. *The Journal of clinical investigation*. 2017; 127(9): 3201–9.
37. Kim J. et al. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses. *Journal of neurochemistry*. 2010; 115(5): 1161–71.
38. Kumar A., Loane D. J. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain, behavior, and immunity*. 2012; 26(8): 1191–1201.
39. Laird M. D. et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. *Glia*. 2014; 62(1): 26–38.
40. Liliang P.C. et al. τ proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*. 2010; 160(2): 302–7.
41. Lin Z. et al. Soluble vascular adhesion protein-1: decreased activity in the plasma of trauma victims and predictive marker for severity of traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412(17-18): 1678–82.
42. Michinaga S. et al. Endothelin receptor antagonists alleviate blood-brain barrier disruption and cerebral edema in a mouse model of traumatic brain injury: A comparison between bosentan and ambrisentan. *Neuropharmacology*. 2020; 175: 108182.
43. Mokhtari M. et al. Effect of memantine on serum levels of neuron-specific enolase and on the Glasgow Coma Scale in patients with moderate traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 58(1): 42–7.

44. Nekludov M. et al. Brain-derived microparticles in patients with severe isolated TBI. *Brain injury*. 2017; 31(13-14): 1856–62.
45. Olczak M. et al. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic science international*. 2017; 280: 1–7.
46. Ondruschka B. et al. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *International journal of legal medicine*. 2018; 132: 531–9.
47. Pabón M.M. et al. Brain region-specific histopathological effects of varying trajectories of controlled cortical impact injury model of traumatic brain injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22(3): 200–11.
48. Pan H. et al. The absence of nrf2 enhances nf-b-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators of inflammation*. 2012; 2012.
49. Pandey S. et al. A prospective pilot study on serum cleaved tau protein as a neurological marker in severe traumatic brain injury. *British journal of neurosurgery*. 2017; 31(3): 356–63.
50. Semple B.D. et al. Interleukin-1 receptor in seizure susceptibility after traumatic injury to the pediatric brain. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(33): 7864–77.
51. Shahim P. et al. Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. *Neurology*. 2020; 95(6): e623–36.
52. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction. *Biological psychiatry*. 2022; 91(5): 405–12.
53. Sundström E., Mo L.L. Mechanisms of glutamate release in the rat spinal cord slices during metabolic inhibition. *Journal of neurotrauma*. 2002; 19(2): 257–66.
54. Thelin E.P. et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical care*. 2016; 20(1): 1–15.
55. Thompson W.H. et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury. *NeuroImage: Clinical*. 2016; 12: 1004–12.
56. Wang K.Y. et al. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clinica chimica acta*. 2012; 413(21-22): 1737–41.
57. Wolf H. et al. Preliminary findings on biomarker levels from extracerebral sources in patients undergoing trauma surgery: potential implications for TBI outcome studies. *Brain Injury*. 2016; 30(10): 1220–5.
58. Wu G. Q. et al. The prognostic value of plasma nesfatin-1 concentrations in patients with traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 458: 124–8.
59. Zetterberg H., Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews neurology*. 2016; 12(10): 563–74.
60. Žurek J., Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*. 2012; 154: 93–103.
61. URL.: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizesmarketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults> (date of access: 01.08.23).