

Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

Ukr Neurosurg J. 2019;25(3):5-11
doi: 10.25305/unj.168890

Хроническая травматическая энцефалопатия: природа, механизмы и стадии развития

Педаченко Е.Г.¹, Лисяный Н.И.²

¹ Директор, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 28.05.2019
Принята к публикации 10.07.2019

Адрес для переписки:

Лисяный Николай Иванович,
Отдел нейроиммунологии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Приведены данные об истории открытия и эпидемиологии хронической травматической энцефалопатии, которая может возникать после однократной или повторной легкой черепно-мозговой травмы. Хроническая травматическая энцефалопатия была открыта почти 100 лет назад. Впервые ее выявили у ветеранов бокса. Первоначально были описаны признаки прогрессирующего неврологического заболевания («пьяный удар»), которое возникало после повторной многократной черепно-мозговой травмы у боксеров. Другие виды спортивной деятельности, сопровождаемые повторными легкими черепно-мозговыми травмами, могут вызывать развитие слабоумия и нейродегенеративные заболевания, что обусловило использование термина «хроническая травматическая энцефалопатия». Особенности заболевания является то, что возникает оно спустя многие годы после травмы, развивается у незначительного количества лиц, получивших черепно-мозговую травму, клинически напоминает такие нейродегенеративные заболевания, как болезни Паркинсона и Альцгеймера. Рассмотрены вопросы патогенеза, связанные с накоплением в нервных клетках бета-амилоида, тау-протеина, развитием нейровоспаления и иммунопатологических реакций, в частности внутримозговых местных и системных иммунных процессов. Освещена роль генетической восприимчивости, резистентности к травме, пола, физиологического стресса, воздействия окружающей среды и возраста в развитии хронической травматической энцефалопатии.

Значение иммунных реакций и воспаления в развитии форм нейродегенеративных заболеваний и хронической травматической энцефалопатии общепризнана, но механизмы иммунопротекторного и иммунодегенеративного действия изучены недостаточно и требуют проведения специальных экспериментальных исследований. На разных стадиях развития хронической травматической энцефалопатии роль иммунных реакций в патогенезе может отличаться.

Детально проанализированы защитные и иммунопатологические механизмы хронической травматической энцефалопатии, выделены три основных периода ее развития, намечены новые подходы к изучению и лечению.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; травматическая хроническая энцефалопатия; тау-протеин; нейровоспаление

Chronic traumatic encephalopathy: the nature, mechanisms and stages of development

Eugene G. Pedachenko¹, Nikolay I. Lisiany²

¹ Director, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

² Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 28 May 2019
Accepted: 10 July 2019

Address for correspondence:

Nikolay I. Lisiany, Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody st., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

The survey provides data on the history of discovery and the epidemiology of chronic traumatic encephalopathy, which can occur after a single or repeated mild traumatic brain injury. Chronic traumatic encephalopathy has a nearly century-long history and was first identified in boxing veterans. Initially, signs of progressive neurological disease (punch-drunken), which occurred after repeated multiple traumatic brain injury in boxers, were described. Other sport activities alongside with box, associated with repeated mild brain injuries may cause dementia and neurodegenerative diseases. That led to the use of the term "chronic traumatic encephalopathy" (CTE). The features of the disease are defined, namely, that it occurs many years after the injury and develops in very small percentage of persons experienced a head injury, and clinically it resembles such neurodegenerative disorders as Parkinson's and Alzheimer's diseases. The paper deals with the pathogenesis associated with the accumulation of beta amyloid, tau protein, the development of neuro-



inflammation and immune-associated reactions, including intracerebral local and systemic immune processes. The review indicates the role of genetic susceptibility, resistance to injury, gender, physiological stress, environmental exposure and age in the development of CTE.

The significance of immune responses and inflammation in the development of various forms of neurodegenerative diseases and CTE is widely recognized, but the mechanisms of the immunoprotective and immunodegenerative actions are still not well understood and require special experimental studies. The review notes different role of immune responses in the pathogenesis at certain stages of development of CTE.

The protective and immunopathological mechanisms of chronic traumatic encephalopathy are analyzed in detail; three main periods of its development have been identified, and new approaches to the study and treatment have been outlined.

Keywords: *traumatic brain injury; traumatic chronic encephalopathy; tau protein; neuroinflammation*

Хронічна травматична енцефалопатія: природа, механізми та стадії розвитку

Педаченко Є.Г.¹, Лісяний М.І.²

¹ Директор, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 28.05.2019
Прийнята до публікації 10.07.2019

Адреса для листування:

Лісяний Микола Іванович,
Відділ нейроімунології, Інститут
нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, Україна,
04050, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Наведено дані щодо історії відкриття та епідеміології хронічної травматичної енцефалопатії, яка може виникати після одноразової або повторної легкої черепно-мозкової травми. Хронічну травматичну енцефалопатію відкрито майже 100 років тому. Вперше її виявили у ветеранів боксу. Спочатку було описано ознаки прогресуючого неврологічного захворювання («п'яний удар»), яке виникало після повторної багаторазової черепно-мозкової травми у боксерів. Інші види спортивної діяльності, які супроводжуються повторними легкими черепно-мозковими травмами, можуть спричинити розвиток недоумства і нейродегенеративні захворювання, що зумовило використання терміна «хронічна травматична енцефалопатія». Особливостями захворювання є те, що виникає воно через багато років після травми, розвивається в незначній кількості осіб, які отримали черепно-мозкову травму, клінічно нагадує такі нейродегенеративні захворювання, як хвороби Паркінсона і Альцгеймера. Розглянуто питання патогенезу, пов'язані з накопиченням у нервових клітинах бета-амілоїду, тау-протеїну, розвитком нейрозапалення та імунопатологічних реакцій, зокрема внутрішньомозкових місцевих і системних імунних процесів. Висвітлено роль генетичної сприйнятливості, резистентності до травми, статі, фізіологічного стресу, впливу довкілля та віку на розвиток хронічної травматичної енцефалопатії.

Значення імунних реакцій та запалення в розвитку форм нейродегенеративних захворювань і хронічної травматичної енцефалопатії загальновідоме, але механізми імунотекторного та імундегенеративного впливу вивчено недостатньо і потребують проведення спеціальних експериментальних досліджень. На різних стадіях розвитку хронічної травматичної енцефалопатії роль імунних реакцій у патогенезі може відрізнятися.

Детально проаналізовано захисні та імунопатологічні механізми хронічної травматичної енцефалопатії, виділено три основні періоди її розвитку, намічено нові підходи до вивчення та лікування.

Ключові слова: *черепно-мозкова травма; травматична хронічна енцефалопатія; тау-протеїн; нейрозапалення*

Неуклонный рост черепно-мозговой травмы (ЧМТ) мирного и военного времени определяется многими экспертами как неинфекционная эпидемия, профилактика которой практически невозможна, а результаты лечения оставляют желать лучшего. Вопросы диагностики и лечения острой ЧМТ разработаны хорошо. Для лечения используют международные общепринятые стандарты.

Наиболее распространенной ЧМТ является так называемая легкая нейротравма. По данным ряда авторов, ежегодно легкую ЧМТ получают 42 млн лиц [1]. В случае тяжелой и средней тяжести

ЧМТ определенный неврологический дефицит развивается практически сразу после травмы, тогда как после «легкой» ЧМТ неврологический дефицит и нарушения когнитивных функций кратковременные и в течение короткого времени (несколько часов или дней) исчезают. Наступает «мнимое» выздоровление, которое сохраняется в течение многих месяцев или лет. Спустя длительное время у некоторых пострадавших начинают развиваться разнообразные неврологические нарушения, получившие название «хроническая травматическая энцефалопатия» (ХТЭ), которые напоминают такие нейродегенеративные

заболевания, как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), деменция, боковой амиотрофический склероз (БАС) и другие [2-6].

Хроническую травматическую энцефалопатию открыли почти 100 лет назад. Впервые ее выявили у ветеранов бокса. Первоначально были описаны признаки прогрессирующего неврологического заболевания («пьяный удар»), которое возникло после повторной многократной ЧМТ у боксеров [7]. Позднее было установлено, что другие виды спортивной деятельности, сопровождаемые повторными легкими ЧМТ, могли вызывать развитие слабоумия и нейродегенеративные заболевания, что обусловило преимущественное использование термина «хроническая травматическая энцефалопатия». В 1969 году А. Робертс опубликовал книгу под названием «Повреждение мозга у боксеров: исследование распространенности травматической энцефалопатии среди бывших профессиональных боксеров» [8]. Основываясь на собственном анализе серии случаев заболевания у боксеров, автор описал его проявления как преимущественно мозжечковый или экстрапирамидный синдром, обычно характеризующийся дизартрией и двигательными нарушениями, которые в некоторых случаях сопровождаются деменцией.

Несмотря на то, что развитие ХТЭ и нейродегенеративных заболеваний после ЧМТ изучают давно, единого мнения о роли ЧМТ в патогенезе данной патологии нет. Существуют взаимоисключающие взгляды на эту проблему. Имеются данные о том, что это отдельные нейродегенеративные заболевания, которые могут развиваться также у пациентов без ЧМТ и чаще всего в зрелом возрасте, поэтому наличие ЧМТ в анамнезе – это лишь совпадение [9,10]. Есть много сообщений о наличии связи между травмой головного мозга и БА и БП, при этом относительный риск развития ХТЭ составляет от 2% [11,12] до шести процентов [13].

На сегодняшний день имеется более 160 патологоанатомических описаний ХТЭ у боксеров, спортсменов, солдат и гражданских лиц, связанной с повторной или многократной легкой ЧМТ [14]. Хотя эти работы помогли описать патологическую анатомию ХТЭ, многие вопросы патогенеза остаются не изученными, а клиническая картина ХТЭ определена не полностью. Согласно анамнезу пациентов с гистологически подтвержденной ХТЭ у них были разнообразные клинические и неврологические проявления с признаками БА, лобно-височной деменции (ЛВД), БП и БАС [11,15,16].

В то же время ХТЭ признается не всеми исследователями. Так, в дискуссионной статье P. Castellani и G. Perry (2015) [14] под названием «Хронические эффекты легкой ЧМТ: телега впереди лошади» указано, что современное определение ХТЭ базируется в основном лишь на ретроспективных данных и сообщениях. Клиника ХТЭ и ее неврологические проявления охватывают широкий диапазон признаков и симптомов, которые также наблюдаются при других заболеваниях. Для определения конкретного нейродегенеративного заболевания требуется ряд условий: 1) наличие характерных клинических симптомов, 2)

прогрессирующее течение, обычно приводящее к прогрессирующей деменции или смерти, 3) специфический патологоанатомический субстрат. ХТЭ не имеет таких четких признаков и в настоящее время, как считают авторы статьи, сложно ее выделить в отдельную нозологическую единицу [14].

Патогенез ХТЭ связывают с повреждением в процессе травмы аксонов, их растягиванием и нарушением метаболизма ряда белков, таких как тау-протеин, ДНК-связывающий белок-43 и бета-амилоид, содержащихся в нервных клетках [17,18]. Повторяющееся «легкое» черепно-мозговое повреждение может спровоцировать развитие прогрессирующей нейродегенерации, которая характеризуется отложением гиперфосфорилированного тау-протеина (p-тау) в виде нейрофибриллярных клубков в нервных клетках, что наблюдается при многих дегенеративных заболеваниях [2,11,15]. В нормальных условиях в ЦНС человека тау-протеин ассоциируется в первую очередь с микротрубочками в аксонах. Травма головного мозга приводит к тому, что некоторые тау-белки отсоединяются (диссоциируют) от микротрубочек в аксонах под действием растяжения аксона и притока кальция или глутамата в клетку, а активированные внутриклеточные фосфокиназы вызывают гиперфосфорилирование свободного тау-протеина [16,18]. Тау-протеин, диссоциированный с микротрубочек, может стать аномально фосфорилированным, агрегированным и не полностью расщепленным ферментами клетки, такими как кальпаины и каспазы [19–21]. Измененный тау-протеин приобретает нейротоксичность, вызывает гибель нейронов и мигрирует за пределы клетки [17,19]. В эксперименте на животных показано, что возможен перенос токсичных видов тау-протеина между нейронами [21,23]. Показано, что распространение тау-протеина происходит по нейрональным синапсам, глиально-глиальным контактам, перивентрикулярным пространствам или путем диффузной внеклеточной миграции. Такая широкая миграция нейротоксичного тау-протеина обеспечивает его широкое распространение в пределах паренхимы головного мозга и способствует накоплению в разных отделах мозга [20]. При ЧМТ отмечают также аномальное накопление ДНК-связывающего белка-43, который при ХТЭ был обнаружен в 85% наблюдений [11,15,16]. Травма и дегенерация аксона, потеря миелинизированного волокна и атрофия белого вещества являются постоянными признаками ХТЭ. Считают, что повреждение аксонов при ЧМТ играет критическую роль в инициации p-тау-патологии [2,21,22].

На основании изучения клинических и патоморфологических проявлений ХТЭ выделяют четыре стадии ее развития [11,15]. Симптомы I стадии включают головную боль, потерю концентрации внимания, незначительные нарушения памяти и появление p-тау-белка в разных клетках коры головного мозга. Для IV стадии характерны деменция, трудности с нахождением слов и признаки агрессии [11,15]. Как и при лобно-височной деменции, ХТЭ обычно начинается с изменения поведения и личности в середине жизни (средний возраст начала –

44,3 года, диапазон – (17–83±12,1) года). Но в отличие от БА или ЛВД клиническое течение ХТЭ является медленным, прогрессируя со скоростью 11–14 лет между патологическими стадиями [11,24,25].

Не ясно, как комбинация разных факторов, таких как повреждение аксонов после ЧМТ, нарушение гематоэнцефалического барьера, накопление и агрегация аномально синтезированных и гиперфосфорилированных белков, в частности тау-протеина, ДНК-связывающего белка-43, бета-амилоида, развитие нейровоспаления, вызывает медленно прогрессирующее заболевание, которое приводит к тяжелому неврологическому дефициту и деменции [11,24]. Вероятно, есть дополнительные факторы, влияющие на развитие тау-патологии и ХТЭ после ЧМТ. К ним можно отнести локальные и системные иммунные реакции, генетическую восприимчивость или резистентность, пол, физиологический стресс, воздействие окружающей среды, возраст и др. [11,24].

Роль иммунных реакций в патогенезе ХТЭ изучена недостаточно. Функции, выполняемые иммунной системой в ответ на травму, включают определение поврежденных тканей после ЧМТ, индукцию воспаления и отека, поглощение и удаление детрита поврежденных клеток, содействие в регенерации и заживлении ран. Повреждение тканей в результате травмы, ишемии-реперфузионного повреждения и метаболических расстройств в мозге провоцирует высвобождение связанных с повреждением молекулярных токсических факторов (паттернов), например, глутамата, АТФ, активных форм кислорода АФК, поврежденных митохондрий, некротических клеток и цитокинов, (интерлейкинов (ИЛ)-1 α , ИЛ-6, ИЛ-33, HMGB1) [26–28]. Распознавание этих «свидетелей» повреждения рецепторами иммунных клеток стимулирует локальную продукцию микроглией цитокинов и хемокинов, которые впоследствии вызывают активацию и миграцию макрофагов и лимфоцитов в область повреждения ткани [29]. Иммунный ответ на ЧМТ призван способствовать нейропротекции и восстановлению, но может стать неадекватным и иммунопатологическим, если происходят массивные повреждения или нарушение иммунной регуляции. Способствует иммунный ответ восстановлению или дальнейшему разрушению зависит от характера, продолжительности и масштаба иммунных событий, которые развиваются в ответ на травму головного мозга [26,27]. При неправильном контроле иммунная система может спровоцировать вторичную фазу повреждения тканей и нейровоспаления [26,29]. В последние годы появляется все больше свидетельств, указывающих на нарушение регуляции иммунных реакций при ЧМТ и потенцировании развития неврологической дисфункции иммунными факторами [26,28,30]. Так, повышенная продукция цитокинов является одним из наиболее сильных прогностических показателей плохого клинического исхода при ЧМТ [31,32]. Показано, что травма головного мозга индуцирует иммуноопосредованные воспалительные реакции, которые могут длиться годами после травмы [32,33]. Считается, что иммунные реакции играют ключевую роль в патогенезе большинства

неврологических расстройств и психических заболеваний, в том числе связанных с ЧМТ [26,30]. Можно предположить, что чрезмерное воспаление, возникающее в ответ на травму головного мозга, может привести к активации ряда патологических реакций, которые со временем могут способствовать развитию других неврологических расстройств и нейродегенеративных заболеваний [33–35].

Имеются сообщения о роли А-бета- и тау-индуцированного нейровоспаления и микроглии в процессе развития нейродегенерации [34,35]. Возможно, что нейровоспаление и повреждение нейронов после травмы, которое вызывает отложение А-бета- и тау-протеина в других клетках, могут спровоцировать новый патологический цикл высвобождения А-бета- и тау-протеина поврежденными нейронами и развитие системной иммунной реакции и воспаления, которое инициирует прогрессирование ХТЭ или БА [2,34,35]. Предполагают, что подавление гипервоспалительных реакций, которые генерируются в ответ на накопление бета-амилоида и тау-протеина после травмы головного мозга, могло бы помочь уменьшить риск развития ХТЭ у пациентов с ЧМТ [32,34]. Роль иммунных реакций и воспаления в развитии разных форм нейродегенеративных заболеваний и ХТЭ признается большинством исследователей, но механизмы иммунопротекторного и иммунодегенеративного действия изучены недостаточно и требуют проведения специальных экспериментальных исследований. Вероятно, на разных стадиях развития отдаленных последствий ЧМТ и ХТЭ роль иммунных реакций в их патогенезе может отличаться.

Некоторые исследователи рассматривают отдаленные последствия ЧМТ и ХТЭ как единую группу заболеваний под названием «полипатии», объединяющую разные по механизмам развития и клинике болезни (травматическую энцефалопатию после повторных ЧМТ и нейродегенеративные расстройства и болезни типа деменции, БП, БА и др.) независимо от характера или частоты нейротравмы [36,37]. В настоящее время трудно согласиться с этой точкой зрения.

Исходя из приведенных выше данных о наличии разных механизмов развития ХТЭ, связанных с нарушением метаболизма некоторых внутриклеточных протеинов, иммунопатологической и иммунопротекторной ролью иммунных процессов, можно выделить три периода в патогенезе ХТЭ. Первый период связан непосредственно с процессами, вызванными острой «легкой» ЧМТ, второй период – это период клинической компенсации и выздоровления. Он может длиться годами и характерен для большинства (85–90%) пациентов, получивших ЧМТ. Третий период связан с прогрессированием заболевания и развитием ХТЭ или полипатии, которые приводят к разным нейродегенеративным заболеваниям и деменции. Для каждого из периодов можно выделить стадии развития. Так, первый период разделяют на две стадии: 1-я – первичные нарушения функции аксонов после ЧМТ и появление в нейронах и паренхиме мозга свободных фосфорилированных тау-протеинов из погибших или поврежденных нервных клеток; 2-я – активация иммунных реакций в мозге

(сначала микроглии, а затем макрофагов, которые фагоцитируют поврежденные при травме клетки, их обломки, патологические протеины и индуцируют репаративные и восстановительные процессы в зоне повреждения). Эта стадия в зависимости от тяжести ЧМТ может протекать с развитием воспаления и аутоиммунных системных реакций к нейроантгенам или без этих реакций. Второй период трудно разделить на стадии. Он изучен недостаточно, характеризуется клинической компенсацией и, вероятно, скрытыми сложными репаративными и компенсаторными процессами, которые можно обозначить термином «пластичность» нервных клеток. В качестве примера можно привести восстановление функций ЦНС после ишемических инсультов мозга. Важную роль в развитии этого периода играют возраст больного и степень нарушений ЦНС, возникших в первый период. Третий период может развиваться по двум механизмам: первый (прямой) связан с большим накоплением патологических белков в нейронах и выходом их во внеклеточное пространство, что приводит к запуску иммунопатологических реакций. Вторым механизмом (непрямой) может быть вызван повторной активацией иммунопатологических реакций в мозге или организме, таких как цитотоксическое действие микроглии, киллерных лимфоцитов, нейроаутоантител против патологических белков. Предполагающие факторы развития третьего периода ХТЭ разные, например, старение, пол, генетическая предрасположенность, так называемые коморбидные факторы, перенесенные болезни, вредные экологические факторы и бытовые привычки и т.д. В совокупности это приводит к увеличенному накоплению тау-протеина и других измененных белков, запуску иммунопатологических реакций и развитию апоптотической гибели нейронов, что индуцирует деменцию или нейродегенеративные заболевания. Представленные периоды и стадии развития ХТЭ (травматической болезни головного мозга) и данные о накоплении определенных патологических протеинов («полипатии») свидетельствуют о том, что данная патология изучена недостаточно и требует совместных усилий разных специалистов.

Изучению отдаленных последствий ЧМТ и травматической энцефалопатии уделялось большое внимание, особенно роли нарушений острого периода травмы в индукции и развитии прогрессирующей травматической болезни головного мозга, о чем свидетельствуют работы как 1970–1990 годов, так и исследования последних лет [38–41].

Через 1–1,5 года даже после легкой ЧМТ у многих пострадавших выявляют разнообразные неврологические нарушения, подтвержденные компьютерной или магнитно-резонансной томографией, которые могут привести к потере трудоспособности и развитию инвалидности [42–45].

Повторные ЧМТ, полученные в разное время после первой ЧМТ, имеют существенные как клинические, так и патогенетические отличия, в том числе в ультраструктурных изменениях мозга и иммунных проявлениях, которые ускоряют развитие деменции и травматической энцефалопатии [46–48]. Среди недостаточно изученных вопросов ХТЭ особо

нужно выделить второй период ее развития, когда в скрытой компенсированной форме происходит накопление морфоструктурных и функциональных патологических изменений головного мозга [41,49]. Так, у профессиональных боксеров, которые за период своей спортивной деятельности получили много травм головного мозга разной степени тяжести, через 10–15 лет на фоне видимого благополучия при магнитно-резонансной томографии выявляют признаки повреждения разных структур головного мозга и незначительные неврологические нарушения без видимых когнитивных изменений, что свидетельствует о медленном прогрессирующем развитии ХТЭ [50–52]. Успешная диагностика скрытых, но уже развившихся нарушений мозга в этот период возможна лишь на основе углубленного экспериментального изучения механизмов как нейродегенерации и воспаления, так и репарации и компенсации нарушенных функций [41,45–47].

Изложенные общие положения и дискуссионные вопросы ХТЭ имеют принципиальное значение в плане изучения механизмов развития как стихающих, так и прогрессирующих последствий ЧМТ, а также механизмов компенсации и репарации при данной патологии. Так, пока нет ответа на многие вопросы о патогенезе ХТЭ. Например, почему ХТЭ возникает лишь у незначительного количества больных, получивших ЧМТ, почему клинические проявления болезни наблюдаются спустя десятилетия после травмы. Изучение вопросов патогенеза ХТЭ с позиции этапности развития болезни и разделения ее на периоды расширит представление об этой патологии и, возможно, позволит по-новому подойти к лечению и особенно к профилактике ХТЭ в отличие от существующих представлений о непрерывном травматическом процессе, где все определяется в момент травмы.

Раскрытие информации

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015 May;66(Pt B):75-80. doi: 10.1016/j.mcn.2015.03.001. PubMed PMID: 25748121; PubMed Central PMCID: PMC4461453.
2. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):43-64. doi: 10.1093/brain/aws307. PubMed PMID: 23208308; PubMed Central PMCID: PMC3624697.
3. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*. 2010 Aug;27(8):1529-40. doi: 10.1089/neu.2010.1358. PubMed PMID: 20504161.
4. Kiraly M, Kiraly SJ. Traumatic brain injury and delayed sequelae: a review - traumatic brain injury and mild traumatic brain injury (concussion) are precursors to later-onset brain disorders, including early-onset dementia. *Scientific World Journal*. 2007 Nov;7:1768-76. doi: 10.1100/tsw.2007.269. PubMed PMID: 18040539; PubMed Central PMCID: PMC5901335.

5. Emmerling MR, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Stahel PF, Wat son MD, Evans LM, Mehta PD, Spiegel K, Kuo YM, Roher AE, Raby CA.. Traumatic brain injury elevates the Alzheimer's amyloid peptide A beta 42 in human CSF. A possible role for nerve cell injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903:118-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06357.x. PubMed PMID: 10818496.
6. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx.* 2005 Jul;2(3):410-22. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410. PubMed PMID: 16389305; PubMed Central PMCID: PMC1144485.
7. Martland HS. Punch drunk. *J Am Med Assoc.* 1928;91(15):1103-7. doi: 10.1001/jama.1928.02700150029009.
8. Roberts A. Brain damage in boxers: A study of prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers. London: Pitman Medical Scientific Publishing Co.; 1969.
9. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr.* 1997 Sep;9(3):327-341. doi: 10.1017/S1046161029700447X. PubMed PMID: 9513031.
10. Weiner MW, Crane PK, Montine TJ, Bennett DA. Traumatic brain injury may not increase the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2017 Oct;89(18):1923-1925. doi: 10.1212/WNL.0000000000004608. PubMed PMID: 28978654; PMCID: PMC5664292.
11. McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol.* 2015 May;25(3):350-64. doi: 10.1111/bpa.12248. PubMed PMID: 25904048; PubMed Central PMCID: PMC4526170.
12. O'Meara ES, Kukull WA, Sheppard L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt M, Thompson JD, Schellenberg GD, Larson EB. Head injury and risk of Alzheimer's disease by apolipoprotein E genotype. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep;146(5):373-84. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009290. PubMed PMID: 9290497.
13. Rasmuson DX, Brandt J, Martin DB, Folstein MF. Head injury as a risk factor in Alzheimer's disease. *Brain Inj.* 1995 Apr;9(3):213-9. doi: 10.3109/02699059509008194. PubMed PMID: 7606235.
14. Castellani RJ, Perry G, Iverson GL. Chronic effects of mild neurotrauma: putting the cart before the horse? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 Jun;74(6):493-9. doi: 10.1097/NEN.000000000000193. PubMed PMID: 25933385; PubMed Central PMCID: PMC4433573.
15. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, Nowinski CJ, Cantu RC, Kowall NW, Perl DP, Hedley-Whyte ET, Price B, Sullivan C, Morin P, Lee HS, Kubilus CA, Daneshvar DH, Wulff M, Budson AE. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010 Sep;69(9):918-29. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181ee7d85. PubMed PMID: 20720505; PubMed Central PMCID: PMC2951281.
16. Wang HK, Lee YC, Huang CY, Liliang PC, Lu K, Chen HJ, Li YC, Tsai KJ. Traumatic brain injury causes frontotemporal dementia and TDP-43 proteolysis. *Neuroscience.* 2015 Aug 6;300:94-103. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.013. PubMed PMID: 25982564.
17. Schoch KM, Evans HN, Brelsfoard JM, Madathil SK, Takano J, Saido TC, Saatman KE. Calpastatin overexpression limits calpain-mediated proteolysis and behavioural deficits following traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2012;236(2):371-82. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.04.022. PubMed PMID: 22572592; PubMed Central PMCID: PMC3392428.
18. de Calignon A, Polydoro M, Suárez-Calvet M, William C, Adamowicz DH, Kopeikina KJ, Pitstick R, Sahara N, Ashe KH, Carlson GA, Spires-Jones TL, Hyman BT. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron.* 2012 Feb 23;73(4):685-97. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.033. PubMed PMID: 22365544; PubMed Central PMCID: PMC3292759.
19. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, Santini VE, Lee HS, Kubilus CA, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Jul;68(7):709-35. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181a9d503. PubMed PMID: 19535999; PubMed Central PMCID: PMC2945234.
20. Liu L, Drouet V, Wu JW, Witter MP, Small SA, Clelland C, Duff K. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS One.* 2012;7(2):e31302. doi: 10.1371/journal.pone.0031302. PubMed PMID: 22312444; PubMed Central PMCID: PMC3270029.
21. Amadoro G, Ciotti MT, Costanzi M, Cestari V, Calissano P, Canu N. NMDA receptor mediates tau-induced neurotoxicity by calpain and ERK/MAPK activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb;103(8):2892-7. doi: 10.1073/pnas.0511065103. PubMed PMID: 16477009; PubMed Central PMCID: PMC1413822.
22. Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow EM. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem.* 2006 Jan 13;281(2):1205-14. doi: 10.1074/jbc.m507753200. PubMed PMID: 16246844.
23. Tran HT, Sanchez L, Esparza TJ, Brody DL. Distinct temporal and anatomical distributions of amyloid- β and tau abnormalities following controlled cortical impact in transgenic mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e25475. doi: 10.1371/journal.pone.0025475. PubMed PMID: 21980472; PubMed Central PMCID: PMC3183029.
24. Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain.* 2003 Mar;126(Pt 3):515-30. doi: 10.1093/brain/awg061. PubMed PMID: 12566274.
25. Saing T, Dick M, Nelson PT, Kim RC, Cribbs DH, Head E. Frontal cortex neuropathology in dementia pugilistica. *J Neurotrauma.* 2012 Apr 10;29(6):1054-70. doi: 10.1089/neu.2011.1957. PubMed PMID: 22017610; PubMed Central PMCID: PMC3325552.
26. Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2012 Oct 12;9:236. doi: 10.1186/1742-2094-9-236. PubMed PMID: 23061919; PubMed Central PMCID: PMC3526406.
27. Giunta B, Obregon D, Velisetty R, Sanberg PR, Borlongan CV, Tan J. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. *J Neuroinflammation.* 2012 Aug;9:185. doi: 10.1186/1742-2094-9-185. PubMed PMID: 22849382; PubMed Central PMCID: PMC3458981.
28. Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammosomes in the CNS. *Nat Rev Neurosci.* 2014 Feb;15(2):84-97. doi: 10.1038/nrn3638. PubMed PMID: 24399084.
29. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015 Mar;72(3):355-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PubMed PMID: 25599342; PubMed Central PMCID: PMC5001842.
30. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013 Mar;4:18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018. PubMed PMID: 23459929; PubMed Central PMCID: PMC3586682.
31. Gadani SP, Walsh JT, Lukens JR, Kipnis J. Dealing with Danger in the CNS: The Response of the Immune System to Injury. *Neuron.* 2015 Jul;87(1):47-62. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.019. PubMed PMID: 26139369; PubMed Central PMCID: PMC4491143.
32. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain.* 2013 Jan;136(Pt 1):28-42. doi: 10.1093/brain/aw332. PubMed PMID: 23365092; PubMed Central PMCID: PMC3562078.
33. Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Greenwood RJ, Bose SK, Turkheimer FE, Kinnunen KM, Gentleman S, Heckemann RA, Gunanayagam K, Gelosa G, Sharp DJ. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2011 Sep;70(3):374-83. doi: 10.1002/ana.22455. PubMed PMID: 21710619.
34. Loane DJ, Pocivavsek A, Moussa CE, Thompson R, Matsuoka Y, Faden AI, Rebeck GW, Burns MP. Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury. *Nat Med.* 2009 Apr;15(4):377-9. doi: 10.1038/nm.1940. Epub 2009 Mar 15. PubMed PMID: 19287391; PubMed Central PMCID: PMC2844765.

35. Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol*. 2015 Mar;16(3):229-36. doi: 10.1038/ni.3102. PubMed PMID: 25689443.
36. Washington PM, Villapol S, Burns MP. Polypathology and dementia after brain trauma: Does brain injury trigger distinct neurodegenerative diseases, or should they be classified together as traumatic encephalopathy? *Exp Neurol*. 2016 Jan;275 Pt 3:381-388. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.06.015. PubMed PMID: 26091850; PubMed Central PMCID: PMC4681695.
37. Washington PM, Morffy N, Parsadonian M, Zapple DN, Burns MP. Experimental traumatic brain injury induces rapid aggregation and oligomerization of amyloid-beta in an Alzheimer's disease mouse model. *J Neurotrauma*. 2014 Jan 1;31(1):125-34. doi: 10.1089/neu.2013.3017. PubMed PMID: 24050316; PubMed Central PMCID: PMC3919479.
38. Romas VS, Dekhtyar VD. Nekotoryye prichiny dekompensatsii i klinicheskiye struktury otdalennykh issledovaniy posledstviy cherepno-mozgovoy travmy. *Respublikanskiy mezhdvostvennyy sbornik «Nevrologiya i psikiatriya» (Kiev: Zdorov'ya)*. 1979;7:28-30. Russian.
39. Filatova AD, Mikhaylenko YK. Osnovnyye faktory, vyzvayushchiye dekompensatsiyu v otdalennom periode zakrytoy cherepno-mozgovoy travmy. *Respublikanskiy mezhdvostvennyy sbornik «Nevrologiya i psikiatriya» (Kiev: Zdorov'ya)*. 1979;7: 18-28. Russian.
40. Vasilyeva IG, Vasilyev AN, Kostyuk MR, Kurako YuL, Lisyany NI, Nosov AT, Omelchenko VV, Pedachenko GA, Pedachenko EG, Rudenko VA, Cherchenko AP, Chopik NG. Current ideas about the pathogenesis of closed traumatic brain injury. *Kiev: Zadruga*; 1996. Russian.
41. Ushakova GO, Babets YV., Kirichenko SV. Molecular mechanisms of the development of encephalopathy. *Dnipro: DNU*; 2017. 203 p. Ukrainian.
42. Shkolnyk V, Fesenko G, Golyk V, Pogorielova S, Pashkovskiy V, Huk A. Remote cognitive impairments after traumatic brain injury as a disability cause. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2015;(2):5-10. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.45288
43. Shevaga VM, Kuhlenko OY, Kuhlenko RV. Clinical and instrumental diagnostics of cognitive deficit in an acute period of traumatic brain injury of mild and moderate severity *Ukrainian neurological journal*. 2009;(3):51-4.
44. Mironenko TV, Smirnova MP, Kazartseva SN. About the question of consequences of mild craniocerebral trauma. *Zagalna patologia i patologichna fiziologia*. 2007;(6):40-7. Russian.
45. Lichko VS, Lichko VS, Petrenko VY, Petrenko VY, Malakhov VO, Belevtsova EN, Zubkov AV. Chronic traumatic encephalopathy (Martland's syndrome). *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2016;4(1):146-152. Ukrainian. Available from: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/44771>
46. Lisyany MI, Nosov AT, Kadzhaya MV. The Pathogenetical Basis Of The Progredient Course Of Mild Repeated Mild Craniocerebral Injury. *Intehratyvna Antropolohiya*. 2010;(1):57-61. Ukrainian.
47. Gorbunov VI. Second mild cranial cerebral trauma within the intermediate period of traumatic disease of the brain (clinical and immunological investigation). *Russian Journal of Neurosurgery*. 2002;(3):21-5. Russian. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21788364>
48. Pedachenko EG, Sutkovoï DA, Lisiany AN, Rudenko VA, Guk AP, Markina EA, Glushchenko NV, Fedosenko TN. [Free-radical and neuroimmune processes in primary and repeated craniocerebral trauma (in an experiment)]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 1998 Oct-Dec;(4):24-7. Russian. PubMed PMID: 9988888.
49. Lekomtseva YV. Serum tau protein level in patients with long-term consequences of the mild brain traumatic injury. *Ukrainian Neurological Journal*. 2019 Mar 29;(1):17-20. Ukrainian. doi: 10.30978/unj2019-1-17.
50. Polishchuk ME, Muravskiy AV. Traumatic brain injuries in boxers. *Ukrainian neurological journal*. 2008;(4):57-65. Ukrainian.
51. Muravskiy AV, Dekhtyaryov YuP, Kolosovsky SO. Features of clinical and hemodynamic disorders in boxers who have a history of recurrent mild traumatic brain injuries. *Pathology*. 2010;7(2):47-9. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2010_7_2_13
52. Muravskiy AV. Features of neurotropic autoantibodies content in boxers with mild brain injuries. *Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE*. 2013;22(1):169-76. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22\(1\)_28](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22(1)_28)
53. Saliy ZV, Shkrobot SI. Clinical and laboratory correlation in patients with consequences of traumatic brain injury. *Ukrainian neurological journal*. 2015;(4):68-72. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2015_4_12