

М. О. Овчаренко, Є. Ю. Вербицький, І. О. Чумакова, Ю. О. Євтушенко

## КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

М. О. Ovcharenko, Ye. Yu. Verbytskyi, I. O. Chumakova, Yu. O. Yevtushenko

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE REMOTE PERIOD AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, наслідки, імунологія, нейропатофізіологія

**Keywords:** traumatic brain injury, consequences, immunology, neuro-pathophysiology

У статті висвітлена клінічна значущість імунологічних показників у віддаленому періоді черепно-мозкової травми (ЧМТ). Імунологічні показники відіграють ключову роль у визначенні клінічних перспектив у віддаленому періоді ЧМТ, оскільки вони відображають стан імунної реактивності організму та корелюють із здатністю організму до відновлення. У хворих з ЧМТ виявлені зміни — як з боку гуморального, так і з боку клітинного імунітету. Варіації в імунологічних параметрах можуть бути предикторами з метою оцінки відновного потенціалу пацієнтів після ЧМТ.

The article describes the clinical significance of immunological indicators in the remote period after traumatic brain injury (TBI). Immunological indicators take a key role in determining the clinical outcomes in the remote period of TBI, as they reflect the state of the body's immune reactivity and correlate with the body's ability to recover. Changes in both humoral and cellular immunity have been observed in patients with TBI. Variations in immunological parameters can serve as predictors for assessing the rehabilitative potential of patients after TBI.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — це руйнівний стан, який пов'язаний з порушенням нервової системи після зовнішнього травматичного впливу, що призводить до тимчасової або постійної функціональної непрацездатності, тривалого захворювання, та є однією з провідних причин смертності в світі [1].

Точність раннього прогнозу наслідків ЧМТ залишається низькою, навіть якщо врахувати всі відомі прогностичні чинники. Незважаючи на те, що виживаність після перенесеної ЧМТ та неврологічні показники помітно покращилися завдяки використанню оптимізувальної терапії, жодне лікування не модулює основну патофізіологію ЧМТ [2]. Припускається, що імунологічна відповідь на ЧМТ є потенційним чинником, що сприяє гетерогенності її наслідків [3; 4].

Крім того, пов'язане з нейродегенерацією хронічне запалення може бути мостом між гострою травмою головного мозку та подальшим нейродегенеративним процесом, який спостерігається у частини пацієнтів після ЧМТ. З огляду на складність імунної відповіді та її різні функції (від пошкодження здорової тканини до її відновлення після перенесеної травми), спроби імуномодулювального втручання обов'язково мають бути спрямовані на дезадаптивні аспекти запального процесу [5].

З'являється дедалі більше доказів, що запалення сприяє різноманітним клінічним та функціональним наслідкам ЧМТ. Час та імунологічний контекст мають першочергове значення для напрямку, якості та інтенсивності імунної відповіді на ЧМТ та результати нейроанатомічного, клінічного та функціонального перебігу травми [6].

Пошкодження тканин та клітинний стрес, що є наслідками ЧМТ, стимулюють активацію імунної сис-

теми, яка допомагає утилізувати нейротоксичний матеріал та координувати відновлення тканин. Дослідження останніх років показали, що у хворих з ЧМТ з моменту травми менінгеальні лімфатичні шляхи беруть провідну участь у дренажі макромолекул, клітинного «сміття» та імунних клітин від головного мозку до периферії. Дефіцит менінгеальної дренажної лімфатичної функції провокує в мозковій тканині збільшення нейрозапалення, що може призвести надалі до виникнення когнітивного дефіциту [7].

Деякі наукові дослідники вказують на важливість аутоімунного запалення в контексті ЧМТ. Наприклад, аутоімунне запалення може бути ініційоване порушенням гематоенцефалічного бар'єра під час травми, що призводить до безперервного контакту імунної системи з мозковими антигенами, зокрема з білками, які утворюють мієлін аксонів, що може слугувати ймовірною причиною важкої посттравматичної аксонопатії у віддаленому періоді [8].

Нейрозапальний каскад є ключовим механізмом, який виникає після ЧМТ і включає активацію В-клітин, що продукують антитіла, на додаток до вже добре вивчених активованих нейтрофілів, моноцитів/макрофагів і Т-лімфоцитів. При потрапленні в організм чужорідного антигену наша система запускає імунну відповідь хазяїна, при якій активуються зрілі В-клітини в поєднанні з Т-клітинами. У разі травми ЦНС Т-залежні та Т-незалежні аутоантигени індукують адаптивну імунну відповідь, яка має кілька наслідків [9].

Показано, що у пацієнтів після ЧМТ у лікворі часто спостерігається істотне збільшення рівня антитіл до мієліну. Високий рівень таких антитіл може свідчити про серйозне ушкодження аксонів, що є індикатором тяжкості ЧМТ та її можливих наслідків. Автори вказують на те, що в аутопсійному матеріалі осіб,

що мали в анамнезі ЧМТ, виявлено помітну атрофію мозку, астрогліоз, мієлінізовану аксонопатію, мікросудинне пошкодження, периваскулярне нейрозапалення та патологію фосфорильованого білка  $\tau$ . Нейропатологія була визначена як тауопатія, що характеризується виразним периваскулярним нагромадженням гіперфосфорильованого білка  $\tau$  в нейронах і астроцитах у мозкових борознах. Клінічно у таких пацієнтів відзначали у прижиттєвому періоді хронічну травматичну енцефалопатію [10].

Загалом запропоновано кілька гіпотез щодо розвитку цих специфічних для мозку аутоантитіл, і обговорювалося, чи сприяє їх наявність патогенному результату розглянутої хвороби, чи, можливо, вони мають епіфеноменальний характер. Нещодавні дослідження показали, що у пацієнтів із ЧМТ виявляють інші аутоантитіла, спрямовані проти ряду власних антигенів ЦНС, зокрема і гангліозиди GM1, мієліно-асоційований глікопротеїн,  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонову кислоту, кислотні і глутаматні рецептори N-метил-D-аспартату, а також  $\beta$ -III-тубулін і ядерні антигени. Ключова цінність цих біомаркерів нового покоління полягає в тому, що на відміну від відповідних їм аутоантител, які можуть бути гострими маркерами травми, — ці ідентифіковані аутоантитіла являють собою довгострокові, хронічні сигнатурні біомаркери, які можуть бути пов'язані з прогресуючими хронічними стадіями наслідків травми, включно з психічними розладами [11].

Як відомо, запальна реакція організму передбачає участь гуморального (цитокіни, фактори росту), клітинного (лімфоцити, макрофаги, ендотеліальні клітини судин, фібробласти) та компонентів позаклітинного матриксу (колаген, еластин, фібронектин). Взаємозмінні дії цих факторів мають захистити організм від ураження шкідливими елементами і, водночас, відновити цілісність тканин за допомогою механізмів репарації та регенерації. Гостре запалення виникає незабаром після травми; воно переважно характеризується інфільтрацією лейкоцитів і вазодилатацією, тоді як хронічне запалення у нервовій тканині виникає пізніше внаслідок більш специфічної імунної відповіді. Однак у деяких патологічних станах запальна реакція, гостра чи хронічна, може збільшити пошкодження тканин. У цьому сценарії правильне розуміння основних механізмів запальної відповіді має вирішальне значення для кращої характеристики патофізіології, пов'язаної конкретно з ЧМТ. Кілька медіаторів запалення, як-от хемокіни, протеази, цитокіни та активні форми кисню, синтезуються після ЧМТ, сприяючи поширенню ураження, що призводить до вторинного пошкодження клітин [12].

У нервовій системі ці речовини синтезуються та вивільняються під час запального процесу астроцитами та мікроглією, що суттєво сприяє поширенню ушкодження, яке спостерігається після первинної травми, починаючи процес прогресування ураження, що є більш шкідливим у контексті

прогресування, ніж безпосередньо сама первинна травма [13].

Астроцити, компонент макроглії, беруть участь у підтримці гомеостазу нервової тканини, регулюючи іонні та водні рівні та сприяючи структурній підтримці гематоенцефалічного бар'єра через взаємодію між відростками астроцитів і ендотеліальними клітинами. Крім того, ці клітини відіграють ключову роль у поглинанні глутамату та регуляції внутрішньоклітинної сигналізації кальцієм ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Після ЧМТ астроцити швидко активуються, зазнають помітних структурних змін із укороченням відростків і набуханням тіла клітини, набуваючи гіпертрофічної форми. У активованому стані астроцити діють на фагоцитарні залишки та вивільняють цитокіни, хемокіни та медіатори запалення, як-от TNF- $\alpha$ , циклооксигеназа-2 і матриксна металопротеїназа 9, щоб підтримувати запальний процес [14].

Крім того, проліферація астроцитів навколо місця первинного ураження утворює так званий гліальний рубець, ізолюючи пошкоджену тканину та захищаючи нормальну тканину навколо пошкодженої ділянки після травматичного ураження. Попри те, що гліальний рубець є корисним для тканини, він створює механічний бар'єр, який перешкоджає процесу регенерації аксонів, що впливає на функціональність ділянки [15].

Мікроглія, клас резидентних клітин нервової системи, відіграє вирішальну роль під час запальної відповіді, вивільняючи прозапальні медіатори. Мікрогліальні клітини досить чутливі до мінімальних порушень у позаклітинному середовищі, швидко реагуючи на змінений стан. Такий процес супроводжується морфологічними змінами, водночас мікроглія набуває амебоїдної морфології. Під час цієї події хімічні медіатори, що вивільняються цими клітинами, як-от простагландини, цитокіни та хемокіни, ще більше посилюють запальний процес. Активація мікроглії, що лежить в основі ЧМТ, призводить до посилення запальної відповіді, оскільки вона індукує синтез і вивільнення TNF- $\alpha$  та інтерлейкінів IL-1 $\beta$  та IL-6 [16].

TNF- $\alpha$ , зокрема, відіграє важливу роль під час гострого запального процесу, оскільки він індукує експресію IL-1 та IL-6; інтерлейкін IL-1, у свою чергу, індукує як TNF- $\alpha$ , так і IL-6. Відповідно, після ЧМТ початкова регуляція цитокінів призводить до залучення інших медіаторів запалення до ураженої тканини, запускаючи запальний цикл. Якщо запальний процес стає стійким і триває тижнями або навіть місяцями, констатується хронічне запалення. У такому стані взаємодія цитокінів призводить до міграції моноцитів до місця ураження, де цитокіни, як-от інтерферон- $\gamma$  і моноцитарний хемоатрактантний білок-1, додатково активують макрофаги, які нагромаджуються в запальних процесах. Макрофаги, у свою чергу, сприяють загостренню запального процесу через хронічне вивільнення TNF- $\alpha$  та IL-1. Крім того, інтерлейкіни, як-от IL-2, IL-4 та IL-7, також сприяють посиленню запалення.

Активована мікроглія також індукуює вироблення оксиду азоту і активних форм кисню, які погіршують як метаболізм, так і клітинну структуру, що призводить до апоптозу та тканинної недостатності. Деякі дослідження повідомляють про ексайтотоксичність як ключовий патофізіологічний компонент при ЧМТ, тоді як інші дослідження згадують ключову роль, яку відіграють кальцій, оксид азоту та активні форми кисню в індукції апоптозу, опосередковану цитокінами [17; 18].

У інших наукових роботах зазначається, що цитокіни, які є медіаторами імунної відповіді, допомагають розпізнати антигенний сигнал і передати інформацію до ЦНС, яка обробляє цю інформацію і здійснює відповідь через нервові імпульси та нейропептиди до різних органів, зокрема і імунну систему. Гормональні зміни внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарної осі, у свою чергу впливають на імунні реакції. Імунні клітини реагують не тільки на цитокіни, але й на гормони та нейромедіатори, оскільки мають відповідні рецептори. Нервові клітини чутливі до цитокінів, що виробляються лімфоцитами, а імунокомпетентні клітини синтезують гормони та нейромедіатори, виконуючи регуляторну функцію. Деякі цитокіни виконують функції гормонів і навпаки, що свідчить про міцну взаємодію імунної та нейроендокринної систем у розвитку патологічних процесів. У низці робіт показані роль цитокінів та віддалені клінічні наслідки у вигляді хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, епілепсії та хронічної травматичної енцефалопатії [19; 20].

Наприклад, результати цього дослідження [21] продемонстрували, що протягом 24 годин пацієнти з легкою ЧМТ мають набагато вищі рівні IL-6, антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 та IFN- $\gamma$  у крові, як порівняти зі здоровими особами групи контролю. Так само через тиждень після травми пацієнти з ЧМТ мають більш високі рівні моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (MCP-1) / CC-мотиву хемокін-ліганду-2 (CCL2) ніж здорові особи. Крім того, було виявлено, що максимально підвищені IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1RA, IL-10 та MCP-1/CCL2 пов'язані з поганими клінічними результатами після легкої ЧМТ [21].

У іншому дослідженні виявлено, що рівні IL-2 ( $p = 0,01$ ) та IL-6 ( $p = 0,01$ ) протягом 24 годин після травми були істотно вищими у пацієнтів з ЧМТ як порівняти з контрольною групою. Підвищення IL-2 у плазмі через 24 години було пов'язане з серйознішими симптомами через тиждень після струсу ( $p = 0,001$ ). Через 6 місяців підвищений рівень IL-10 у плазмі асоціювався з вищими показниками депресії ( $p = 0,004$ ) і більш серйозними симптомами посттравматичного стресового розладу ( $p = 0,001$ ). За результатами дослідження автори роблять висновок, що рівні цитокінів у плазмі (протягом 24 годин і через 6 місяців після травми) пов'язані з ранніми та пізніми симптомами після струсу, посттравматичним стресовим розладом і показниками депресії після ЧМТ [22].

ЧМТ є загальновідомою причиною нейрозапалення та активації глії. Вплив на паренхіму головного мозку може бути тривалим і, як припускають, лежить в основі підвищеної суїцидальної активності, яка спостерігається у ветеранів війн, а також є фактором ризику в спорті, пов'язаному з частими травмами голови. Цікаво, що в великому епідеміологічному дослідженні порівнювали записи про смерть приблизно 200 тисяч осіб, які були госпіталізовані через ЧМТ у Швеції протягом 40-річного періоду, та понад 2 мільйони осіб контрольної групи, які ніколи не госпіталізувалися через ЧМТ, а також 150 тисяч осіб — неуразені брати і сестри жертв ЧМТ [23]. Виявлено, що жертви ЧМТ мали більш ніж утричі більше шансів померти від самогубства, ніж загальне населення та неуразені брати і сестри [24]. У дослідженні [25] вимірювали рівні TNF- $\alpha$  в сироватці крові та спинномозковій рідині у пацієнтів із помірною та важкою ЧМТ, а також у контрольній групі. Виявлено, що у пацієнтів із ЧМТ рівень TNF- $\alpha$  був набагато вищий, ніж у здорових контрольних пацієнтів, і що ці рівні пов'язані як із розгальмуванням, так і з суїцидальними думками протягом 12 місяців після травми. Серед 559 пацієнтів із легкою та важкою ЧМТ 25 % повідомили про суїцидальні думки в один або кілька моментів часу протягом першого року після травми.

На додаток до секреції цитокінів, запалення також викликають форму клітинної смерті, яка називається піроптозом. Піроптоз — це запальна форма запрограмованої смерті клітин, що характеризується набряком клітин, розривом плазматичної мембрани та вивільненням прозапального внутрішньоклітинного вмісту. Цей механізм зрештою призводить до посилення запальної відповіді та ще більше загострює нейрозапалення [26]. Тривала активація інфламмасом і наступне вивільнення прозапальних цитокінів і піроптоз можуть сприяти прогресуванню вторинного ураження після ЧМТ. Запальний каскад порушує гематоенцефалічний бар'єр, посилює утворення набряку, сприяє ексайтотоксичності та призводить до загибелі нейронів і пошкодження аксонів. Ці процеси можуть зрештою погіршити неврологічні наслідки та сприяти розвитку довготривалих когнітивних і моторних розладів у пацієнтів із ЧМТ [27].

Відомо, що ЧМТ супроводжується специфічними для Т-клітин імунологічними змінами, що включають кілька підгруп Т-хелперів і цитокіни, які вони продукують; ці процеси можуть мати протилежний ефект залежно від перебігу захворювання [28]. Зокрема, ЧМТ супроводжується переходом від Th1-асоційованої відповіді до Th2-асоційованої відповіді, яка надалі може діяти як фактор ризику сепсису, синдрому системної запальної відповіді та поліорганної недостатності, який ще не визначено. Зрушення в балансі Th1/Th2 також виникають при цереброваскулярних і нейродегенеративних захворюваннях, що супроводжуються різноманітними складними взаємодіями та сигналами клітин,

що свідчить про глибоку імунологічну дисфункцію. За нормальних умов клітини Th0 пропорційно диференціюються на клітини Th1 і Th2. Однак упередження в бік відповіді Th2 і супресії Th1 може бути спричинено ЧМТ, що може бути пов'язано з несприятливими клінічними результатами [29].

Виявлена роль С-реактивного білка у генезі деяких розладів у віддаленому періоді після ЧМТ. Зокрема, під час відновлення сну у групі пацієнтів із ЧМТ в анамнезі також відбулися помітні зміни в якості життя людини, включно з такими субкомпонентами якості життя людини: фізичне функціонування, обмеження ролей у фізичному здоров'ї, соціальне функціонування, емоційне благополуччя, енергія/втома та загальне сприйняття здоров'я. У моделі лінійної регресії з використанням методу примусового входу залежна змінна концентрації С-реактивного білка корелювала зі змінами симптомів посттравматичного стресового розладу та показників «якості життя, пов'язаної зі здоров'ям» (HRQOL) у групі ЧМТ + відновлення сну ( $R_2 = 0,43$ ,  $F_{33,3} = 8,31$ ,  $p < 0,01$ ) [30].

Отже, клінічна значущість імунологічних показників у віддаленому періоді після ЧМТ полягає в їхній здатності відобразити стан імунної реактивності організму, який може впливати на процес відновлення та розвиток посттравматичних ускладнень. Зміни імунологічних показників можуть бути індикаторами ризику вторинних запальних процесів, а також можуть слугувати маркерами для прогнозування реабілітаційного потенціалу пацієнтів з ЧМТ.

### Список літератури / References

1. Voss JD, Connolly J, Schwab KA, Scher AI. Update on the Epidemiology of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *Curr Pain Headache Rep.* 2015 Jul;19(7):32. doi: 10.1007/s11916-015-0506-z. PMID: 26049775.
2. LoBue C, Munro C, Schaffert J, Didehbani N, Hart J, Batjer H, Cullum CM. Traumatic Brain Injury and Risk of Long-Term Brain Changes, Accumulation of Pathological Markers, and Developing Dementia: A Review. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(3):629-654. doi: 10.3233/JAD-190028. PMID: 31282414.
3. Singaravelu Jaganathan K, Sullivan KA. Traumatic Brain Injury Rehabilitation: An Exercise Immunology Perspective. *Exerc Immunol Rev.* 2022;28:90-97. PMID: 35452396.
4. Failla MD, Wagner AK. Models of Posttraumatic Brain Injury Neurorehabilitation. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 35. PMID: 26269917.
5. Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK. The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol.* 2019 Jul 15;332:112-125. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.005. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31005712.
6. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, Hoisington AJ, Scott AJ, Potocki E, Benros ME, Stiller JW. Inflammation in Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(1):1-28. doi: 10.3233/JAD-191150. PMID: 32176646; PMCID: PMC8190673.
7. Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, Smirnov I, Kovacs MA, McKee CA, Ennerfelt HE, Shapiro D, Nguyen BH, Frost EL, Lam-

mert CR, Kipnis J, Lukens JR. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. *Nat Commun.* 2020 Sep 10;11(1):4524. doi: 10.1038/s41467-020-18113-4. PMID: 32913280; PMCID: PMC7483525.

8. Shively SB, Wannamaker BB, Willis AM, Brugge JF, Ness J. Editorial: Traumatic Brain Injury and Autoimmune Disease. *Front Neurol.* 2021 Jun 18;12:702431. doi: 10.3389/fneur.2021.702431. PMID: 34220697; PMCID: PMC8249800.

9. Kobeissy F, Moshourab RA. Autoantibodies in CNS Trauma and Neuropsychiatric Disorders: A New Generation of Biomarkers. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 29. PMID: 26269907.

10. VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism.* 2019 Nov;100S:153943. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.007. PMID: 31610856.

11. Abou-Donia MB, Abou-Donia MM, ElMasry EM, Monro JA, Mulder MF. Autoantibodies to nervous system-specific proteins are elevated in sera of flight crew members: biomarkers for nervous system injury. *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(6):363-80. doi: 10.1080/15287394.2013.765369. PMID: 23557235.

12. Abudukelimu A, Barberis M, Redegeld FA, Sahin N, Westerhoff HV. Predictable Irreversible Switching Between Acute and Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Aug 7;9:1596. doi: 10.3389/fimmu.2018.01596. PMID: 30131800; PMCID: PMC6090016.

13. Shi K, Zhang J, Dong JF, Shi FD. Dissemination of brain inflammation in traumatic brain injury. *Cell Mol Immunol.* 2019 Jun;16(6):523-530. doi: 10.1038/s41423-019-0213-5. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30846842; PMCID: PMC6804599.

14. Sofroniew MV. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist.* 2014 Apr;20(2):160-72. doi: 10.1177/1073858413504466. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24106265.

15. Streit WJ. Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicol Pathol.* 2000 Jan-Feb;28(1):28-30. doi: 10.1177/019262330002800104. PMID: 10668987.

16. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S232-40. doi: 10.1038/sj.bjp.0706400. PMID: 16402109; PMCID: PMC1760754.

17. Freire MAM, Rocha GS, Bittencourt LO, Falcao D, Lima RR, Cavalcanti JRLP. Cellular and Molecular Pathophysiology of Traumatic Brain Injury: What Have We Learned So Far? *Biology (Basel).* 2023 Aug 17;12(8):1139. doi: 10.3390/biology12081139. PMID: 37627023; PMCID: PMC10452099.

18. Shi Z, Yu P, Lin WJ, Chen S, Hu X, Chen S, Cheng J, Liu Q, Yang Y, Li S, Zhang Z, Xie J, Jiang J, He B, Li Y, Li H, Xu Y, Zeng J, Huang J, Mei J, Cai J, Chen J, Wu LJ, Ko H, Tang Y. Microglia drive transient insult-induced brain injury by chemotactic recruitment of CD8+ T lymphocytes. *Neuron.* 2023 Mar 1;111(5):696-710.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.009. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36603584.

19. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg (2019)* 131:126-32. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039

20. Edwards KA, Pattinson CL, Guedes VA, Peyer J, Moore C, Davis T, Devoto C, Turtzo LC, Latour L, Gill JM. Inflammatory Cytokines Associate With Neuroimaging After Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2020 May 19;11:348. doi: 10.3389/fneur.2020.00348. PMID: 32508732; PMCID: PMC7248260.

21. Malik S, Alnaji O, Malik M, Gambale T, Farrokhyar F, Rathbone MP. Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 May 12;14:1123407. doi: 10.3389/fneur.2023.1123407. PMID: 37251220; PMCID: PMC10213278.

22. Vedantam A, Brennan J, Levin HS, McCarthy JJ, Dash PK, Redell JB, Yamal JM, Robertson CS. Early versus Late Profiles of Inflammatory Cytokines after Mild Traumatic Brain Injury and Their Association with Neuropsychological Outcomes. *J Neurotrauma*. 2021 Jan 1;38(1):53-62. doi: 10.1089/neu.2019.6979. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32600167; PMCID: PMC7757539.

23. Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep;132(3):192-203. doi: 10.1111/acps.12458. PMID: 26256862; PMCID: PMC4531386.

24. Fazel S, Wolf A, Pillas D, Lichtenstein P, Långström N. Suicide, fatal injuries, and other causes of premature mortality in patients with traumatic brain injury: a 41-year Swedish population study. *JAMA Psychiatry*. 2014 Mar;71(3):326-33. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3935. PMID: 24430827; PMCID: PMC4058552.

25. Mackelprang JL, Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Barber JK, Dikmen SS. Rates and predictors of suicidal ideation during the first year after traumatic brain injury. *Am J Public Health*. 2014 Jul;104(7):e100-7. doi: 10.2105/AJPH.2013.301794. Epub 2014 May 15. PMID: 24832143; PMCID: PMC4056207.

26. Ismael S, Ahmed HA, Adris T, Parveen K, Thakor P, Ishrat T. The NLRP3 inflammasome: a potential therapeutic target for traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2021 Jan;16(1):49-57. doi: 10.4103/1673-5374.286951. PMID: 32788447; PMCID: PMC7818859.

27. O'Brien WT, Pham L, Symons GF, Monif M, Shultz SR, McDonald SJ. The NLRP3 inflammasome in traumatic brain injury: potential as a biomarker and therapeutic target. *J Neuroinflammation*. 2020 Apr 6;17(1):104. doi: 10.1186/s12974-020-01778-5. PMID: 32252777; PMCID: PMC7137518.

28. Bao W, Lin Y, Chen Z. The Peripheral Immune System and Traumatic Brain Injury: Insight into the role of T-helper cells. *Int J Med Sci*. 2021 Sep 9;18(16):3644-3651. doi: 10.7150/ijms.46834. PMID: 34790036; PMCID: PMC8579286.

29. Amick JE, Yandora KA, Bell MJ, Wisniewski SR, Adelson PD, Carcillo JA, Janesko KL, DeKosky ST, Carlos TM, Clark RS, Kochanek PM. The Th1 versus Th2 cytokine profile in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2001 Jul;2(3):260-264. doi: 10.1097/00130478-200107000-00013. PMID: 12793952.

30. Barr T, Livingston W, Guardado P, Baxter T, Mysliwiec V, Gill J. Chapter 8 Military Personnel With Traumatic Brain Injuries and Insomnia Have Reductions in PTSD and Improved Perceived Health Following Sleep Restoration: A Relationship Moderated by Inflammation. *Annu Rev Nurs Res*. 2015;33:249-66. doi: 10.1891/0739-6686.33.249. PMID: 25946388.

Надійшла до редакції 22.01.2024

Відомості про авторів:

**ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології\*; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

**ВЕРБИЦЬКИЙ Євген Юрійович**, кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології\*; e-mail: retolerance@gmail.com

**ЧУМАКОВА Ірина Олександрівна**, асистент кафедри неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології\*; e-mail: irina35870@ukr.net

**ЄВТУШЕНКО Юлія Олександрівна**, кандидат педагогічних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології, імунології, медичної фізики та медичної інформатики\*; e-mail: julia.evtyshenko@ukr.net

\* — Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Information about authors:

**OVCHARENKO Mykola**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of neurology, psychiatry, narcology, ophthalmology, otolaryngology and oncology\*\*; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

**VERBYTSKYI Yevhen**, MD, PhD, Assistant of the Department of neurology, psychiatry, narcology, ophthalmology, otolaryngology and oncology\*\*; e-mail: retolerance@gmail.com

**CHUMAKOVA Iryna**, Assistant of the Department of neurology, psychiatry, narcology, ophthalmology, otolaryngology and oncology\*\*; e-mail: irina35870@ukr.net

**YEVTUSHENKO Yuliia**, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Lecturer of the Department of microbiology, virology, immunology, medical physics and medical informatics\*\*; e-mail: julia.evtyshenko@ukr.net

\*\* — of the State Establishment "Luhansk State Medical University", Rivne, Ukraine