

О.В. Царьов*, В.І. Жилюк, А.Е. Левих, А.В. Букресєва 

ТЯЖКА ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ (оглядова стаття)

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: resuscitation9@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 4. С. 24-35

Cited: Medicini perspektivi. 2025;30(4):24-35

Ключові слова: черепно-мозкова травма, церебральний метаболізм, ексайтотоксичність, нейрозапалення, метаболічна криза, інтенсивна терапія

Key words: traumatic brain injury, cerebral metabolism, excitotoxicity, neuroinflammation, metabolic crisis, intensive care

Реферат. Тяжка черепно-мозкова травма: сучасне уявлення про патофізіологічні механізми пошкодження головного мозку (оглядова стаття). Царьов О.В., Жилюк В.І., Левих А.Е., Букресєва А.В. В оглядовій статті розкрито сучасні уявлення про молекулярні та клітинні механізми пошкодження головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі (ЧМТ). Мета дослідження – проаналізувати патофізіологічні ланки первинного та вторинного пошкодження головного мозку при тяжкій ЧМТ для виявлення патогенетично обґрунтованих напрямків інтенсивної терапії. Електронний пошук виконано в PubMed і Google Scholar, реферативній базі даних наукової літератури Scopus за період 2001-2025 роки. Пошук інформації проводився за ключовими словами: «traumatic brain injury», «cerebral metabolism», «excitotoxicity», «neuroinflammation», «metabolic crisis», «intensive care». За допомогою бібліографічного та аналітичного методів було відібрано та опрацьовано 1128 джерел, серед яких були доказові рандомізовані дослідження, систематичні огляди та інші, відібрано 858 і проаналізовано 83 найбільш релевантні джерела. Принциповим є розуміння того факту, що патологічний вплив на мозок у момент травми не закінчився, а тільки починається, призводячи до вторинного ушкодження – основної точки застосування комплексу інтенсивної терапії при тяжкій ЧМТ, оскільки запобігання та обмеження впливу вторинних патологічних факторів здатне суттєво покращити результати лікування тяжкої ЧМТ. Головними молекулярно-клітинними ланками патогенезу тяжкої черепно-мозкової травми є розвиток енергодефіциту, ексайтотоксичності з перенавантаженням нервових клітин іонами кальцію, гіперпродукції активних форм кисню та оксиду азоту, хронічного нейрозапалення, яке активує мікроглія, що призводить до активації сигналів клітинної загибелі нервових клітин шляхом некрозу, апоптозу та автофагії. Подана нова концепція розвитку метаболічної кризи, яка доповнює наше уявлення про патофізіологічні механізми пошкодження головного мозку при тяжкій ЧМТ. Концепція метаболічної кризи, яка відрізняється від розвитку ішемії, по-новому формує наше уявлення про вторинне ушкодження головного мозку – основну точку застосування комплексу інтенсивної терапії при тяжкій ЧМТ, у якому мітохондрії відіграють центральну роль і виступають одним з головних чинників у визначенні смерті або життя клітин головного мозку. Тому розроблення напрямків нейропротекції для запобігання та обмеження впливу вторинних патологічних факторів здатне суттєво покращити неврологічні результати лікування пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Abstract. Severe traumatic brain injury: a modern understanding of the pathophysiological mechanisms of brain damage. Tsarev A.V., Zhilyuk V.I., Lievykh A.E., Bukreieva A.V. The review article presents modern ideas about the molecular and cellular mechanisms of brain damage in severe traumatic brain injury (TBI). The aim of the study is to analyze the pathophysiological links of primary and secondary brain damage in severe TBI in order to identify pathogenetically justified areas of intensive care. An electronic search was performed in PubMed and Google Scholar, the abstract database of scientific literature Scopus for the period 2001-2025. The search for information was carried out using the keywords: "traumatic brain injury", "cerebral metabolism", "excitotoxicity", "neuroinflammation", "metabolic crisis", "intensive care". Using bibliographic and analytical methods, 1128 sources were selected and processed, including evidence-based randomized trials, systematic reviews and others, 858 were selected and 83 of the most relevant sources were analyzed. It is fundamental to understand the fact that the pathological effect on the brain at

the time of injury has not ended, but only begins, leading to secondary damage – the main point of application of the complex of intensive care for severe TBI. Since the prevention and limitation of the influence of secondary pathological factors can significantly improve the results of treatment of severe TBI. The main molecular and cellular links in the pathogenesis of severe traumatic brain injury are the development of energy deficiency, excitotoxicity with overload of nerve cells with calcium ions, hyperproduction of reactive oxygen species and nitric oxide, chronic neuroinflammation that activates microglia, which leads to the activation of signals of cellular death of nerve cells through necrosis, apoptosis and autophagy. A new concept of the development of metabolic crisis is presented, which complements our understanding of the pathophysiological mechanisms of brain damage in severe TBI. The concept of metabolic crisis, which differs from the mechanisms of ischemia, reshapes our understanding of secondary brain damage – the main point of application of the complex of intensive care for severe TBI. In which mitochondria play a central role and act as one of the main factors in determining the death or life of brain cells. Therefore, the development of neuroprotection trends for preventing and limiting the impact of secondary pathological factors can significantly improve the neurological outcomes of treatment of patients with severe TBI.

Тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних причини смертності в осіб молодого віку та тривалої інвалідності. Частота ЧМТ становить 1,8-5,4 випадку на 1000 населення. Щороку в США приблизно 500 тис. осіб одержують ЧМТ, причому 450 тис. з них потрапляють у стаціонар і серед них має місце значна втрата працездатності приблизно в 100 тис. осіб на рік. В Україні постраждалим з ЧМТ працездатного віку належить перше місце в структурі летальності, що у 2-3 рази перевищує аналогічний показник країн Європи. Частота ЧМТ в нашій країні в середньому становить 3-4 на 1000 населення, з найбільшим ураженням дітей, осіб молодого та молодшого середнього віку, високою летальністю та інвалідизацією постраждалих, тяжкими наслідками зі стійкою та тимчасовою втратою працездатності, надзвичайно тяжкою для сім'ї, суспільства та держави загалом, особливо в умовах військового часу [1, 2]. Тяжка ЧМТ, незалежно від її характеру та тяжкості, є патогенетично єдиним процесом, який супроводжується порушенням механізмів саморегуляції метаболічних процесів, що можуть бути компенсованими й некомпенсованими, оборотними та незворотними [3].

Мета дослідження – проаналізувати патофізіологічні ланки первинного та вторинного пошкодження головного мозку при тяжкій ЧМТ для виявлення патогенетично обґрунтованих напрямків інтенсивної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було проаналізовано сучасні дані щодо клітинних та молекулярних механізмів пошкодження головного мозку при тяжкій черепно-мозковій травмі, на які повинна бути націлена інтенсивна терапія з метою більш швидкого та якісного відновлення неврологічних функцій.

Задля досягнення поставленої мети в процесі проведення пошукового дослідження були застосовані такі методи: системно-структурний, фор-

мально-логічний, бібліографічний і метод неформалізованого (традиційного) аналізу.

Електронний пошук виконано в PubMed і Google Scholar, реферативній базі даних наукової літератури Scopus за період 2001-2025 роки. Пошук інформації проводився за ключовими словами: «traumatic brain injury», «ischemia», «cerebral metabolism», «cerebral blood flow», «intensive care».

При опрацюванні інформації в базі даних PubMed критерієм включення був дизайн дослідження, який охоплював експериментальні та клінічні дослідження, метааналіз, огляд, систематичний огляд тощо. Пошук за ключовими словами проводився серед анотацій та повного тексту з відкритим режимом доступу.

Критеріями виключення були публікації, які не відповідали меті цього огляду й не містили повноцінної інформації щодо результатів досліджень у закритому доступі, мова публікацій (крім англійської та української).

Методологічне оцінювання кожного дослідження здійснювали відповідно до стандартів PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), проводили оцінювання упередженості. Збір даних включав вибір дослідження і вилучення даних.

Попередній відбір індексованих у PubMed та Google Scholar джерел дозволив знайти 1128 публікацій. Подальший аналіз та ідентифікація публікацій за їх назвами дозволила видалити з результатів пошуку 1046 публікацій, які не відповідали основній меті пошуку. Після систематизації відібраної інформації залишилось 83 найбільш релевантні нашому дослідженню джерела.

При проведенні цього дослідження враховувались заходи щодо забезпечення безпеки для здоров'я людей, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації

про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», відповідних законів України. Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (№ 1 від 21.09.2022 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виділяють первинні ушкодження головного мозку – результат безпосереднього впливу механічної енергії, і вторинні ушкодження, що виникають унаслідок складних і різноманітних реакцій організму, ініційованих травмою. Принциповим є розуміння того факту, що патологічний вплив на мозок у момент травми не закінчився, а тільки починається, призводячи до вторинного ушкодження – основної точки застосування комплексу інтенсивної терапії при тяжкій ЧМТ, оскільки запобігання та обмеження впливу вторинних патологічних факторів здатне суттєво покращити результати лікування тяжкої ЧМТ [4, 5].

Вторинні ушкодження формуються за рахунку запуску каскаду оксидативного стресу, модифікації кальцієвого гомеостазу, запалення, аксонального ушкодження, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), які в кінцевому підсумку призводять до розвитку клітинної дегенерації, порушення синаптичної трансмісії і синаптичної пластичності, активації апоптозу та автофагії, які можуть персистувати протягом від місяців до років [4, 6, 7, 8].

Головний мозок має високий рівень метаболізму, використовуючи для підтримки функціональної активності близько 25% глюкози. Виявлено достовірну залежність між швидкістю споживання мозком кисню ($CMRO_2$) та неврологічним статусом пацієнтів з тяжкою ЧМТ при оцінюванні за шкалою ком Глазго. Так, $CMRO_2$ знижується приблизно на 50% від норми в пацієнтів з тяжкою ЧМТ в коматозному стані. Зазначене зниження $CMRO_2$ виникає як у вогнищах травматичного ураження, так і у віддалених ділянках, які, за даними комп'ютерної томографії, виглядають нормальними [5, 7, 9].

При цьому мозок не має у своєму розпорядженні скільки-небудь значного енергетичного пулу, який дозволив би забезпечити хоча б тимчасове автономне функціонування в разі припинення кровотоку. Це зумовлює виняткову гіпоксичну вразливість головного мозку порівняно з іншими органами і тканинами [10, 11].

На відміну від пригнічення окисного метаболізму, збільшення використання глюкози в головному мозку в гострому періоді тяжкої ЧМТ розвивається за рахунок впливу масивного іонного потоку, частково через вивільнення збуд-

ливих амінокислот. Цей іонний дисбаланс тимчасово збільшує використання церебральної глюкози, яка активує Na^+/K^+ -насоси у спробі відновити іонний гомеостаз. Регіональна швидкість церебрального метаболізму глюкози (CMRG) підвищена в більшості пацієнтів з тяжкою ЧМТ, обстежених протягом 1 тижня після отримання травми [12, 13].

Порушення доставляння кров'ю кисню та субстратів неминуче призводить до пошкодження мозку. Зниження $CMRO_2$ та CMRG корелювало з поганим неврологічним відновленням у пацієнтів з тяжкою ЧМТ [14].

Як показали дослідження, у перші 24 години з моменту отримання тяжкої ЧМТ відзначається зниження мозкового кровотоку. Необхідно підкреслити, що мозковий кровотік визначається церебральним перфузійним тиском (ЦПТ), який відповідає середньому артеріальному тиску (САК): $ЦПТ = САК - \text{внутрішньочерепний тиск (ВЧТ)}$. Особливістю кровопостачання мозку є існування феномену саморегуляції мозкового кровотоку, під яким розуміють механізми, що забезпечують сталість церебрального перфузійного тиску при змінах системного артеріального тиску (АТ) чи ВЧТ. Таким чином, головний мозок у нормі здатен підтримувати своє кровопостачання відповідно до метаболічних потреб незалежно від коливань системного АТ. Так, у здорових осіб при коливанні АТ систолічного в діапазоні від 60 до 160 мм рт. ст. (або ЦПТ 50-150 мм рт. ст.) саморегуляція мозкового кровотоку зберігається. При цьому в пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію, нижня межа АТ систолічного, при якому зберігається саморегуляція мозкового кровотоку, лежить у межах 110-120 мм рт. ст., а верхня межа досягає 240-280 мм рт. ст. Зниження АТ систолічного на 30% від вихідного рівня викликає зменшення мозкового кровотоку в таких осіб [5, 15].

Отже, у неушкодженому мозку рівень мозкового кровотоку тісно пов'язаний з метаболічними потребами. Цей взаємозв'язок порушується при тяжкій ЧМТ за рахунок зриву механізму авторегуляції та супроводжується значною диспропорцією між мозковим кровотоком та нейрональним метаболізмом. При зниженні ЦПТ нижче 50 мм рт. ст. мозковий кровотік змінюється паралельно рівню системного АТ, призводячи до виснаження резерву мозкового кровотоку, але активність церебрального метаболізму продовжує підтримуватися за рахунок підвищення екстракції кисню тканинами (O_2ER). Така невідповідність метаболічних потреб тканини рівню мозкового кровотоку, яка супроводжується

збільшеною O_2ER , отримала назву «мізерної» перфузії. Навпаки, при коматозних станах різної етіології мозковий кровотік може бути вищим за його метаболічну потребу, що призводить до розвитку так званого синдрому надмірної перфузії. Також необхідно підкреслити, що рівень такого показника, як парціальний тиск в артеріальній крові (PaO_2), чинить невеликий вплив на глобальний мозковий кровотік, доки його рівень не знижується <50 мм рт. ст. При досягненні зазначеного порогового рівня PaO_2 відбувається підвищення рівня мозкового кровотоку, що компенсує ці зрушення [5, 7, 16, 17].

Біоенергетична недостатність при тяжкій ЧМТ. Мозок надзвичайно чутливий до ішемії через його залежність від окисного фосфорилування для виробництва енергії. Астроцити та нейрони, основні структурні елементи мозкової тканини, є найактивнішими споживачами кисню та глюкози. Проте вони демонструють різні переваги щодо утилізації глюкози [18]. У той час як астроцити споживають більшу частину глюкози і перетворюють її на лактат, нейрони роблять мінімальний внесок у споживання глюкози в стані спокою [19]. Вказана різниця в переважному використанні субстрату між астроцитами та нейронами особливо проявляється при розвитку ішемії. Нейрони та астроцити реагують на енергетичний стрес активацією АМР-активованої протейнінази (АМРК) – ключового енергетичного сенсора в більшості еукаріотичних клітин. В астроцитах передача сигналів АМРК регулює гліколіз та посилює вироблення енергії. Гліколітично утворений аденозинтрифосфат (АТФ) використовується для підтримки мембранного потенціалу мітохондрій, зумовлюючи підвищення резистентності астроцитів до проапоптотичної сигналізації [20]. Однак у нейронах підвищена регуляція гліколізу визначається рівнем фосфофруктокінази-2 (PFK2). Нейрони, на відміну від астроцитів, мають фізіологічно низьку активність PFK2, зумовлену безперервною деградацією убіквітин-лігазою E3 APC^{Cdh1}, і відповідно – низький рівень гліколізу, оскільки нейрони переважно використовують глюкозу в пентозофосфатному шляху для виробництва відновленого глутатіону. В умовах енергетичного дефіциту глюкоза перенаправляється на гліколіз для виробництва АТФ, що призводить до ослаблення антиоксидантного захисту [21].

Загалом окиснювальний метаболізм головного мозку зазвичай залишається помітно пригніченим протягом перших двох тижнів після тяжкої ЧМТ, причому ступінь депресії корелює з поганими довгостроковими неврологічними результатами. На противагу цьому, зміни гліколізу та мета-

болізму лактату, ймовірно, мають більш варіабельний часовий перебіг і менш визначений вплив на неврологічні відновлення. Експериментальні та клінічні дослідження показали існування ранньої посттравматичної активації гліколізу – так званого «гіпергліколізу», за яким слідує підгостре пригнічення метаболізму глюкози. Рання гіпергліколітична фаза, можливо, відображає підвищені потреби в енергії для усунення іонного дисбалансу внаслідок розвитку ексайтотоксичності, вона також була пов'язана із судомною активністю після ЧМТ, як в експерименті, так і в клінічних умовах [13]. Подальше пригнічення гліколізу внаслідок мітохондріальної дисфункції після ЧМТ, на фоні високих потреб в енергії, пов'язано з порушенням процесу гліколізу [22]. На клітинному рівні виснаження $НАД^+$, високий рівень НАДН та надмірне надходження цинку можуть ще більше посилити нестачу АТФ і в кінцевому підсумку призвести до енергетичного збою [23, 24, 25].

З одного боку, лактат є ключовим посередником між гліколізом й окиснювальним метаболізмом, водночас він може використовуватися мозком у патологічних умовах, відіграючи ключову роль у визначенні життєздатності клітин і довгострокових неврологічних наслідків після ЧМТ. У пацієнтів з тяжкою ЧМТ анаеробний гліколіз може призводити до помітного збільшення продукції церебрального лактату. Підвищений рівень лактату ліквору й позаклітинного лактату, виміряний за допомогою церебрального мікродіалізу, зазвичай пояснюється ішемією, яка триває [13, 20]. При цьому підвищення рівня лактату внаслідок розвитку ішемії призводить до виходу лактату з мозку в кров, і його рівень виступає маркером церебрального пошкодження. Однак з'являється все більше доказів того, що поглинання лактату як альтернативного джерела енергії також відбувається в пошкодженому мозку та інших пошкоджених тканинах. Так, у низці досліджень показано, що лактат, утворений у результаті астроцитарного гліколізу, може транспортуватися до сусідніх нейронів і використовуватися таким чином [26, 27]. Також було продемонстровано, що введення лактату покращує когнітивні функції в експериментальній моделі ЧМТ і знижує потребу в нейрональному споживанні глюкози [13, 28]. Нарешті, лактат може перетворюватися в піруват і, замість того, щоб входити в цикл Кребса, діяти як поглинач вільних радикалів [29].

Ексайтотоксичність – це процес, що характеризується підвищеним рівнем нейромедіаторів та глутамату в синаптичному просторі, що сти-

мулюють рецептори N-метил-d-аспартату (NMDA) та α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) навколишніх нервових клітин [30]. Ці рецептори залишаються активними, що сприяє надходженню іонів натрію та кальцію у внутрішньоклітинний простір [31]. Це призводить до аномально високого рівня вільного внутрішньоклітинного та мітохондріального кальцію, що зумовлює активацію таких месенджерів, як каспази та білки кальпаїну, вивільнення нейромедіаторних везикул, катаболічних ферментів як альтернативного джерела енергії фосфоліпаз, протеаз та ендопротеаз [32].

Глутамат є найважливішим нейромедіатором, який бере участь у багатьох процесах, включаючи синаптичний зв'язок, клітинний іонний гомеостаз, забезпечення довготривалого потенціалу дії та гормонального вивільнення [33]. При тяжкій ЧМТ позаклітинні концентрації глутамату підвищуються внаслідок клітинного лізису. Пізніший аберантний відтік глутамату з нейронів і глії в кінцевому підсумку погіршує ситуацію. Високі концентрації глутамату є шкідливими, оскільки вони надмірно активують синаптичні NMDA-рецептори та екстрасинаптичні глутаматні рецептори [34].

Результати досліджень визначили активацію NMDA-рецепторів в якості основної причини розвитку ексайтотоксичності при тяжкій ЧМТ. При цьому активація NMDA-рецепторів передуює входженню іонів Ca^{2+} і Na^{+} у внутрішньоклітинний простір [34, 35]. У подальшому це призводить до катаболічних внутрішньоклітинних процесів, які включають надмірну продукцію вільних радикалів, активацію сигнальних шляхів загибелі клітин та активацію медіаторів запалення. У сукупності ці події призводять зрештою до загибелі клітин. Порівняно з іншими механізмами, Ca^{2+} -залежний приплив є основним фактором, що відповідає за клітинну загибель, викликану ексайтотоксичністю. Окрім апоптозу та некрозу, можуть бути активними також й інші форми клітинної смерті, такі як некроптоз, автофагія тощо. Високий рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} та активних форм кисню (АФК) підвищує продукцію та вивільнення NO та глутамату. NO може брати участь у реакціях вільнорадикального окиснення та ліпідній пероксидації за рахунок генерації високореактивного пероксинітриду. Таким чином, кожен компонент тріади – глутамат, вільні радикали і NO потенційно підвищує активність іншого [32, 33, 34].

Мітохондрії служать дуже ефективними буферами іонів Ca^{2+} , поглинаючи значну кількість цитозольного Ca^{2+} за рахунок формування потенціалу внутрішньої мембрани, оскільки останній

виступає рушійною силою для надходження цитоплазматичного Ca^{2+} до мітохондрій. Унаслідок поглинання іонів Ca^{2+} мітохондрії можуть переходити в стан перевантаження. Вказане перевантаження Ca^{2+} у мітохондріях може мати різні катастрофічні наслідки, серед яких: генерація вільних радикалів і АФК, активація протеази, фосфоліпази, синтази оксиду азоту (NOS) та генерація мітохондріальних пор, через які втрачається цитохром С, що сприяє активації каспаз і нуклеаз. У підсумку це призводить до загибелі клітин [35, 36, 37, 38].

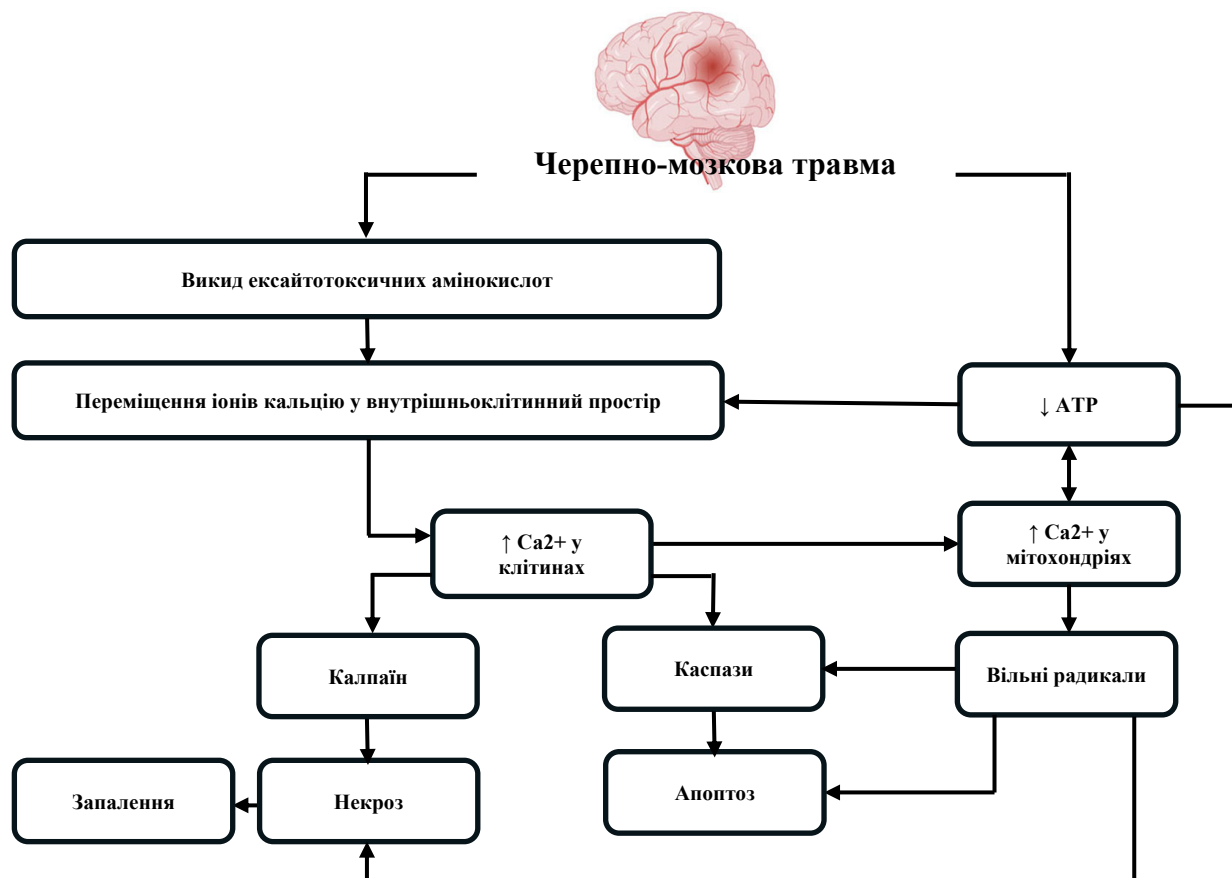
Вільнорадикальне пошкодження нейронів. Оксидативний стрес є епізодом клітинної загибелі, який відбувається невдовзі після ЧМТ і проявляється накопиченням як активних форм азоту, так і активних форм кисню. Високий рівень АФК викликає пошкодження клітин, порушуючи цілісність їхніх мембран шляхом перекисного окиснення ліпідів, окиснення білків і ДНК та пригнічення електронно-транспортного ланцюга в мітохондріях. Мембрани нейронів є першою мішенню в стресових реакціях, спричинених ЧМТ. Через велику кількість поліненасичених жирних кислот, включених у мембранні фосфоліпіди, низький рівень антиоксидантів, таких як глутатіон, глутатіонпероксидаза, вітамін Е, та майже повної відсутності каталази мембрани нейронів можуть бути багатим джерелом реактивних радикалів та сигнальних месенджерів [39, 40, 41].

Надмірна продукція АФК частково зумовлена ексайтотоксичністю, вільним залізом та взаємодією між активними формами кисню. Ексайтотоксичність, опосередкована глутаматом, призводить до збільшення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} та подальшої індукції ферментів, таких як синтаза оксиду азоту та ксантиоксидаза, що продукують вільні радикали. Поглинання іонів Ca^{2+} мітохондріями може стимулювати вироблення АФК шляхом збільшення проникності внутрішньої мембрани мітохондрій, вивільнення цитохрому С, пригнічення клітинного дихання, вивільнення піридинових нуклеотидів та втрати мітохондріального глутатіону, необхідного для детоксикації пероксидів. Існують синергічні ефекти між мітохондріальною мембраною, іонами Ca^{2+} та АФК в опосередкуванні пошкодження клітин після ЧМТ. Хоча існують немітохондріальні джерела активних форм кисню, мітохондрії є основним внутрішньоклітинним джерелом АФК. Але при цьому вони також є мішенями оксидативного стресу. Надмірна продукція АФК в мітохондріях є однією з найбільш ранніх подій, що передують порушенню потенціалу внутрішньої мембрани мітохондрій,

вивільненню проапоптотичних факторів та активності каспаз (рис.) [42, 43, 44, 45, 46].

Оксидативна структурна модифікація, яка індукується АФК, може погіршити енергетичний метаболізм мітохондрій. Мітохондріальна ДНК (мтДНК) найбільш чутлива до оксидативного пошкодження, оскільки їй бракує інтронів і вона

знаходиться близько до джерела АФК. Зниження дихальної функції, викликане пошкодженням мтДНК, посилює утворення АФК, тим самим викликаючи порочне коло пошкодження АФК – мтДНК, що зрештою запускає механізм апоптозу [47].



Головні патофізіологічні ланки пошкодження головного мозку при тяжкій ЧМТ [4, 24, 32]

Одним з напрямків фармакологічної нейропротекції є використання поглиначів вільних радикалів, яким є едаравон. Згідно з результатами досліджень, едаравон значно зменшував втрату нейронів гіпокампу, окиснювальний стрес, проникність ГЕБ та неврологічну недостатність після відновлення при ЧМТ [48, 49].

Іншим напрямком нейропротекторної терапії тяжкої ЧМТ є застосування інертного газу аргону. Результати досліджень, як *in vitro*, так і *in vivo*, продемонстрували, що застосування аргону забезпечувало зменшення пошкодження мозку шляхом покращення нейрокогнітивних функцій, гістологічної картини, зниження рівня біомаркерів пошкодження головного мозку та покращення виживання. Нейропротекторний ефект аргону, опосередкований через толл-подібні

рецептори TLR2 TLR4, запобігає загибелі клітин шляхом регуляції як позаклітинної сигнально-регульованої кінлази ERK1/2, так і фосфатидилінозитол-3-кінлази (PI-3K)-АКТ. Аргон пригнічує прозапальні проапоптотичні сигнальні молекули (GSK3b, цитохром C, каспаза 3) [50, 51, 52].

Нейрозапалення. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є селективним бар'єром, який запобігає доступу імунних клітин та запальних факторів між ЦНС та кровоносними судинами. Однак пошкодження ГЕБ, зумовлене тяжкою ЧМТ, порушує цей бар'єр і створює умови для проникнення імунологічних медіаторів з подальшою їх інфільтрацією в ЦНС, зумовлюючи розвиток нейрозапалення. Необхідно наголосити, що нейрозапалення є важливою ланкою патофізіологічних змін при тяжкій ЧМТ як при первинному, так при

вторинному пошкодження головного мозку. При цьому нейрозапалення, з одного боку, виступає як пошкоджувальний фактор, а з іншого – як фактор забезпечення нейрональної репарації. Так, у гострому періоді тяжкої ЧМТ у вогнищах контузії запускаються клітинні ендogenousні запальні реакції з метою відновлення пошкодженої тканини, однак реалізація надмірної продукції прозапальних цитокінів стає важливою рушійною силою прогресування патологічних змін при ЧМТ [53, 54, 55, 56].

Виявлено, що гліальні клітини є центральним компонентом ініціації хронічного дегенеративного процесу в головному мозку. Так, після ЧМТ гліальні клітини швидко активують розвиток реактивного гліозу. До цього процесу залучена активована мікроглія, яка ініціює та підтримує астроцитарну активацію шляхом генерації та вивільнення медіаторів запалення, які, у свою чергу, діють на навколишню глію та нейрони. При цьому астроцити відповідають за інкапсуляцію посттравматичних вогнищ пошкодження, таким чином частково відокремлюючи пошкоджену тканину мозку від здорової, що свідчить про те, що мікроглія може бути першою лінією захисту після травматичного пошкодження головного мозку. Однак, коли мікроглія стає надмірно активованою, вона може ініціювати нейротоксичні ефекти, вивільняючи численні цитотоксичні речовини, включаючи прозапальні цитокіни (IL-1b, TNFa, IFNc) та метаболіти вільнорадикального окиснення (оксид азоту, активні форми кисню та азоту) [57, 58, 59, 60].

Загалом нейрозапалення характеризується активацією глії, рекрутингом лейкоцитів та підвищенням секреції цитокінів та хемокинів. Зазначені прозапальні медіатори не тільки впливають на навколишню глію та нейрони, але й додатково сприяють міграції периферичних імунних клітин, таких як нейтрофіли, макрофаги та лімфоцити, до мозку. Активація глії викликає морфологічні та функціональні зміни, які можуть спричинити дисфункцію синаптичних зв'язків, дисбаланс гомеостазу нейромедіаторів та потенційну аксональну дегенерацію і загибель нейронів [61, 62, 63].

Активація астроцитів призводить до підвищення рівня нейротрофічних факторів, які підтримують та захищають від загибелі нейрони. Крім того, астроцити відіграють вирішальну роль у регуляції позаклітинного рівня глутамату, таким чином знижуючи ексайтотоксичність глутамату для нейронів. Тому порушення функціонування астроцитів посилює нейрональну дисфункцію після ЧМТ. Так, трансгенна абляція реактивних астроцитів зумовлює збільшення загибелі нейрональних клітин і сприяє погіршенню невро-

логічних результатів після перенесеної ЧМТ [64]. Вищезазначене може частково пояснити втрату здатності обмежувати приплив запальних клітин у ЦНС. Після ЧМТ астроцити оточують місце ураження та формують інгібуючий позаклітинний матрикс, включаючи хондроїтин, сульфатні протеоглікани, що сприяє утворенню гліального рубця. Формування цього щільного фізичного та хімічного бар'єру пригнічує регенерацію аксонів і порушує функціональні зв'язки, необхідні для росту та відновлення аксонів. Тобто, з одного боку, астроцити забезпечують нейротрофічну підтримку та регуляцію росту аксонів у посттравматичному періоді, тоді як, з іншого боку, тривалий астрогліоз пригнічує регенерацію аксонів та перешкоджає їх функціональному відновленню. Тому спроба фармакологічного обмеження тривалого астрогліозу є потенційною важливою стратегією для регенерації аксонів після перенесеної ЧМТ [53, 65, 66, 67].

На відміну від функції мікроглії, центральною функцією олігодендроцитів є продукування мієлінових оболонок, що оточують аксони. Вони можуть забезпечувати трофічні функції шляхом продукції нейротрофінів: нейротрофічного фактора мозку (BDNF), гліального нейротрофічного фактора (GDNF) та інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1). Дисфункція та загибель олігодендроцитів при тяжкій ЧМТ спричиняє демієлінізацію, яка призводить до порушення аксональної провідності та, зрештою, до загибелі аксонів, що відстрочено може призвести до порушення пам'яті в посттравматичному періоді [68].

Нейрозапалення є важливим вторинним механізмом травми, який сприяє постійній нейродегенерації та неврологічним порушенням, пов'язаним з черепно-мозковою травмою. Хронічна активація мікроглії вважається найбільш руйнівною реакцією мікроглії на травму. Молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (DAMP), які зумовлюють неінфекційну запальну відповідь, вивільняються пошкодженими нейронами після ЧМТ і взаємодіють з толл-подібними рецепторами (TLR) та іншими рецепторами розпізнавання патернів (PRR) на активованій мікроглії, таким чином запускаючи порочний самопідтримуваний цикл руйнівних подій, що призводять до тривалої та порушеної активації мікроглії і стимулюють нейрозапалення та нейродегенерацію. Дослідження на людях та тваринах показують, що мікроглія хронічно активується протягом тижнів, місяців і навіть років після перенесеної ЧМТ і може сприяти хронічній нейродегенерації та пов'язаного з нею розвитку

неврологічного дефіциту або ризику розвитку хвороби Паркінсона [69, 70].

Зростає усвідомлення зв'язку між перенесеною черепно-мозковою травмою та розвитком хвороби Альцгеймера в подальшому житті. Цей зв'язок підтверджується виявленням гострих та хронічних патологій, подібних до хвороби Альцгеймера, у мозку пацієнтів з ЧМТ та в експериментальних моделях травми мозку у тварин. Так, амілоїдні бляшки (A β), які є характерною ознакою хвороби Альцгеймера, можуть бути виявлені в пацієнтів з ЧМТ протягом кількох годин після травми, оскільки хронічне нейрозапалення є поширеною нейропатологічною ознакою як ЧМТ, так і хвороби Альцгеймера, в основі якого лежить хронічна активація мікроглії [71, 72].

Метаболічна криза. ЧМТ призводить до первинної загибелі нейронів у фокальній ділянці мозку, що безпосередньо постраждала від травми, водночас зумовлюючи стан метаболічної дисфункції у віддалених від вогнища пошкодження ділянках головного мозку. На першій стадії метаболічна дисфункція при ЧМТ характеризується зниженням швидкості споживання кисню головним мозком та розвитком гіпергліколізу. Як зазначалося вище, гіпергліколіз є компенсаторною реакцією, спрямованою на відновлення порушених іонних градієнтів у головному мозку. Однак стадія гіпергліколізу короткочасна, і за нею швидко настає зниження утилізації глюкози. Зрештою, це призводить до розвитку стадії ішемії, тобто зниження церебрального окисного метаболізму внаслідок нестачі кисню та глюкози [73].

У раніше проведених дослідженнях демонстрували розвиток ішемії головного мозку на ранніх стадіях тяжкої ЧМТ в більшості пацієнтів, проте поширеність ішемії в перші 24 години з моменту травми було складно зареєструвати. Vespa P. et al. у дослідженні, опублікованому у 2005 р., з використанням позитронно-емісійної томографії та мікродіалізу головного мозку виявили, що частота посттравматичної регіонарної та глобальної ішемії була низькою. Але при цьому була виявлена пролонгована неішемічна метаболічна дисфункція – т. зв. метаболічна криза. Метаболічна криза – це зниження рівня позаклітинного пірувату при нормальному або підвищеному рівні кисню в тканинах, іноді на тлі високого рівня позаклітинного глутамату й низького рівня глюкози за рахунок розвитку мітохондріальної дисфункції та/або надмірного збільшення метаболічних потреб, наприклад, за рахунок розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, гіпертермії або судом [74]. Ця картина може

здатися дуже схожою на картину ішемії, проте основні механізми суттєво відрізняються.

Існує неповна обізнаність про точні механізми, які лежать в основі розвитку метаболічної кризи. А втім, були запропоновані дві основні гіпотези механізмів її розвитку: дисфункція мітохондрій та надмірне підвищення метаболічних потреб. Було продемонстровано, що в деяких пацієнтів з ЧМТ спостерігаються порушення окисного метаболізму через мітохондріальну дисфункцію, незважаючи на гарне постачання кисню [75, 76, 77, 78]. Однак, згідно з експериментальними дослідженнями, мітохондріальна дисфункція, яка була викликана отруєнням ціанідом, зумовила підвищення співвідношення лактат/піруват та рівня кисню в тканині мозку (PtiO₂) і не була пов'язана зі зниженням рівня позаклітинного пірувату [79]. Таким чином, мітохондріальна дисфункція сама по собі може бути механізмом метаболічної кризи, однак вона не зумовлює зниження рівня позаклітинного пірувату.

Надмірне збільшення метаболічних потреб є іншим запропонованим механізмом, що веде до метаболічної кризи. Нейрональний та астроцитарний гіпергліколіз може бути недостатнім для компенсації дефіциту окисного метаболізму. Крім того, при виснаженні запасів астроцитарного глікогену розвиток енергетичної недостатності може модифікувати активність Na⁺/K⁺-АТФ-ази і призвести до внутрішньоклітинного накопичення іонів Na⁺, подальшого астроцитарного і мітохондріального набряку. У відповідь на розвиток набряку об'єм-регульовані аніонні канали астроцитів можуть відкриватися і зумовлювати відтік глутамату та інших амінокислот у процесі осморегуляції. Також може виникнути реверс астроцитарних транспортерів глутамату, що може зумовити ексайтотоксичну активацію NMDA-рецепторів та перевантаження мітохондрій кальцієм, що призводить до різкої деполаризації мітохондрій та клітинної смерті внаслідок апоптозу та/або некрозу [80, 81, 82].

Важко визначити, що саме дисфункція мітохондрій або надмірний енергетичний попит є першопричиною метаболічної кризи, але можна припустити, що мітохондріальна дисфункція посилює надмірний енергетичний попит, а дефіцит енергії змінює функцію мітохондрій. У цьому полягає порочне коло метаболічної кризи.

Виникнення метаболічної кризи пов'язане з несприятливим результатом після ЧМТ, тому важливо виявляти пацієнтів з метаболічною кризою для оптимізації їх лікування [83].

Підсумовуючи, треба підкреслити, що багатofакторність механізмів вторинного пошкодження

головного мозку при тяжкій ЧМТ зумовлює складність розробки оптимальної лікувальної стратегії захисту головного мозку. Однак при цьому ці патофізіологічні механізми пов'язані між собою, формуючи єдиний молекулярно-клітинний каскад нейронального пошкодження, який має свою послідовність у часі і призводить до раннього та відстроченого неврологічного дефіциту. Тому інтенсивна терапія повинна фокусуватися на ранньому запобіганні та обмеженні впливу факторів, які запускають та підтримують каскад вторинного пошкодження головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Для тяжкої черепно-мозкової травми характерним є розвиток короточасного посттравматичного гіпергліколізу, який відображає підвищення потреби в енергії для усунення іонного дисбалансу, за яким слідує пригнічення нейронального метаболізму глюкози. Підвищення рівня лактату внаслідок розвитку ішемії виступає маркером церебрального пошкодження, але при цьому в пошкодженому мозку відбувається поглинання лактату як альтернативного джерела енергії.

2. Активация рецепторів N-метил-d-аспартату є основною причиною розвитку ексайтотоксичності при тяжкій черепно-мозковій травмі, яка передуює перенавантаженню кальцієм і входженню іонів натрію у внутрішньоклітинні простори, що призводить до надмірної продукції вільних радикалів, активації сигнальних шляхів загибелі клітин та медіаторів запалення. Високий рівень активних форм кисню викликає пошкодження клітин шляхом переокисного окиснення ліпідів, окиснення білків і ДНК та пригнічення електронно-транспортного ланцюга в мітохондріях.

3. Пошкодження гематоенцефалічного бар'єру при тяжкій черепно-мозковій травмі створює умови для проникнення імунологічних медіаторів з подальшою їх інфільтрацією в центральну нервову систему, зумовлюючи розвиток нейроза-

палення, яке, з одного боку, виступає як фактор ушкодження, а з іншого – як фактор нейрональної репарації. При цьому надмірна продукція прозапальних цитокінів стає важливою рушійною силою прогресування патологічних змін при черепно-мозковій травмі, зумовлюючи розвиток хронічного нейрозапалення та нейродегенерації як у ранньому, так й у віддаленому періоді.

4. Концепція метаболічної кризи по-новому формує наше уявлення про вторинне ушкодження головного мозку – основну точку застосування комплексу інтенсивної терапії при тяжкій черепно-мозковій травмі, у якому мітохондрії відіграють центральну роль і виступають одним з головних чинників у визначенні смерті або життя клітин головного мозку. Тому запобігання та обмеження впливу вторинних патологічних факторів здатне суттєво покращити неврологічні результати лікування пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою.

Внески авторів:

Царьов О.В. – концептуалізація, методологія, дослідження, написання – написання – початковий проєкт;

Жиліук В.І. – концептуалізація, методологія, адміністрування проєкту, редагування;

Левих А.Е. – ресурси, дослідження, формальний аналіз, написання – рецензування та редагування;

Букреева А.В. – ресурси, дослідження, формальний аналіз.

Фінансування. Стаття є фрагментом комплексної держбюджетної науково-дослідної роботи МОЗ України № 208 від 06.02.2025: «Вивчення інертних газів як засобів первинної нейропротекції при травматичних та нетравматичних ураженнях мозку (клініко-експериментальне дослідження)», № держреєстрації 0123U100225.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin N Am.* 2020;104:213-38.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001>
2. Chernenko II. Peculiarities of rehabilitation of patients after combat craniocerebral trauma. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology.* 2022;20:19-24.
doi: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2022-20-03>
3. Naumenko Y, Yuryshinets I, Zabenko Y, Pivneva T. Mild traumatic brain injury as a pathological process. *Heliyon.* 2023;9:e18342.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18342>

4. Crupi R, Cordaro M, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Management of traumatic brain injury: From present to future. *Antioxidants.* 2020;9(4):297.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9040297>
5. Siwicka-Gieroba D, Robba C, Gołacki J, Badenes R, Dabrowsky W. Cerebral oxygen delivery and consumption in brain-injured patients. *J Pers Med.* 2022;12:1763. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12111763>
6. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Claassen J. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. Fifth edition. New York: Oxford University Press; 2019.
doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780190208875.001.0001>

7. Wijdicks EFM. The Comatose Patient. New York: Oxford University Press; 2008.
8. Volpi PC, Robba C, Rota M, Vargiolu A, Citerio G. Trajectories of early secondary insults correlate to outcomes of traumatic brain injury: results from a large, single centre, observational study. *BMC Emerg Med*. 2018;18:52.
doi: <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0197-y>
9. Özugur S, Kunz L, Straka H. Relationship between oxygen consumption and neuronal activity in a defined neural circuit. *BMC Biol*. 2020;18:76.
doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00811-6>
10. Martini RP, Deem S, Treggiari MM. Targeting brain tissue oxygenation in traumatic brain injury. *Respir Care* 2012;58:162-72.
doi: <https://doi.org/10.4187/respcare.0194>
11. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio ARN, Madden CJ, et al. Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury phase-II: A phase II randomized trial. *Critical Care Medicine*. 2017;45(11):1907-14.
doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002619>
12. Brooks GA, Martin NA. Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with implications for treatment. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;8:408. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00408>
13. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M. et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:1239-50.
doi: <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000089833.23606.7F>
14. Xie Q, Wu HB, Yan YF, Liu M, Wang ES. Mortality and outcome comparison between brain tissue oxygen combined with intracranial pressure/cerebral perfusion pressure-guided therapy and intracranial pressure/cerebral perfusion pressure – guided therapy in traumatic brain injury: A meta – analysis. *World Neurosurg*. 2017;100:118-27.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.097>
15. Tas J, Beqiri E, van Kaam RC, Czosnyka M, Donnelly J, Haeren RH et al. Targeting autoregulation – guided cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury (COGiTATE): A feasibility randomized controlled clinical trial. *J. Neurotrauma*. 2021;38:2790-2800.
doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0197>
16. Soustiel JF, Glenn TC, Shik V, Boscardin J, Mahamid E, Zaaroor M. Monitoring of cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2005;22:955-65.
doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.95>
17. Taylor JM, Zhu XH, Zhang Y, Chen W. Dynamic correlations between hemodynamic, metabolic, and neuronal responses to acute whole-brain ischemia. *NMR Biomed*. 2015;28(11):1357-65.
doi: <https://doi.org/10.1002/nbm.3408>
18. Almeida A, Almeida J, Bolanos JP, Moncada S. Different responses of astrocytes and neurons to nitric oxide: the role of glycolytically generated ATP in astrocyte protection. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2001;98(26):15294-9.
doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0502903102>
19. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, Zipfel WR, Webb WW. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*. 2004;305(5680):99-103.
doi: <https://doi.org/10.1126/science.1096485>
20. Chomova M, Zitnanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion. *Stress*. 2016;19(4):341-8.
doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1174848>
21. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernandez E, Maestre C, Moncada S, Bolanos JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol*. 2009;11:747-52.
doi: <https://doi.org/10.1038/ncb1881>
22. Kilbaugh TJ, Karlsson M, Byro M, Bebee A, Ralston J, Sullivan S, et al. Mitochondrial bioenergetic alterations after focal traumatic brain injury in the immature brain. *Experimental Neurology*. 2015;271:136-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.009>
23. Ying W, Chen Y, Alano CC, Swanson RA. Tricarboxylic acid cycle substrates prevent PARP-mediated death of neurons and astrocytes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(7):774-9.
doi: <https://doi.org/10.1097/00004647-200207000-00002>
24. Bouzier-Sore AK, Canioni P, Merle M. Effect of exogenous lactate on rat glioma metabolism. *J Neurosci Res*. 2001;65(6):543-8.
doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.1184>
25. Luan Y, Jiang L, Luan Y, Xie Y, Yang Y, Ren KD. Mitophagy and traumatic brain injury: Regulatory mechanisms and therapeutic potentials. *Oxid Med Cell Longev*. 2023;20:1649842.
doi: <https://doi.org/10.1155/2023/1649842>
26. Glenn TC, Martin NA, Horning MA, McArthur DL, Hovda DA, Vespa P, et al. Lactate: brain fuel in human traumatic brain injury: a comparison with normal healthy control subjects. *J Neurotrauma*. 2015;32(11):820-32. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3483>
27. Ros J, Pecinska N, Alessandri B, Landolt H, Fillenz M. Lactate reduces glutamate-induced neurotoxicity in rat cortex. *J Neurosci Res*. 2001;66(5):790-4.
doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.10043>
28. Bouzat P, Sala N, Suys T, Zerlauth JB, Marques-Vidal P, Feihl F. et al. Cerebral metabolic effects of exogenous lactate supplementation on the injured human brain. *Intensive Care Med*. 2014;40:412-21.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3203-6>
29. Ochiai K, Zhang J, Gong G, Zhang Y, Liu J, Ye Y, et al. Effects of augmented delivery of pyruvate on myocardial high-energy phosphate metabolism at high workstate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(4):H1823-32.
doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.4.H1823>
30. Cheng G, Kong RH, Zhang LM, Zhang JN. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *British journal of pharmacology*. 2012;167(4):699-719.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x>
31. Niyonkuru C, Wagner AK, Ozawa H, Amin K, Goyal A, Fabio A. Group-based trajectory analysis applications for prognostic biomarker model development in

severe TBI: A practical example. *J Neurotrauma* 2013;30:938-45. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2578>

32. Guerriero RM, Giza C, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:27. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>

33. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2019;131:126-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>

34. Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. 2010;15:1382-1402. doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0481-0>

35. Baracaldo-Santamaría D, Ariza-Salamanca DF, Corrales-Hernández MG, Pachón-Londoño MJ, Hernández-Duarte I, Calderon-Ospina CA. Revisiting excitotoxicity in traumatic brain injury: From bench to bedside. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):152. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010152>

36. Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P. Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:495-509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2010.10.001>

37. Hiebert JB, Shen Q, Thimmesch AR, Pierce JD. Traumatic brain injury and mitochondrial dysfunction. *Am J Med Sci*. 2015;350:132-38. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000506>

38. Pandya JD, Leung LY, Flerlage WJ, Gilsdorf JS, Bryant YD, Shear D. Comprehensive profile of acute mitochondrial dysfunction in a preclinical model of severe penetrating TBI. *Front Neurol*. 2019;10:605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.001>

39. Tavazzi B, Signoretti S, Lazzarino G, Amorini AM, Delfini R, Cimatti M, et al. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. *Neurosurgery*. 2005;56:582-89. doi: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000156715.04900>

40. Choi K, Kim J, Kim GW, Choi C. Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria – dependent burst of reactive oxygen species. *Curr Neurovasc Res*. 2009;6:213-22. doi: <https://doi.org/10.2174/156720209789630375>

41. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. RONS and oxidative stress: An overview of basic concepts. *Oxygen*. 2022;2:437-78. doi: <https://doi.org/10.3390/oxygen2040030>

42. Modi HR, Musyaju S, Scultetus AH, Pandya JD. Temporal changes in mitochondria-centric excitotoxic responses following severe penetrating traumatic brain injury. *Biomedicines*. 2025;13(7):1520. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071520>

43. Starkov AA. The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:37-52. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1427.015>

44. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417:1-13. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>

45. Feissner RF, Skalska J, Gaum WE, Sheu SS. Crosstalk signaling between mitochondrial Ca²⁺ and ROS. *Front Biosci*. 2009;14:1197-218. doi: <https://doi.org/10.2741/3303>

46. Skulachev VP. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis*. 2006;11:473-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-006-5881-9>

47. Van Houten B, Woshner V, Santos JH. Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress. *DNA Repair (Amst)*. 2006;5:145-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2005.03.002>

48. Zhang M, Teng CH, Wu FF, Ge LY, Xiao J, Zhang HY, et al. Edaravone attenuates traumatic brain injury through anti-inflammatory and anti-oxidative modulation. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(1):467-74. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7632>

49. Ismail H, Shakkour Z, Tabet M, Abdelhady S, Kobaisi A, Abedi R, et al. Traumatic brain injury: Oxidative stress and novel anti-oxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants*. 2020;9(10):943. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9100943>

50. Grüßer L, Blaumeiser-Debarry R, Krings M, Kremer B, Höllig A, Rossaint R, Coburn M. Argon attenuates the emergence of secondary injury after traumatic brain injury within a 2-hour incubation period compared to desflurane: an in vitro study. *Medical Gas Research*. 2017;7(2):93-100. doi: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.208512>

51. Gardner AJ, Menon DK. Moving to human trials for argon neuroprotection in neurological injury: a narrative review. *British journal of anaesthesia*. 2018;120(3):453-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.017>

52. Merigo G, Florio G, Madotto F, Magliocac A, Silvestric I, Fumagalli F, et al. Treatment with inhaled argon: a systematic review of pre-clinical and clinical studies with meta-analysis on neuroprotective effect. *eBioMedicine*. 2024;103:105143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105143>

53. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, Wang JY, Tweedie D, Karnati HK, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *Journal of neuroscience methods*. 2016;272:38-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.06.018>

54. Liu YW, Li S, Dai SS. Neutrophils in traumatic brain injury (TBI): friend or foe? *J Neuroinflammation*. 2018;15:146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1173-x>

55. Shi K, Zhang J, Dong Jf. Dissemination of brain inflammation in traumatic brain injury. *Cell Mol Immunol*. 2019;16:523-30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0213-5>

56. Szmydynger-Chodobska J, Strazielle N, Gandy JR, et al. Posttraumatic invasion of monocytes across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2011;32(1):93-104. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.111>

57. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic brain injury: Mechanisms of glial response. *Front Physiol*. 2021;12:740939. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939>

58. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and Neuroprotection in Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 2015;72(3):355-62. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3558>
59. Buffo A, Rolando C, Ceruti S. Astrocytes in the damaged brain: molecular and cellular insights into their reactive response and healing potential. *Biochemical pharmacology.* 2010;79:77-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.014>
60. Izzy S, Liu Q, Fang Z, Lule S, Wu L, Chung JY, et al. Time-dependent changes in microglia transcriptional networks following traumatic brain injury. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:307. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00307>
61. Kumar A, Alvarez-Croda DM, Stoica BA, Faden AI, Loane DJ. Microglial macrophage polarization dynamics following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2016;33:19. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4268>
62. Dinét V, Petry KG, Badaut J. Brain-immune interactions and neuroinflammation after traumatic brain injury. *Front Neurosci.* 2019;13:1178. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01178>
63. Witcher KG, Bray CE, Dziabis JE, McKim DB, Benner BN, Rowe RK, et al. Traumatic brain injury-induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod-shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation. *Glia.* 2018;66:2719-36. doi: <https://doi.org/10.1002/glia.23523>
64. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA, Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain.* 2006;129(Pt 10):2761-72. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awl165>
65. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *British journal of pharmacology.* 2016;173:692-702. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13125>
66. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, et al. Inflammation in traumatic brain injury. *J Alheimers Dis.* 2020;74:1-28. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-191150>
67. Bylicky MA, Mueller GP, Day RM. Mechanisms of endogenous neuroprotective effects of astrocytes in brain injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:6501031. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6501031>
68. Sajja VSS, Hlavac N, Vande Vord PJ. Role of glia in memory deficits following traumatic brain injury: biomarkers of glia dysfunction. *Front Integr Neurosci.* 2016;10:7. doi: <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00007>
69. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Goldman S, Tanner CM, Yaffe K. Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2015;77(6):987-95. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24396>
70. Dexi B, Boying G, Yanan S, Zhibo D, Shichun Y, Ligang W. Traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: the role of axonal injury and amyloid- β . *Brain Research.* 2025;1865:149873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149873>
71. Faden AI, Loane DJ. Chronic neurodegeneration after traumatic brain injury: Alzheimer disease, chronic traumatic encephalopathy, or persistent neuroinflammation? *Neurotherapeutics.* 2015;12(1):143-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0319-5>
72. González-Reyes RE, Nava-Mesa M.O, Vargas-Sánchez K, Ariza-Salamanca D, Mora-Muñoz L. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:427. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00427>
73. Thapak P, Gomez-Pinilla F. The bioenergetics of traumatic brain injury and its long-term impact for brain plasticity and function. *Pharmacol Res.* 2024;208:107389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107389>
74. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(6):763-74. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600073>
75. Verweij BH, Amelink GJ, Muizelaar JP. Current concepts of cerebral oxygen transport and energy metabolism after severe traumatic brain injury. *Prog Brain Res.* 2007;161:111-24. doi: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)61008-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)61008-X)
76. Carre E, Ogier M, Boret H, Monteriol A, Bourdon L, Jean-Jacques R. Metabolic crisis in severely head-injured patients: is ischemia just the tip of the iceberg? *Front Neurol.* 2013;4:146. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00146>
77. Marcoux J, McArthur DA, Miller C, Glenn TC, Villablanca P, Martin NA, et al. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36:2871-7. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318186a4a0>
78. Hillered L, Enblad P. Nonischemic energy metabolic crisis in acute brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36:2952-3. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181872178>
79. Nielsen TH, Olsen NV, Toft P, Nordström CH. Cerebral energy metabolism during mitochondrial dysfunction induced by cyanide in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(6):793-801. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.12092>
80. Vespa P, Tubi M, Claassen J, Buitrago-Blanco M, McArthur D, Velazquez AG, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Annals of Neurology.* 2016;79(4):579-90. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24606>
81. Xu Y, McArthur DL, Alger JR, Etchepare M, Hovda DA, Glenn TC, et al. Early nonischemic oxidative metabolic dysfunction leads to chronic brain atrophy in traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:883-94. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.263>
82. Lund A, Madsen AF, Capion T, Jensen HR, Forsse A, Hauerberg J, et al. Brain hypoxia and metabolic crisis are common in patients with acute brain injury despite a normal intracranial pressure. *Sci Rep.* 2024;14:23828. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75129-2>
83. Stein NR, McArthur DL, Etchepare M, Vespa PM. Early cerebral metabolic crisis after TBI influences outcome despite adequate hemodynamic resuscitation. *Neurocrit Care.* 2012;17:49-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9708-y>

Стаття надійшла до редакції 16.09.2025;
затверджена до публікації 04.11.2025