

Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме

А.Е. Карчевская^{1,2,3}, О.В. Паюшина², Е.В. Шарова¹, Л.Б. Окнина¹, О.Ю. Титов³

¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Аннотация

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин инвалидизации трудоспособного населения. Энергия удара приводит к механическому повреждению тканей, после чего запускаются вторичные процессы повреждения, выражающиеся в нарушении медиаторного обмена, разрыве гематоэнцефалического барьера, инфильтрации кровью ткани головного мозга, повышенной продукции цитокинов и хемокинов и ряде других процессов. Особую роль отводят микроглии, которая активируется в ответ на удар и в начальные этапы после травмы «защищает» оставшуюся ткань от продуктов некроза и апоптоза. Микроглия после травмы быстро дифференцируется на провоспалительный фенотип M1, который начинает продуцировать цитотоксические для нейронов цитокины — фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ)-6 и ИЛ-1 β , NO, запускающие процесс апоптоза, и фенотип M2, секретирующий ИЛ-4 и ИЛ-13, которые, как предполагают, уменьшают воспаление и улучшают восстановление тканей головного мозга. M2-ответ длится значительно меньше, чем M1, и нарастающая провоспалительная активация ведёт к дальнейшей гибели нейронов. Всё это негативно сказывается на когнитивном и физическом статусе пациентов, перенёвших ЧМТ. В обзоре рассмотрены основные биохимические процессы, которые происходят после ЧМТ, и возможные способы модуляции нейровоспалительного процесса.

Ключевые слова: нейровоспаление; черепно-мозговая травма; цитокины; фактор некроза опухоли- α ; интерлейкин; вторичные повреждения; микроглия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

Адрес для корреспонденции: 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН». E-mail: karchevskayaae@nsi.ru. Карчевская А.Е.

Для цитирования: Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 55–68.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7>

Поступила 30.05.2022 / Принята в печать 05.09.2022 / Опубликовано 25.03.2023

Neuroinflammation as secondary damage in head injury

Anna E. Karchevskaya^{1,2,3}, Olga V. Payushina², Elena V. Sharova¹, Lyubov B. Oknina¹, Oleg Yu. Titov³

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia

Abstract

Head injury is one of the main disability causes among the working-age population. Stroke energy induces mechanical injury of tissues to launch secondary damage, i.e. neurotransmission, blood-brain barrier disruption, blood infiltration of brain tissues, cytokine and chemokine overexpression, and other processes. Activated by the injury, microglia plays a special part to initially 'protect' intact tissues from the products of necrosis and apoptosis. After the injury, microglia rapidly differentiates to phenotypes M1 and M2. Pro-inflammatory phenotype M1 produces neuronal cytotoxic cytokines including tumor necrosis factor- α , interleukins (IL)-6 and IL-1 β , and NO that induce apoptosis while phenotype M2 secretes IL-4 and IL-13 that may supposedly reduce inflammation and improve recovery of brain tissues. M2 response lasts much less than M1 response, and increasing pro-inflammatory activation leads to further neuronal death, which affects cognitive and physical status of patients with head injury. The review covers main biochemical processes in the injured brain and possible ways of neuroinflammation modulation.

Keywords: neuroinflammation; head injury; cytokines; tumor necrosis factor- α ; interleukin; secondary damage; microglia

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

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 117485, Russia, Moscow, Butlerova str., 5a. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences. E-mail: karchevskayaae@nsi.ru. Karchevskaya A.E.

For citation: Karchevskaya A.E., Payushina O.V., Sharova E.V., Oknina L.B., Titov O.Yu. Neuroinflammation as secondary damage in head injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 55–68. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7>

Received 30.05.2022 / Accepted 05.09.2022 / Published 25.03.2023

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин инвалидизации трудоспособного населения. Ежегодно в мире от ЧМТ погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. В России в год около 600 тыс. человек получают ЧМТ. В основном пациенты с ЧМТ — в возрасте до 44 лет, в связи с чем остро встаёт вопрос об их реабилитации [1].

ЧМТ классифицируется в зависимости от кинетической энергии и характера травмы. Выделяют следующие формы ЧМТ: сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга (лёгкой, средней, тяжёлой степени), диффузное аксональное повреждение, сдавление мозга, сдавление головы [2–4]. Механический аспект повреждения при ЧМТ сопровождается двумя факторами: повреждением костными осколками мозгового субстрата и механизмом удара-противоудара [2].

Помимо механической травмы в головном мозге происходит каскад вторичных повреждений из-за изменений нейрохимических процессов, активации микроглии, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и запуска нейровоспалительных процессов [5–7].

Нейровоспаление при ЧМТ является комплексным процессом взаимодействия иммунной и нервной системы, который возникает в ответ на повреждение и может продолжаться в течение длительного периода после травматического события. Механический удар приводит к гибели нейронов, в ответ на которую запускается процесс нейровоспаления как нейропротекторный механизм, который обеспечивает защиту неповреждённой ткани: происходит активация глии, инфильтрация гранулоцитами и лимфоцитами ткани головного мозга, секреция иммунокомпетентными и глиальными клетками про- и противовоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, хемокинов [5, 6].

В дальнейшем чрезмерная экспрессия цитокинов, белков астроглии (например, глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acid protein — GFAP)) может негативно сказаться на здоровой ткани, вызывая повреждение митохондриальных белков, нарушая ионный баланс, запуская процессы запрограммированной гибели нейронов, астроглиоз. Сильный провоспалительный ответ увеличивает риск летального исхода у пациентов, а в долгосрочной перспективе приводит к гибели нейронов, что влияет на когнитивные функции и неврологический статус пациента, ухудшает его социальную адаптацию после ЧМТ [5, 6].

В настоящем обзоре будет обсуждаться роль нейровоспалительных процессов как факторов вторичного повреждения головного мозга после ЧМТ.

Нейровоспаление

Повреждение нейронов при ЧМТ

Повреждение мембран нейронов вследствие механического воздействия на ткани головного мозга приводит к нарушению ионного баланса внутри клеток и во внеклеточном матриксе. По градиенту концентрации из межклеточного матрикса в нейроны происходит приток ионов Na^+ , Ca^{2+} , которые до этого поступили в межклеточное пространство из погибших нейронов. Данный процесс вызывает ускоренное высвобождение глутамата из клеток и приводит к гиперстимуляции NMDA- и AMPA-глутаматных рецепторов. Связывание глутамата с NMDA-рецепторами приводит к дальнейшему притоку ионов Ca^{2+} в клетку и её деполяризации. В ответ на повышенное содержание ионов Ca^{2+} в нейроне активируются мембранные насосы Ca^{2+} -АТФазы, работа которых направлена на восстановление ионного баланса. Это приводит к истощению запасов глюкозы и переходу на анаэробный путь гликолиза, вследствие чего происходит накопление лактата, что может вызвать ацидоз и отёк [5, 8–10].

Глутамат-опосредованный приток Ca^{2+} приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из глицерофосфолипидов мембраны нейронов. Данный процесс обеспечивается фосфолипазами A2 и C, диацилглицероллипазой. Далее арахидоновая кислота окисляется циклооксигеназами и липоксигеназами, что приводит к образованию простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, активных форм кислорода. Повышенная продукция эйкозаноидов вызывает вазоконстрикцию сосудов головного мозга и тромбообразование, что несёт повышенный риск развития ишемии тканей мозга [5].

Помимо истощения энергетических запасов клетки, приток ионов Ca^{2+} активирует кальпаин — Ca^{2+} -зависимую кальпаиновую систему внутриклеточных протеаз — вследствие чего запускается процесс деградации цитоскелетных и мембранных белков, происходит нарушение аксонального транспорта белков типа β -амилоида, фосфорилированного тау. В результате данные белки накапливаются в тканях головного мозга, что способствует развитию дегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера). Нарушение целостности нервных клеток приводит к их гибели [5, 9, 11].

Из-за изменений во внутреннем составе среды клетки каспаз — протеолитических ферментов, играющих важную

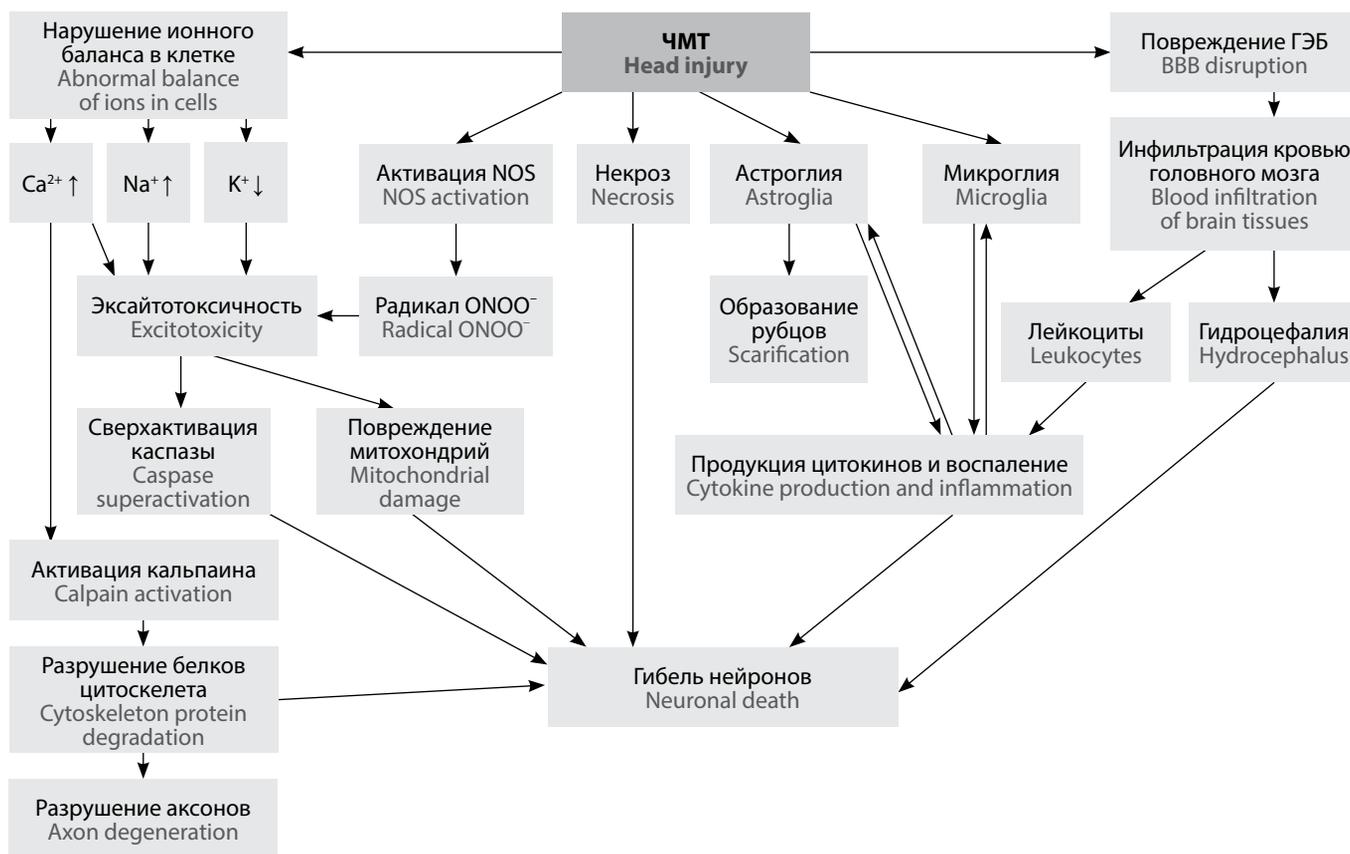


Рис. 1. Вызванные ЧМТ повреждения и изменения процессов в головном мозге.

Fig. 1. Brain damage and physiological changes associated with head injury.

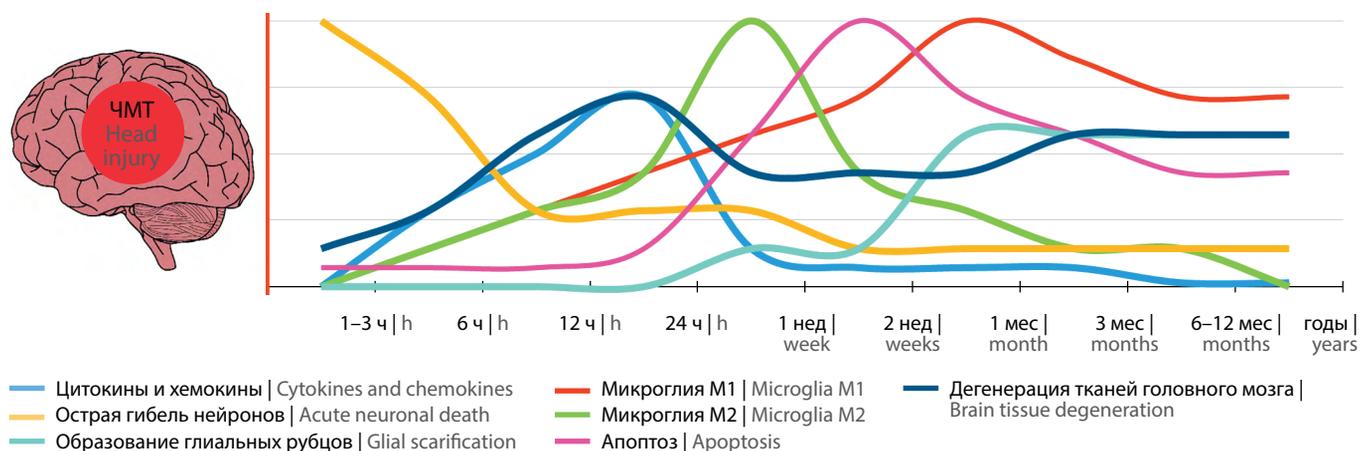


Рис. 2. Во время механического повреждения головного мозга происходит острая гибель нейронов, повреждение тканей головного мозга, разрыв ГЭБ. После этого нейтрофилы мигрируют в ткани головного мозга. Микроглия, астроглия и лейкоциты начинают продуцировать цитокины и хемокины. Микроглия дифференцируется в два подкласса, провоспалительный ответ M1 более длительный, чем противовоспалительный, и сохраняется довольно долгое время после травмы. Астроциты приводят к образованию глиальных рубцов. Повышенный уровень цитокинов, накопление продуктов распада нейронов, нарушения нейрохимических процессов запускают каскад проапоптотических реакций. Рисунок выполнен на основе данных литературы [5, 16, 22].

Fig. 2. Mechanical brain injury causes acute neuronal death, brain tissue damage, and blood-brain barrier (BBB) disruption followed by neutrophil migration to the brain tissues. Then microglia, astroglia, and leukocytes start producing cytokines and chemokines. Microglia differentiates into two subtypes, M1 and M2, and an M1 pro-inflammatory response lasts longer than an anti-inflammatory one. Astrocytes induce glial scarification. Elevated cytokine levels, accumulation of neural collapse products, and neurochemical abnormalities launch pro-apoptotic cascade. The figure is literature-based [5, 16, 22].

роль в запрограммированной гибели клеток, — переходят в активное состояние и запускают процесс гибели нейронов по пути апоптоза [12].

Повышенное накопление ионов Ca^{2+} в митохондриях приводит к запуску механизмов апоптоза из-за активации проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bax и BН3-only), которые локализованы на внешней митохондриальной мембране [5, 13].

Ещё одним механизмом повреждения нейронов является повышение активности синтаз оксида азота (NOS). Выделяют несколько видов NOS: нейрональный (nNOS), индуцируемый (iNOS) и эндотелиальный (eNOS). Из-за повышенной активности NOS происходит избыточное накопление NO. NO в свою очередь вступает в реакцию с O_2 и образует пероксинитрит ONOO^- , который является высокотоксичным для нейрональных белков, липидов и нуклеиновых кислот [5, 14–16].

Таким образом, первичное повреждение тканей головного мозга вызывает механическое повреждение клеток, их гибель, что приводит к нарушению ионного баланса, неконтролируемому потоку ионов из межклеточного матрикса в клетки. Нарушение ионного баланса и неконтролируемый выброс нейротрансмиттеров вызывает эксайтотоксичность и запускает процессы запрограммированной гибели нейронов.

На рис. 1 и 2 представлены основные процессы после ЧМТ и их примерное распределение во времени.

Роль глии в нейровоспалении

Микроглия — клетки-макрофаги центральной нервной системы (ЦНС) — участвует в различных гомеостатических функциях ЦНС и первой реагирует на любое повреждение в паренхиме головного мозга. Обычно микроглия находится в спокойном состоянии, которое характеризуется наличием мелких клеточных тел и сильно разветвлённых отростков. Функции микроглии в нормальном состоянии головного мозга заключаются в устранении накопленных продуктов метаболизма путём фагоцитоза. Согласно данным литературы, микроглия играет большую роль в синаптической пластичности и процессах обучения посредством регуляции процесса гибели клеток, перестройки синаптических связей и нейрогенеза. Активность микроглии в нормальном физиологическом состоянии головного мозга регулируется «иммуносупрессивным потенциалом» ЦНС. В здоровом мозге нейроны экспрессируют ряд иммуносупрессивных белков (например, фракталкин), которые действуют как «off»-сигналы и при взаимодействии со специфическими рецепторами микроглии поддерживают её в «неактивированном» состоянии. Помимо этого нейроны, астроциты и сама микроглия экспрессируют провоспалительные цитокины, простагландины, которые поддерживают нормальное состояние микроглии [7].

Активация микроглии опосредована большим количеством цитоплазматических рецепторов (например, к интерферону (ИФН)- γ или ядерным белкам), которые позволяют реагировать на широкий спектр экзогенных факторов повреждения или изменения состояния в головном мозге. При ЧМТ микроглия из неактивного состояния превращается в амёбодную, практически неотличимую от цирку-

лирующих макрофагов. В активном состоянии микроглия начинает секретировать провоспалительные цитокины и свободные радикалы, которые являются цитотоксическими для нейронов и приводят к их повреждению [6]. После ЧМТ активированная микроглия быстро мигрирует в зону повреждения, создаёт барьер между повреждённой и здоровой тканями и фагоцитирует повреждённые ткани. Экспрессия генов микроглии, связанных с нейропротекцией, повышается с возрастом.

Выделяют по меньшей мере два фенотипа активированной микроглии: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. Активация по типу M1 происходит в ответ на бактериальные липополисахариды (в экспериментальных условиях), Th1-цитокины или ИФН- γ и сопровождается секрецией микроглиальными клетками фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-12, -6, -1 β , NO, хемокинов CCL2, CXCL9, CXCL10. Вначале микроглия фенотипа M1 защищает оставшиеся нейроны от дальнейшего разрушения, однако чрезмерная активация нарушает такие процессы, как олигодендрогенез, созревание олигодендроцитов и их выживаемость за счёт секреции ФНО- α , увеличивает нейротоксичность из-за секретируемых провоспалительных факторов, что в дальнейшем запускает процессы нейродегенерации, опосредованные микроглией.

M2-микроглия секретирует противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, которые, как предполагают, уменьшают воспаление и улучшают восстановление тканей [10, 11, 17–20]. Однако активация микроглии по типу M2, в отличие от M1, носит кратковременный характер. Так, в экспериментах на крысах было показано, что после контролируемого кортикального воздействия отмечается M2-подобная активация, достигающая максимума через 5 дней после воздействия и впоследствии сменяющаяся сдвигом в сторону M1, что может указывать на негативную провоспалительную роль микроглии в отдалённые периоды после травмы [5, 6, 21, 22].

При изучении образцов аутопсии у пациентов, переживших ЧМТ, в период больше 1 года после травмы (в некоторых случаях спустя 18 лет) выявлено значительное увеличение объёма амёбодной микроглии в подкорковых участках белого вещества по сравнению с контрольной группой (без травмы) [22], что свидетельствовало о повышенной провоспалительной активности микроглии в тканях головного мозга, т.к. ответ противовоспалительного типа микроглии длится более короткий период. Активированная микроглия наблюдалась в 28% случаев аутопсии и была связана с истончением мозолистого тела. Одно из возможных объяснений, согласно С. Smith и соавт., может заключаться в том, что после ЧМТ повреждение аксонов может продолжаться в течение многих месяцев после первичного повреждения из-за метаболических нарушений [21, 23]. Эти результаты подтверждаются исследованиями позитронно-эмиссионной томографии при помощи лигандов 1-го [^{11}C]R-ПК11195 и 2-го [^{11}C]DPA-713 поколений транслокаторного белка (translocator protein — TSPO), которые, как считается, связываются с активированной микроглией. В условиях экспериментальной ЧМТ у животных отмечалось повышение экспрессии TSPO, что связывали с активацией микроглии при нейровоспалении и глиозе [22, 24]. В клинических исследованиях показано, что диффузное связывание лиганда TSPO [^{11}C]R-ПК11195 было обнаружено у взрослых с травмой средней и тяжёлой степени спустя

17 лет после травмы в областях, удалённых от травмы, включая таламус, скорлупу и затылочную кору [20]. В норме экспрессия TSPO в тканях здорового головного мозга низкая, и связывания лиганда не происходит [22, 24].

Астроциты в головном мозге представлены несколькими популяциями: фибриллярные и протоплазматические. Первые расположены преимущественно в белом веществе головного мозга, вторые — в сером.

Основные функции астроглии в норме:

- обеспечение энергией нейронов, в частности лактатом с помощью процесса анаэробного гликолиза;
- синаптогенез;
- транспорт нейротрансмиттеров и передача сигнала;
- поддержание ионного баланса;
- образование ГЭБ.

При повреждении астроциты реагируют на гибель нейронов путём активации экспрессии генов, обеспечивающих повышение выживаемости оставшихся нейронов, а также их регенерацию — в частности, белков теплового шока и цитокинов. Они начинают в большом количестве синтезировать аполипопротеин E, необходимый для регенерации аксонов и синапсов. Ген *APOE* имеет три аллеля (*APOE* ε2, *APOE* ε3 и *APOE* ε4). *APOE* ε3 является наиболее распространённым среди населения, аллель *APOE* ε4 связывают с повышенной восприимчивостью к болезни Альцгеймера [9]. Астроциты также начинают секретировать провоспалительные цитокины (например, ФНО-α), которые запускают каскад гибели нейронов [22].

Функцию защиты нейронов в нормальном и патологическом состоянии головного мозга выполняют нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор, также секретируемые астроцитами [5, 9, 23]. Помимо синтеза белка и нейротрофических факторов астроглия играет центральную роль в активации глиоза и формировании глиальных рубцов, которые могут играть как позитивную, так и негативную роль в развитии патологического процесса при ЧМТ. С одной стороны, рубец изолирует повреждённую ткань от здоровой, с другой, препятствует росту аксонов и регенерации синаптических связей [25].

Таким образом, микроглия и астроглия играют положительную и отрицательную роли при ЧМТ. В начале они ограничивают повреждённую ткань от здоровой, повышают выживаемость нейронов и способствуют нейрогенезу и синаптогенезу, однако в дальнейшем чрезмерная активность микроглии и астроглии приводит к формированию глиальных рубцов, повышенной экспрессии цитокинов и хемокинов, которые, связываясь с рецепторами нейронов, запускают процесс запрограммированной гибели клеток.

Повреждение гематоэнцефалического барьера

В физиологических условиях ГЭБ представляет собой жёсткий барьер между сосудами и тканью головного мозга, который опосредует транспортировку компонентов крови и молекул в мозг. При нарушении ГЭБ происходит инфильтрация мозговой ткани нейтрофилами, которые мигрируют в ответ на секретируемые глий хемокины — ИЛ-8/СХСЛ8 и ССЛ2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1). Миграция нейтрофилов в зону повреждения способствует

дальнейшему повреждению ГЭБ за счёт продукции ими металлопротеиназы, протеаз и ФНО-α [6, 26]. Лимфоциты, особенно Т-, а не В-лимфоциты, также принимают участие в нейровоспалении, продуцируя активные формы кислорода и провоспалительные цитокины (например, ИЛ-12, ИФН-γ) [6]. Помимо усиления нейровоспалительного процесса, проникновение крови в ликвор способствует возникновению гидроцефалии. Эритроциты, проходя через слой арахноидальной оболочки, разрывают десмосомы между клетками, нарушают целостность коллагено-волоконистого слоя и в некоторых случаях скапливаются в промежутках между клетками внутреннего аранхноэндотелиального и наружного слоёв, что приводит к нарушению оттока ликвора в субдуральное пространство и дальнейшему развитию травматической гидроцефалии [27–34].

Распад тромбоцитов и высвобождение из них нейромедиатора серотонина вызывает спазм целого ряда артериальных разветвлений в головном мозге [28]. Продукты распада элементов крови в субарахноидальном пространстве приводят к развитию хронического асептического лептоменингита и спаечного процесса. Белок пероксиредоксин, который в большом количестве содержится в эритроцитах, запускает дальнейший каскад воспалительных реакций и апоптоз нейронов при помощи NF-κB, что способствует дальнейшему развитию воспаления и гидроцефалии [17, 32–37].

Из-за нарушения целостности ГЭБ в кровяное русло попадают продукты метаболизма головного мозга, в связи с чем отмечается повышение аутоантител к рецепторам глутамата, развивается аутоиммунный процесс [14, 15, 38].

Таким образом, первичное повреждение ГЭБ вследствие ЧМТ усиливается комплексом реакций воспаления и развитием осложнений: миграцией нейтрофилов в зону поражения, секрецией ими протеаз, распадом элементов крови в субарахноидальном пространстве с высвобождением серотонина, пероксиредоксина и других веществ, что приводит к нарушению оттока ликвора в субарахноидальное пространство и способствует развитию отёка головного мозга.

Роль цитокинов и хемокинов в нейровоспалении

Цитокины — это сигнальные молекулы, модулирующие активность клеточного и гуморального иммунитета. Они синтезируются большим количеством клеток, но в ЦНС их секретируют астроциты и микроглия. Цитокины оказывают как провоспалительное, так и противовоспалительное действия [39, 40].

Рассмотрим основные провоспалительные цитокины.

ИЛ-1 секретируется преимущественно макрофагами/микроглией, но в его секреции также принимают участие астроциты. ИЛ-1 оказывает сильное провоспалительное действие путём связывания с рецептором ИЛ-1 типа I (ИЛ-1R) и является эндогенным пирогеном [39, 41].

ИЛ-1β играет особую роль в запуске воспалительного каскада, индуцированного ЧМТ. Этот цитокин оказывает нейротоксический эффект, увеличивая выработку и высвобождение NOS, свободных радикалов кислорода и возбуждающих аминокислот [42]. При этом высвобождение ИЛ-1β и ИЛ-18 опосредуется инфламасомами, многобелковым комплексом, отвечающим за активацию воспа-

лительного ответа (NLRP3). NLRP3 принимает активное участие в продукции ИЛ-1 β и ИЛ-18, и было показано, что ингибирование NLRP3 приводит к общему снижению повреждения тканей и интенсивности воспаления [12, 43, 44].

ИЛ-6 вырабатывается макрофагами/микроглией, астроцитами и нейронами и оказывает провоспалительное действие. Повышенная экспрессия ИЛ-6 приводит к миграции Т-лимфоцитов и моноцитов в зону повреждения. Уровень ИЛ-6 после ЧМТ резко повышается и в зависимости от концентрации может оказывать как нейротоксический, так и нейропротективный эффекты [12, 39, 45–47]. Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови часто регистрировались у пациентов с неблагоприятным исходом [41, 48–50].

ИЛ-12 синтезируется микроглией и макрофагами и оказывает провоспалительное действие, включая повышенную выработку других провоспалительных цитокинов и пролиферацию цитотоксических лимфоцитов. ИЛ-12 играет ключевую роль в дифференцировке Т-клеток от Th0 к подмножеству Th1, которые секретируют провоспалительные цитокины ИФН- γ и ИЛ-2. ИЛ-12 также усиливает выработку ИФН- γ Th1-клетками, что может привести к неконтролируемому воспалению, «цитокиновому шторму» [39, 51].

ФНО — мощный провоспалительный цитокин, синтезируемый микроглией и астроцитами, который влияет на гибель нейронов, запуская процесс апоптоза. При этом было показано, что у мышей после очаговой ЧМТ с нокаутом рецепторов ФНО- α увеличивается смертность и ухудшается восстановление, что говорит о его двойственной роли в нейровоспалении. После ЧМТ отмечается увеличение уровня ФНО в ликворе и сыворотке крови пациентов, выявляется связь между повышенным уровнем ФНО- α и неблагоприятными нейропсихиатрическими исходами у пациентов [41].

Основным противовоспалительным цитокином является ИЛ-10. Он вырабатывается макрофагами и микроглией и относится в первую очередь к противовоспалительным цитокинам, оказывающим мощное ингибирующее действие на пролиферацию Т-клеток и продукцию глией нескольких провоспалительных медиаторов: ИЛ-1, ФНО- α , колоннестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, ИЛ-6, -8, -12 и -18 [41, 52, 53]. ИЛ-10 влияет на множество сигнальных путей, например JAK-STAT, митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) или NF- κ B. ИЛ-10 запускает путь JAK-STAT, который повышает выживаемость клеток, а также стимулирует их деление и блокирует МАРК и NF- κ B, играющие важную роль в процессах запрограммированной гибели клеток, и тем самым снижает секрецию ИФН- γ и α [54].

При этом ИЛ-10 может оказывать и провоспалительный эффект, повышая выработку ИФН- γ Т- или NK-клетками в очагах воспаления [55]. Уровень ИЛ-10 при длительном воспалении в спинномозговой жидкости постепенно снижается [46, 56].

Хемокины представляют собой группу белков, «привлекающих» иммунные клетки в зону воспаления. Они подразделяются на четыре класса в зависимости от положения ключевых остатков цистеина: С, СС, СХС и СХЗС. Хемокины включают CCL2/MCP-1, CXCL12/SDF-1 α , CX3CL1/фракталин, CXCL10/IP10, CCL3/MIP-1 α и CCL5/RANTES.

Они оказывают своё действие как через специфические, так и через общие рецепторы, связанные с G-белком, экспрессируемые на клетках микроглии, астроцитах и нейронах [5, 57].

ИЛ-8/CXCL8/CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок) секретируется глиальными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками и оказывает провоспалительное действие. ИЛ-8 высвобождается из астроцитов в ответ на другие цитокины, включая ИЛ-1 β и ФНО, и резко повышается в ликворе и сыворотке крови пациентов при ЧМТ [39, 41, 58, 59].

CCL5/(Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted — RANTES), цитокинрегулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами, представляет собой С-С β -хемокин, является селективным хемоаттрактантом, вызывающим миграцию лейкоцитов в зону воспаления (лимфоцитов, эозинофилов, Т-клеток, NK-клеток, базофилов), а также тучных клеток, в очаги воспаления при ЧМТ [13]. RANTES стимулирует Т-клетки, приводя к высвобождению ими провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИФН- γ и апоптозу [60].

Диагностика ЧМТ и нейровоспаления при помощи биомаркеров

Диагностика ЧМТ возможна при помощи методов нейровизуализации: компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для оценки гликолиза, отложения бета-амилоида и тау-белка у пациентов с ЧМТ также используется позитронно-эмиссионная томография. Помимо методов нейровизуализации возможно использование косвенных методов оценки тяжести травмы, а именно биомаркеров, которые позволяют отслеживать динамику состояния пациента и прогнозировать исход. При диагностике ЧМТ используются следующие показатели, регистрируемые в крови пациентов [11]: белок S-100, GFAP; нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase —NSE); белок С-tau, α -II-спектрин, уровень каспазы-3; эндотелин-1, фактор роста эндотелия (VEGF) [13, 15, 38, 46, 61–67].

Маркеры глиального происхождения

Белок S-100, особенно изоформа S100B, в ЦНС содержится в астроцитах и шванновских клетках. В составе белков содержится большое количество дикарбоновых аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой), они принадлежат к семейству Ca²⁺-связывающих белков. S-100 β играет важную роль в регуляции процессов возникновения и передачи нервного импульса, фосфорилировании белков, роста клеток, а также процессов апоптоза [15, 38, 46, 62–65]. При повреждении глиальных клеток при травме ЦНС S-100 β попадает в сыворотку крови, что является надёжным маркером генерализованного повреждения нервной ткани, а не изолированного повреждения глии. В ходе клинических исследований с применением компьютерной томографии выявлена положительная связь между объёмом патологических изменений на снимке и уровнем S100 β в сыворотке крови у пациентов [65].

GFAP — это мономерный белок, главная составляющая цитоскелета клеток астроглии. GFAP высвобождается во внеклеточное пространство при нарушении целостности

глиальных клеток и высокоспецифичен для ЦНС. GFAP и убиквитин-С-концевая гидролаза часто используются в паре при определении повреждения головного мозга и позволяют с высокой точностью отличить пациентов с внутричерепными поражениями на КТ от пациентов без таких [15, 62, 65].

Маркеры нейронального происхождения

NSE является гликолитическим ферментом цитоплазмы нейронов головного мозга, нейроэндокринных клеток и периферической нервной ткани. NSE существует в виде димеров, в состав которых могут входить субъединицы α , β и γ . Для головного мозга специфичной изоформой являются α - γ , γ - γ . Определение уровня NSE в сыворотке крови пациентов позволяет оценить степень выраженности повреждений нейронов и нарушения проницаемости ГЭБ при ЧМТ [61, 65, 66].

Белок С-tau (С — cleaved: расщеплённый) представляет собой фрагмент расщепленного с помощью ферментов белка MAP-tau (microtubule-associated protein tau). MAP-tau является структурным компонентом цитоскелета аксонов и принимает участие в формировании пучков микротрубочек. У пациентов с ЧМТ и диффузным аксональным повреждением уровень белка С-tau в сыворотке крови и ЦСЖ возрастает в 40 000 раз, что свидетельствует о повреждении нейронов [38, 65].

Альфа II-спектрин — белок цитоскелета, расположенный в аксонах и пресинаптических терминалях. Продукты распада спектрина накапливаются в тканях, сыворотке крови, ЦСЖ у пациентов с ЧМТ или с другими поражениями ЦНС [64, 65].

Ещё одним маркером повреждения нейронов может служить повышение уровней проапоптотических медиаторов каспазы-3 и каспазы-9 в сыворотке крови или в ЦСЖ пациентов с ЧМТ [13].

Маркеры мезенхимального происхождения

Эндотелин-1, биологически активный полипептид, является наиболее мощным вазоконстриктором и главным медиатором повреждения, связанного с иницированием или прогрессированием инсульта и травмы мозга. Эндотелин-1 синтезируется цереброваскулярным эндотелием. При ЧМТ происходят изменения в функционировании эндотелия сосудов и уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов повышается [63].

Маркеры смешанного происхождения

VEGF является важным регулятором ангиогенеза, образование которого запускается гипоксией, цитокинами и активацией рецептора аденозина 2В. VEGF экспрессируется астроцитами, нейронами и эндотелием. Увеличение концентрации VEGF после ЧМТ связывают с разрушением ГЭБ и астроглиозом, а также с последующим ангиогенезом. В экспериментах на культуре клеток показано, что VEGF стимулирует рост аксонов в культурах периферических нервов, индуцирует дозозависимое увеличение плотности нейронов и астроцитов в эмбриональных мезэнцефалических эксплантатах головного мозга крысы, а также участвует в процессах ангиогенеза после травмы [67].

Все вышеперечисленные биомаркеры можно отнести к аларминам — молекулярным структурам, связанным с повреждением. Алармины являются клеточными компонентами, которые высвобождаются клетками во внеклеточную среду в ответ на стресс или повреждения. К аларминам относят дефензины, кателицидин, амфотерин, белок S100, белки теплового шока, цитокины, хемокины, нуклеиновые кислоты, гистоны, нуклеосомы и микрокристаллы урата натрия. Алармины действуют по принципу «найди меня», активируя иммунную систему и способствуя развитию воспалительной реакции [68].

Таким образом, представленный спектр биомаркеров позволяет косвенно оценить степень повреждения ткани головного мозга после ЧМТ. Наиболее информативными являются S-100 β , NSE, GFAP, которые позволяют оценить степень повреждения нервной ткани, дать прогноз и оценить эффективность проводимого лечения. Однако данные биомаркеры не позволяют напрямую оценить степень развития нейровоспалительного процесса, поэтому, помимо методов нейровизуализации, необходимо измерять уровень цитокинов и хемокинов, благодаря чему станет возможным отслеживать интенсивность нейровоспаления, прогнозировать летальный или неврологический исход, а также оценивать эффективность противовоспалительной терапии [11, 19, 41].

Возможные способы модуляции нейровоспаления при ЧМТ

Нейровоспаление является нормальным компонентом реакции организма на травму мозга, однако длительная активация микроглии с преобладанием провоспалительного фенотипа M1, чрезмерная продукция провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов, а также эксайтотоксичность приводят к гибели нейронов в отсроченные после травмы периоды. Всё это негативно сказывается на состоянии пациентов и снижает их реабилитационный потенциал. Поэтому важно понять, в какой степени возможно подавление процесса нейровоспаления для предотвращения развития дальнейших патологических процессов и нарастания неврологической симптоматики [16].

В таблице указаны препараты, способные оказывать противовоспалительный эффект. В настоящем обзоре будут рассмотрены несколько препаратов, направленных на нейровоспаление и лечение посттравматических последствий ЧМТ.

Самым часто применяемыми препаратами в лечении пациентов с ЧМТ являются глюкокортикостероиды [13]. Помимо них исследовалась возможность и эффективность использования циклоспорина А и прогестерона в лечении посттравматических последствий ЧМТ.

Прогестерон связывается с несколькими клеточными рецепторами и изменяет их активность. Например, действуя как антагонист рецептора sigma-1, прогестерон косвенно модулирует активность рецептора NMDA и тем самым снижает эксайтотоксичность. Прогестерон обладает антиоксидантными свойствами, способен ингибировать транскрипцию С3-компонента комплемента и NF- κ B, тем самым оказывая противовоспалительный эффект. При применении прогестерона в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях II фазы отмечено улучшение клинического исхода у пациентов с ЧМТ средней

Препараты с противовоспалительным действием
Anti-inflammatory agents

Препарат Agent	Мишень Target	Эффект Effect	Механизм Mechanism
Нейропротективные препараты Neuroprotectors			
Прогестерон Progesterone	Нейроны Neurons	Нейропротекция Neuroprotection	Уменьшает начальный цитотоксический всплеск воспалительных факторов, ослабляет эксайтотоксичность глутамата, перекисное окисление липидов мембран [13, 69] Inhibition of initial cytotoxic outburst of inflammatory factors and reduction of lipid membrane peroxidation, glutamate excitotoxicity [13, 69]
Некростатин-1 (NEC-1)* Necrostatin-1 (NEC-1)*	Нейроны (митохондрии) Neurons (mitochondria)	Нейропротекция Neuroprotection	Ингибирование Bcl-2, активации каспазы-3, процесса некроптоза [70] Bcl-2 inhibition, caspase-3 and necroptosis activation [70]
Ингибитор эндоканнабиноидной деградации JZL184* Endocannabinoid degradation inhibitor JZL184*	Нейроны Neurons	Нейропротекция Neuroprotection	Ингибирование эндоканнабиноидной деградации. Эндоканнабиноидная система уменьшает нейровоспаление и гибель нейронов, снижает токсичность глутамата [71] Endocannabinoid degradation inhibition. The endocannabinoid system mitigates neuroinflammation and neuronal death and decreases glutamate toxicity [71]
Антагонист рецептора к брадикинину-1 R-715* Bradykinin 1 receptor antagonist (R-715)*	Нейроны Neurons	Нейропротекция Neuroprotection	Снижает уровень воспаления [72] Mitigation of inflammation [72]
Циклоспорин Cyclosporine	Нейроны (митохондрии) Neurons (mitochondria)	Нейропротекция Neuroprotection	Снижает уровень воспаления, препятствует процессу апоптоза [13] Mitigation of inflammation and inhibition of apoptosis [13]
МикроРНК miR-711* MicroRNA 711 (miR 711)*	Нейроны Neurons	Нейропротекция Neuroprotection	Подавление апоптоза за счёт усиления экспрессии Akt [16] Apoptosis inhibition due to elevated Akt expression [16]
МикроРНК miR-21* MicroRNA 21 (miR 21)*	Нейроны Neurons	Нейропротекция Neuroprotection	Подавление процесса апоптоза за счёт усиления экспрессии Bcl-2 и ингибирования BAX и каспазы-3, стимуляция ангиогенеза [16] Apoptosis mitigation due to elevated Bcl 2 expression, as well as BAX and caspase 3 inhibition, angiogenesis stimulation [16]
Препараты смешанного действия Agents with combined effects			
Нилвадипин* Nilvadipine*	Нейроны Neurons	Нейропротекция, снижение нейродеградации Neuroprotection and inhibition of neurodegradation	Блокатор кальциевых каналов L-типа. Снижение уровня нейровоспаления, гиперфорсфорилирования tau и продукции амилоида [73] L-type calcium channel blocker decrease in neuroinflammation, tau hyperphosphorylation, and amyloid production [73]

Препарат Agent	Мишень Target	Эффект Effect	Механизм Mechanism
Ингибитор клеточного цикла ((2-(R)-(1-этил-2-гидроксиэтиламино)-6-(4-(2- тригидрохлорид пиридил) бензил)-9-изопропил-пурина) * Cell cycle inhibitor ((2-(R)-(1-ethyl-2-hydroxyethylamino)-6-(4-(2-trihydrochloride pyridil)benzyle)-9-isopropyl-purine) *	Нейроны, астроглия, микроглия Neurons, astroglia, and microglia	Нейропротекция, снижение активации глии Neuroprotection and decreased glial activation	Увеличивает выживаемость нейронов, уменьшает микроглиальную и астроглиальную активацию [74] Neuronal survival increase, microglial and astroglial activation inhibition [74]
Препараты, направленные на снижение активации глии и продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов Agents that inhibit glial activation and decrease anti-inflammatory cytokine and chemokine production			
Этанерцепт Etanercept	Глия Glia	Снижение активации глии Decreased glial activation	Биологический антагонист ФНО, снижает степень активации микроглии [75] TNF biological inhibitor. Decreased glial activation [75]
Ингибитор гистондеацетилазы, 4-диметиламино-N-[5-(2-меркаптоацетиламино)пентил]бензамид * Histone deacetylase inhibitor, 4-dimethylamino-N-[5-(2-mercaptoacetyl amino)pentyl]benzamide *	Микроглия Microglia	Снижение активации глии Decreased glial activation	Уменьшение активации микроглии за счёт ацетилирования негистоновых белков [76] Decreased glial activation due to acetylation of non-histone proteins [76]
Анакинра Anakinra	Микроглия Microglia	Подавление выработки воспалительных цитокинов и хемокинов Inhibition of inflammatory cytokine and chemokine production	Антагонист ИЛ-1 — ИЛ-1Ra. Снижение уровня ИЛ-1 и C-реактивного белка, снижение уровня нейровоспаления [77, 78] IL-1 receptor antagonist protein (IL-1Ra) decreased IL-1 and C-reactive protein levels, inhibited neuroinflammation [77, 78]
Миноциклин Minocycline	Микроглия Microglia	Подавление активности микроглии Inhibition of microglial activity	Ингибирование активации микроглии, эксайтотоксичности и каспазозависимых путей гибели клетки [16] Inhibition of microglial activation, excitotoxicity, and caspase-dependent and caspase-independent apoptosis [16]
Глюкокортикостероиды (дексаметазон) Glucocorticoids (dexamethasone)	Астроглия и микроглия Astroglia and microglia	Подавление секреции воспалительных хемокинов Inhibition of inflammatory chemokine production	Снижение выработки хемокинов MIP-2/CXCL2 и MCP-1/CCL2 и тем самым нейровоспаления [57] Inhibition of MIP-2/CXCL2 and MCP-1/CCL2 production and thus neuroinflammation [57]

Примечание. *Применялись на грызунах.
Note: * Used in rodents.

и тяжёлой степени [13]. Однако, несмотря на хорошие доклинические и ранние клинические данные, рандомизированное многонациональное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование клинической эффективности прогестерона после ЧМТ не выявило [13, 69].

Другим потенциальным противовоспалительным препаратом при ЧМТ может быть циклоспорин А. Циклоспорин оказывает свое иммуносупрессивное действие, связываясь с внутриклеточным белком циклофилином. Комплекс циклоспорин–циклофилин ингибирует активность кальциневрина, протеинфосфатазы, необходимой для передачи сигналов через рецепторы Т-клеток. Данный комплекс также препятствует открытию поры перехода проницаемости митохондрий путём отделения циклофилина митохондриального матрикса от поры. Ингибируя открытие этой поры, циклоспорин препятствует набуханию митохондрий и сохраняет тем самым их функции [79].

Проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование действия циклоспорина А у пациентов с тяжёлой ЧМТ показало снижение отношения лактата к пирувату, оценка которого проводилась при помощи церебрального микродиализа, что свидетельствовало о снижении анаэробного метаболизма. Однако циклоспорин А имеет ряд недостатков, включая двухфазный лекарственный ответ, обладает низкой способностью проникать сквозь ГЭБ, а его длительное применение в клинических испытаниях I фазы приводило к хронической иммуносупрессии. В связи с этим требуются дальнейшие клинические испытания циклоспорина А и оценка его эффективности в лечении посттравматических последствий ЧМТ [13].

Этанерцепт оказывает противовоспалительное действие и подавляет активность микроглии. Он применяется в лечении болезни Альцгеймера и является селективным ингибитором провоспалительного цитокина ФНО- α . Этанерцепт ингибирует связывание ФНО- α и ФНО- β с рецепторами ФНО на поверхности клеток и тем самым инактивирует сам ФНО. В экспериментальных условиях этанерцепт снижал выраженность когнитивных нарушений, активацию микроглии, уменьшал объём ишемии, клеточные повреждения у крыс после ЧМТ [75, 80–82]. Изначально препарат применялся при лечении пациентов с артритом (ревматоидным, ювенильным, псориатическим, анкилозирующим), а также с бляшечным псориазом и вводился подкожно [83–86].

Е. Tobinick и соавт. пациентам после инсульта или ЧМТ вводили водный раствор этанерцепта (25 мг действующего вещества) однократно периспинально (без прокалывания твердой мозговой оболочки) в область шейного отдела позвоночника на уровне C7–Th1 с целью обеспечения проникновения через ГЭБ, после чего пациент пребывал в положении Тренделенбурга в течение 5 мин [80–82]. В 2012 г. исследователи опубликовали статью, где анализировали неврологические и когнитивные улучшения у 629 пациентов, из них 617 человек после инсульта и 12 человек с ЧМТ после периспинального введения этанерцепта. Когнитивные и неврологические улучшения подтверждены результатами тестов (Монреальская когнитивная шкала, тест на вербальную беглость, данные визуально-аналоговой шкалы для оценки боли, оценка времени, необходимого для прохождения 20 м, данные динамометра), а также наблюдениями медицинского персонала [80, 82].

Точно оценить влияние этанерцепта на пациентов после ЧМТ не предоставляется возможным ввиду маленькой выборки пациентов, однако полученные Е. Tobinick и соавт. результаты позволяют предположить, что данный препарат может стать противовоспалительным средством в лечении посттравматических последствий.

Заключение

Нейровоспаление — комплексный процесс, отражающий взаимодействие иммунной и нервной системы, который запускается как вторичный каскад реакций в ответ на механическое повреждение после ЧМТ. Вторичное повреждение выражается в острой воспалительной реакции, сопровождающейся нарушением ионного баланса, повреждением ГЭБ, развитием отёка, инфильтрацией тканей головного мозга клетками крови и активацией микро- и астроглии. Нервные клетки в месте повреждения, глия и иммунокомпетентные клетки крови начинают выделять хемокины, цитокины и другие межклеточные сигнальные молекулы. Эти молекулы играют важную роль в регуляции сложных клеточных реакций, повышении выживаемости нейронов или в процессах запуска запрограммированной гибели нейронов. Вторичные повреждения могут послужить причиной развития посттравматической эпилепсии [87–90]. Ключевую роль в развитии посттравматической эпилепсии отводят ИЛ-1 β , уровень которого быстро повышается после травмы и остаётся достаточно повышенным по прошествии нескольких месяцев после ЧМТ [36].

Современные исследования все ярче демонстрируют важность изучения нейровоспаления после ЧМТ и его роли в процессе восстановления пациента [13, 16, 17, 22].

Несмотря на большое количество биомаркеров до сих пор не существует единого стандарта оценки нейровоспаления. Некоторые исследователи измеряют уровень только одного цитокина, другие — нескольких. Т. Woodcock и соавт. подчеркивают, что цитокины не являются специфичными для нейровоспаления, и поэтому необходимо использовать два или более маркера для преодоления данной проблемы. Важно также учитывать избыточность воспалительной реакции и вариабельность цитокинового профиля в силу генетического полиморфизма. Т. Woodcock и соавт. указывают на необходимость получения более полного представления о временном профиле экспрессии каждого цитокина при конкретных типах и степени тяжести повреждения для прогнозирования возможного исхода [41].

Отличается и биологическая среда (сыворотка или ликвор), в которой регистрируются цитокины. С одной стороны, изучение биомаркеров в ликворе сможет дать непосредственную оценку процессов, происходящих в головном мозге, с другой стороны, получение ликвора не всегда возможно и безопасно для пациента, поэтому опосредованное исследование нейровоспаления у пациентов при помощи определения уровня показателей в сыворотке крови может быть более доступным методом исследования. Проведение исследований в сыворотке крови обусловлено фактом нарушения ГЭБ, из-за чего продукты метаболизма, а также гибели глии и нейронов, цитокины, хемокины попадают в кровяное русло.

Оптимальной стратегией оценки интенсивности процесса нейровоспаления является измерение провоспалительных

(например, ФНО- α , ИЛ-6) и противовоспалительных (например, ИЛ-10) цитокинов и определение их соотношения, как было сделано в исследовании R.G. Kumar и соавт. [49]. Это позволит отслеживать динамику воспалительного процесса без применения позитронно-эмиссионной томографии.

Достаточно важным аспектом лечения последствий ЧМТ остаётся проблема модуляции нейровоспаления. Существуют разные препараты с разными мишенями воздействия (часть из них представлена в таблице), которые способны влиять на нейровоспаление, однако для грамотной терапии важно определить перечень наиболее значимых информативных показателей, характеризующих нейрово-

спаление, при помощи которых будет проводиться мониторинг нейровоспалительного процесса и успешности его модуляции.

Проведение клинико-инструментальных и лабораторных исследований, в ходе которых пациенты будут длительно (от нескольких месяцев до нескольких лет) наблюдаться у специалистов из мультидисциплинарной команды (нейрохирургов, нейропсихологов, неврологов, психиатров, физиотерапевтов, иммунологов и др.), позволит дать комплексную оценку эффективности противовоспалительной терапии, улучшений когнитивных функций и неврологического статуса пациентов с ЧМТ разной степени тяжести.

Список источников / References

1. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010; 4(1): 4–12.
2. Potapov A.A., Lihterman L.B., Kravchuk A.D. et al. Modern approaches to the study and treatment of traumatic brain injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2010; 4(1): 4–12. (In Russ.) doi: 10.17816/psaic354
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. М.: 2018.
4. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. Neurology and Neurosurgery. Moscow; 2018. (In Russ.)
5. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ. *Судебная медицина*. 2015; 1(3): 37–48.
6. Lihterman L.B. Classification of traumatic brain injury. Part II. Modern principles of TBI classification. *Forensic Medicine*. 2015; 1(3): 37–48. (In Russ.) doi: 10.19048/2411-8729-2015-1-3-37-48
7. Pervez M., Kitagawa R.S., Chang T.R. Definition of traumatic brain injury, neurosurgery, trauma orthopedics, neuroimaging, psychology, and psychiatry in mild traumatic brain injury. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2018; 28(1): 1–13. doi: 10.1016/j.nic.2017.09.010
8. Farooqui A.A. Neurochemical aspects of traumatic brain injury. B: neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. NY: 183–218. doi: 10.1007/978-1-4419-6652-0
9. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y. et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells. *Exp. Neurobiol.* 2016; 25(5): 241–251. doi: 10.5607/en.2016.25.5.241
10. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated. *Exp. Neurol.* 2016; 275: 316–327. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018
11. Яковлев А.А., Лыжин А.А., Александрова О.П. и др. Выработка долговременной устойчивости нейронов к эксайтотоксическому повреждению с помощью депривации трофических факторов. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(6): 656–663.
12. Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P. et al. Trophic factors deprivation induces long-term protection of neurons against excitotoxic damage. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62(6): 656–663. (In Russ.) doi: 10.18097/PBMC20166206656
13. Blennow K., Hardy J., Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*. 2012; 76(5): 886–899. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.021
14. Chitturi J., Li Y., Santhakumar V., Kannurpatti S.S. Consolidated biochemical profile of subacute stage traumatic brain injury in early development. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 431. doi: 10.3389/fnins.2019.00431
15. 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): 405–412. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.10.010
16. Folkersma H., Brevé J.J.P., Tilders F.J.H. et al. Cerebral microdialysis of interleukin (IL)-1 β and IL-6: extraction efficiency and production in the acute phase after severe traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2008; 150(12): 1277–1284. doi: 10.1007/s00701-008-0151-y
17. Akamatsu Y., Hanafy K.A. Cell death and recovery in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2020; 17(2): 446–456. doi: 10.1007/s13311-020-00840-7
18. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Семенова Ж.Б. Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме. *Евразийское научное объединение*. 2016; 1(5): 39–46.
19. Reutov V.P., Sorokina E.G., Chernenko M.A., Semenova Zh.B. Nitric oxide and autoimmune processes in traumatic brain injury. *Eurasian Scientific Association*. 2016; 1(5): 39–46. (In Russ.)
20. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Лукьянов В.И. Биохимические предикторы ранних и отдаленных исходов черепно-мозговой травмы у детей. Материалы конференции NT + M&Ec'2021; 2021; 154–160.
21. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Luk'janov V.I. Biochemical predictors of early and long-term outcomes of traumatic brain injury. Proceedings of the NT + M&Ec'2021 conference. 2021: 154–160. (In Russ.) doi: 10.47501/978-5-6044060-1-4-24
22. Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M. et al. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2020; 8(10): 389. doi: 10.3390/biomedicines8100389
23. Komoltssev I.G., Tret'yakova L.V., Frankevich S.O. et al. Neuroinflammatory cytokine response, neuronal death, and microglial proliferation in the hippocampus of rats during the early period after lateral fluid percussion-induced traumatic injury of the neocortex. *Mol. Neurobiol.* 2022; 59(2): 1151–1167. doi: 10.1007/s12035-021-02668-4
24. Muhammad M. Tumor necrosis factor alpha: a major cytokine of brain neuroinflammation. B: Behzadi P. Cytokines. *IntechOpen*. 2020. doi: 10.5772/intechopen.85476
25. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72(3): 355. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
26. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J. et al. Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011; 70(3): 374–383. doi: 10.1002/ana.22455
27. Tapp Z.M., Godbout J.P., Kokiko-Cochran O.N. A tilted axis: maladaptive inflammation and HPA axis dysfunction contribute to consequences of TBI. *Front. Neurol.* 2019; 10: 345. doi: 10.3389/fneur.2019.00345
28. Simon D.W., McGeachy M.J., Bayir H. et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(3): 171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13
29. Smith C., Gentleman S.M., Leclercq P.D., Murray LS, Griffin WST, Graham DJ, Nicoll JAR. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury: neuroinflammation after brain injury. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013; 39(6): 654–66. doi: 10.1111/na.12008
30. Coughlin J.M., Wang Y., Munro C.A. et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: an in vivo multimodal imaging pilot study. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74: 58–65. doi: 10.1016/j.nbd.2014.10.019
31. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(4): 72–80.
32. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Aver'janova N.S. et al. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(4): 72–80. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012004172

26. Thal S.C., Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch. Med. Res.* 2014; 45(8): 698–710. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.006
27. Williams A.J., Wei H.N., Dave J.R., Tortella F.C. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J. Neuroinflammation.* 2007; 4(1): 17. doi: 10.1186/1742-2094-4-17
28. Арутюнов А.И. Руководство по нейротравматологии. Ч. I. Черепно-мозговая травма. М.: 1978.
- Arutjunov A.I. Handbook of neurotraumatology. Part I. Traumatic brain injury. Moscow; 1978. (In Russ.)
29. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть I: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5(3): 65–75.
- Blinov D.V. Current concepts of the role of altered blood-brain barrier resistance in the pathogenesis of CNS disorders. Part I: Structure and formation of the blood-brain barrier. *Epilepsy and Paroxysmal States.* 2013; 5(3): 65–75. (In Russ.)
30. Добровольский Г.Ф. О роли ультраструктуры паутинной оболочки головного мозга человека в процессе удаления эритроцитов субарахноидально излившейся крови. *Вопросы нейрохирургии.* 1974; (2): 32–37.
- Dobrovol'sky G.F. About the role of the ultrastructure of the arachnoid mater of the human brain in the process of removing erythrocytes of subarachnoid hemorrhage. *Questions of neurosurgery.* 1974; (2): 32–37. (In Russ.)
31. Добровольский Г.Ф. Система ликворообращения при черепно-мозговой травме. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова и др. М.: 1998; 1: 217–224.
- Dobrovol'sky G.F. The system of cerebrospinal fluid circulation in traumatic brain injury. In: Clinical guide to traumatic brain injury. Eds. A.N. Konovalov et al. Moscow; 1998; 1: 217–224. (In Russ.)
32. Добровольский Г.Ф. Электронно-микроскопическое исследование процесса удаления эритроцитов через паутинную оболочку головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1970. 27 с.
- Dobrovol'sky G.F. Electron-microscopic study of the process of removal of erythrocytes through the arachnoid membrane of the brain in subarachnoid hemorrhage: abstract of the thesis. dis. ... Cand. Sci. (Med.). Moscow; 1970. 27 p. (In Russ.)
33. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Посттравматическая гидроцефалия. *Consilium Medicum.* 2013; 15(9): 5–12.
- Lihterman L.B., Kravchuk A.D., Potapov A.A. Post-traumatic hydrocephalus. *Consilium Medicum.* 2013; 15(9): 5–12. (In Russ.)
34. Пашинян Г.А., Касумова С.Ю., Добровольский Г.Ф., Ромодановский П.О. Патоморфология и экспертная оценка повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. М., Ижевск: 1994. 134 с.
- Pashinyan G.A., Kasumova S.Yu., Dobrovol'sky G.F., Romodanovsky P.O. Pathomorphology and expert assessment of brain damage in traumatic brain injury. Zkspertiza publ. Moscow, Izhevsk; 1994. 134 p. (In Russ.)
35. Lu Y., Zhang X.S., Zhang Z.H. et al. Peroxiredoxin 2 activates microglia by interacting with Toll-like receptor 4 after subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 87. doi: 10.1186/s12974-018-1118-4
36. Webster K.M., Sun M., Crack P. et al. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2017; 14(1): 10. doi: 10.1186/s12974-016-0786-1
37. Лихтерман Л.Б. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. *Consilium Medicum.* 2012; 14(9): 34–37.
- Lihterman L.B. Traumatic subarachnoid haemorrhage. *Consilium Medicum.* 2012; 14(9): 34–37. (In Russ.)
38. Kwon B.K., Bloom O., Wanner I.B. et al. Neurochemical biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2019; 57(10): 819–831. doi: 10.1038/s41393-019-0319-8
39. Goodman J.C., Van M., Gopinath S.P., Robertson C.S. Pro-inflammatory and pro-apoptotic elements of the neuroinflammatory response are activated in traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2008; 102: 437–439. doi: 10.1007/978-3-211-85578-2_85
40. Zeiler F.A., Thelin E.P., Czosnyka M. et al. Cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury: a scoping systematic review. *Front. Neurol.* 2017; 8: 331. doi: 10.3389/fneur.2017.00331
41. Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 2013; 4: 18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018
42. Chiaretti A., Antonelli A., Riccardi R. et al. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12(3): 195–204. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.07.016
43. Kuwar R., Rolfé A., Di L. et al. A novel small molecular NLRP3 inflammasome inhibitor alleviates neuroinflammatory response following traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 81. doi: 10.1186/s12974-019-1471-y
44. Yue Y., Shang C., Dong H., Meng K. Interleukin-1 in cerebrospinal fluid for evaluating the neurological outcome in traumatic brain injury. *Biosci. Rep.* 2019; 39(4): BSR20181966. doi: 10.1042/BSR20181966
45. Chatzipanteli K., Vitarbo E., Alonso O.F. et al. Temporal profile of cerebrospinal fluid, plasma, and brain interleukin-6 after normothermic fluid-percussion brain injury: effect of secondary hypoxia. *Ther. Hypothermia Temp. Manag.* 2012; 2(4): 167–175. doi: 10.1089/ther.2012.0016
46. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2004; 22(2): 102–107. doi: 10.1097/01.shk.0000131193.80038.fl
47. Stein D.M., Lindell A., Murdock K.R. et al. 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. doi: 10.1097/TA.0b013e318216930d
48. Bell M.J., Kochanek P.M., Doughty L.A. et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children. *J. Neurotrauma.* 1997; 14(7): 451–457. doi: 10.1089/neu.1997.14.451
49. Kumar R.G., Boles J.A., Wagner A.K. Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome at 6 and 12 months postinjury. *J. Head Trauma Rehabil.* 2015; 30(6): 369–381. doi: 10.1097/HTR.0000000000000067
50. Singhal A., Baker A.J., Hare G.M.T. et al. Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2002; 19(8): 929–937. doi: 10.1089/08971502320317087
51. Amick J.E., Yandora K.A., Bell M.J. et al. The Th1 versus Th2 cytokine profile in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2(3): 260–264. doi: 10.1097/00130478-200107000-00013
52. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Королев А.Г., Кравчук А.Д. Информативность исследования цитокинового профиля и А-дефензинов в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; (4): 15–15.
- Dyukarev V.V., Yudina S.M., Korolev A.G., Kravchuk A.D. Informative research cytokine profile and innate immunity factors in predicting the course of traumatic brain injury. *Modern problems of science and education.* 2019; (4): 15–15. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.29021
53. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Человек и его здоровье.* 2019; (1): 70–76.
- Dyukarev V.V., Yudina S.M., Kravchuk A.D. Condition of innate immunity factors in patients with severe traumatic brain injury. *Man and His Health.* 2019; (1): 70–76. (In Russ.) doi: 10.21626/vestnik/2019-1/08
54. Strle K., Zhou J.H., Shen W.H. et al. Interleukin-10 in the Brain. *Crit. Rev. Immunol.* 2001; 21(5): 23. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v21.i5.20
55. Lauw F.N., Pajkrt D., Hack C.E. et al. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J. Immunol.* 2000; 165(5): 2783–2789. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2783
56. Shiozaki T., Hayakata T., Tasaki O. et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2005; 23(5): 406–410. doi: 10.1097/01.shk.0000161385.62758.24
57. Rhodes J.K.J., Sharkey J., Andrews P.J.D. The temporal expression, cellular localization, and inhibition of the chemokines MIP-2 and MCP-1 after traumatic brain injury in the rat. *J. Neurotrauma.* 2009; 26(4): 507–525. doi: 10.1089/neu.2008.0686
58. Clausen F., Marklund N., Hillered L. Acute inflammatory biomarker responses to diffuse traumatic brain injury in the rat monitored by a novel microdialysis technique. *J. Neurotrauma.* 2019; 36(2): 201–211. doi: 10.1089/neu.2018.5636
59. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L. et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Front. Neurol.* 2017; 8: 244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244
60. Albert V., Subramanian A., Agrawal D. et al. RANTES levels in peripheral blood, CSF and contused brain tissue as a marker for outcome in traumatic brain injury (TBI) patients. *BMC Res. Notes.* 2017; 10(1):139. doi: 10.1186/s13104-017-2459-2
61. Дүйсебеков М.М. Содержание нейронспецифической енолазы и цилиарного нейротрофического фактора у больных с ушибом головного мозга. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2011; (4): 14–17.
- Dusebekov M.M. The content of neuron-specific enolase and ciliary neurotrophic factor in patients with brain contusion. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2011; (4): 14–17. (In Russ.)
62. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Карасева О.В. и др. Маркеры повреждения мозга в дебюте легкой черепно-мозговой травмы у детей. *Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии.* 2017; 204–212.

- Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Karaseva O.V. et al. Markers of TBI in debut of mild brain trauma in children. *New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology*. 2017; 204–212. (In Russ.)
63. Епифанцева Н.Н., Боршикова Т.И., Чурляев Ю.А. и др. Прогностическое значение белка S100, нейронспецифической енолазы, эндотелина1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний*. 2013; (3): 85–90.
- Ерѣфантѣева Н.Н., Боршѣикова Т.И., Чурляев Ю.А. et al. Prognostic value of protein S100, neuron specific enolase, endothelin1 in the acute period of severe traumatic brain injury. *Emergency Medicine*. 2013; (3): 85–90. (In Russ.)
64. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадьров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 206–206.
- Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of traumatic brain injury. *Modern problems of science and education*. 2018; (5): 206–206. (In Russ.)
65. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2014; (2): 83–91.
- Sosnovsky E.A., Puras Ju.V., Talypov A.E. Biochemical markers of head injury. *Neurosurgery*. 2014; (2): 83–91. (In Russ.)
doi: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-83-91
66. Edalatfar M., Piri S.M., Mehrabinejad M.M. et al. Biofluid biomarkers in traumatic brain injury: a systematic scoping review. *Neurocrit. Care*. 2021; 35(2): 559–572. doi: 10.1007/s12028-020-01173-1
67. Shore P.M., Jackson E.K., Wisniewski S.R. et al. Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children. *Neurosurgery*. 2004; 54(3): 605–612.
doi: 10.1227/01.neu.0000108642.88724.db
68. Anfinogenova N.D., Quinn M.T., Schepetkin I.A., Atochin D.N. Alarmins and c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) signaling in neuroinflammation. *Cells*. 2020; 9(11): 2350.
doi: 10.3390/cells9112350
69. Pettus E.H., Wright D.W., Stein D.G., Hoffman S.W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res*. 2005; 1049(1): 112–119.
doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.004
70. Wang Y.Q., Wang L., Zhang M.Y. et al. Necrostatin-1 Suppresses autophagy and apoptosis in mice traumatic brain injury model. *Neurochem. Res*. 2012; 37(9): 1849–1858.
doi: 10.1007/s11064-012-0791-4
71. Mayeux J., Katz P., Edwards S. et al. Inhibition of endocannabinoid degradation improves outcomes from mild traumatic brain injury: a mechanistic role for synaptic hyperexcitability. *J. Neurotrauma*. 2017; 34(2): 436–443.
doi: 10.1089/neu.2016.4452
72. Raslan F., Schwarz T., Meuth S.G. et al. Inhibition of bradykinin receptor B1 protects mice from focal brain injury by reducing blood–brain barrier leakage and inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30(8): 1477–1486.
doi: 10.1038/jcbfm.2010.28
73. Morin A., Mouzon B., Ferguson S. et al. Nilvadipine suppresses inflammation via inhibition of P-SYK and restores spatial memory deficits in a mouse model of repetitive mild TBI. *Acta Neuropathol. Commun*. 2020; 8(1): 166.
doi: 10.1186/s40478-020-01045-x
74. Skovira J.W., Wu J., Matyas J.J. et al. Cell cycle inhibition reduces inflammatory responses, neuronal loss, and cognitive deficits induced by hypobaric exposure following traumatic brain injury. *J. Neuroinflam*. 2016; 13(1): 299.
doi: 10.1186/s12974-016-0769-2
75. Tuttolomondo A., Pecoraro R., Pinto A. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014; 8: 2221–2238.
doi: 10.2147/DDDT.S67655
76. Zhang B., West E.J., Van K.C. et al. HDAC inhibitor increases histone H3 acetylation and reduces microglia inflammatory response following traumatic brain injury in rats. *Brain Res*. 2008; 1226: 181–191.
doi: 10.1016/j.brainres.2008.05.085
77. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med*. 2014; 65(1): 223–244.
doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641
78. Hutchinson P.J., O'Connell M.T., Rothwell N.J. et al. Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL-1 α , IL-1 β , and their endogenous inhibitor IL-1ra. *J. Neurotrauma*. 2007; 24(10): 1545–1557.
doi: 10.1089/neu.2007.0295
79. Mazzeo A.T., Beat A., Singh A., Bullock M.R. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI. *Exp. Neurol*. 2009; 218(2): 363–370.
doi: 10.1016/j.expneurol.2009.05.026
80. Tobinick E., Kim N.M., Reyzin G. et al. Selective TNF inhibition for chronic stroke and traumatic brain injury: an observational study involving 629 consecutive patients treated with perispinal etanercept. *CNS Drugs*. 2012; 26(12): 1051–1070.
doi: 10.1007/s40263-012-0013-2
81. Tobinick E. Rapid improvement of chronic stroke deficits after perispinal etanercept: three consecutive cases. *CNS Drugs*. 2011; 25(2): 145–155.
doi: 10.2165/11588400-000000000-00000
82. Tobinick E., Rodriguez-Romanac H., Levine A. et al. Immediate neurological recovery following perispinal etanercept years after brain injury. *Clin. Drug Investig*. 2014; 34(5): 361–366.
doi: 10.1007/s40261-014-0186-1
83. Butchart J., Brook L., Hopkins V. et al. Etanercept in Alzheimer disease. 2015; 84(21): 2161–2168.
doi: 10.1212/WNL.0000000000001617
84. Cheong C.U., Chang C.P., Chao C.M. et al. Etanercept attenuates traumatic brain injury in rats by reducing brain TNF- α contents and by stimulating newly formed neurogenesis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 620837.
doi: 10.1155/2013/620837
85. Dhillon S., Lyseng-Williamson K.A., Scott L.J. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2007; 67(8): 1211–1241.
doi: 10.2165/00003495-200767080-00011
86. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. *J. Clin. Pharmacol*. 2005; 45(5): 490–497.
doi: 10.1177/0091270004273321
87. Комольцев И.Г., Лёвшина И.П., Новикова М.Р. и др. Комплексное исследование раннего посттравматического периода у крыс после дозированной черепно-мозговой травмы. *Материалы XXIII Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. М.; 2017: 625–627.
- Komoltsev I.G., Levshina I.P., Novikova M.R. Complex study of acute posttraumatic period after dosed traumatic brain injury in rats. Proceedings of the XXIII Congress of the Physiological Society. I.P. Pavlova with international participation. Moscow; 2017: 625–627.
88. Комольцев И.Г., Франкевич С.О., Широбокова Н.И. и др. Ранние электрофизиологические последствия дозированной черепно-мозговой травмы у крыс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(10): 21–26.
- Komoltsev I.G., Frankevich S.O., Shirobokova N.I. et al. Early electrophysiological consequences of dosed traumatic-brain injury in rats. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018; 118(10): 21–26. (In Russ.)
doi: 10.17116/jnevro201811810221
89. Комольцев И.Г., Волкова А.А., Лёвшина И.П. и др. Число IgG-позитивных нейронов в гиппокампе крыс увеличивается после дозированной черепно-мозговой травмы. *Нейрохимия*. 2018; 35(3): 250–255.
- Komol'tsev I.G., Volkova A.A., Levshina I.P. et al. The number of IgG-positive neurons in the rat hippocampus increases after dosed traumatic brain injury. *Neurochemistry*. 2018; 35(3): 250–255. (In Russ.)
doi: 10.1134/S1027813318030056
90. Aisiku I.P., Yamal J.M., Doshi P. et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care*. 2016; 20(1): 288.
doi: 10.1186/s13054-016-1470-7

Информация об авторах

Карчевская Анна Евгеньевна — м.н.с. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия; медицинский психолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; студентка ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Паюшина Ольга Викторовна — д.б.н., доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

Шарова Елена Васильевна — д.б.н., зав. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4994-4187>

Окнина Любовь Борисовна — д.б.н., с.н.с. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7398-1183>

Титов Олег Юрьевич — аспирант ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

Вклад авторов. *Карчевская А.Е.* — создание концепции обзора, поиск литературы, обзор публикаций по теме статьи, создание иллюстраций, написание текста рукописи, редактирование; *Паюшина О.В.* — написание текста рукописи, редактирование, критический пересмотр содержания статьи; *Шарова Е.В.* — поиск литературы, обзор публикаций; *Окнина Л.Б.* — написание текста рукописи, редактирование; *Титов О.Ю.* — редактирование, критический пересмотр содержания статьи.

Information about the authors

Anna E. Karchevskaya — junior researcher, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; clinical psychologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Olga V. Payushina — D. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of histology, cytology and embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

Elena V. Sharova — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4994-4187>

Lyubov B. Oknina — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7398-1183>

Oleg Yu. Titov — postgraduate student, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

Author contribution. *Karchevskaya A.E.* — creation of the concept of the review, literature search, review of publications on the topic of the article, creation of illustrations, writing the text of the manuscript, editing; *Payushina O.V.* — writing the text of the manuscript, editing, critical review of the content of the article; *Sharova E.V.* — literature search, review of publications; *Oknina L.B.* — writing the text of the manuscript, editing; *Titov O.Yu.* — editing, critical review of the content of the article.