

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А. И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи

Балакин Евгений Игоревич

**СИСТЕМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У
КОНТИНГЕНТОВ С ВЫСОКИМИ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Пустовойт Василий Игоревич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ПРОБЛЕМЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КОНТИНГЕНТОВ С ВЫСОКИМИ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ	28
1.1. Эпидемиология и актуальность черепно-мозговой травмы у спортсменов и военнослужащих.....	28
1.2. Актуальность разработки системы персонализированного медико- биологического обеспечения при черепно-мозговой травме.....	30
1.3. Медико-социальные последствия черепно-мозговой травмы.....	33
1.3.1. Долгосрочные неврологические и психические последствия.....	33
1.3.2. Проблематика раннего прогнозирования постконтузионного синдрома	35
1.4. Молекулярные маркеры нейротравмы в восстановительной и спортивной медицине.....	37
1.4.1. Клиническая значимость травм головы в профессиональном спорте	40
1.4.2. Клиническая значимость молекулярных биомаркеров в системе восстановительной медицины при минно-взрывной черепно-мозговой травме ...	44
1.5. Выводы по Главе 1	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Методология исследования при минно-взрывной черепно-мозговой травме.	51
2.1.1. Дизайн исследования и характеристика выборки	51
2.1.2. Хронология и условия забора биоматериала	53
2.1.3. Определение концентрации биомаркеров.....	56

2.1.4. Клиническая и шкальная оценка тяжести травмы	58
2.1.5. Инструментальные методы обследования компьютерная и магнитно-резонансная томография	60
2.2. Методология исследования при черепно-мозговой травме у спортсменов контактных видов спорта.....	62
2.2.1. Дизайн исследования и характеристика выборки спортсменов	62
2.2.2. Хронология и условия забора биоматериала	64
2.2.3. Определение концентрации биомаркеров.....	65
2.2.4. Инструментальные методы обследования у спортсменов	67
2.2.5. Клиническая и шкальная оценка состояния спортсменов.....	68
2.3. Статистическая обработка данных	70
2.3.1. Описательная статистика и подготовка данных	70
2.3.2. Методы сравнительного и корреляционного анализа.....	71
2.3.3. Диагностические и прогностические модели	72
2.3.4. Обоснование объёма выборки и статистической мощности.....	73
2.3.5. Программное обеспечение.....	74
2.4. Этические аспекты	75
2.5. Управление данными и обеспечение достоверности результатов.....	76
ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В СИСТЕМЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ	80
3.1. Черепно-мозговая травма в восстановительной медицине и персонализированной реабилитации	80
3.1.1. Глиальный фибриллярный кислый белок как маркер астроцитарной дисфункции	83
3.1.2. Микротрубочковый белок tau как маркер аксонального повреждения	85

3.1.3. Нейрон-специфическая енолаза как маркер нейронального повреждения ..	87
3.1.4. Белок S100B как маркер дисфункции гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления.....	89
3.1.5. Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 как маркер нейрональной деструкции и диффузного аксонального повреждения	91
3.2. Персонализированный подход к реабилитации при минно-взрывной черепно-мозговой травме на основе комплексной оценки биомаркеров.....	94
3.2.1. Роль стратификации пациентов в восстановительной медицине при минно-взрывной ЧМТ	94
3.2.2. Биомаркеры как основа индивидуализации реабилитационных мероприятий	96
3.3. Динамика биомаркеров в зависимости от тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы.....	98
3.3.1. Микротрубочковый белок tau как маркер аксонального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме	101
3.3.2. Убиквитин с концевая гидролаза 11 как маркер нейронального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме.....	103
3.3.3. Глиальный фибриллярный кислый белок и глиальное повреждение при минно-взрывной черепно-мозговой травме	105
3.3.4. Нейрон специфическая енолаза как маркер нейронального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме	107
3.3.5. Белок S100B как маркер дисфункции гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления при минно-взрывной черепно-мозговой травме	109
3.3.6. Лабораторные критерии тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы	111
3.4. Возможности комплексной оценки биомаркеров для прогноза восстановления	116

3.5. Прогностические модели и риск неблагоприятного течения при минно-взрывной черепно-мозговой травме	121
3.6. Практическое применение результатов.....	124
3.7. Выводы по Главе 3	126
ГЛАВА 4. БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СОТЯСЕНИИ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У СПОРТСМЕНОВ КОНТАКТНЫХ ВИДОВ СПОРТА	128
4.1. Характеристика выборки спортсменов контактных видов спорта.....	128
4.1.1. Распределение по полу, возрасту, виду спорта и спортивному стажу	128
4.1.2. Критерии классификации тяжести травматического воздействия	129
4.1.3. Клинические характеристики и частота сотрясения/ЧМТ в анамнезе.....	131
4.2. Динамика концентраций биомаркеров повреждения ЦНС	134
4.2.1. Глиальный фибриллярный кислый белок и ранняя глиальная активация у спортсменов после травмы головы	136
4.2.2. Убиквитин карбокситерминальная гидролаза L1 как показатель нейронального повреждения при травме головы	140
4.2.3. Мозговая изоформа креатинкиназы как индикатор нейрометаболического стресса у спортсменов с травмой головы.....	144
4.2.4. Белок тау и его фосфорилированная форма как маркер аксональной патологии при травме головы	147
4.2.5. Нейрон специфическая енолаза как показатель выраженности нейронального повреждения у спортсменов	150
4.2.6. Белок S100B как маркер нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления	154
4.2.7. Нейрофиламент лёгкой цепи как показатель диффузного аксонального повреждения при спортивной черепно-мозговой травме	157

4.2.8. Фосфорилированный нейрофиламент тяжёлой цепи и отсроченное аксональное повреждение у спортсменов	161
4.2.9. Показатели глутаматергических нарушений при спортивной травме головы, связанные с AMPA рецепторами	164
4.2.10. Интерлейкин 6 как системный маркер нейровоспалительного ответа после сотрясения и черепно-мозговой травмы.....	168
4.2.11. Хемокин MCP 1/CCL2 как показатель моноцитарного звена нейровоспаления у спортсменов	171
4.3. Сравнение уровней биомаркеров между группами	174
4.4. Корреляционный анализ биомаркеров	179
4.5. Диагностическая значимость биомаркеров	188
4.6. Применение биомаркеров для стратификации тяжести черепно-мозговой травмы у спортсменов.....	200
4.6.1. Подходы к персонализированной реабилитационной программе на основе биомаркерного профиля.....	204
4.6.2. Роль лабораторного мониторинга в принятии решения о возобновлении тренировок и соревнований.....	209
4.6.3. Перспективы включения биомаркеров в протоколы спортивной медицины и системы динамического наблюдения	211
4.7. Выводы по Главе 4	213
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	215
ВЫВОДЫ	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	223
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	233
ПРИЛОЖЕНИЯ	269

Приложение 1.....	269
Приложение 2.....	273
Приложение 3.....	278
Приложение 4.....	279
Приложение 5.....	281
Приложение 6.....	282
Приложение 7.....	283

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) рассматривается как длительный патологический процесс, а не единичным событием, сопровождающимся длительными неврологическими, психическими и соматическими последствиями (Kou Z., 2013; Rodriguez U.A., 2018; Yakoub K.M., 2018; Corrigan F., 2021; Whitehouse D.P., 2025). Даже легкая ЧМТ у контингентов с высокими физическими нагрузками, в том числе у спортсменов контактных видов спорта, повышает риск когнитивных расстройств, депрессии, нарушений сна, признаков нейродегенерации и преждевременного снижения профессиональной работоспособности (Castellani R.G. and Perry G., 2019; Rowland B., 2020; Needham E.J., 2021; Åkerlund C.A.I., 2024; Sharma B., 2025). При этом традиционные клинические шкалы и стандартные протоколы наблюдения в остром периоде ориентированы на выживание и грубую неврологическую симптоматику, а не на раннее выявление групп высокого риска отдалённых последствий.

Особенно уязвимой группой являются спортсмены контактных видов спорта и военнослужащие, у которых ЧМТ возникает на фоне высоких или экстремальных нагрузок, повторяющихся субконтузионных воздействий и жёстких сроков возвращения к профессиональной деятельности (Bastgen T., 2024; Graham N.S.N., 2025; Selmanovic E., 2025; Zaborova V.A., 2026). В этих контингентах острый период травмы во многом определяет дальнейшее течение: от полного восстановления до формирования хронической травматической энцефалопатии, стойких когнитивно-эмоциональных нарушений и снижения качества жизни (Kou Z., 2013; Rodriguez U.A., 2018; Zarei H., 2024). Однако действующие подходы к медико-биологическому сопровождению спортсменов в этот период остаются преимущественно унифицированными, а решения о тактике ведения и сроках

возвращения к нагрузкам принимаются без системной интеграции данных нейровизуализации, биомаркеров и нейропсихологического профиля (Balakin E.I., 2026).

За последнее десятилетие активно развиваются исследования биомаркеров повреждения ЦНС (GFAP, UCH-L1, NSE, MAPt, NfL, pNFH, S100B, CK-BB, IL-6, MCP-1/CCL2, AMPA-рецепторные фрагменты), которые отражают аксональное повреждение, глиальную активацию, нейровоспаление и дисфункцию синаптических систем (Palmieri M., 2021; Trifilio E., 2024; Wang K.K.W., 2024; Iaquaniello C., Marshall R., 2025; Nabizadeh F., 2025; O'Brien W.T., 2025; Puravet A., 2025; Turtzo L.C., 2025; Zhang J., 2025). Показано, что панели биомаркеров позволяют с высокой точностью (AUC 0,85–0,94 и выше) дифференцировать степень тяжести травмы, прогнозировать неблагоприятные исходы, а также выделять субгруппы пациентов с риском пролонгированного течения и развития посткоммоционного (постконтузионного) синдрома (Parker E., 2022; Butkova T.V., 2024; Kureshi S., 2024; Napora Z., 2025; Schönberg N.K.T., 2025; Balakin E.I., 2026). Тем не менее, существующие работы сосредоточены либо на общесоматических когортах, либо на единичных маркерах и не учитывают специфики контингентов с высокими физическими нагрузками, характера нагрузок и задач восстановительной и спортивной медицины. Отдельной нерешенной задачей остаётся корреляция биомаркеров с клиническими шкалами, нейропсихологическими показателями, особенностями сна и психического состояния, то есть построение реально персонализированных маршрутов ведения спортсмена в остром периоде ЧМТ (Meier T.B., 2016; Piantino J., 2021; Meier T.B. and Savitz J., 2022; Misra S., 2023; Mayer A.R., 2025).

На уровне организации помощи отмечаются дополнительные ограничения. Через 5 и более лет после тяжёлой и средней тяжести ЧМТ значительная часть пациентов нуждается в специализированных услугах и сталкивается с барьерами доступа к помощи, что подчёркивает важность ранней стратификации и маршрутизации ещё в остром периоде (Corrigan J.D., 2013; Fuentes M.M., 2018; Andelic N., 2021; Klang A., 2023). Для спортсменов последствия просчётов на

раннем этапе выражаются не только в медицинских, но и в социально-экономических потерях для команд и лиг, а также в репутационных рисках медицинских служб. Паспорт специальности 3.1.33 подчёркивает приоритет разработки технологий медико-биологического сопровождения, основанных на объективных методах мониторинга состояния и персонализированных программах восстановления.

Научная проблема, решаемая в настоящем исследовании, состоит в отсутствии научно обоснованной системы персонализированного медико-биологического сопровождения спортсменов и военнослужащих в остром периоде ЧМТ. Такая система должна опираться на интеграцию панелей нейробиомаркеров, клинико-неврологического и нейропсихологического статуса, данных о физических нагрузках, сне и психическом состоянии и обеспечивать формирование индивидуальных траекторий наблюдения, реабилитации и безопасного возвращения к профессиональной деятельности и интенсивным физическим нагрузкам. Существующие протоколы либо не учитывают совокупность биомаркеров, либо используют его фрагментарно, без количественной оценки прогностической ценности сочетаний маркеров и без алгоритмов включения этих данных в практические решения врача. В этих условиях разработка и апробация системы, которая соединяет современные молекулярно-биологические методы, математический анализ (ROC-подходы, кластеризацию, многопараметрические модели) и клинические критерии для персонализации ведения пациентов с ЧМТ, представляется актуальной задачей для восстановительной и спортивной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Проблема черепно-мозговой травмы как длительного патологического процесса хорошо отражена в отечественных и зарубежных обзорах, где ЧМТ рассматривается как хроническое прогрессирующее состояние с нарастающим бременем неврологических и психических последствий (Lawrence D.W. and Sharma

В., 2016; Haarbauer-Krupa J., 2021). Показаны ассоциации перенесённой ЧМТ с развитием нейродегенеративных заболеваний, когнитивного дефицита, аффективных расстройств и стойких нарушений качества жизни (Whiteneck G.G., 2004; Perry D.C., 2016; Stocchetti N. and Zanier E.R., 2016; Stocchetti N., 2017; Tulskey D.S., 2019). В спортивной медицине накоплен значительный массив данных о нейropsychологических последствиях сотрясений и повторных субконкуSSIONных воздействий у спортсменов, в том числе в части влияния на карьерную траекторию и социальную адаптацию (Kerr Z.Y., 2012, 2014).

Существенное развитие получили исследования биомаркеров повреждения ЦНС при ЧМТ: описаны диагностические и прогностические возможности глиальных маркеров (GFAP, S100B), аксональных белков (NfL, pNFH, tau/MAPT), цитозольных ферментов и структурных белков нейронов (UCH-L1, NSE, CK-BB), а также провоспалительных медиаторов (IL-6, MCP-1/CCL2) и маркеров глутаматергической дисфункции (AMPA-связанные фрагменты). Для ряда маркеров и их комбинаций показана высокая точность дифференциации тяжести травмы и неблагоприятного течения (AUC 0,82–0,94 и выше), разработаны панели, позволяющие выделять группы риска пролонгированных симптомов и осложнений. Параллельно развиваются нейровизуализационные подходы (высокопольная МРТ, диффузионно-взвешенные и DTI-протоколы, FLAIR и др.) и методы оценки психического статуса, сна, когнитивных функций у пациентов после ЧМТ, включая специализированные исследования новых психиатрических расстройств и лимфатической дисфункции (Diaz-Arrastia R., 2014; Gan Z.S., 2019; Thelin E., 2019; Piantino J., 2022; Wilde E.A., 2022; Liu Y., 2023; Capriotti G., 2025).

В области организации помощи описаны барьеры доступа к специализированным услугам и устойчивые потребности пациентов в медико-социальной поддержке спустя 5 и более лет после средней степени тяжести и тяжёлой ЧМТ (Corrigan J.D., 2013; Harrison A.L., 2017; Andelic N., 2021). Для спортивных контингентов разработаны и частично стандартизированы шкалы клинико-неврологической и симптомной оценки (в том числе SCAT, нейropsychологические батареи), протоколы наблюдения в острый и подострый

периоды, регламенты допуска к тренировкам и соревнованиям (Davis G.A., 2017; Echemendia R.J., 2017; Meeuwisse W.H., 2017). Паспорт специальности 3.1.33 фиксирует необходимость создания научно обоснованных технологий медико-биологического обеспечения спортсменов и других контингентов с высокими физическими нагрузками с использованием объективных методов контроля и программ реабилитации.

В то же время, несмотря на накопленный массив знаний о биомаркерах, нейровизуализации и клинических шкалах, исследования носят фрагментарный характер: как правило, анализируются отдельные маркеры, отдельные исходы или узкие группы пациентов, без построения целостных систем персонализированного сопровождения в остром периоде ЧМТ. Для спортивной популяции отсутствуют валидированные алгоритмы, которые бы интегрировали многопараметрические панели нейробиомаркеров (GFAP, UCH-L1, NfL, pNFH, Tau/MAPT, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2 и др.), данные нейровизуализации, шкалы сознания и когнитивного статуса, характеристики тренировочных и соревновательных нагрузок, параметры сна и психического состояния в единый клинико-биологический контур принятия решений. Не разработаны и не внедрены стандартизированные модели стратификации спортсменов по риску неблагоприятного течения, основанные на ROC-анализе, машинном обучении, кластеризации и многомерной оценке панелей биомаркеров, с последующей привязкой к тактике наблюдения, реабилитации и срокам возвращения к спорту. Именно этот дефицит комплексных персонализированных систем медико-биологического сопровождения контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде ЧМТ и определяет направление настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками за

счёт разработки системы персонализированного подхода, основанной на интеграции клинических, нейровизуализационных и мультибиомаркерных критериев ранней стратификации степени тяжести повреждения и риска неблагоприятного течения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и нейровизуализационные особенности черепно-мозговой травмы у контингентов с высокими физическими нагрузками как основу для совершенствования медицинского контроля функционального состояния и персонализированного медико-биологического обеспечения в остром периоде травмы.

2. Установить закономерности изменения концентраций биомаркеров повреждения центральной нервной системы в остром периоде черепно-мозговой травмы у контингентов с высокими физическими нагрузками для обоснования объективных критериев мониторинга состояния, здоровьесбережения и раннего восстановления.

3. Определить диагностическую значимость отдельных биомаркеров и их сочетаний для раннего различения тяжести черепно-мозговой травмы, расчёта пороговых значений и разработки критериев эффективности персонализированных технологий медико-биологического сопровождения.

4. Выявить взаимосвязи между клиническими, нейровизуализационными и биомаркерными показателями при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками для построения персонализированного контура медицинского контроля и восстановления нарушенных функций.

5. Разработать модели ранней стратификации тяжести черепно-мозговой травмы и риска неблагоприятного течения на основе совокупной оценки клинических, нейровизуализационных и биомаркерных данных для персонализированного выбора тактики медицинского наблюдения, восстановления и реабилитации.

6. Обосновать систему персонализированного медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде черепно-мозговой травмы, направленную на повышение эффективности медицинского контроля, здоровьесбережения, восстановления нарушенных функций и профилактики неблагоприятных последствий травмы.

Научная новизна исследования

Впервые разработана и научно обоснована система персонализированного медико-биологического сопровождения лиц, подвергающихся высокоинтенсивным физическим нагрузкам, в остром периоде черепно-мозговой травмы на основе интеграции клинических, нейровизуализационных и мультибиомаркерных данных.

Впервые в едином исследовательском дизайне проведено сопоставление ранних молекулярных механизмов травматического повреждения центральной нервной системы у двух контингентов с высокими физическими нагрузками: у 253 лиц с минно-взрывной черепно-мозговой травмой и у 168 спортсменов контактных видов спорта с сотрясением и черепно-мозговой травмой лёгкой и средней степени тяжести (всего $n = 421$). Показано, что характер и временная динамика концентраций биомаркеров повреждения ЦНС имеют как общие закономерности, так и специфические особенности в зависимости от механизма травмы и контингента.

Впервые обоснована стратификационная значимость панелей концентраций биомаркеров для раннего разграничения степени тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы. Установлено, что сочетание GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B позволяет с высокой точностью дифференцировать лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую минно-взрывную черепно-мозговую травмы (One-vs-Rest ROC-анализ, AUC 0,822–1,000), при этом пороговые диапазоны GFAP 500–1500 пг/мл, UCH-L1 250–800 пг/мл, MAPt 100–300 пг/мл, S100B 0,5–1,5 мкг/л

и NSE 10–30 нг/мл должны использоваться для практической стратификации тяжести травмы.

Впервые показано, что у спортсменов контактных видов спорта панель, включающая СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, Тау и АМРА-ассоциированные показатели, обеспечивает высокую диагностическую и стратификационную значимость при разграничении сотрясения и черепно-мозговой травмы лёгкой и средней степени тяжести (AUC 0,82–0,94). Обоснованы рабочие диапазоны GFAP 200,04–434,16 пг/мл, UCH-L1 396,1–773,6 пг/мл и NfL 11,36–23,94 пг/мл как количественные критерии стратификации степени тяжести повреждения у спортсменов.

Впервые установлено, что применение алгоритма k-средних при кластеризации биомаркерных профилей у спортсменов, перенесших черепно-мозговую травму, обеспечивает выделение трёх кластеров, соотносимых с клиническими категориями «сотрясение», «лёгкой степени тяжести ЧМТ» и «ЧМТ средней степени тяжести», при высокой степени согласованности (Adjusted Rand Index 0,96) и точности классификации 0,71–0,88, подтверждая перспективность использования методов кластерного анализа для объективной стратификации тяжести повреждения на основании мультибиомаркерных данных.

Впервые продемонстрированы выраженные взаимосвязи между отдельными биомаркерами, характеризующими различные звенья травматического процесса, включая сильную корреляцию между NfL и pNFH ($r = 0,87$, $p < 0,001$), GFAP и СК-BB ($r = 0,72$, $p < 0,001$), а также статистически значимые корреляционные связи в диапазоне $r = 0,34–0,81$ между глиальными, нейрональными, аксональными и воспалительными маркерами. Это даёт основания рассматривать биомаркерные панели не только в качестве диагностического инструмента, но и как модель взаимодействия ведущих патогенетических механизмов.

Впервые количественно обоснована возможность и целесообразность использования панелей биомаркеров для прогнозирования риска неблагоприятного течения и формирования клинически значимых рекомендаций, лежащих в основе системы персонализированного медико-биологического сопровождения лиц с

черепно-мозговой травмой в условиях высокоинтенсивных физических нагрузок. Полученные модели соответствуют задачам специальности 3.1.33 по разработке научно обоснованных технологий медико-биологического обеспечения спортсменов и других контингентов с высокими физическими и стрессовыми нагрузками.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в расширении современных представлений о патогенезе черепно-мозговой травмы у лиц, подвергающихся высокоинтенсивным физическим нагрузкам, и в уточнении роли молекулярных биомаркеров как объективных индикаторов тяжести и структуры травматического повреждения центральной нервной системы. Полученные данные углубляют представления о временной организации глиального, нейронального, аксонального и нейровоспалительного ответа в остром периоде травмы.

Работа вносит вклад в развитие теоретических основ восстановительной и спортивной медицины в части персонализированной оценки функционального состояния и раннего прогноза течения травматического процесса. Обоснован интегративный клинико-нейровизуализационно-лабораторный подход к стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы и риска её неблагоприятного течения, который должен рассматриваться как теоретическая база для разработки индивидуализированных программ восстановительного лечения, медицинской реабилитации и медико-биологического обеспечения.

Полученные результаты дополняют научные положения о медико-биологическом обеспечении спортсменов и других контингентов, работающих в условиях высоких физических и стрессовых нагрузок. Они уточняют значение объективного лабораторного мониторинга в системе раннего медицинского сопровождения и создают научную основу для дальнейшего развития персонализированных восстановительных технологий.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в разработке подходов, позволяющих повысить объективность ранней оценки степени тяжести черепно-мозговой травмы и риска неблагоприятного течения у лиц, подвергнутых высокоинтенсивным физическим нагрузкам. Использование предложенных биомаркерных панелей и диагностических моделей расширяет возможности клинического решения в первые часы после травмы, когда стандартные клиничко-неврологические и нейровизуализационные данные могут быть недостаточны для точной стратификации состояния.

Определённые в работе пороговые значения концентраций биомаркеров могут быть использованы при формировании алгоритмов лабораторного сопровождения пациентов с минно-взрывной черепно-мозговой травмой и спортсменов контактных видов спорта. Это создаёт основу для более точной маршрутизации, выделения групп повышенного риска, определения объёма наблюдения, ограничения физической нагрузки, выбора сроков и содержания восстановительных мероприятий.

Результаты исследования могут быть внедрены в практику учреждений восстановительной медицины, спортивной медицины, клинической лабораторной диагностики, медицинской реабилитации, а также в систему медико-биологического обеспечения спортсменов и других контингентов с высокими физическими нагрузками. Материалы работы могут быть использованы при разработке локальных протоколов лабораторного мониторинга, программ медицинского наблюдения, критериев допуска к тренировочной и соревновательной деятельности после травмы и алгоритмов оценки готовности к возвращению к физическим нагрузкам.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили современные положения восстановительной и спортивной медицины, клинической лабораторной диагностики и персонализированного подхода к медицинскому сопровождению пациентов с черепно-мозговой травмой. Работа выполнена в логике клинико-лабораторного и клинико-патофизиологического анализа с использованием принципов системной интеграции клинических, нейровизуализационных и молекулярных данных.

Исследование проведено в формате проспективного когортного наблюдения и включало две клинические выборки: 253 пациента с минно-взрывной черепно-мозговой травмой различной степени тяжести и 168 спортсменов контактных видов спорта с сотрясением и черепно-мозговой травмой лёгкой и средней степени тяжести. В работе использованы клинико-неврологическое обследование и шкальные методы оценки тяжести травмы, компьютерная и магнитно-резонансная томография, количественное определение биомаркеров (GFAP, UCH-L1, MAPt/Tau, NSE, S100B, CK-BB, NfL, pNFH, IL-6, MCP-1/CCL2, AMPA-ассоциированные показатели) методом иммуноферментного анализа в условиях лаборатории, аккредитованной по ГОСТ Р ИСО 15189.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакетов IBM SPSS Statistics и среды RStudio с применением непараметрических критериев сравнения, дисперсионного анализа, корреляционного анализа Спирмена, ROC-анализа (One-vs-Rest, сравнение AUC по DeLong), логистической регрессии и кластерного анализа (метод k-средних, оценка качества кластеризации по Adjusted Rand Index). Применённая методология позволила оценить временную динамику биомаркеров, определить их диагностическую и стратификационную значимость, выявить взаимосвязи между лабораторными и клиническими показателями и обосновать модели ранней стратификации степени тяжести травмы. Это обеспечило переход от описательной оценки отдельных лабораторных параметров

к построению системы персонализированного медико-биологического сопровождения в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Положения, выносимые на защиту

1. У контингентов с высокими физическими нагрузками при черепно-мозговой травме выявлены клинические и нейровизуализационные особенности, закономерно связанные с тяжестью повреждения, что позволяет использовать их в качестве основы для совершенствования медицинского контроля функционального состояния и персонализированного медико-биологического обеспечения в остром периоде травмы.

2. У контингентов с высокими физическими нагрузками установлены закономерности изменения плазменных концентраций биомаркеров повреждения центральной нервной системы в остром периоде черепно-мозговой травмы, отражающие выраженность глиального, нейронального, аксонального и воспалительного компонентов повреждения и пригодные для обоснования объективных критериев мониторинга состояния, здоровьесбережения и раннего восстановления.

3. Отдельные биомаркеры и их сочетания обладают высокой диагностической значимостью для раннего различения тяжести черепно-мозговой травмы у контингентов с высокими физическими нагрузками, а установленные пороговые значения их концентраций используются как критерии эффективности персонализированных технологий медико-биологического сопровождения.

4. Выявленные взаимосвязи между клиническими, нейровизуализационными и биомаркерными показателями при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками позволяют сформировать персонализированный алгоритм наблюдения и восстановления нарушенных функций, основанный на объективной оценке тяжести повреждения и риска неблагоприятного течения.

5. Разработанные модели ранней стратификации тяжести черепно-мозговой травмы и риска неблагоприятного течения на основе совокупной оценки клинических, нейровизуализационных и биомаркерных данных обеспечивают высокую точность отнесения контингентов с высокими физическими нагрузками к группам наблюдения и служат основанием для персонализированного выбора тактики медицинского наблюдения, восстановления и реабилитации.

6. Обоснованная система персонализированного медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде черепно-мозговой травмы, основанная на совокупной оценке клинических, нейровизуализационных и лабораторных показателей, повышает эффективность медицинского контроля, здоровьесбережения, восстановления нарушенных функций и профилактики неблагоприятных последствий. При её практическом применении точность прогнозирования тяжести поражения возрастает примерно на 28% по сравнению с оценкой, основанной только на шкале комы Глазго.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в научной и клинической работе кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Полученные данные применяются при интерпретации биомаркерных профилей у пациентов с черепно-мозговой травмой, при формировании алгоритмов ранней стратификации степени тяжести повреждения и при планировании объёма медицинского наблюдения и восстановительных мероприятий Центра комбинированных поражений ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко; Всероссийской федерации спорта лиц с поражением опорно-двигательного аппарата; Федерации дзюдо Центрального Федерального Округа;

хоккейного клуба «Авангард»; Филиала № 8 Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко.

Основные положения работы внедрены в образовательный процесс и используются при подготовке специалистов по направлениям восстановительной медицины, спортивной медицины, лабораторной диагностики и медицинской реабилитации. Результаты исследования могут служить основой для дальнейшего совершенствования локальных протоколов медико-биологического обеспечения спортсменов и других контингентов с высокими физическими нагрузками.

Практическое применение подтверждено в 45 случаях для спортсменов (хоккей, бокс) и 32 случаях для военнослужащих с минно-взрывной черепно-мозговой травмой, где биомаркерная стратификация повысила точность прогнозирования тяжести поражения на 28% по сравнению с ШКГ (логистической модели 0,88). Разработки интегрированы в образовательные программы кафедры для подготовки специалистов по специальности 3.1.33 и рекомендованы для федеральных центров спортивной медицины.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обеспечена достаточным объёмом клинического материала, включением в исследование двух репрезентативных когорт, использованием чётко сформулированных критериев включения и исключения, стандартизированных протоколов забора и анализа биоматериала, унифицированных методов клинического и нейровизуализационного обследования, а также применением адекватных методов статистической обработки данных.

Достоверность полученных данных подтверждается объёмом выборки (253 пациента-военнослужащих с минно-взрывной черепно-мозговой травмой и 168 спортсменов контактных видов спорта с сотрясением и черепно-мозговой травмой лёгкой и средней степени тяжести; всего $n = 421$), репрезентативностью распределения по степени тяжести повреждения (шкала комы Глазго (ШКГ) 3–15)

и применением современных методов лабораторной диагностики и статистического анализа. Определение концентрации биомаркеров выполнялось методом иммуноферментного анализа (ELISA) в лаборатории, аккредитованной по стандарту ГОСТ Р ИСО 15189, с контролем преданалитического этапа, дублированием измерений, уровнем внутрисерийной вариабельности не более 10% и использованием внешних и внутренних процедур контроля качества.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 и RStudio 4.2.2 с применением непараметрических критериев (Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни), дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA/его непараметрических аналогов), корреляционного анализа Спирмена, ROC-анализа (в том числе One-vs-Rest с оценкой AUC и сравнением кривых по методу DeLong), логистической регрессии и кластерного анализа (метод k-средних с оценкой согласованности по Adjusted Rand Index); статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Достоверность полученных результатов подтверждается согласованностью клинических, лабораторных и нейровизуализационных данных, воспроизводимостью выявленных закономерностей в пределах исследованных выборок и сопоставимостью основных выводов с современными представлениями о патогенезе и диагностике черепно-мозговой травмы. Апробация результатов исследования осуществлялась в форме докладов и обсуждений на профильных научных конференциях, конгрессах и заседаниях по вопросам восстановительной и спортивной медицины, клинической лабораторной диагностики и медицинской реабилитации.

Результаты диссертационного исследования доложены и апробированы на следующих конференциях: 14-й Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи состоялся на площадке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (секция Спортивная травма головы и шеи с докладом «Динамический профиль интерлейкина-6 как биомаркер для классификации тяжести черепно-мозговой травмы с применением

интерпретируемых алгоритмов машинного обучения» (авторы Балакин Е.И., Самодумова Е.В., Тимошенко А.П., Пустовойт В.И.) и с докладом «Молекулярные индикаторы возбуждающего глутаматергического дисбаланса у спортсменов контактных видов спорта с черепно-мозговой травмой» (авторы: Балакин Е.И., Самодумова Е.В., Хапчаева Д.А., Пустовойт В.И.); 4th CONGRESS of INTERNATIONAL SOCIETY for CLINICAL PHYSIOLOGY & PATHOLOGY (ISCPP2026): From Neuron to Functions (Москва, May, 2026) RUDN University с докладом «Brain-Type Creatine Kinase as a Marker of Neurometabolic Stress After Traumatic Brain Injury in Combat Sport Athletes» (авторы: Балакин Е.И., Самодумова Е.В., Гариб Д.А., Ковко К.А., Пустовойт В.И.); 4th CONGRESS of INTERNATIONAL SOCIETY for CLINICAL PHYSIOLOGY & PATHOLOGY (ISCPP2026): From Neuron to Functions (Москва, May, 2026) RUDN University с докладом «Temporal Profiling of Interleukin-6 as a Biomarker for Severity Classification of Traumatic Brain Injury Using Interpretable Machine Learning Algorithms» (авторы: Балакин Е.И., Самодумова Е.В., Гариб Д.А., Ковко К.А., Пустовойт В.И.); Международная научно-образовательная конференция «Теория и практика в современной травматологии и ортопедии: от университета в клинику» (Москва, Май, 2026, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) с докладом «Компоненты AMPA-рецептора как ранние индикаторы возбуждающего глутаматергического дисбаланса при ЧМТ у спортсменов контактных видов спорта» (авторы Балакин Е.И. Самодумова Е.В., Тинятов Е.А., Пустовойт В.И.); Международный форум молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения 2026» с докладом «Совершенствование процесса биохимических показателей крови человека с применением искусственного интеллекта» (авторы М.П. Богданенко, д.м.н. В.И. Пустовойт и к.м.н. Балакин Е.И.); XXXIV Международной конференции Международной академии информатизации в Генеральном консультативном статусе ООН (с 1995 года) «Современные информационные технологии в образовании, науке и промышленности» (секция Искусственный интеллект в прикладных задачах) с докладом «Оптимизация бизнес-процесса

медицинской организации с применением технологии искусственного интеллекта»; XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «БЕЗОПАСНЫЙ СПОРТ-2025», г. Москва, ФГБОУ ВО РЭУ им. Г.В. Плеханова (корпус 9), ул. Большая Серпуховская д.11, Россия, 22-23 мая 2025;

Апробация диссертационной работы состоялась 27 мая 2026 г. на заседании научно-методического совета ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» (протокол № 6 от 27 мая 2026 года).

Публикации

Основные положения и результаты диссертации отражены в 25 научных работах, из которых 22 опубликованы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 в виде тезисов, получены 4 патента на полезную модель, 4 патента на изобретение, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ и 1 база данных. Опубликовано 1 методические рекомендации, 1 учебное пособие и 1 книга.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором самостоятельно проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулированы цель и задачи работы, разработаны дизайн исследования и методологические подходы к решению поставленных задач. Автор принимал непосредственное участие в формировании клинических выборок, сборе и систематизации клинического материала, анализе медицинской документации, интерпретации клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных.

Автором выполнены обработка, статистический анализ и научная интерпретация полученных результатов, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Подготовка публикаций по теме

диссертации, апробация результатов исследования и оформление текста диссертации осуществлены при непосредственном участии автора.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.33 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» по отрасли науки «медицинские науки» и «биологические науки». Содержание работы относится к клинической медицине и направлено на разработку научно обоснованных подходов к персонализированному медико-биологическому сопровождению лиц, подвергающихся высокоинтенсивным физическим нагрузкам, в остром периоде черепно-мозговой травмы, с использованием клинических, нейровизуализационных и молекулярно-биохимических критериев.

Наиболее полно диссертация соответствует пункту 1 паспорта специальности, предусматривающему разработку теории и методологии восстановительной медицины и спортивной медицины как направления, ориентированного на создание системы здоровьесбережения, профилактики и медицинской реабилитации. В работе обоснована методологическая основа персонализированного сопровождения пациентов с черепно-мозговой травмой на базе ранней клинико-биохимической стратификации, что формирует научную платформу для последующего выбора дифференцированных реабилитационных и ограничительных мероприятий в отношении целевых контингентов.

Диссертация также соответствует пункту 2 паспорта, связанному с изучением механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний и медицинской реабилитации. В исследовании определены информативные молекулярные предикторы тяжести

черепно-мозговой травмы, охарактеризована их временная динамика в раннем остром периоде и показана возможность использования панелей биомаркеров для объективизации риска неблагоприятного течения, уточнения клинической маршрутизации и снижения вероятности преждевременного возврата к экстремальным физическим нагрузкам.

Существенная часть результатов соответствует пункту 4 паспорта, предусматривающему разработку и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины. Предложенные в диссертации алгоритмы стратификации, подходы к формированию биомаркерных профилей риска и модели индивидуализированного наблюдения формируют основу для внедрения персонализированных технологий сопровождения пациентов и спортсменов после черепно-мозговой травмы.

Работа прямо соотносится с пунктом 5 паспорта специальности, поскольку затрагивает разработку средств и методов медицинского контроля за функциональным состоянием лиц, занимающихся спортом, а также программ восстановления нарушенных функций и реабилитации спортсменов. В спортивной когорте исследование направлено на формирование объективных критериев допуска, временного ограничения или поэтапного возврата к тренировочному процессу на основании совокупной оценки клинических данных, нейровизуализации и плазменных концентраций биомаркеров повреждения центральной нервной системы.

Диссертация соответствует и пункту 6 паспорта, связанному с разработкой новых и усовершенствованных медицинских технологий для медико-биологического обеспечения спортсменов и с изучением влияния внешних и внутренних факторов на функционирование и патологические проявления организма спортсмена. В работе предложен комплексный подход к молекулярному мониторингу последствий черепно-мозговой травмы у спортсменов контактных видов спорта, позволяющий учитывать как характер травматического воздействия, так и индивидуальные биологические особенности ответа нервной ткани на повреждение.

Кроме того, полученные результаты соответствуют пункту 7 паспорта, предусматривающему разработку научно обоснованных вопросов медико-биологического обеспечения спортсменов, включая организацию и оптимизацию такого обеспечения. Представленные в диссертации биомаркерные панели, стратификационные модели и подходы к клинической маршрутизации могут быть использованы как основа для совершенствования медико-биологического обеспечения спортсменов при тренировочных и соревновательных нагрузках, связанных с риском черепно-мозговой травмы.

В более широком смысле работа находится на стыке восстановительной и спортивной медицины, поскольку рассматривает черепно-мозговую травму не только как острое клиническое событие, но и как состояние, требующее ранней оценки риска, персонализированного ограничения нагрузок, профилактики повторных повреждений и выработки индивидуальной тактики последующего восстановления. Тем самым диссертация соответствует предметному полю специальности 3.1.33 и решает научную задачу, имеющую значение для развития восстановительной медицины, спортивной медицины и медико-биологического обеспечения лиц, подвергающихся высокоинтенсивным физическим нагрузкам.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах текста, включает введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованной литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 53 рисунками. Список литературы содержит 309 источников, из них 2 отечественных и 307 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ПРОБЛЕМЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КОНТИНГЕНТОВ С ВЫСОКИМИ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ

1.1. Эпидемиология и актуальность черепно-мозговой травмы у спортсменов и военнослужащих

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, занимая ведущее место среди причин инвалидизации и летальности в развитых странах. Особое значение ЧМТ приобретает у контингентов с высокими физическими нагрузками, включая спортсменов контактных видов спорта и военнослужащих, у которых травма головы накладывается на профессиональные требования к сохранению работоспособности и быстрому возвращению к деятельности. По данным эпидемиологических исследований, ежегодно в мире регистрируется значительное количество случаев ЧМТ различной степени тяжести, из которых значительная часть заканчивается летально или приводит к стойкой инвалидизации [76; 84; 125; 214; 222; 223; 227]. Спортивные черепно-мозговые травмы (СЧМТ) представляют собой растущую проблему для спортсменов профессионального, любительского и молодежного уровней подготовки [86; 126; 170; 261; 296; 304].

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о значительной вариативности заболеваемости спортивной черепно-мозговой травмой (СЧМТ) в зависимости от вида спорта, с наиболее высокими показателями в контактных дисциплинах. Масштабное систематическое исследование, посвящённое женщинам-юношам (13–19 лет), продемонстрировало, что общая частота СЧМТ в контактных и ударных видах спорта составляет 0,50 на 1000 матчевых и тренировочных часов (95% ДИ 0,34–0,66) [15; 82; 85; 115; 117; 148; 284]. При этом выявлены существенные различия между категориями спорта: в контактных видах

спорта показатель составил 0,12 на 1000 часов (95% ДИ 0,03–0,21), тогда как в ударных видах этот показатель достиг 2,08 на 1000 часов (95% ДИ 0,90–3,25). Анализ видов спорта с наибольшей частотой СЧМТ выявляет, что регби демонстрирует частоту СЧМТ у девушек 4,04 на 1000 матчевых и тренировочных часов (95% ДИ 3,03–5,05), а во время матчей этот показатель возрастает до 32,66 на 1000 часов (95% ДИ 22,41–42,92). Среди контактных видов спорта наибольшую заболеваемость демонстрирует женский футбол с показателем 0,89 на 1000 часов (95% ДИ 0,19–1,97). Следует отметить наличие выраженной половой специфики: в идентичных видах спорта спортсменки получают сотрясения в 7,52 раза чаще во время соревнований по сравнению с тренировками (95% ДИ 6,32–8,95, $p < 0,01$) [2; 85; 118; 145; 147; 155; 236; 253; 283; 302].

Гендерные различия в структуре СЧМТ вносят дополнительную вариацию. Спортсменки с большей вероятностью получают сотрясения при аналогичных механизмах повреждений по сравнению с мужчинами в сопоставимых видах спорта. Биомеханические различия, в частности меньшая мышечная сила шеи и связочного аппарата шейного отдела позвоночника, обеспечивающих стабилизацию и амортизацию ударной нагрузки на голову, рассматриваются как один из ключевых факторов повышенной уязвимости спортсменок [34; 82; 84; 124; 154; 235; 252–254]. Технические и тактические различия при выполнении движений, включая различия в поведении предупреждения столкновений, также отражаются на различиях в показателях травматизма.

В военной медицине актуальность проблемы ЧМТ приобретает особое значение. Боевые травмы, полученные в условиях вооружённого конфликта, являются одной из ведущих причин ЧМТ у военнослужащих [44; 94; 136; 179; 206; 234]. Минно-взрывная черепно-мозговая травма имеет дополнительный к механическому повреждающий фактор в виде распространяющейся ударной волны, которая способна вызывать диффузное повреждение мозговой ткани и требует использования дополнительных диагностических критериев и протоколов ведения [44; 157; 255; 305; 306; 308; 309]. Таким образом, спортивные и минно-взрывные черепно-мозговые травмы представляют единую проблемы у

контингентов с высокими физическими нагрузками. При этом стоит отметить, что в первом случае существует фактор повторных субконтузионных воздействий и жёстких сроков возвращения к соревнованиям, для второго характерно сочетание повреждение ударной волной и тяжёлая соматическая и психическая сопутствующая нагрузка. Это определяет необходимость разработки системного подхода, который одинаково учитывает особенности как спортивной, так и военной ЧМТ.

В отношении клинической значимости лёгких ЧМТ существует тенденция, направленная на оценку их долгосрочных последствий. Если в прошлые десятилетия лёгкие ЧМТ (шкала ком Глазго 13–15 баллов) классифицировались как клинически благоприятные с ожиданием быстрого спонтанного восстановления в течение дней или недель, то современные нейробиологические и клинические данные свидетельствуют о потенциале хронизации симптомов и развития долгосрочных последствий у значительной части пациентов [64; 66; 156; 192; 202; 215; 229; 281]. Нарушения когнитивных функций, персистирующие вестибулярные расстройства, продолжительные нарушения сна и стойкие психоэмоциональные расстройства встречаются в 15–30% случаев острой лёгкой ЧМТ и требуют активного и целенаправленного лечебно-реабилитационного вмешательства [72; 146; 162; 166; 216; 243]. Эта переоценка клинической значимости лёгких ЧМТ явилась основой пересмотра международных рекомендаций по ведению таких пациентов и обусловила необходимость разработки персонализированных стратегий лечения, учитывающих индивидуальные механизмы повреждения.

1.2. Актуальность разработки системы персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме

Существующие клинические подходы к ведению ЧМТ у контингентов с высокими физическими нагрузками традиционно основаны на общепринятых критериях тяжести (ШКГ, наличие потери сознания, посттравматическая амнезия)

и результатах нейровизуализационных исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография) [83; 142; 238; 271; 276]. Однако эта традиционная систематика имеет существенные ограничения, поскольку не учитывает значительную внутригрупповую вариативность течения и исходов даже в пределах одной категории тяжести. Клинические наблюдения последних двух десятилетий чётко демонстрируют, что пациенты с идентичными или близкими показателями шкалы ком Глазго и сопоставимыми находками на томографии демонстрируют кардинально различные траектории неврологической реабилитации – от полного и быстрого восстановления всех функций в течение 2–3 недель до стойких и инвалидизирующих неврологических, когнитивных и психоэмоциональных нарушений, сохраняющихся в течение месяцев и лет [19; 34; 70; 73; 92; 95; 230].

Причины такой выраженной индивидуальной вариативности течения ЧМТ многофакторны. На молекулярном уровне они связаны с различиями в характере и скорости развития каскада вторичного повреждения, в степени активации нейровоспалительных процессов, в интенсивности оксидативного стресса и нарушения целостности гемато-энцефалического барьера. Эти биологические различия не отражаются в стандартной клинической оценке и не видны при стандартных исследованиях при нейровизуализации, что делает невозможным выявление индивидуально-биологических факторов, определяющих вариативность исходов [23; 103; 121; 127; 133; 139; 141; 151; 200; 268].

Персонализированный медико-биологический подход предусматривает комплексную интеграцию нескольких взаимодополняющих компонентов оценки пациента в остром периоде ЧМТ: (1) молекулярно-биохимической стратификации на основе анализа специфичных биомаркеров в крови; (2) клинико-неврологической и нейропсихологической оценки с использованием стандартизированных шкал; (3) нейровизуализационных данных, отражающих структурные изменения мозговой ткани и их динамику. Такая многомерная оценка позволяет выявить механизмы повреждения, которые остаются скрытыми для стандартной клинической шкалы тяжести, и на этой основе сформировать индивидуализированные программы наблюдения, ограничения нагрузок,

восстановления и реабилитации. Реализация данного подхода позволяет выявить механизмы повреждения, которые остаются скрытыми для стандартной клинической оценки, и на основе полученной информации разработать индивидуализированные программы лечения и реабилитации, оптимизированные для конкретного пациента.

Научная обоснованность системного персонализированного подхода вытекает из углубленного понимания патофизиологических механизмов ЧМТ. Современные молекулярно-биологические исследования демонстрируют, что каскад повреждающих процессов, запущенный первичным механическим повреждением мозговой ткани, не развивается однообразно или однонаправленно. Течение патологических процессов отличается индивидуальной вариативностью: различаются как время начала вторичного повреждения, так и его интенсивность. Биомаркеры крови и спинномозговой жидкости, включающие астроцитарные маркеры (глиальный фибриллярный кислый белок – GFAP и кальций-связывающий белок S100B), аксональные маркеры (Тау, phospho-Tau и neurofilament light – NfL), маркеры системного воспаления (интерлейкины IL-6, IL-1 β , фактор некроза опухолей TNF- α), позволяют объективизировать индивидуальные механизмы повреждения и на этой основе прогнозировать риск развития хронизации симптомов [79; 142; 166–168; 187; 213; 216; 220; 237; 275; 295; 298].

Ключевая значимость персонализированной стратификации заключается в возможности раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного течения. На основе индивидуального биомаркерного профиля, клинических характеристик и психоневрологических данных можно выделить подгруппы пациентов, у которых с высокой вероятностью разовьётся посттравматический синдром, хронические когнитивные расстройства или психоэмоциональные нарушения [9; 176; 182; 228; 276]. Такая ранняя идентификация пациентов высокого риска открывает возможности для своевременного применения высокоэффективных терапевтических подходов в наиболее критические временные «окна» вторичного повреждения, когда мозг остаётся максимально

пластичным и восприимчивым к терапевтическому воздействию. Эмпирические данные указывают на наличие чётких и ограниченных по времени периодов, в рамках которых определённые механизмы повреждения могут быть эффективно модифицированы как фармакологическими, так и немедикаментозными вмешательствами [146; 231; 243]. Однако реализация этого терапевтического потенциала требует быстрого и точного распознавания индивидуальных механизмов повреждения, что невозможно без применения объективных биомаркеров и расширенных психоневрологических оценок.

1.3. Медико-социальные последствия черепно-мозговой травмы

1.3.1. Долгосрочные неврологические и психические последствия

Несмотря на относительно благоприятный острый период, ЧМТ часто сопровождается развитием отдалённых осложнений, существенно и длительно ухудшающих качество жизни пациентов и ограничивающих их социальную и профессиональную активность. Спектр долгосрочных неврологических последствий ЧМТ чрезвычайно широк [7; 24; 116; 279]. Стойкие и часто резистентные к терапии головные боли встречаются в 30–60% случаев спортивных ЧМТ в отсроченный период после травмы (спустя недели и месяцы). Головокружение и вестибулярные дисфункции развиваются в 25–50% случаев и характеризуются выраженной персистентностью, приводя к длительной инвалидизации и ограничению физической активности [12; 72; 118; 132; 285]. Персистирующие вестибулярные расстройства создают дополнительный риск повторной травматизации, особенно у спортсменов, продолжающих участие в спортивной деятельности.

Когнитивные нарушения, возникающие вследствие ЧМТ, характеризуются разнообразием клинических проявлений и часто обладают длительным течением. Дефициты различных когнитивных доменов (памяти, внимания, концентрации, скорости обработки информации) регистрируются в 40–75% случаев острой ЧМТ

и нередко сохраняются в течение месяцев и лет даже при отсутствии объективных неврологических дефицитов [55; 81; 146; 216]. Для молодых спортсменов эти нарушения приобретают критическое значение, как для успешного участия в спортивной деятельности, так и для академической успеваемости. Замедление скорости обработки информации, затруднения в планировании и принятии сложных решений в реальном времени, нарушения рабочей памяти могут персистировать несмотря на клиническое полное восстановление, что нередко приводит к вынужденному снижению уровня спортивных достижений и академических показателей [2; 72; 216; 284].

Психические и психоэмоциональные последствия ЧМТ нередко имеют более выраженное влияние на долгосрочное качество жизни пациентов. Депрессивные расстройства развиваются в 20–35% случаев ЧМТ, при этом указанные состояния часто возникают не в острый период сразу после травмы, а отсрочено (спустя месяцы и годы) [55]. Метаанализ, включивший более 700 тысяч пациентов с ЧМТ, свидетельствует о том, что лица, перенёвшие ЧМТ, имеют существенно повышенный риск развития тревожных расстройств – относительный риск 1,9 (95% ДИ: 1,62–2,23), и общая заболеваемость тревожными расстройствами достигает 17,45% (95% ДИ: 12,59–22,31%) [145]. Депрессия и тревога часто сосуществуют и взаимно усугубляют друг друга в течение первого года после ЧМТ [146; 162; 195].

Расстройства сна представляют собой ещё одно частое и клинически значимое последствие ЧМТ. Инсомния, гиперсомния, нарушения архитектуры сна и парасомнии встречаются в 50–75% случаев ЧМТ и могут служить как ранним чувствительным маркером тяжести первичного повреждения, так и предиктором неблагоприятного течения посттравматического синдрома. Нарушения сна не только самостоятельно ухудшают качество жизни пациентов, но и способствуют замедлению процессов нейрорепарации и восстановления мозговых функций, создавая порочный круг хронизации симптоматики [198; 207; 258–260; 285].

Совокупность неврологических, когнитивных и психических нарушений создают мультимодальный постконтузионный синдром (при единичных ЧМТ) или хроническая травматическая энцефалопатия (при повторных ЧМТ).

Характеризуется комбинацией соматических симптомов (головная боль, головокружение, непереносимость физических нагрузок), когнитивных расстройств (нарушения памяти, внимания, скорости обработки информации), аффективных нарушений (депрессия, тревога, раздражительность) и вегетативных дисфункций (учащение пульса при физических нагрузках, непереносимость шума и яркого света, потливость), которые могут сохраняться в течение длительного времени. По различным определениям, постконтузионный синдром считается хроническим, если симптомы сохраняются более 3 месяцев после травмы, хотя в некоторых случаях сроки персистенции симптомов могут достигать 1–2 лет и более.

1.3.2. Проблематика раннего прогнозирования постконтузионного синдрома

Одной из наиболее значимых нерешённых проблем в клинической практике лечения ЧМТ является невозможность на ранних сроках после травмы предсказать вероятность развития постконтузионного синдрома, отдаленных осложнений или полного и быстрого восстановления. Это существенно затрудняет планирование индивидуализированных программ реабилитации и лечения. Традиционные клинические параметры (возраст, пол, начальная тяжесть травмы по шкале ком Глазго, потеря сознания) обладают низкой чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования долгосрочных исходов и не позволяют выявить лиц высокого риска для целенаправленного раннего вмешательства [105; 106; 172; 197; 199; 264; 282; 294].

Недавние исследования продемонстрировали, что клинические проявления ЧМТ в острый период существенно варьируют в зависимости от характера повреждения и индивидуальных особенностей организма пациента. Например, женщины демонстрируют более длительное восстановление по сравнению со спортсменами мужчинами, особенно в отношении разрешения физических симптомов (головная боль, головокружение) и возвращения к полной спортивной активности [208; 224; 225]. При этом скорость восстановления когнитивных

функций и разрешения психоэмоциональных нарушений демонстрирует более высокую вариативность в зависимости от исходного психоэмоционального статуса, наличия в анамнезе тревожных и депрессивных расстройств, а также от социальной поддержки и психологических факторов [1; 3; 32; 307].

Существенно изменить картину диагностики и осуществлять прогнозирование исходов ЧМТ позволяет анализ нейроспецифичных биомаркеров в крови. Уровни циркулирующих биомаркеров повреждения мозга в остром периоде ЧМТ (в частности, GFAP, NfL, Tau и фосфорилированный Tau) демонстрируют корреляцию с объемом первичного и вторичного повреждения, тяжестью клинических проявлений и риском развития отдаленных осложнений [8; 47; 130; 144]. Несколько исследований свидетельствуют о том, что повышенные уровни этих маркеров в остром периоде после ЧМТ ассоциируются с повышенным риском хронизации симптомов и развития постконтузионного синдрома [137; 203; 246]. Однако механизм этой ассоциации остаётся недостаточно ясным, и требуются дополнительные исследования для уточнения прогностического значения отдельных биомаркеров и их комбинаций.

В дополнение к вышесказанному, проблема раннего прогнозирования осложняется высокой вариабельностью симптоматики между пациентами. У некоторых спортсменов клинические признаки сохраняются в течение нескольких недель, у других – месяцев или лет. Факторы, определяющие эту вариативность, разнообразны и включают как биологические, так и психосоциальные компоненты. К биологическим факторам относятся индивидуальные особенности развития нейровоспалительного ответа, степень активации каскада апоптоза, наличие предшествующих неврологических или психических расстройств [55; 121; 191; 257; 287]. Психосоциальные включают качество социальной поддержки, наличие в анамнезе тревожно-депрессивных расстройств, поведенческие стратегии копинга и приверженность пациента назначенной программе реабилитации. Эта сложность объясняет, почему предиктивная ценность любого отдельного клинического или биохимического маркера остаётся ограниченной [113; 165; 205].

Отсутствие инструментов надёжного раннего прогнозирования приводит к значительным клиническим следствиям. Во-первых, многие пациенты с ЧМТ получают стандартное лечение без учёта индивидуальных факторов повреждения и риска неблагоприятного течения. Во-вторых, пациенты с высоким риском отдаленных осложнений не получают своевременно интенсивную целевую терапевтическую поддержку в пределах критического временного окна вторичного повреждения. В-третьих, отсутствие возможности объективной оценки текущего состояния затрудняет планирование индивидуальной траектории возврата к спортивной деятельности, особенно в контексте снижения риска повторной травматизации. Для преодоления указанной проблемы требуется создание интегрированной системы персонализированного медико-биологического сопровождения, объединяющей молекулярную стратификацию, углублённую психоневрологическую оценку и направленные терапевтические вмешательства. Все вышеперечисленное определяет актуальность разработки модели персонализированного медико-биологического сопровождения контингентов, подвергающихся высоким физическим нагрузкам, в остром периоде черепно-мозговой травмы.

1.4. Молекулярные маркеры нейротравмы в восстановительной и спортивной медицине

Патофизиологические механизмы черепно-мозговой травмы (ЧМТ), включая её минно-взрывную форму (МВЧМТ), характеризуются многоэтапным каскадом биохимических, клеточных и системных реакций, формирующихся в различной временной последовательности. Первичное механическое воздействие запускает волну вторичных процессов, к которым относятся эксайтотоксичность, аксональная дисфункция, активация глии, нарушение барьерных функций, митохондриальная недостаточность и воспалительная реакция. Указанные механизмы не только обуславливают выраженность непосредственного повреждения нервной ткани, но и определяют её восстановительный потенциал.

Ключевое значение в патогенезе структурных повреждений мозговой ткани отводится аксональной деструкции, которая ассоциирована с распадом микротрубочкового аппарата, дезинтеграцией нейрофиламентов и дисфункцией везикулярного транспорта. Увеличение концентраций таких нейроспецифических молекул, как белок, ассоциированный с микротрубочками (MAPt), фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов (pNFH) и легкие цепи нейрофиламентов (NfL), напрямую коррелирует с масштабом альтерации аксонов [42; 43; 60; 150; 190; 256]. Подобные изменения обладают высокой прогностической ценностью в отношении формирования стойкого моторно-когнитивного дефицита, что особенно актуально на фоне диффузного поражения белого вещества. Систематический мониторинг данных биомаркеров дает возможность верифицировать истинную тяжесть анатомического дефекта, а также определить оптимальный терапевтический интервал для инициации нейрореабилитационных мероприятий [67; 89; 119; 242; 289].

Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера и сохранности астроглиального каркаса традиционно базируется на детекции глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) и кальций-связывающего белка S100B. Указанные соединения выступают не просто индикаторами реактивного астроглиоза, но и свидетельствуют о выраженном метаболическом истощении астроцитов, вследствие чего резко снижается способность глиии поддерживать ионный гомеостаз и участвовать в ремоделировании синаптических сетей [33; 174; 183; 185]. Прогрессирующая астроцитарная недостаточность неизбежно сопряжена с нарушением метаболического равновесия и дефицитом нейротрофической поддержки. Указанный каскад патологических реакций угнетает процессы нейропластичности и существенно пролонгирует период функционального восстановления [88; 99; 169; 240; 241].

В качестве маркеров альтерации структур серого вещества принято рассматривать такие цитозольные ферменты, как убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1) и нейроспецифическая енолаза (NSE). Появление данных протеинов во внеклеточном пространстве патогномонично для деградации мембран нейронов,

что сопровождается высвобождением внутриклеточного содержимого и индукцией апоптотических каскадов. Количественный анализ этих биомаркеров способствует объективизации степени поражения функционально приоритетных корковых зон и структур лимбического комплекса, играющих критическую роль в аффективном и когнитивном контроле [31; 50; 51; 58]. Мониторинг концентраций NSE и UCH-L1 имеет определяющее значение при стратификации пациентов, нуждающихся в специфических протоколах когнитивной реабилитации, включая таргетную нейростимуляцию и специализированные нейропсихологические тренинги [173; 191; 239].

Системная и локальная иммунологическая реактивность оценивается посредством определения провоспалительных медиаторов, среди которых наибольшее клиническое значение имеют интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1/CCL2). Развивающийся нейровоспалительный ответ характеризуется двойственным эффектом: с одной стороны, он инициирует клиренс некротизированных тканей, с другой – способен потенцировать вторичное повреждение вследствие гиперпродукции нейротоксических агентов и дезорганизации процессов аутофагии [133; 158; 164; 184; 211; 247]. Стойкая гиперцитокинемия ассоциирована с формированием хронического посттравматического нейровоспаления, зачастую демонстрирующего толерантность к стандартным фармакологическим схемам [11; 53; 62; 134; 193]. Своевременный скрининг лиц с агрессивным цитокиновым статусом представляется принципиально важным для персонализации фармакотерапевтических стратегий и своевременной коррекции нейрореабилитационных программ.

Отражая эти патофизиологические аспекты, молекулярные биомаркеры служат не только средствами диагностики и стратификации, но и прогностическими индикаторами реабилитационного потенциала. Их интеграция в восстановительную медицину позволяет формировать персонализированные протоколы терапии, учитывать индивидуальные траектории нейровосстановления

и оптимизировать выбор средств физиотерапии, нейромодуляции и когнитивной реабилитации.

1.4.1. Клиническая значимость травм головы в профессиональном спорте

Контактные виды спорта, характеризующиеся высокой частотой столкновений, падений и ударов в область головы, ассоциированы с риском развития как острых, так и отдалённых неврологических расстройств. Даже при отсутствии клинического проявления сотрясения мозга, серийные субконтузионные воздействия индуцируют каскад молекулярных нарушений, отражающих повреждение нейрональных, астроцитарных и эндотелиальных компонентов. Современные данные указывают на то, что биохимический ответ ЦНС на травматическое воздействие у спортсменов может быть охарактеризован динамикой широкого спектра молекулярных маркеров, отражающих различные патофизиологические домены.

Ключевое значение в патогенезе острых нейротравматических состояний, включая сотрясение и закрытую черепно-мозговую травму, принадлежит астроцитарным биомаркерам, прежде всего глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) [5; 26; 39; 120; 213] и белку S100B [59; 71; 232; 265]. Эти молекулы представляют собой чувствительные индикаторы деструкции астроглии и реактивного глиоза, отражая как нарушение структурной целостности мембран астроцитов, так и развитие воспалительного ответа в ответ на травматическое повреждение. Увеличение их концентраций в системном кровотоке регистрируется уже в ранние сроки после травматического воздействия и может наблюдаться даже при отсутствии грубых макроскопических изменений, что обусловлено высокой чувствительностью к микроскопическим повреждениям ткани мозга, включая субклиническое нарушение гематоэнцефалического барьера [6; 98; 129; 140; 175]. Эти параметры обладают высокой прогностической ценностью при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы, верификации глиальной активации и раннем прогнозировании риска развития нейровоспалительных осложнений.

Микротрубочковый белок Тау (MAPt) и его фосфорилированный вариант (p-Tau) [45; 188; 250; 273], наряду с нейрофиламентными легкими цепями (NfL) [48; 123; 180; 246; 248] и тяжёлыми фосфорилированными цепями (pNFH) [96; 149], рассматриваются как высокоспецифичные биомаркеры аксонального повреждения, формирующегося вследствие черепно-мозговой травмы. Указанные структурные белки относятся к ключевым компонентам нейронального цитоскелета, обеспечивающим механическую стабильность аксонов и реализацию их транспортной функции. Воздействие механического растяжения и сдвиговых нагрузок в момент травмы запускает каскад молекулярных нарушений, включающий утрату аксональной целостности, распад микротрубочек, активацию протеолитических ферментов и последующее высвобождение данных белков в экстрацеллюлярное пространство и системный кровоток [17; 35; 102; 212; 267; 272]. Повышение плазменных концентраций MAPt, p-Tau, NfL и pNFH коррелирует с выраженностью диффузного аксонального повреждения и может рассматриваться как надёжный индикатор степени деструкции цитоскелетных структур. Уровни этих маркеров связаны с тяжестью травматического поражения, продолжительностью восстановительного периода и вероятностью формирования отсроченных когнитивных расстройств, включая посттравматическую энцефалопатию [65; 178; 280]. В этой связи мониторинг перечисленных биомаркеров обладает как диагностической, так и прогностической значимостью при стратификации посттравматических состояний в условиях спортивной и клинической практики.

Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1) [21; 78; 109] и нейрон-специфическая енолаза (NSE) [45; 210; 293] представляют собой высокоспецифичные молекулярные маркеры, отражающие процессы нейрональной деструкции, возникающей в ответ на механическое повреждение головного мозга. UCH-L1, входящая в состав системы убиквитин-протеасомного пути, играет ключевую роль в поддержании протеостаза нейронов и является индикатором утраты их структурной и функциональной целостности при разрушении цитозоля. NSE, являясь ферментом гликолиза, локализуется

преимущественно в нейронах и высвобождается в системный кровоток при повреждении клеточных мембран. Повышение концентраций этих биомолекул в циркуляции достоверно регистрируется в первые часы после черепно-мозговой травмы и отражает преимущественное вовлечение серого вещества, богатого телами нейронов. Их уровни положительно коррелируют с тяжестью клинических проявлений, масштабом структурных нарушений, выявляемых при нейровизуализации, и длительностью посттравматической нейрокогнитивной дисфункции [91; 218]. Использование UCH-L1 и NSE в качестве биохимических индикаторов способствует уточнению характера нейронального повреждения и обеспечивает дополнительную стратификацию пациентов по степени выраженности церебральной деструкции.

В контексте черепно-мозговой травмы и повторяющихся субконтузионных воздействий особое внимание привлекают цитокины, характеризующие системную воспалительную реакцию и нейровоспалительный компонент ответа, в первую очередь интерлейкин-6 (IL-6) [301] и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2) [18; 247]. IL-6 представляет собой плеiotропный провоспалительный медиатор, синтез которого происходит в астроцитах, микроглии и эндотелиоцитах, индуцируется травматическим повреждением. Его экспрессия в центральной нервной системе ассоциирована с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, активацией клеточных элементов врожденного иммунитета и инициацией каскадов острой фазы, вследствие чего возрастает выраженность нейровоспалительной нагрузки [28; 111; 181]. В свою очередь, MCP-1/CCL2 занимает существенное место в процессах рекрутирования моноцитов и микроглии в зоны повреждения, опосредуя персистирующее воспаление и структурное ремоделирование церебральной ткани. Повышенное содержание указанных медиаторов в биологических жидкостях коррелирует с количеством повторных микротравматических эпизодов и степенью выраженности глиального ответа [153; 204; 269]. Их мониторинг позволяет оценить степень воспалительной нагрузки, выявить риск развития стойких неврологических

последствий и стратифицировать спортсменов по уровню нейроиммунного риска при кумулятивном воздействии субконтузионных нагрузок.

Аминокислотные рецепторные белки, в частности α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные (AMPA) рецепторы [20], играют ключевую роль в патогенезе глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, сопровождающей острое и подострое течение черепно-мозговой травмы. Перегрузка внеклеточного пространства глутаматом вследствие механического повреждения синаптических структур приводит к гиперактивации AMPA-рецепторов, что способствует избыточному притоку ионов натрия и кальция в нейроны, нарушая внутриклеточный гомеостаз. Это инициирует каскады, приводящие к митохондриальной дисфункции, активации протеаз, повреждению цитоскелета и, в конечном итоге, к нейрональной гибели [135; 139; 200]. Повышение уровня растворимых компонентов AMPA-рецепторов в циркулирующих жидкостях может свидетельствовать о деструкции синаптических мембран и высвобождении рецепторных фрагментов в системный кровоток. Эти изменения коррелируют с выраженностью нейрометаболических нарушений, наблюдаемых при спортивных ЧМТ, и служат прогностическим индикатором риска формирования когнитивных расстройств и постконтузионного синдрома. Учет перечисленных маркеров в ходе контроля течения нейротравмы у спортсменов дает возможности для ранней оценки траектории лечения и индивидуализации восстановительных мероприятий.

Самостоятельное клиническое и патофизиологическое значение имеет креатинкиназа ВВ (СК-ВВ) [210], являющаяся специфическим изоферментом, который координирующий клеточный энергетический обмен в условиях интенсивной метаболической нагрузки на нейрональные элементы. Деструкция клеточных мембран, индуцированная механическим фактором, инициирует транслокацию СК-ВВ в системную циркуляцию. Данный процесс позволяет рассматривать этот фермент в качестве высокоинформативного биомаркера энергетического дисбаланса и срыва гликолитического гомеостаза в острую фазу черепно-мозговой травмы [100; 138; 210; 244]. Увеличение плазменной концентрации СК-ВВ ассоциировано с дисфункцией фосфокреатиновой буферной

системы и падением уровня энергетического обеспечения структур нервной ткани. Фиксируемые метаболические сдвиги носят критический характер для сохранения ионных градиентов, активности натрий-калиевой АТФазы и полноценной реполяризации цитолеммы. Учитывая доказанную восприимчивость СК-ВВ к гипоксически-ишемическим каскадам, динамический контроль данного показателя у спортсменов, перенесших контузионные или субконтузионные воздействия, обеспечивает объективизацию тяжести альтерации ткани и позволяет верифицировать вклад энергетического дефицита в прогрессирование посттравматических нейродегенеративных изменений [93; 270].

Анализ комплексного мультибиомаркерного профиля при спортивных ЧМТ позволяет не только стратифицировать степень повреждения, но и объективизировать решение о сроках возвращения к нагрузкам, оценить эффективность восстановительных мероприятий, а также спрогнозировать отдаленные когнитивные последствия. В спортивной медицине подобные панели приобретают особую значимость в условиях растущего числа повторных и субклинических ЧМТ, особенно у молодых и высоко нагруженных спортсменов.

1.4.2. Клиническая значимость молекулярных биомаркеров в системе восстановительной медицины при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Минно-взрывная черепно-мозговая травма характеризуется высокой степенью гетерогенности клинических проявлений, наличием скрытых форм аксонального повреждения и вариабельным течением в остром и подостром периодах. В условиях ограниченной чувствительности традиционных нейровизуализационных методов особое значение приобретает использование молекулярных биомаркеров как инструментов объективной оценки степени повреждения центральной нервной системы (ЦНС) и мониторинга эффективности восстановительных вмешательств [63; 104; 234].

При оценке пациентов с МВЧМТ наиболее высокую прогностическую и диагностическую значимость демонстрируют биомаркеры, характеризующие структурно-функциональный статус нейрональных и глиальных элементов центральной нервной системы. Отдельный клинический интерес представляют протеины глиальной природы, в частности глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и S100B, чья системная концентрация стремительно увеличивается в остром периоде после воздействия повреждающего фактора [27; 56]. Экстравазация данных молекул выступает следствием альтерации астроглии и нарушения барьерной функции церебрального эндотелия, объективизируя инициальные патофизиологические каскады, индуцированные нейротравмой. Анализ имеющихся наблюдений подтверждает, что высокие плазменные уровни GFAP и S100B независимо коррелируют с тяжестью травматического поражения, объемом очаговых изменений по данным нейровизуализации, а также с длительностью и глубиной посттравматического неврологического дефицита [14; 53; 112; 218]. Серийный мониторинг указанных соединений дает возможность количественно охарактеризовать интенсивность реактивного астроцитоза и масштаб проникновения нейроспецифических антигенов в периферическую циркуляцию, представляя собой надежный инструмент для первоначальной стратификации тяжести МВЧМТ. Имплементация результатов измерения динамики GFAP и S100B в стандартизованные алгоритмы клинического контроля оптимизирует прогнозирование функциональных исходов и позволяет обоснованно определять потребность в высокоинтенсивных реабилитационных мероприятиях.

Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1) представляет собой высокоспецифичный нейрональный фермент, участвующий в регуляции убиквитин-зависимого протеолиза и поддержании протеостаза в центральной нервной системе. При МВЧМТ его внеклеточное высвобождение и обнаружение в периферической крови свидетельствует о нарушении мембранной целостности нейронов и активации каскадов клеточной деструкции, преимущественно в области серого вещества [56; 57; 206]. Повышение концентрации UCH-L1

регистрируется в ранние сроки после травматического события и отражает степень выраженности нейронального повреждения. Клинико-лабораторные данные демонстрируют достоверную корреляцию между уровнем UCH-L1 в плазме и тяжестью нейротравмы, подтвержденной по шкале комы Глазго и нейровизуализирующим критериям [16; 131; 288; 297]. У больных с тяжелыми формами МВЧМТ выявляются значительно более высокие уровни данного маркера по сравнению с пациентами, перенесшими легкое или среднетяжелое поражение [56]. Эти различия позволяют использовать UCH-L1 как стратификационный инструмент для классификации тяжести травмы, а также в качестве биохимического индикатора риска неблагоприятных когнитивных и неврологических исходов. Внедрение мониторинга UCH-L1 в структуру комплексной оценки состояния пациента после МВЧМТ усиливает прогностическую ценность ранней лабораторной диагностики и может служить основой для персонифицированного подхода к построению программ нейрореабилитации.

Микротрубочковый белок Тау (MAPt), стабилизирующий микротрубочки в аксонах и обеспечивающий структурную целостность нейронального цитоскелета, обладает высокой чувствительностью к механическому воздействию, характерному для МВЧМТ [56]. Под действием травматической аксиальной нагрузки происходит диссоциация Тау-белка от микротрубочек и его патологическая гиперфосфорилирование, что запускает каскады аксонального распада. При диффузных формах повреждений при МВЧМТ, сопровождающихся аксональной тяговой деформацией и нарушением аксо-плазматического транспорта, концентрация MAPt в системном кровотоке увеличивается уже в течение первых часов после травмы, достигая максимума в пределах 6–12 часов [49; 77; 122]. Это раннее повышение достоверно коррелирует с тяжестью нейротравмы: у пациентов с тяжелой МВЧМТ регистрируются более высокие уровни MAPt по сравнению с легкими и средней тяжести формами, что подтверждается нейровизуализацией и шкалой Глазго. Длительная персистенция высоких плазменных концентраций MAPt независимо предсказывает негативный

вектор клинического течения и коррелирует с вероятностью развития отсроченных нейродегенеративных процессов, в частности хронической травматической энцефалопатии [221; 272; 292]. Количественная оценка данного протеина характеризуется существенным потенциалом при инициальной верификации аксонального повреждения. Указанный лабораторный показатель не только способствует объективизации степени тяжести МВЧМТ, но и обеспечивает выделение когорты пациентов, требующих таргетной интенсификации реабилитационных мероприятий ввиду высокого риска вторичного когнитивного снижения.

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) является внутриклеточным ферментом гликолитического каскада, локализованным преимущественно в цитозоле нейронов, вследствие чего данный показатель может рассматриваться как высокочувствительный маркер травматического повреждения нейрональных клеток. При МВЧМТ, патогенез которой в значительной степени определяется массивным воздействием ударной волны и аксиальным сдвигом, отмечается быстрый выход NSE в системный кровоток, регистрируемый уже в первые часы после инцидента [68; 209; 233]. Существенное увеличение концентрации этого энзима характерно для тяжелых вариантов МВЧМТ, отражая масштаб цитолитического распада нейронов серого вещества и выраженность нарушения целостности клеточных мембран. Сопоставление лабораторных показателей с клинической оценкой по шкале комы Глазго и данными нейровизуализации подтверждает статистически значимую связь между уровнем NSE в плазме и объемом нейрональной деструкции. У пациентов с критическими формами нейротравмы регистрируются пиковые значения данного биомаркера, сохраняющиеся на протяжении всей острой фазы [99; 107; 226; 286]. Такая кинетика позволяет рассматривать NSE как надежный инструмент стратификации тяжести МВЧМТ, способствующий повышению точности прогнозирования функциональных исходов и дифференцированному выбору терапевтических стратегий, направленных на минимизацию отсроченного неврологического дефицита.

Комплексная оценка рассматриваемой панели биомаркеров формирует развернутый биохимический профиль структурного поражения ЦНС, создавая объективную основу для ранней клинической стратификации, долгосрочного прогнозирования и мониторинга восстановительных процессов. В современной восстановительной медицине распознавание этих молекул имеет первостепенное значение, поскольку служит надежным критерием для индивидуализации протоколов нейрореабилитации и обоснования их терапевтической эффективности.

Для контингентов, подвергающихся высоким физическим нагрузкам, подходы с использованием биомаркеров имеют не только диагностическую, но и организационную, и методическую значимость. Включение панелей биомаркеров в инфраструктуру медико-биологического обеспечения позволяет формализовать алгоритмы допуска к соревнованиям и ограничения при возобновлении физической нагрузки, стандартизировать маршрутизацию и объем оказания помощи пациентам с черепно-мозговой травмой между этапами медицинской помощи, а также исключить субъективность в решении о сроках возвращения к тренировочной и профессиональной деятельности. В дополнение к вышесказанному молекулярная стратификация выступает инструментом не только общеклинической части, но и вносит вклад в персонализацию медицинского сопровождения, что соответствует приоритетам восстановительной и спортивной медицины, а также направлениям специальности 3.1.33, предусматривающим разработку средств и методов медицинского контроля функционального состояния, программ восстановления нарушенных функций и научно обоснованных вопросов медико-биологического обеспечения спортсменов.

На фоне имеющихся работ, сосредоточенных либо на общесоматических когортах, либо на отдельных маркерах и исходах, остаётся недостаточно разработанным вопрос создания целостных систем персонализированного медико-биологического обеспечения именно для контингентов с высокими физическими нагрузками. В существующей литературе практически отсутствуют исследования, в которых в едином дизайне сопоставлялись бы молекулярные

механизмы нейротравмы у военнослужащих с МВЧМТ и у спортсменов контактных видов спорта, а также интегрировались бы данные мультибиомаркерных панелей, нейровизуализации и клинико-неврологического статуса в конкретные алгоритмы стратификации тяжести повреждения и риска неблагоприятного течения. Настоящая диссертационная работа направлена на восполнение этого пробела за счёт разработки и количественной валидации системы персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками, отвечающей задачам специальности 3.1.33 и ориентированной на практическое применение в восстановительной и спортивной медицине.

1.5. Выводы по Главе 1

С учётом выявленных пробелов, настоящая работа ориентирована на разработку и валидацию комплексной системы персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде повреждения. Система объединяет клинические, нейровизуализационные и мультибиомаркерные данные и предусматривает алгоритмы ранней стратификации тяжести травмы, оценки риска неблагоприятного течения и персонализированного медицинского сопровождения.

Современные исследования показывают, что панели молекулярных биомаркеров повреждения центральной нервной системы (GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, MAPt, NfL, pNFH и др.) обладают высокой диагностической и прогностической информативностью при черепно-мозговой травме. Эти маркеры отражают глиальное, нейрональное, аксональное и нейровоспалительное звенья травматического процесса и позволяют количественно оценивать выраженность структурного повреждения и риск неблагоприятного течения, в том числе у контингентов с высокими физическими нагрузками.

Повышение концентраций нейробиомаркеров в периферической крови ассоциировано с тяжестью травматического воздействия, характером изменений по данным нейровизуализации и отдалёнными функциональными исходами. Серийный контроль уровней ключевых маркеров позволяет объективизировать нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, оценивать динамику нейротравматического процесса и использовать полученные данные для ранней маршрутизации пострадавших и выбора объёма медицинского наблюдения.

Интеграция биомаркерных панелей в клинический контур восстановительной и спортивной медицины создаёт предпосылки для персонализированной оценки реабилитационного потенциала, рационального ограничения или возобновления интенсивных физических нагрузок и профилактики отсроченных нейрокогнитивных осложнений. Сочетанное использование клинических шкал, нейровизуализации и мультибиомаркерного анализа рассматривается в литературе как перспективная основа для разработки алгоритмов медико-биологического обеспечения спортсменов и других контингентов с высокими физическими нагрузками, что определяет научное направление настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования при минно-взрывной черепно-мозговой травме

2.1.1. Дизайн исследования и характеристика выборки

Исследование, материалы которого представлены в главе 3, выполнено в формате проспективного одноцентрового когортного наблюдения и было направлено на изучение диагностической и стратификационной значимости плазменных концентраций молекулярных биомаркеров у пациентов с МВЧМТ в остром периоде. Выбор такого дизайна был обусловлен необходимостью последовательной регистрации ранних изменений концентраций биомаркеров в строго определённые сроки после травмы с последующим сопоставлением лабораторных показателей с клинической тяжестью повреждения. Такой подход позволял оценивать молекулярные проявления раннего травматического процесса в их временном развитии и формировать объективные критерии стратификации состояния пациента.

В исследование были включены 253 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет с МВЧМТ различной степени тяжести. Контингент формировался из числа военнослужащих, поступивших в специализированное лечебное учреждение в остром периоде травмы и имевших возможность пройти клиническое, инструментальное и лабораторное обследование по единому протоколу. Диагноз МВЧМТ устанавливался на основании совокупности анамнестических данных, клинико-неврологической картины, оценки по шкале комы Глазго и результатов нейровизуализации (КТ). Всем пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию головного мозга, позволяющую подтвердить травматический характер повреждения, исключить жизнеугрожающие

внутричерепные осложнения и определить необходимость неотложной нейрохирургической помощи.

Под острым периодом в настоящем исследовании понимали интервал до 21 суток от момента травматического воздействия. Вместе с тем предметом специального изучения являлись первые 12 часов после травмы как наиболее значимый этап ранних вторичных повреждающих процессов, включающих энергетический дефицит, нарушение ионного равновесия, глутамат-опосредованную эксайтотоксичность, активацию глиальных клеток, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и запуск воспалительного ответа. Именно это временное окно рассматривалось как наиболее важное для лабораторной верификации тяжести повреждения и для последующего построения моделей раннего медико-биологического сопровождения.

Критериями включения служили наличие верифицированной МВЧМТ, поступление пациента в сроки, позволявшие выполнить первый забор крови в пределах раннего острого периода, а также наличие полного объёма клинико-неврологических и нейровизуализационных данных, необходимых для оценки тяжести состояния. Критериями невключения являлись тяжёлые сопутствующие заболевания центральной нервной системы нетравматического происхождения, выраженная соматическая патология, способная существенно повлиять на интерпретацию биомаркерного профиля, а также отсутствие возможности стандартизированного серийного забора и хранения биоматериала. Кроме того, из анализа исключались пациенты с объёмными внутричерепными процессами и иными состояниями, требовавшими неотложного нейрохирургического вмешательства до выполнения исследовательского протокола.

Для решения задач стратификации все пациенты были распределены по группам в зависимости от степени тяжести МВЧМТ на основании клинико-неврологической оценки по шкале комы Глазго и данных инструментального обследования. Были выделены группы с лёгкой (ушиб мозга

легкой степени), среднетяжёлой (ушиб мозга средней степени) и тяжёлой (ушиб мозга тяжелой степени) травмой. Такой принцип распределения обеспечивал клинически понятную основу для сопоставления концентраций биомаркеров с тяжестью повреждения и позволял проводить межгрупповой анализ диагностической информативности отдельных молекулярных показателей и их сочетаний.

Дизайн исследования по главе 3 представлял собой проспективное когортное наблюдение за пациентами с МВЧМТ с серийной оценкой концентраций биомаркеров в ранние сроки после травмы. Такая схема позволила объединить клинические, нейровизуализационные и лабораторные данные в единую систему оценки тяжести повреждения и тем самым создать методическую основу для дальнейшей разработки системы персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками. В рамках настоящей диссертационной работы указанная когорта рассматривалась как часть контингентов с высокими физическими нагрузками, для которых МВЧМТ представляет особый клинико-патофизиологический и организационный интерес.

2.1.2. Хронология и условия забора биоматериала

Поскольку диагностическая значимость молекулярных биомаркеров при МВЧМТ во многом определяется временным интервалом между моментом травмы и взятием образца крови, в настоящем исследовании особое внимание было уделено стандартизации сроков забора биоматериала и условий преданалитического этапа. Протокол исследования был организован таким образом, чтобы обеспечить фиксацию ранней динамики маркеров в пределах первых 12 часов после травматического повреждения, то есть в период наиболее выраженного развития глиальной активации, нейронального повреждения, аксональной дезорганизации и дисфункции гематоэнцефалического барьера.

Венозную кровь отбирали серийно в строго определенные временные точки – через 1, 3, 6 и 12 часов после травматического воздействия. Выбор указанных интервалов был обусловлен необходимостью оценки различий в кинетике высвобождения биомаркеров, относящихся к различным патофизиологическим звеньям травмы. Точка 1 часа предназначалась для регистрации наиболее раннего ответа на повреждение, интервалы 3 и 6 часов использовали для выявления пиковых изменений, тогда как 12-часовая точка позволяла оценить последующее сохранение, нарастание либо снижение концентраций исследуемых молекул.

Время каждого забора определяли относительно установленного момента получения травмы на основании данных первичной медицинской документации, сопроводительных материалов и клинического опроса. При невозможности точной верификации времени травмы использовали ближайшую достоверную временную отметку, что в обязательном порядке фиксировали в сопроводительной документации. Такой порядок был необходим для снижения ошибки, связанной с неточным определением давности травмы, поскольку даже небольшое смещение по времени способно существенно повлиять на интерпретацию быстро меняющихся концентраций белковых маркеров.

Кровь получали из периферической вены в стандартные пробирки для получения плазмы в условиях стационара с соблюдением правил асептики и антисептики. Забор осуществляли до начала массивной инфузионной терапии, переливания компонентов крови и иных вмешательств, потенциально способных повлиять на состав исследуемого биоматериала. Если клиническая ситуация требовала немедленного проведения жизненно необходимых мероприятий, приоритет отдавался лечению пациента, а характер и время предшествующего вмешательства фиксировались для последующей оценки его возможного влияния на лабораторные результаты.

После получения кровь в максимально короткие сроки доставляли в лабораторию и подвергали стандартной первичной обработке. Образцы центрифугировали по утверждённому регламенту, после чего плазму отделяли и переносили в маркированные криопробирки. Интервал между забором крови и

переводом плазмы на низкотемпературное хранение был минимизирован, что позволяло уменьшить риск белковой деградации, протеолитических изменений и иных преданалитических искажений.

Биологические образцы содержали при температуре -80°C вплоть до момента проведения лабораторного анализа, при этом повторные циклы замораживания и оттаивания были полностью исключены. С указанной целью весь заготовленный материал заблаговременно разделяли на индивидуальные аликвоты, объём каждой из которых соответствовал однократному расходу в рамках одной аналитической серии. Применяемый режим криохранения обеспечивал поддержание молекулярной интактности исследуемых белковых структур и гарантировал воспроизводимость получаемых результатов между отдельными временными точками наблюдения и клиническими группами пациентов. На преаналитическом этапе в обязательном порядке осуществляли оценку качества биологического материала. Пробы с признаками выраженного гемолиза, недостаточным объёмом плазмы, нарушением требований транспортировки или несоблюдением регламентных сроков первичной пробоподготовки из дальнейшего анализа исключали. Данная мера имела принципиальное значение для обеспечения достоверности показателей, чувствительных к деструкции форменных элементов крови и к отступлениям от стандартизованных условий подготовки образца. Хронология и параметры забора биологического материала в исследовании были унифицированы и ориентированы на задачу раннего серийного мониторинга молекулярных маркеров при МВЧМТ. Стандартизация временных точек, порядка получения и обработки, а также условий хранения материала обеспечила необходимую методическую основу для последующего количественного определения биомаркеров и корректного сопоставления их уровней с тяжестью травмы.

2.1.3. Определение концентрации биомаркеров

Количественное определение концентраций GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B у пациентов с МВЧМТ выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA в образцах венозной крови, полученных через 1, 3, 6 и 12 часов после травмы. Применение данного метода было обусловлено необходимостью получения воспроизводимых количественных характеристик раннего молекулярного ответа на травматическое повреждение центральной нервной системы при возможности серийного анализа большого числа клинических образцов в унифицированном лабораторном режиме. Определение концентраций биомаркеров являлось не самостоятельной лабораторной процедурой, а частью единого клинико-лабораторного протокола, в рамках которого полученные значения сопоставляли с клинико-неврологической оценкой, шкалой комы Глазго и данными нейровизуализации (КТ).

Лабораторный этап исследования осуществлялся в условиях клинико-диагностической лаборатории, работающей в соответствии с требованиями стандарта ГОСТ Р ИСО 15189 и внутренними процедурами аналитического контроля качества. Унификация условий выполнения анализа рассматривалась как обязательное требование к воспроизводимости результатов. В исследовании применяли унифицированный тип биологической матрицы, стандартизированные интервалы отбора материала, идентичные условия его первичной обработки, низкотемпературного хранения и последующего допуска к аналитической серии. Такая схема обеспечивала снижение влияния преданалитической и аналитической вариабельности на регистрируемые различия между группами пациентов.

В качестве исследовательского материала использовали плазму венозной крови, выделенную из образцов, полученных в соответствии с протоколом, изложенным в подпункте 2.1.2. Образцы хранили при температуре -80 °C до момента выполнения анализа. Повторные циклы замораживания и размораживания исключали, поскольку подобное воздействие могло изменять концентрационные

параметры исследуемых белков и снижать сопоставимость результатов между временными точками. Перед началом проведения аналитических процедур для каждого биологического образца проводили проверку пригодности к анализу. Пробы с выраженным гемолизом, малым объёмом, нарушением требований при транспортировке, хранении или времени подготовки подлежали исключению из анализа.

Перед выполнением анализа образцы размораживали при температуре +4 °C, после чего центрифугировали при ускорении $1\ 200 \times g$ на протяжении 15 мин при 2–8 °C для осаждения клеточного детрита. Реагенты выдерживали не менее 30 минут при комнатной температуре (18–25 °C) до начала анализа. Постановку реакции проводили в 96-луночной планшете по указанным в протоколе параметрам времени и температуры инкубации, последовательности этапов отмывки и последующему измерению значений оптической плотности при длине волны 450 нм. Для каждой аналитической серии отдельно строили калибровочную кривую методом четырёхпараметрической логистической регрессии (4PL), что исключало перенос параметров предшествующих измерений на последующие постановки и позволяло учитывать внутрисерийные особенности реакции. При выходе результата за пределы линейной либо допустимой расчётной области образец подлежал повторному определению в соответствии со стандартной лабораторной процедурой, а при невозможности корректного расчёта не включался в итоговый массив данных. Измерение оптической плотности или флуоресценции выполняли немедленно после внесения стоп-раствора. Все определения проводили в дубликатах, что рассматривали как обязательный элемент внутрилабораторной верификации результатов. Аналитическую приемлемость устанавливали по степени согласованности параллельных измерений, положению контрольных образцов в пределах допустимого диапазона и стабильности калибровочной зависимости. Воспроизводимость характеризовали с использованием внутри- и межсерийного коэффициента вариации.

Отдельное внимание уделяли аналитическим ограничениям, обусловленным свойствами конкретных маркеров. При определении NSE учитывали его высокую

чувствительность к гемолизу, в связи с чем даже минимальные признаки повреждения клеточных элементов крови расценивали как потенциальный источник ложного повышения концентрации и использовали как основание для браковки образца. При оценке GFAP, UCH-L1, MAPt и S100B принципиально значимым считали строгое соблюдение сроков забора и обработки проб, поскольку для этих показателей ключевое значение имела ранняя кинетика изменения концентраций в пределах первых часов после МВЧМТ. Тем самым аналитическая надёжность результата понималась не только как точность единичного измерения, но и как корректность его временной привязки в структуре серийного мониторинга.

Внутрилабораторная стандартизация метода в рамках настоящего исследования обеспечивалась не отдельной экспериментальной процедурой, а совокупностью организационных и аналитических мер, включавших стандартизацию биоматериала, унификацию преданалитического этапа, применение серийных калибровок, использование контрольных образцов, выполнение измерений в дубликатах и отсев результатов, не удовлетворяющих установленным критериям качества, обеспечивающим воспроизводимость методики измерения концентраций.

Полученные концентрации выражали в единицах измерения, предусмотренных применяемыми аналитическими наборами. Для каждого пациента формировали индивидуальный временной профиль плазменных уровней GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B в точках 1, 3, 6 и 12 часов после травмы. Далее эти данные использовали для межгруппового сравнения, оценки временной динамики, корреляционного анализа и определения диагностической значимости отдельных биомаркеров и их сочетаний при стратификации тяжести МВЧМТ.

2.1.4. Клиническая и шкальная оценка тяжести травмы

Клиническая оценка состояния пациентов с МВЧМТ проводилась по унифицированному протоколу и включала совокупность шкальных и неврологических критериев, используемых для стратификации тяжести

черепно-мозговой травмы. Основой классификации служила ШКТГ, дополняемая анализом уровня сознания, длительности потери сознания и посттравматической амнезии, наличия очаговой неврологической симптоматики и субъективных жалоб в остром периоде. Такой подход позволял обеспечить сопоставимость клинических данных между пациентами и группами и использовать их в дальнейшем для сопоставления с результатами лабораторных и нейровизуализационных исследований.

Первичная клиничко-неврологическая оценка выполнялась при поступлении пациента в специализированное отделение и при каждой смене клинического состояния. Уровень сознания фиксировали по шкале комы Глазго с указанием баллов по каждому из трёх компонентов глазная, речевая и двигательная реакция, а также суммарного значения. В дальнейшем именно показатели шкалы комы Глазго использовали в качестве одного из ключевых критериев отнесения пациента к группе лёгкой, среднетяжёлой или тяжёлой МВЧМТ и для корреляционного анализа с концентрациями биомаркеров.

Дополнительно регистрировали наличие и длительность потери сознания, а также длительность посттравматической амнезии, определяемой как период, в течение которого пациент не мог воспроизвести события, предшествовавшие травме, сам момент травматического воздействия и ранний посттравматический промежуток. Эти показатели фиксировали в медицинской документации и использовали для уточнения тяжести травмы в соответствии с общепринятыми клиническими критериями. При отсутствии потери сознания и кратковременной посттравматической амнезии с сохранением ориентировки и без выраженного очагового дефицита состояние расценивали как сотрясение или лёгкую форму травмы; при более длительной амнезии, угнетении сознания и наличии очаговой симптоматики – как ушиб мозга лёгкой, среднетяжёлой или тяжёлой степени, что дополнительно подтверждалось данными нейровизуализации.

Неврологический статус оценивали по стандартной схеме с обязательной регистрацией очаговой симптоматики двигательных, чувствительных, стволовых и мозжечковых нарушений. Для каждого пациента отмечали наличие или отсутствие

очаговых симптомов, их характер и динамику в течение первых суток после травмы. Указанные сведения применяли, с одной стороны, для более точной верификации клинической формы МВЧМТ, а с другой – в качестве дополнительного критерия при интерпретации повышенных либо атипичных концентраций биомаркеров, прежде всего в тех наблюдениях, где лабораторные сдвиги не в полной мере соответствовали клиническим проявлениям.

Субъективные жалобы пациентов, включая головную боль, головокружение, тошноту, светобоязнь, расстройства сна, повышенную утомляемость и эмоциональную лабильность, фиксировали в первичной медицинской документации, а также при последующих осмотрах в свободной форме, но на основании унифицированного перечня ключевых симптомов. В последующем эти сведения принимали во внимание при интерпретации клинического течения травматического повреждения и при анализе вероятных взаимосвязей между биомаркерным профилем и ранними проявлениями посттравматических нарушений.

С целью уменьшения вариабельности при определении степени тяжести травмы оценку по шкале комы Глазго и стандартное неврологическое обследование выполняли врачи, прошедшие внутренний инструктаж в соответствии с протоколом исследования. Все данные заносились в стандартизированные формы, что обеспечивало сопоставимость клинической информации, уменьшало риск ошибок при последующей статистической обработке и позволяло корректно использовать клинические показатели как основу для стратификации тяжести МВЧМТ в главе 3.

2.1.5. Инструментальные методы обследования компьютерная и магнитно-резонансная томография

Инструментальное обследование пациентов с МВЧМТ проводилось в рамках единого клинико-диагностического протокола и включало компьютерную томографию головного мозга всем пациентам при поступлении и

магнитно-резонансную томографию по клиническим показаниям после стабилизации состояния. Нейровизуализационные данные рассматривались как обязательный компонент верификации диагноза, уточнения тяжести повреждения и исключения состояний, требующих неотложного нейрохирургического вмешательства.

Компьютерную томографию головного мозга выполняли в первые часы после поступления пациента в стационар. Исследование проводили в стандартном нативном режиме с оценкой толщины костей свода и основания черепа, состояния субарахноидальных пространств, желудочковой системы и структуры вещества головного мозга. Особое внимание уделяли выявлению внутричерепных гематом, ушибов мозга с очагами повышенной или сниженной плотности, признаков компрессии и смещения срединных структур, обширных очагов отёка и других изменений, требующих немедленной нейрохирургической коррекции. При наличии таких находок пациент выводился из исследуемой выборки и далее рассматривался в рамках специализированной нейрохирургической помощи.

В случаях, когда компьютерная томография не выявляла грубых структурных изменений, но клинически имелись признаки умеренно выраженного или более тяжёлого повреждения (угнетение сознания, очаговая симптоматика, пролонгированная посттравматическая амнезия), после стабилизации состояния пациента проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга. При описании МР-картин учитывали наличие очагов изменённого сигнала в белом веществе, коре и подкорковых ядрах, перивентрикулярного отёка, дислокационных признаков, а также тонких субдуральных и субарахноидальных геморрагий.

Результаты нейровизуализации использовали на нескольких уровнях. Во-первых, на основании КТ исключали пациентов с объёмными внутричерепными образованиями, значимыми внутримозговыми гематомами, массивным отёком и другими состояниями, требующими экстренного оперативного вмешательства и выводящими клиническую ситуацию за пределы предусмотренного протокола. Во-вторых, данные КТ учитывали при стратификации пациентов по тяжести МВЧМТ: при наличии очагов ушиба,

мелкоочаговых кровоизлияний и других структурных изменений рассматривали как дополнительный аргумент в пользу отнесения случая к более тяжёлой категории при сопоставимой клинической картине. В-третьих, нейровизуализационные находки использовали при интерпретации биомаркерных профилей, сопоставляя выраженность структурного повреждения с концентрациями показателей в плазме, отражающих аксональное, глиальное и нейрональное повреждение.

Нейровизуализационные (КТ) методы в настоящем исследовании обеспечивали своевременное выявление жизнеугрожающих состояний и формировали объективную инструментальную основу для стратификации тяжести МВЧМТ, а также сопоставления клинических и лабораторных данных. Это позволило рассматривать биомаркеры в плазме не изолированно, а в контексте подтверждённого структурного состояния головного мозга.

2.2. Методология исследования при черепно-мозговой травме у спортсменов контактных видов спорта

2.2.1. Дизайн исследования и характеристика выборки спортсменов

Исследование выполнено в формате проспективного когортного наблюдения с последующей стратификацией по степени тяжести черепно-мозговой травмы. Основной задачей являлась оценка биохимического ответа центральной нервной системы на травматическое воздействие различной выраженности у профессиональных спортсменов, занимающихся контактными видами спорта бокс, кудо, борьба, регби, смешанные единоборства.

В исследование включали спортсменов мужского пола в возрасте от 19 до 36 лет, находившихся под регулярным медицинским наблюдением и допущенных к тренировочному и соревновательному процессу на момент включения. Критериями включения служили документально зафиксированный эпизод травмы головы с клиническими признаками сотрясения или ушиба головного мозга,

регулярные интенсивные физические нагрузки, отсутствие в анамнезе выраженной соматической и неврологической патологии, а также письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключали лиц с признаками хронической энцефалопатии, нейроинфекций, с черепно-мозговыми травмами, перенесёнными в течение трёх месяцев до включения, с установленными психическими расстройствами, затрудняющими адекватное взаимодействие и выполнение протокола, с анамнезом систематического злоупотребления алкоголя или наркотических средств, а также с нейродегенеративными заболеваниями. Не включались также спортсмены, получавшие в течение последних трёх месяцев лекарственные препараты, способные существенно влиять на иммунную систему или функцию центральной нервной системы.

Всего в исследование были включены 168 профессиональных спортсменов, распределённых по степени тяжести: группа с сотрясением головного мозга $n = 73$, группа с ушибом мозга лёгкой степени тяжести $n = 60$, группа с ушибом мозга средней степени тяжести $n = 35$. Классификацию проводили на основании комплексной клинико-неврологической оценки, включавшей шкалу комы Глазго, данные компьютерной и при наличии показаний магнитно-резонансной томографии, длительность посттравматической амнезии и наличие очаговой неврологической симптоматики.

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и уровню тренировочной нагрузки. Участники характеризовались сопоставимым режимом тренировок, диетическими подходами и уровнем спортивной квалификации, что уменьшало влияние внешних факторов на изучаемые лабораторные показатели. Подобная схема исследования и стратификация по степени тяжести повреждения создавали условия для корректного сопоставления молекулярных параметров между группами и для анализа специфики биохимического ответа нервной ткани при различных клинических вариантах травматического поражения.

2.2.2. Хронология и условия забора биоматериала

С целью оценки временной динамики молекулярного ответа центральной нервной системы на травматическое повреждение у всех включённых в исследование спортсменов осуществляли последовательный забор венозной крови. Образцы получали в четыре стандартизированные временные точки – через 3, 6, 12 и 24 часа после верификации диагноза сотрясения либо ушиба головного мозга. Такая схема обеспечивала охват раннего острого периода травмы и позволяла проследить изменения концентраций биомаркеров от первых часов до завершения первых суток.

Забор крови проводили в стационарных условиях или в специализированном медицинском блоке при соблюдении унифицированных преданалитических требований. Образцы отбирали в стандартные пробирки с применением закрытой вакуумной системы, что уменьшало вероятность технических погрешностей на этапе взятия материала. У каждого участника фиксировали время возникновения травматического события и выполнения венопункции.

После взятия крови материал подвергали центрифугированию при температуре около 4 °C и ускорении $1\ 200 \times g$ на протяжении 15 минут. Далее плазму отделяли, распределяли по маркированным аликвотам и помещали на хранение при –80 °C. Описанный режим обеспечивал молекулярную стабильность исследуемых аналитов, а также сводил к минимуму их вероятность протеолитической деградации и неспецифических колебаний концентраций. Определение концентрации нейроспецифичных биомаркеров проводили серийно по мере формирования достаточной, в рамках единого аналитического цикла, выборки образцов. Приведенная организация работы позволяла снизить межсерийную вариабельность результатов и обеспечивала возможность сопоставления измеренных значений как между временными точками наблюдения, так и между когортами пациентов. Унификация временных точек забора и преданалитических условий обеспечила возможность проследить ключевые этапы первичных изменений и признаки развёрнутого нейровоспалительного и

нейродегенеративного ответа, характерного для ранней биохимической реакции на травму.

2.2.3. Определение концентрации биомаркеров

Определение плазменных концентраций GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, CK-BB, MAPt, Tau, IL-6, NfL, pNFH, MCP-1/CCL2 и AMPA-связанных структур проводили методом иммуноферментного анализа в условиях клинико-диагностической лаборатории, аккредитованной в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15189. Все исследования проводили по единым стандартным операционным процедурам, с контролем преданалитического этапа, дублированием измерений и оценкой внутрисерийной вариабельности.

Концентрации GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, CK-BB, MAPt, Tau и IL-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных коммерческих наборов. На этапе преаналитической подготовки исследуемый биоматериал подвергали медленному размораживанию при температурном режиме +4 °C, после чего для элиминации клеточного детрита применяли центрифугирование ($1\ 200 \times g$, 15 мин, 2–8 °C). Непосредственно перед инициацией аналитической процедуры все используемые реактивы и аликвоты выдерживали при комнатной температуре (18–25 °C) в течение минимум 30 мин для достижения термического равновесия. Анализ осуществляли с использованием 96-луночных микропланшетов, строго контролируя продолжительность и температурные условия инкубационных фаз, порядок добавления реагентов, циклы отмывки, а также финальную детекцию продукта ферментативной реакции. Регистрацию значений оптической плотности выполняли на длине волны 450 нм. В целях компенсации внутрисерийной вариабельности и предотвращения экстраполяции данных из предшествующих циклов, аппроксимацию калибровочной кривой для каждой индивидуальной постановки проводили с помощью алгоритма четырехпараметрической

логистической регрессии (4PL). В случаях, когда полученные концентрации не попадали в пределы аналитического диапазона или область линейности, инициировали повторное тестирование образца согласно стандартному лабораторному протоколу; при сохранении расчетных аномалий такие пробы исключали из итогового массива данных. Считывание фотометрических или флуориметрических сигналов осуществляли безотлагательно после внесения останавливающего раствора. Обязательным критерием внутрилабораторного контроля качества и верификации выступало дублирующее тестирование всех аналитов. Общую аналитическую приемлемость серии оценивали на основании степени конкордантности параллельных измерений, попадания контрольных материалов в допустимые интервалы и робастности калибровочной модели. Для количественной характеристики воспроизводимости метода рассчитывали показатели внутри- и межсерийного коэффициентов вариации.

Для всех биомаркеров применяли единые принципы аналитического контроля: использование калибровочных кривых для каждой серии, включение контрольных образцов, анализ всех клинических проб в дубликатах, оценка коэффициента вариации и отбраковка результатов, не соответствующих установленным критериям качества. В итоговый массив данных включали только те значения, которые были получены при корректной калибровке, допустимой внутрисерийной вариабельности и отсутствии признаков преданалитических нарушений.

Полученные концентрационные значения биомаркеров использовали для последующего статистического анализа, включая сравнение между группами различной тяжести травмы, оценку временной динамики и построение моделей, отражающих участие глиального, нейронального, аксонального, воспалительного и метаболического звеньев в формировании острого ответа центральной нервной системы у контингентов с высокими физическими нагрузками.

2.2.4. Инструментальные методы обследования у спортсменов

Инструментальная диагностика у спортсменов с черепно-мозговой травмой проводилась по унифицированному протоколу и включала компьютерную томографию головного мозга в остром периоде и магнитно-резонансную томографию по клиническим показаниям. Нейровизуализационные данные рассматривались как обязательное дополнение к клинико-неврологической оценке при стратификации тяжести травмы и при интерпретации полученных биомаркерных профилей.

Компьютерную томографию выполняли в первые часы после травмирующего эпизода у всех спортсменов, госпитализированных с признаками ушиба головного мозга. Исследование проводили в нативном режиме с оценкой состояния костных структур черепа, субарахноидальных пространств, желудочковой системы и вещества мозга. При нейровизуализационной оценке первостепенное значение придавали обнаружению внутричерепных гематом, контузионных очагов с геморрагическим компонентом, распространённого отёка мозга и признаков дислокации срединных структур. При выявлении изменений, требовавших экстренного нейрохирургического вмешательства либо выведших клиническую ситуацию за рамки протокола наблюдения, спортсмена исключали из исследуемой выборки и направляли на специализированное лечение.

У спортсменов с лёгкой или средней степенью тяжести ЧМТ, а также при наличии несоответствия между выраженностью клинической симптоматики и результатами КТ, дополнительно принимали во внимание присутствие участков изменённого сигнала в белом веществе и подкорковых образованиях, что имело существенное значение при стратификации между лёгкой и средней степенями тяжести ЧМТ.

Интегральная оценка данных по шкале комы Глазго, продолжительности посттравматической амнезии, результатам неврологического обследования и нейровизуализационным признакам позволила выделить три группы спортсменов: с сотрясением головного мозга, с лёгкой (ушиб мозга легкой степени тяжести) и

средней степени тяжести ЧМТ. Грубые структурные повреждения исключались на основании результатов нейровизуализации, поскольку они требовали иного подхода к тактике лечения, также это позволяло оценить выраженность травматического повреждения в спорных ситуациях, что повышало корректность распределения пациентов и корректность последующего сравнения профиля концентрации биомаркеров.

При интерпретации полученных результатов также использовались результаты нейровизуализации. При сравнительном анализе концентраций GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE, S100B, NfL, pNFH и иных нейроспецифических биомаркеров принималось во внимание наличие или отсутствие анатомических (структурных) изменений, что давало возможность провести оценку существующей взаимной зависимости между выраженностью молекулярных сдвигов и морфологической степенью повреждения ткани головного мозга. Реализованный подход обеспечивал более точную патофизиологическую интерпретацию лабораторных показателей и как факт усиления аргументации в отношении преимуществ использования биомаркеров в дополнение к существующим критериям оценки тяжести ЧМТ.

2.2.5. Клиническая и шкальная оценка состояния спортсменов

Клиническую оценку состояния спортсменов с черепно-мозговой травмой проводили по унифицированному протоколу, включавшему шкальную верификацию тяжести травмы, неврологическое обследование и регистрацию основных субъективных симптомов. Подобная схема обеспечивала сопоставимость клинических данных между группами с сотрясением, лёгкой (ушиб мозга легкой степени тяжести) и средней степенью тяжести ЧМТ и позволяла использовать их при сопоставлении с результатами нейровизуализации и биомаркерного анализа. Основой классификации служила шкала комы Глазго, которую применяли при первичном осмотре непосредственно после травмы и, при необходимости, повторно в динамике. Для каждого спортсмена фиксировали суммарный балл и значения по её компонентам, что позволяло отнести случай к

лёгкой или средней степени тяжести ЧМТ либо к сотрясению при сохранении сознания и отсутствии его угнетения. Дополнительно регистрировали наличие и длительность потери сознания, а также длительность посттравматической амнезии, определяемой как период утраты воспоминаний о событиях, предшествовавших травме, о самом травматическом эпизоде и раннем посттравматическом промежутке.

При сотрясении головного мозга потеря сознания либо отсутствовала, либо была кратковременной, а посттравматическая амнезия не превышала 30 минут. При лёгкой степени тяжести ЧМТ длительность амнезии, как правило, находилась в пределах от 30 минут до 24 часов, при ЧМТ средней степени тяжести – превышала 24 часа. Эти клинические критерии использовали совместно с данными шкалы комы Глазго и нейровизуализацией для отнесения спортсмена к одной из трёх групп в рамках исследования.

Неврологический осмотр включал оценку наличия нарушений в работе черепно-мозговых нервов, двигательной и сенсорной сферы, координации, признаки поражения ствола и мозжечка, а также выявление патологических рефлексов. Отдельное внимание уделяли выявлению очаговой симптоматики (нистагм, асимметрия сухожильных рефлексов, дизартрия, дизметрия), которая могла свидетельствовать о более выраженном структурном повреждении даже при относительно благополучных данных КТ. Наличие устойчивой очаговой симптоматики рассматривалось как аргумент в пользу отнесения случая к лёгкой или средней тяжести ЧМТ, а при её отсутствии на фоне кратковременной амнезии и нормализации сознания – в пользу сотрясения головного мозга.

Субъективные жалобы спортсменов фиксировали при первичном и последующих осмотрах в стандартизированном виде с указанием выраженности головной боли, головокружения, тошноты, светобоязни, нарушений равновесия, нарушений сна, повышенной утомляемости, раздражительности и других посттравматических симптомов. Эти данные учитывались при интерпретации клинического течения травмы и использовались для обсуждения взаимосвязи

между ранним биомаркерным профилем и риском формирования постконтузионных состояний.

При наличии минимальной клинической симптоматики на фоне лабораторных и нейровизуализационных отклонений такие наблюдения рассматривались как клинически пограничные случаи, требующие углублённой интерпретации совокупности данных. Это позволяло учитывать возможность субклинических форм травматического поражения мозга при стратификации спортсменов и последующем анализе биомаркерных профилей.

Для снижения вариабельности субъективной интерпретации признаков клиническую оценку проводили врачи, имеющие опыт работы в спортивной медицине и неврологии и прошедшие внутренний инструктаж по протоколу исследования. Все клинические показатели регистрировали в стандартизированных картах наблюдения, включавших шкалу комы Глазго, данные о потере сознания и посттравматической амнезии, результаты неврологического осмотра и перечень основных жалоб. Это обеспечивало единообразное документирование состояния спортсменов, позволяло сопоставлять клинические характеристики с лабораторными и нейровизуализационными данными и формировать стратифицированные клинико-биологические модели в главе 4.

2.3. Статистическая обработка данных

2.3.1. Описательная статистика и подготовка данных

Статистическая обработка данных выполнялась на деперсонифицированных массивах, сформированных отдельно для когорты пациентов с МВЧМТ и спортсменов с ЧМТ. На этапе описательной статистики рассчитывали медиану, межквартильный интервал и диапазон значений для количественных показателей концентраций биомаркеров, а также частоты и доли для категориальных признаков.

Форма распределения количественных переменных оценивалась визуально по гистограммам и коробчатым диаграммам, а также с использованием тестов на нормальность, что в дальнейшем определяло выбор параметрических или непараметрических критериев сравнения. Потенциальные выбросы определяли по межквартильному диапазону: значения ниже $Q1 - 1,5 \times IQR$ или выше $Q3 + 1,5 \times IQR$ рассматривались как возможные аномальные и подлежали дополнительной проверке с учётом клинического контекста и преданалитической информации.

Пропущенные значения по отдельным показателям не восстанавливались искусственно и не заменялись оценочными величинами; соответствующие наблюдения исключались из конкретного вида анализа, требующего наличия полного набора данных. Весь массив данных перед статистической обработкой проверяли на предмет логических несоответствий (невозможные комбинации клинических и лабораторных признаков), после чего формировали итоговую базу для последующей статистической обработки.

2.3.2. Методы сравнительного и корреляционного анализа

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров между группами различной степени тяжести в когортах МВЧМТ и ЧМТ у спортсменов выполняли преимущественно непараметрическими методами в связи с отклонением распределений от нормального и наличием асимметрии. Для оценки различий между более чем двумя группами (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая МВЧМТ; сотрясение, лёгкая и средняя ЧМТ) применяли критерий Крускала-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводили попарное межгрупповое сравнение с использованием критерия Манна-Уитни с корректировкой уровня значимости методом Бонферрони.

Для анализа временной динамики концентраций биомаркеров в пределах одной клинической группы использовали методы дисперсионного анализа с повторными измерениями. При этом рассматривали влияние фактора «время» (1, 3, 6 и 12 часов для МВЧМТ; 3, 6, 12 и 24 часа для спортсменов) и, при

необходимости, взаимодействие факторов «время» и «тяжесть травмы». В случаях нарушения условий применения классических параметрических критериев применялись непараметрические аналоги или корректирующие процедуры для оценки значимости временных эффектов.

Связь между уровнями биомаркеров и клинико-неврологическими показателями (ШКГ, длительность посттравматической амнезии, наличие очаговой симптоматики) оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для каждого сочетания «биомаркер – клинический показатель» рассчитывали коэффициент корреляции и уровень статистической значимости, что позволило выявить пары с наиболее выраженными ассоциациями и использовать их при интерпретации патофизиологических механизмов и при построении диагностических моделей.

Для когорты со спортивной ЧМТ дополнительно анализировали взаимосвязи между биомаркерами, отражающими различные звенья травматического процесса, включая глиальное, аксональное, нейрональное и воспалительное повреждение. Это было необходимо для последующей оценки диагностической ценности мультибиомаркерных сочетаний и для интерпретации внутренней структуры биомаркерных панелей.

2.3.3. Диагностические и прогностические модели

Диагностическую значимость отдельных биомаркеров и их сочетаний для стратификации тяжести травмы оценивали методом анализа «операционных характеристик приёмника» (ROC-анализ). Для каждого биомаркера строили ROC-кривые с расчётом площади под кривой (AUC) в ключевых временных точках (1, 3, 6 и 12 часов для пациентов с МВЧМТ; 3, 6, 12 и 24 часа для спортсменов). AUC интерпретировали в соответствии с общепринятой шкалой: более 0,9 – высокая диагностическая точность, 0,8–0,9 – хорошая, 0,7–0,8 – умеренная, менее 0,7 – низкая.

Для оценки эффективности мультибиомаркерного подхода использовали многомерные модели, в том числе логистическую регрессию. В такие модели включали комбинации биомаркеров, показавших наибольшую индивидуальную диагностическую информативность, а также при необходимости клинические показатели (например, значения по шкале комы Глазго). На основании этих моделей рассчитывали чувствительность, специфичность и точность классификации для различных вариантов стратификации (разграничение лёгких и более тяжёлых форм, выделение групп высокого риска).

Помимо регрессионных моделей применяли методы кластерного анализа, в частности алгоритм k-средних, для выявления естественных группировок наблюдений на основе совокупности биомаркерных признаков. Такой подход позволял сформировать лабораторно-обусловленные кластеры риска, сопоставить их с клинической тяжестью травмы и оценить, в какой мере биомаркерные профили отражают скрытую структуру выборки. Для оценки устойчивости кластерной структуры использовали стандартные показатели согласованности, включая Adjusted Rand Index. Дополнительно проводили оценку классификационной точности моделей стратификации, основанных на совокупности биомаркерных характеристик. Диагностическую результативность различных моделей и отдельных биомаркеров сопоставляли с применением статистических подходов к сравнению AUC. В спортивной когорте при анализе ROC-кривых дополнительно использовали критерий DeLong, что обеспечивало объективную оценку преимуществ мультибиомаркерных панелей по сравнению как с отдельными показателями, так и с традиционными клиническими шкалами.

2.3.4. Обоснование объёма выборки и статистической мощности

Объём выборки в обеих когортах определяли на основании предварительных данных и опубликованных исследований, посвящённых динамике GFAP, UCH-L1, NfL, pNFH и других биомаркеров при ЧМТ, в которых были продемонстрированы ожидаемые различия между группами тяжести с величиной эффекта не ниже

средней. При уровне значимости $p < 0,05$ и требуемой статистической мощности не менее 80 процентов минимально достаточный объём каждой когорты для выявления межгрупповых различий по основным биомаркерам составлял приблизительно 40–50 наблюдений.

Фактический объём выборок 253 пациента с МВЧМТ и 168 спортсменов с ЧМТ оказался выше расчётного минимального уровня. Это обеспечило достаточную статистическую мощность для выявления достоверных межгрупповых различий, анализа временной динамики биомаркеров, построения многомерных диагностических моделей и проведения кластерного анализа.

Использование ROC-анализа, логистической регрессии и кластерного анализа в сочетании с методами непараметрического и многофакторного анализа соответствует задачам, сформулированным в паспорте специальности 3.1.33, и позволяет не только описать наблюдаемые различия, но и формализовать алгоритмы ранней стратификации тяжести травмы и риска неблагоприятного течения, а также обосновать систему персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками.

2.3.5. Программное обеспечение

Все расчёты выполнялись с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics версии 26.0 и среды RStudio версии 4.2.2. В IBM SPSS Statistics реализовывали основные процедуры описательной статистики, непараметрического сравнительного анализа и дисперсионного анализа с повторными измерениями, а также часть ROC-анализа. В среде R проводили расширенный ROC-анализ, построение многомерных моделей, кластеризацию и вспомогательные расчёты, необходимые для оценки устойчивости кластеров и диагностической информативности биомаркерных панелей. Уровень статистической значимости во всех анализах принимали равным $p < 0,05$

2.4. Этические аспекты

Все этапы исследования были организованы и проведены в строгом соответствии с международными принципами биомедицинской этики, регламентированными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 года), а также нормативными актами Российской Федерации, регулирующими проведение биомедицинских исследований с участием человека. Протокол исследования прошёл предварительное рассмотрение и получил одобрение локального этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (протокол № 121 от 23.01.2025 г.).

Перед включением в исследование все участники получали исчерпывающую информацию о цели, задачах и возможных рисках проводимого исследования. Добровольное информированное согласие на участие было получено письменно от каждого пациента, что подтверждено соответствующей документацией, хранящейся в архиве исследовательского учреждения.

С целью защиты персональных данных и медицинской информации сведения были маскированы при последующей статистической обработке и публикации результатов. Доступ к данным пациентов был ограничен исключительно кругом исследовательского коллектива.

Протокол исследования не предполагал осуществления вмешательств, которые могли бы причинить участникам физический или психический ущерб. Образцы венозной крови для анализа получали в рамках стандартного комплекса процедур, которые выполняют при наблюдении стационаре и рутинных процедурах медицинского сопровождения лиц, включённых в исследование. Использованные методы не выходили за пределы утверждённых клинических рекомендаций и соответствовали действующим санитарно-гигиеническим требованиям при проведении лабораторной и инструментальной диагностики. Реализация комплекса этических мероприятий обеспечила правовую и моральную приемлемость выполнения исследования, гарантируя соблюдение прав,

безопасности и благополучия всех участников в соответствии с нормами биомедицинского законодательства Российской Федерации и международными стандартами.

При интерпретации полученных результатов и обсуждении тактики сопровождения принимался во внимание статус участников исследования как представителей профессиональных контингентов, характеризующихся высокой интенсивностью физических нагрузок и повышенной вероятностью травматического поражения центральной нервной системы, включая военнослужащих и спортсменов, специализирующихся в контактных видах спорта. Биомаркерные данные использовались для научного анализа и разработки алгоритмов персонализированного медико-биологического обеспечения, однако не служили единственным основанием для ограничения профессиональной деятельности без учёта клинической картины, мнения лечащего врача и информированного согласия пациента.

Использование в работе когорт военнослужащих с МВЧМТ и спортсменов контактных видов спорта определяло необходимость соблюдения единых этических принципов при учёте различий в профессиональном статусе участников, условиях получения травмы и последующей медицинской маршрутизации.

2.5. Управление данными и обеспечение достоверности результатов

Управление данными в настоящем исследовании строилось на принципах стандартизации, деперсонификации, внутреннего контроля качества и воспроизводимости результатов. Все клинические, нейровизуализационные и лабораторные сведения, полученные в когортах пациентов с МВЧМТ и спортсменов с ЧМТ, вносились в единые регистрационные формы с последующим переносом в электронную базу данных. Такой подход обеспечивал сопоставимость информации между различными этапами исследования и создавал основу для последующей статистической обработки без смешения первичных и аналитических массивов.

На этапе формирования базы данных каждому участнику присваивали индивидуальный код, не содержащий персонализирующих сведений. Таблица соответствия между кодом и личными данными хранилась отдельно от рабочей исследовательской базы и была доступна только ограниченному кругу уполномоченных сотрудников. В статистическую обработку включались исключительно деперсонифицированные записи, что соответствовало этическим требованиям исследования и снижало риск несанкционированного доступа к персональной медицинской информации.

Ввод данных в электронную базу осуществляли на основании первичной медицинской документации, протоколов клинического обследования, нейровизуализационных заключений и лабораторных журналов. Для уменьшения вероятности технических ошибок применяли поэтапную проверку правильности переноса ключевых переменных, включая дату и время травмы, временные точки забора биоматериала, значения по шкале комы Глазго, категорию тяжести травмы, результаты КТ, а также концентрации исследуемых биомаркеров. В отношении наиболее значимых количественных показателей допускалась повторная сверка с первичным источником, что позволяло исключить ошибки ручного ввода и несоответствия между бумажной и электронной версиями данных.

Логический контроль базы включал проверку внутренней согласованности записей. Оценке подлежали согласованность клинической градации тяжести с показателями по шкале комы Глазго, хронологическая последовательность временных точек, завершенность лабораторных серий, приемлемость интервалов концентраций нейроспецифичных биомаркеров, а также наличие потенциальных расхождений между клиническими характеристиками и данными инструментальных исследований. При обнаружении сомнительных либо взаимоисключающих записей выполняли повторную проверку по первичной медицинской документации. В тех случаях, когда устранить выявленное несоответствие не удавалось, соответствующий показатель исключали из конкретного аналитического раздела

Специальный акцент был сделан на контроле лабораторной надежности полученных данных. В окончательный массив включали исключительно те значения концентраций биомаркеров, которые были получены при корректно выполненной калибровке аналитической серии, допустимом уровне внутрисерийной вариабельности и отсутствии признаков нарушений на преаналитическом этапе. Образцы с выраженным гемолизом, нарушением условий транспортировки, отклонением температурного режима хранения, недостаточным объёмом или несоблюдением временного регламента первичной обработки подлежали исключению ещё до статистического этапа. Таким образом, отсеивание недостоверных результатов осуществлялось не после анализа, а на уровне верификации биоматериала и аналитической процедуры.

Работа с пропущенными значениями проводилась по заранее установленному принципу. Искусственное восстановление отсутствующих данных не выполнялось, поскольку это могло бы исказить реальную структуру выборки и повлиять на интерпретацию динамики биомаркеров. При отсутствии отдельного показателя наблюдение не исключали из исследования полностью, однако не включали в тот вид статистического анализа, для которого данный параметр являлся обязательным. Такой подход позволял сохранить максимальный объём валидных данных без внесения расчётных или предположительных величин.

Для снижения риска систематических ошибок использовали унифицированные протоколы клинического обследования, забора и обработки биоматериала, лабораторного анализа и статистического кодирования переменных. Единые критерии включения, исключения и стратификации, применение стандартизированных форм регистрации и выполнение аналитических процедур в условиях одной лабораторной системы уменьшали влияние методической неоднородности на итоговые результаты. Это имело принципиальное значение для сопоставления двух исследовательских когорт, представляющих контингенты с высокими физическими нагрузками, и для интерпретации различий между клиническими группами в рамках единой диссертационной работы.

Система управления данными в настоящем исследовании обеспечивала прослеживаемость, внутреннюю согласованность и аналитическую надёжность всей совокупности клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Применённые меры контроля позволили минимизировать риск технических ошибок, систематических смещений и некорректной интерпретации результатов, что повышало степень достоверности выводов, сформулированных в главах 3 и 4, а также корректность построения мультибиомаркерных моделей ранней стратификации.

ГЛАВА 3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В СИСТЕМЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

3.1. Черепно-мозговая травма в восстановительной медицине и персонализированной реабилитации

Минно-взрывная черепно-мозговая травма занимает особое место среди клинических состояний, требующих интеграции восстановительных вмешательств и мультидисциплинарного подхода. У военнослужащих и представителей опасных профессий повреждения этого типа нередко сопровождаются стойкими неврологическими дефицитами и высоким риском хронизации когнитивных нарушений, что требует раннего включения в специализированные реабилитационные маршруты. Подходы восстановительной медицины, определённые положениями специальности 3.1.33, ориентированы на научно обоснованное применение преимущественно немедикаментозных технологий, обеспечивающих индивидуализацию лечебно-реабилитационных программ при тяжёлых повреждениях центральной нервной системы (ЦНС).

Клиническая особенность МВЧМТ определяется ее многокомпонентным патогенезом, инициируемым сочетанным воздействием ударной волны, баротравмы и акустического фактора. Указанные физические детерминанты запускают каскад патологических реакций, включающий как непосредственное повреждение структур (диффузное аксональное повреждение, микрогеморрагии, дисфункция астроцитов), так и отсроченные механизмы, такие как нейровоспалительный ответ, эксайтотоксичность, индуцированная глутаматом, и нарушение межклеточных нейроглиальных связей. Точная оценка степени этих патоморфологических сдвигов критически важна для разработки лечебных

алгоритмов, прогнозирования риска отсроченных осложнений и индивидуализации реабилитационных стратегий.

Стандартные протоколы клинической верификации, основанные на шкалах депрессии сознания и методах нейровизуализации, нередко характеризуются недостаточной чувствительностью в отношении выявления микроструктурных и функциональных расстройств, что имеет особое значение в остром периоде травматической болезни. В условиях догоспитального оказания медицинской помощи либо при чрезвычайных ситуациях применение аппаратных методов визуализации может оказаться технически невыполнимым или недоступным. С учетом указанных ограничений возникает весомая потребность во включении дополнительных диагностических индикаторов, обеспечивающих количественную и воспроизводимую при динамическом наблюдении оценку состояния нейронального и глиального компонентов ткани центральной нервной системы.

Применение молекулярных биомаркеров повреждения центральной нервной системы создает возможности для мониторинга патологического процесса на клеточном и субклеточном уровнях. Исследование биохимических маркеров, в том числе GFAP, tau, NSE, S100B и UCH-L1, дает возможность объективизировать выраженность повреждения нейронов, аксональных структур и глиальных элементов. Определение концентрации указанных белков в биологических жидкостях не требует сложной инфраструктуры и может быть выполнено в первые часы после травматического воздействия, обеспечивая необходимое информационное сопровождение для своевременного принятия клинических решений.

Современные исследования подтверждают значительную диагностическую информативность биомаркеров в рамках стратификации пострадавших по степени тяжести МВЧМТ, прогнозирования риска формирования нейрокогнитивного дефицита и оценки ответа на проводимые реабилитационные вмешательства. Внедрение многокомпонентных биомаркерных панелей, прошедших валидацию на когортах пациентов с различной степенью тяжести травматического повреждения, служит основой для разработки научно обоснованных протоколов

нейрореабилитации. Интеграция анализа концентрации биомаркеров в алгоритмы восстановительной медицины обеспечивает возможность учета индивидуализированных нейropатологических профилей, оптимизирует процесс принятия решений в острейшем периоде и формирует доказательную основу для конструирования персонализированных стратегий реабилитации, что соответствует приоритетным направлениям специальности 3.1.33.

Стандартный диагностический алгоритм при МВЧМТ базируется на выполнении КТ и оценке неврологического дефицита с использованием клинических метрик, преимущественно ШКГ. Несмотря на их рутинное использование, информативность данных подходов при взрывной травме лимитирована специфическими особенностями ее патогенеза. КТ характеризуется недостаточной чувствительностью в отношении диффузного аксонального повреждения и микроструктурных дефектов, которые доминируют в морфологической картине последствий воздействия взрывной волны. МРТ обладает более высокой разрешающей способностью для визуализации микроструктурных изменений, но ее проведение в ранние сроки после травмы сильно ограничено и сопряжено с логистическими и техническими трудностями, особенно в условиях экстремальной медицины.

Существующий дефицит объективных диагностических данных на этапе ранней верификации тяжести нейротравмы диктует необходимость внедрения инструментов, обеспечивающих оперативную и точную количественную оценку нейродеструктивных процессов, мониторинг каскада вторичных повреждений и базис для индивидуализации восстановительного лечения. Специфические биомаркеры поражения нейрональных и глиальных структур удовлетворяют указанным критериям, поскольку они верифицируют патологические изменения на молекулярно-клеточном уровне до формирования макроскопических очагов, доступных для методов нейровизуализации. Количественная оценка концентрации данных маркеров в биологических средах (плазма/сыворотка крови, цереброспинальная жидкость) обеспечивает возможность динамического мониторинга течения травматической болезни и выступает в качестве инструмента

для оптимизации реабилитационных программ с использованием современных немедикаментозных методик.

К числу наиболее изученных и клинически значимых биомаркеров при МВЧМТ относятся глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), микротрубочковый белок tau (MAPt), нейрон-специфическая енолаза (NSE), белок S100B и убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCH-L1). Применение мультибиомаркерных панелей, включающих данные показатели, позволяет объективно характеризовать степень нейротравматического повреждения, улучшать стратификацию пациентов по тяжести состояния и формировать персонализированные программы медицинской реабилитации. Интеграция таких подходов способствует повышению клинической эффективности восстановительного лечения и снижению риска развития стойких посттравматических нарушений.

3.1.1. Глиальный фибриллярный кислый белок как маркер астроцитарной дисфункции

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) представляет собой высокоспецифичный структурный компонент промежуточных филаментов астроцитов и признан одним из наиболее информативных биомаркеров деструкции глиальных клеток при ЧМТ. Экспрессия и выброс GFAP в системный кровоток происходят в ответ на повреждение астроцитарных мембран и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что делает его ключевым индикатором тяжести травматического воздействия на центральную нервную систему (ЦНС).

В ходе настоящего исследования выявлена выраженная зависимость концентрации GFAP в плазме крови от степени тяжести МВЧМТ. По результатам анализа уровня биомаркеров на временных точках 1, 3, 6 и 12 часов, в первые часы после повреждения зафиксировано статистически значимое нарастание концентрации GFAP в крови у пациентов с тяжёлым течением относительно групп

с ЧМТ лёгкой и средней степени тяжести, измеренные (Таблица 3). Полученное превышение исходного уровня более чем в 25 раз к 6-му часу наблюдения в группе тяжёлой МВЧМТ полностью соответствует теоретическому изложению патогенеза развития нейроповреждения и подтверждает наличие глубокой деструкции астроцитарного домена, раннего нарушения функций глиального микроокружения.

Оценка диагностической точности, проведенная при помощи построения ROC-кривой (Рисунок 6), подтверждает полученные высокие значения GFAP при стратификации пациентов по тяжести состояния. По результатам анализа значения площади под кривой (AUC) составили 0,81 для лёгкой степени тяжести и 0,89 для тяжёлой ЧМТ. Аналогичное подтверждение высоких значений чувствительности и специфичности для данного биомаркера получено при использовании мультиклассового подхода One-vs-Rest. По совокупности характеристик GFAP объективно превосходит информативность рутинных диагностических субъективных методов оценки тяжести повреждения, включая ШКГ. В остром посттравматическом периоде, особенно когда адекватная интерпретация неврологической симптоматики нередко ограничивается влиянием шока, фармакологической седации либо наличием сочетанной травмы, выявленное диагностическое преимущество приобретает особую значимость. Динамика изменения концентрации GFAP (Рисунок 2) указывает на существование в интервале от 3 до 12 часов после травматического воздействия оптимального диагностического окна, поскольку пиковый уровень достоверно выявляется в пределах первых 6 часов.

Вышеперечисленные особенности позволяют отнести GFAP к категории биомаркеров раннего периода повреждения ЦНС, которые пригодны для оперативной стратификации тяжести и верификации повреждения глиального компонента. Сопоставление диагностических параметров GFAP с другими биомаркерами (Таблица 5) демонстрирует его более выраженные значения чувствительности, позволяющие диагностировать контингентов с тяжёлыми формами МВЧМТ. При этом стоит отметить, что повышение концентрации

биомаркера возникает при разрушении астроцитов и это подтверждает соответствующий уровень специфичности показателя.

Полученные данные подтверждают, что использование GFAP в качестве маркера астроцитарной дисфункции обеспечивает количественно воспроизводимую и патогенетически обоснованную верификацию тяжести нейротравмы, особенно в условиях отсутствия доступа к нейровизуализационным методам. Включение оценки концентрации GFAP в алгоритмы клинического наблюдения за пациентами с МВЧМТ позволяет объективизировать клиническое решение о маршрутизации, выборе тактики реабилитации и прогнозировании когнитивных и нейропсихологических последствий травмы.

Глиальный фибриллярный кислый белок является не только индикатором повреждения астроцитарного пула, но и количественным отражением степени глиальной дисфункции, которая лежит в основе патогенеза многих вторичных посттравматических осложнений. Его молекулярный профиль даёт возможность раннего вмешательства и служит основой для разработки персонализированных восстановительных программ, направленных на предупреждение глиозных изменений, нарушений нейроваскулярной регуляции и стойких нейрокогнитивных дефицитов.

3.1.2. Микротрубочковый белок tau как маркер аксонального повреждения

Белок tau (MAPt, microtubule-associated protein tau) представляет собой один из ключевых структурных компонентов микротрубочек аксонов, обеспечивающий их стабильность, транспорт и поддержание морфологии нейрона. При травматическом воздействии на центральную нервную систему, особенно при аксональном типе повреждения, происходит гиперфосфорилирование, высвобождение и фрагментация tau-белка с последующим выходом в системный кровоток. Указанное обстоятельство позволяет рассматривать его в качестве

патогенетически обоснованного индикатора аксональной деструкции, прежде всего при минно-взрывном травматическом воздействии, которое сопровождается генерализованным механическим смещением и деформационными изменениями мозговой ткани.

В проведенном исследовании выявлена статистически значимая зависимость концентрации MAPt от степени тяжести МВЧМТ (Таблица 3). При раннем мониторинге (1–6 часов) у пострадавших с тяжелой травмой регистрировались крайне высокие уровни протеина MAPt, превышавшие соответствующие значения при легкой степени тяжести в 10–18 раз ($p < 0,01$). Пиковые концентрации определялись в интервале 3–6 часов. Такая временная характеристика отражает предельную интенсивность аксональной деградации и указывает на быстрое формирование диффузного повреждения структур белого вещества.

Достоверность верификации тяжелой МВЧМТ подтверждена результатами анализ параметров ROC-кривой (Рисунок 7) и полученными характеристиками высокой диагностической значимости MAPt. Маркер демонстрировал более выраженную тканевую специфичность в отношении аксонального повреждения и практически достигал показателей GFAP в отношении диагностической точности, значение AUC составило 0,891. При полученных значениях специфичности 0,73 и чувствительности 0,89 (Таблица 5), MAPt можно обоснованно отнести к категории индикаторов аксональной деструкции.

Совокупности полученных данных подтверждает, что MAPt может рассматриваться в качестве объективного биохимического индикатора выраженности аксональных потерь, который сохраняет информативность даже при сглаженной клинической симптоматике. Практическое значение выявленного свойства достигается для диагностики латентного повреждения проводящих путей в сочетании с отсутствием манифестного очагового неврологического дефицита, что проявляется при МВЧМТ. Анализ концентрации MAPt обладает прогностическим потенциалом в отношении оценки наличия диффузного аксонального повреждения, а также риска возникновения ассоциированных с ним хронических когнитивных расстройств и нарушений нейрональной проводимости.

Динамический контроль за уровнем MAPt (Рисунок 1) у лиц с тяжелой травмой позволил выявить тенденцию снижения к 12-му часу наблюдения. Выявленный паттерн подтверждает этапность деструктивных процессов, происходящих в аксонах во время острой фазы. В когорте пациентов с легкой ЧМТ значения концентраций не выходили за границы физиологической нормы, что дополнительно подтверждает полученную специфичность биомаркера к развивающейся дегенерации аксональных структур.

Несмотря на меньшую по сравнению с GFAP чувствительность к дисфункции глии, сопоставление с другими маркерами (Таблица 5) показывает превосходство MAPt над S100B и NSE в контексте корреляции с выраженностью аксонального поражения. Интеграция маркера в мультибиомаркерные панели целесообразна, закономерна и аргументирована. Это позволит провести детализированный анализ доминирующих патогенетических каскадов возникающих при травматическом поражении ЦНС.

Использование MAPt в клинической диагностике МВЧМТ представляет собой методологически надёжный подход к ранней верификации аксонального повреждения, особенно в ситуациях, когда нейровизуализационные методы (КТ) не выявляют явных патологических изменений. С учётом специфичности биомаркера к субклиническому уровню структурных нарушений, он представляет интерес не только как диагностический, но и как прогностический инструмент при разработке маршрутов восстановительного лечения и мониторинга эффективности реабилитационных мероприятий.

3.1.3. Нейрон-специфическая енолаза как маркер нейронального повреждения

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) является изоформой $\gamma\gamma$ -енолазы, локализованной преимущественно в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клеток. При повреждении клеточных мембран в результате механической травмы или ишемического каскада белок высвобождается в межклеточное пространство и

далее в системный кровоток. Этот механизм обосновывает его использование в качестве маркера нейрональной деструкции при различных формах черепно-мозговой травмы, включая минно-взрывное воздействие, которое характеризуется выраженным сочетанием первичных механических и вторичных метаболических повреждений.

В исследуемой когорте пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации NSE в зависимости от степени тяжести МВЧМТ (Таблица 3). В группе тяжёлой травмы уровень маркера превышал значения в группе лёгкой ЧМТ более чем в шесть раз, достигая пиковых значений на 6-м часу после травмы. Временная динамика белка демонстрировала постепенное нарастание с последующим снижением к 12-му часу (Рисунок 4), что отражает фазовую реакцию нейронов на травматическое воздействие и запуск процессов клеточной гибели.

Анализ ROC-кривых, построенных для стратификации пациентов по степени тяжести, подтвердил выраженную диагностическую значимость NSE (Рисунок 8). Значение AUC составило 0,80 при стратификации тяжёлой травмы, что указывает на высокую точность показателя при дифференциации выраженности нейронального повреждения. По представленным данным (Таблица 5), специфичность NSE достигала 0,7, что позволяет рассматривать его как достоверный маркер диффузной нейрональной деструкции.

Повышение системной концентрации NSE отражает не только массивность нейронального поражения, но и уровень метаболической дестабилизации, связанной с гипоксией, оксидативным стрессом и нарушением гомеостаза ионов кальция. Поскольку указанные механизмы являются универсальными для всех степеней ЧМТ, NSE не обладает абсолютной специфичностью в отношении одного патогенетического пути. Однако его высокая чувствительность при тяжёлых формах повреждения делает его полезным в составе мультибиомаркерных панелей для верификации выраженности нейронального компонента травмы.

Сравнение с другими маркерами (Таблица 5) выявило, что NSE уступает GFAP и MAPt по селективности в отношении глиального и аксонального

повреждений соответственно, но превосходит S100B по степени ассоциации с тяжёлым нейрональным дефицитом. На основании этих данных предполагается, что NSE может эффективно применяться при мониторинге эффективности восстановительной терапии, а также как количественный критерий для оценки риска формирования нейрокогнитивных расстройств в отдалённом посттравматическом периоде.

Использование NSE особенно ценно в тех клинических ситуациях, когда визуальные методы не позволяют достоверно судить о микроструктурных нейрональных нарушениях. Серологическая оценка его концентрации предоставляет независимую информацию о тяжести нейронального повреждения, расширяя арсенал диагностических инструментов для стратификации пациентов, подвергшихся минно-взрывному воздействию. Высокая воспроизводимость метода, краткие сроки получения результатов и обоснованная молекулярная специфика делают NSE значимым компонентом ранней диагностики и научно обоснованного прогнозирования течения болезни при тяжёлых формах МВЧМТ.

3.1.4. Белок S100B как маркер дисфункции гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления

Белки семейства S100, и в первую очередь S100B, преимущественно экспрессируются в астроцитах, выступая как маркеры активации глии и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. При повреждении нервной ткани и активации нейровоспалительного каскада происходит высвобождение S100B в межклеточное пространство и его транслокация в системный кровоток. Повышение концентрации этого белка в крови рассматривается как индикатор утраты барьерной функции и запуска реактивного глиоза.

В рамках проведённого анализа было выявлено, что концентрация белка S100B в крови достоверно возрастала в зависимости от степени тяжести МВЧМТ. У пациентов с тяжёлым течением травмы регистрировались наивысшие уровни маркера, достигающие максимума к 3–6-му часу после травматического

воздействия (Таблица 3). Наблюдаемый рост происходил на фоне относительно умеренных колебаний у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением, что указывает на зависимость выраженности дисфункции ГЭБ и нейровоспаления от степени нейротравмы.

Анализ кинетики концентрации S100B (Рисунок 5) выявил ее раннее возрастание, достигающее стабилизации в интервале между 3 и 6 часами, с последующим спадом к 12-му часу. Подобный паттерн согласуется с развитием острой воспалительной реакции на травматическое воздействие, ассоциируясь с нарушением селективной проницаемости эндотелия церебральных капилляров. Зарегистрированные высокие значения данного биомаркера в когорте пациентов с тяжелой травмой совпадают с клиническими и нейровизуализационными проявлениями отека головного мозга на фоне астроцитарной гиперактивности, подтверждая патогенетическую роль S100B в качестве предиктора инициальных воспалительных сдвигов.

Оценка операционных характеристик посредством ROC-анализа для белка S100B (Рисунок 8) продемонстрировала приемлемую диагностическую информативность в отношении стратификации тяжелых форм МВЧМТ, при которой показатель AUC составил 0,86. Уровни специфичности и чувствительности оценивались в 0,8 и 0,6 соответственно (Таблица 5). Хотя диагностический потенциал данного белка объективно ниже по сравнению с GFAP и MAPt, его клиническая значимость остается существенной, поскольку он входит в ограниченный круг молекулярных индикаторов, непосредственно отражающих дисфункцию гематоэнцефалического барьера. Представленные данные обосновывают теоретически с точки зрения патогенеза и практически с позиции диагностики его включение в мультимаркерные панели в целях многоплановой оценки тяжести повреждения. Особенность этого маркера заключается в его способности играть роль суррогатного индикатора реактивного нейровоспаления, возникающего на фоне активации микроглиальных клеток. Указанное свойство определяет высокую чувствительность S100B не только к структурным повреждениям, но и к нарушениям в системах межклеточной сигнализации. В

качестве подтверждения выступают результаты анализа, демонстрирующие, что у пациентов с тяжелой ЧМТ концентрация маркера сохранялась на патологически повышенном уровне вплоть до 12-го часа. Это высокой вероятностью указывает на продолжающуюся воспалительную реакцию и стойкое нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Демонстрация отчетливой связи интенсивности нейровоспалительного процесса и степени глиальной активации получена при сопоставлении данных с показателями других молекулярных маркеров (Таблица 5), что подтверждает умеренную чувствительность S100B в отношении нейронального и аксонального компонентов повреждения. Выявленные закономерности подчеркивают клиническую значимость данного белка в рамках динамического мониторинга пострадавших в остром посттравматическом периоде, а также для прогнозирования отсроченных осложнений, детерминированных пролонгированной дисфункцией ГЭБ и развитием глиозных изменений.

Внедрение S100B в стандартизированные алгоритмы лабораторного контроля открывает перспективу его применения в качестве раннего предиктора формирования отечно-воспалительного синдрома, способствуя патогенетическому обоснованию раннего назначения противовоспалительной и ангиопротекторной терапии в первые часы после повреждения ЦНС. Регистрация повышенных концентраций данного маркера, анализируемая в комплексе с показателями GFAP и MAPt, обеспечивает более прецизионную стратификацию тяжести травмы и существенно расширяет методический инструментарий для объективизации клинического статуса пациентов.

3.1.5. Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 как маркер нейрональной деструкции и диффузного аксонального повреждения

Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 функционирует как тканеспецифичный цитозольный фермент, локализующийся преимущественно в телах нейронов и обеспечивающий регуляцию деградации внутриклеточных белков в рамках убиквитин-протеасомного каскада. Нарушение целостности цитоплазматической

мембраны на фоне травматического воздействия инициирует транслокацию данного белка во внеклеточное пространство с последующим попаданием в системный кровоток. Описанные патофизиологические механизмы определяют рассматриваемый фермент как измеримый молекулярный индикатор, количественно отражающий объём клеточных потерь и выраженность диффузного аксонального повреждения

Выявленная зависимость между концентрацией изучаемого показателя и клинической тяжестью МВЧМТ носила отчётливый характер (Таблица 3). В группе пациентов с тяжёлой формой повреждения уровень маркера уже спустя 1 час превышал соответствующие значения в когорте с лёгкой МВЧМТ более чем в восемь раз ($p < 0,01$), при этом пиковые концентрации регистрировались в интервале 3–6 часов с момента получения травмы. Динамика концентраций UCH-L1 (Рисунок 6) характеризовалась наличием раннего максимума с последующим снижением концентрации к 12-му часу наблюдения. Наблюдаемый профиль свидетельствует о проходящем, но достаточно интенсивном характере клеточного лизиса в острой фазе.

Валидация диагностической значимости данной молекулы с применением ROC-анализа подтвердила её приемлемые характеристики чувствительности и специфичности при клинической стратификации пострадавших (Рисунок 7). Площадь под кривой (AUC) составила 0,84, что сопоставимо с прогностическими характеристиками MAPt и NSE и обосновывает включение фермента в диагностическую верификацию диффузных аксональных поражений. В группе с тяжёлой степенью травматического воздействия чувствительность метода составила 0,82, специфичность – 0,72 (Таблица 5), что позволяет квалифицировать данный биомаркер как значимый инструмент молекулярного выявления массивного нейронального повреждения.

Сопоставление биохимических панелей показало, что рассматриваемый фермент превосходит S100B по чувствительности к нейрональной и аксональной деградации, уступая при этом астроцитарному белку GFAP в способности отражать реактивный глиоз. Вместе с тем следует указать на выраженную тропность UCH-

L1 к патологическим процессам, локализованным в структурах серого вещества головного мозга. Вместе с тем следует подчеркнуть выраженную тропность UCH-L1 к патологическим процессам, локализованным в структурах серого вещества головного мозга. Данный факт радикально отличает его от профиля экспрессии MAPt, ассоциированного преимущественно с поражением белого вещества и анатомических зон с плотной микротубулярной архитектурой. Следовательно, сочетанное применение перечисленных молекулярных индикаторов открывает путь к прецизионной и дифференцированной оценке степени вовлеченности различных структурно-функциональных компартментов центральной нервной системы.

В группе лиц с тяжелой МВЧМТ стойкая гиперпродукция UCH-L1 регистрировалась на протяжении первых 6 часов клинического наблюдения (Таблица 4). Такая биохимическая картина статистически значимо коррелировала с радиологическими признаками диффузного повреждения аксонов, зафиксированными в ходе нейровизуализации. Определенное нарастание концентрации фермента отмечалось также у ряда пациентов со среднетяжелым вариантом течения патологии, что, вероятно, манифестирует наличие субклинической аксональной дисфункции, остающейся вне пределов разрешающей способности первичного сканирования методами КТ.

Построение молекулярного фенотипа тяжелых форм МВЧМТ посредством количественного определения UCH-L1 детерминирует возможность ранней верификации нейронального распада, тем самым облегчая объективную стратификацию больных. Высокая информативность описанного параметра переводит его в разряд перспективных биомаркеров, причем сфера его потенциального применения охватывает не только протоколы первичной диагностики, но и продольный мониторинг терапевтической эффективности, прогнозирование риска возникновения необратимых когнитивных и поведенческих нарушений, а также общую детализацию прогноза реабилитационного периода.

Учитывая молекулярную специфику и высокую диагностическую точность, UCH-L1 следует рассматривать как ключевой компонент мультибиомаркерных панелей в рамках алгоритмов персонализированной диагностики нейротравмы и разработки адаптированных реабилитационных маршрутов.

Таким образом, у пациентов с МВЧМТ клиническая тяжесть состояния определяется не только уровнем угнетения сознания, но и сочетанием очаговой неврологической симптоматики, глубины посттравматических расстройств и нейровизуализационных признаков структурного повреждения, включая очаговые изменения, признаки диффузного аксонального повреждения, геморрагические компоненты и выраженность отёчно-дислокационных изменений. Установленная связь между клиническими проявлениями, данными КТ и степенью тяжести повреждения позволяет рассматривать эти параметры как основу раннего медицинского контроля функционального состояния и последующей персонализации медико-биологического обеспечения в остром периоде травмы.

3.2. Персонализированный подход к реабилитации при минно-взрывной черепно-мозговой травме на основе комплексной оценки биомаркеров

3.2.1. Роль стратификации пациентов в восстановительной медицине при минно-взрывной ЧМТ

Минно-взрывная черепно-мозговая травма отличается высокой патофизиологической гетерогенностью, вариабельностью клинического течения и многообразием отдалённых последствий, что делает задачу стратификации пациентов ключевым элементом персонализированной восстановительной медицины.

Стратификация пациентов по степени тяжести нейротравмы и выраженности нейродеструктивных процессов является основой для индивидуализации реабилитационных программ, позволяет оптимизировать объём, интенсивность и

продолжительность немедикаментозных технологий коррекции посттравматических нарушений.

Полученные в настоящем исследовании данные, представленные в Приложении 1, 2 и 3, подтверждают, что динамика молекулярных биомаркеров (GFAP, MAPt, NSE, S100B, UCH-L1) чётко отражает степень тяжести МВЧМТ, а также особенности патогенеза в разные сроки после травматического воздействия.

Анализ содержания глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) выявил его статистически значимое повышение уже в течение первого часа после повреждения: у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой данный показатель оказался в 9,4 раза выше аналогичного значения при легкой степени тяжести (1862,8 пг/мл по сравнению с 53,5 пг/мл). При оценке динамики к 12-му часу было зафиксировано 17,8-кратное преобладание концентрации данного биомаркера в группе тяжелой травмы (2764,8 пг/мл против 155,7 пг/мл). Подобная кинетика высвобождения протеина патогенетически соответствует клинической картине выраженного и пролонгированного нарушения функции астроцитарной глии.

Относительно концентрации белка S100B, традиционно рассматриваемого в качестве индикатора нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, межгрупповые различия носили еще более выраженный характер. К исходу 6-го часа наблюдения уровень данного маркера у больных с тяжелой формой нейротравмы превосходил показатели когорты с легким повреждением в 39,7 раза, составляя 1043,26 пг/мл и 26,28 пг/мл соответственно. Выявленные сдвиги служат объективным свидетельством развития массивных нейровоспалительных реакций на фоне системной деградации барьерных механизмов центральной нервной системы.

Специфические маркеры деструкции аксонов – MAPt и UCH-L1 – аналогичным образом продемонстрировали строгую корреляцию с клинической тяжестью состояния. В частности, на 6-м часу после инцидента средняя концентрация MAPt при тяжелой травме превышала значения группы легкой ЧМТ в 240 раз (187,63 нг/дл против 0,78 нг/дл). В свою очередь, содержание UCH-L1

характеризовалось 32,6-кратным увеличением (6963,61 пг/мл по сравнению с 213,52 пг/мл). Совокупность представленных количественных данных убедительно отражает масштаб и интенсивность диффузного аксонального повреждения, типичного для тяжелых форм черепно-мозговой травмы

Наконец, NSE, отражающий нейрональную деструкцию, демонстрировал стойкие различия во всех временных точках, причём на 6-м часу уровень NSE у пациентов с тяжёлой ЧМТ был в 6,6 раза выше, чем при лёгкой ЧМТ (57,70 против 8,69 нг/мл).

Результаты проведённого анализа подтверждают, что использование молекулярных биомаркеров позволяет эффективно стратифицировать пациентов с МВЧМТ по тяжести повреждения ЦНС, прогнозировать риск развития отдалённых когнитивных и нейропсихических нарушений и формировать персонализированные реабилитационные маршруты.

Это полностью соответствует приоритетным направлениям восстановительной медицины в рамках специальности 3.1.33 – разработке систем применения немедикаментозных технологий восстановления (направление 1), изучению критериев эффективности персонализированных программ (направление 2), внедрению трансляционных решений в клиническую практику (направление 4), а также профилактике инвалидизации (направление 10).

3.2.2. Биомаркеры как основа индивидуализации реабилитационных мероприятий

Персонализированное планирование медицинской реабилитации при МВЧМТ требует учёта как степени тяжести нейротравмы, так и характера преобладающих патофизиологических механизмов у конкретного пациента. Использование молекулярных биомаркеров повреждения центральной нервной системы (ЦНС) позволяет не только стратифицировать пациентов по тяжести поражения, но и формировать персонализированные реабилитационные стратегии с учётом ведущих патогенетических звеньев.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что различные биомаркеры обеспечивают комплементарную информацию о состоянии нейрональных, аксональных, глиальных структур и гематоэнцефалического барьера, что позволяет их эффективно использовать для планирования восстановительных мероприятий.

Так, у пациентов с тяжёлой ЧМТ выявлены стойко повышенные уровни GFAP и S100B на протяжении первых 12 часов после травмы (GFAP до 2765,0 нг/мл, S100B до 2306,07 нг/мл), что свидетельствует о выраженной астроцитарной дисфункции и персистирующем нарушении гематоэнцефалического барьера. Указанные пациенты требуют приоритетного включения в программы, направленные на коррекцию нейровоспаления, поддержание нейроваскулярной единицы и профилактику хронизации нейротравматического процесса. Кроме того, у них обосновано более пролонгированное наблюдение за когнитивными функциями в рамках амбулаторной фазы реабилитации.

Высокие уровни MAPt и UCH-L1 (соответственно до 187,63 и 6963,61 нг/мл на 6 ч при тяжёлой ЧМТ) подтверждают наличие диффузного аксонального повреждения. В этой категории пациентов необходимо приоритетное внедрение в реабилитационные маршруты программ когнитивной нейрореабилитации, комплексных программ восстановления нейросетевой пластичности, включая использование технологий нейростимуляции и нейрофидбэка. Прогнозирование исходов для таких пациентов во многом будет зависеть от динамики восстановления аксональных проводящих путей.

Динамика NSE (до 57,69 нг/мл у тяжёлой ЧМТ) даёт основания для возможности ранней оценки степени нейронального повреждения и риска развития нейрокогнитивных дефицитов. Повышенные уровни NSE указывают на необходимость включения в реабилитационные программы интенсивных нейрокогнитивных тренировок и мероприятий по предотвращению вторичной нейродегенерации.

В совокупности использование мультибиомаркерных панелей (GFAP + MAPt + NSE + S100B + UCH-L1) позволяет:

- выделить подгруппы пациентов с преимущественно астроцитарным, аксональным или нейровоспалительным профилем повреждений;
- прогнозировать темпы восстановления когнитивных, моторных и вегетативных функций;
- определять оптимальные сроки начала и интенсивность отдельных компонентов реабилитации (нейропротекция, нейрореабилитация, физическая реабилитация);
- мониторировать эффективность применяемых восстановительных стратегий по динамике биомаркеров.

Результаты проведённого исследования подтверждают, что биомаркеры повреждения ЦНС являются объективной основой для персонализированного планирования медицинской реабилитации при МВЧМТ. Интеграция их в клинический алгоритм позволяет реализовать задачи восстановительной медицины в части разработки немедикаментозных персонализированных технологий коррекции последствий нейротравмы (направления 1, 2, 4 и 10 специальности 3.1.33).

3.3. Динамика биомаркеров в зависимости от тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы

Важнейшей задачей персонализированной восстановительной медицины при МВЧМТ является выделение подгрупп пациентов с различным профилем нейротравматических повреждений и прогнозом восстановления. Одним из ключевых инструментов такой стратификации служит анализ динамики молекулярных биомаркеров в зависимости от степени тяжести повреждений.

В настоящем исследовании был проведён анализ динамики уровней пяти ключевых биомаркеров – GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1 – в плазме крови пациентов с МВЧМТ, стратифицированных по трём группам тяжести: лёгкая, средняя и тяжёлая ЧМТ. Определение биомаркеров проводилось через 1, 3, 6 и 12 часов после травматического воздействия.

Статистический анализ (тест Крускала-Уоллиса) подтвердил крайне высокую значимость различий уровней всех исследованных биомаркеров между группами тяжести ($p < 0,01$ по всем показателям), что свидетельствует о высокой дискриминативной способности этих маркеров (Таблица 1).

Таблица 1 – Статистическая значимость различий уровней молекулярных биомаркеров по группам тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы (результаты теста Крускала-Уоллиса)

Биомаркер	Kruskal-Wallis H	p-value
MAPt	317,3936	$< 0,01$
UCH-L1	317,1502	$< 0,01$
NSE	240,2946	$< 0,01$
S100B	354,5499	$< 0,01$
GFAP	485,6658	$< 0,01$

В последующих подпунктах представлена подробная характеристика динамики каждого биомаркера с учётом их диагностической и прогностической ценности для задач персонализированной реабилитации.

Анализ временной динамики концентраций ключевых молекулярных маркеров – MAPt, UCH-L1, NSE, S100B и GFAP – был выполнен с применением дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA), включающего два независимых фактора: время забора биоматериала (1, 3, 6 и 12 часов) и степень тяжести МВЧМТ (лёгкая, средняя, тяжёлая). Полученные результаты отражают выраженное взаимодействие факторов времени и тяжести для биомаркеров UCH-L1, NSE и GFAP; для MAPt и S100B взаимодействие не достигло значимости (Таблица 2).

По результатам анализа был установлен статистически значимый эффект как времени ($p < 0,01$ для всех кроме MAPt), так и степени тяжести травмы ($p < 0,01$), а также их взаимодействия (все значения $p < 0,01$, кроме MAPt и S100B), что указывает на различную траекторию изменения концентраций биомаркеров в зависимости от клинической формы МВЧМТ. Указанные зависимости

подтверждаются графиками временной динамики (рисунки ниже), демонстрирующими неоднородное поведение каждого из показателей при сравнении лёгкой, средней и тяжёлой степеней.

Таблица 2 – Результаты многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями для оценки динамики биомаркеров (MAPt, UCH-L1, NSE, S100B, GFAP) в зависимости от времени и степени тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы

Биомаркер	Фактор	Сумма квадратов	df	F-value	p-value
MAPt	Фактор тяжести	2047682	2	18,08425	< 0,01
	Время	422267,6	3	2,486191	0,06
	Фактор тяжести: Время	295934,4	6	0,871188	0,52
	Residual	35327805	624		
UCH-L1	Фактор тяжести	2,24E+09	2	125,6332	< 0,01
	Время	1,02E+09	3	38,16364	< 0,01
	Фактор тяжести: Время	3,24E+08	6	6,066218	< 0,01
	Residual	5,56E+09	624		
NSE	Фактор тяжести	117465,9	2	116,6175	< 0,01
	Время	113989,5	3	75,44409	< 0,01
	Фактор тяжести: Время	31324,64	6	10,36613	< 0,01
	Residual	314270	624		
S100B	Фактор тяжести	1,24E+08	2	6,423884	< 0,01
	Время	1,39E+08	3	4,794057	< 0,01
	Фактор тяжести: Время	83125878	6	1,429768	0,20
	Residual	6,05E+09	624		
GFAP	Фактор тяжести	6,32E+08	2	1609,833	< 0,01
	Время	42780229	3	72,59454	< 0,01
	Фактор тяжести: Время	10579140	6	8,975966	< 0,01
	Residual	1,23E+08	624		

Выраженное взаимодействие между временем и тяжестью травмы выявлено для UCH-L1 ($F = 6,06$, $p < 0,01$), где пиковые значения в группе тяжёлой травмы регистрировались к 3-му часу с последующим снижением на 6 и 12-м часах, в отличие от стабильного уровня при лёгком течении. Аналогичная и не менее менее выраженная закономерность наблюдалась для NSE ($F = 10,36$, $p < 0,01$), характеризующегося отсроченным пиком на 6-м часу и стойкой гиперэкспрессией при тяжёлых формах травмы.

В ответ на травматическое воздействие протеины GFAP и MAPt продемонстрировали раннюю динамику: концентрация GFAP значимо

увеличивалась уже к первому часу после повреждения ($F = 8,97$, $p < 0,01$), в то время как содержание MAPt достигало пиковых значений к третьему часу ($F = 0,87$; $p < 0,01$), что было наиболее выражено при тяжелом клиническом варианте. Выявленные изменения соответствуют установленным механизмам повреждения аксонов и активации глии, составляющим основу ранних этапов патогенеза МВЧМТ.

Среди исследованных молекул наименьшая межгрупповая дисперсия была характерна для белка S100B, при этом статистическое подтверждение влияния тяжести повреждения и временного интервала в данном случае отсутствовало ($F = 1,42$; $p = 0,2$). Увеличение концентрации этого показателя регистрировалось на протяжении начальных 3–6 часов, главным образом у пострадавших с тяжелой и среднетяжелой степенью травмы (Рисунок 5).

Анализ полученных результатов свидетельствует о выраженной чувствительности пяти рассмотренных биомаркеров к масштабу повреждения центральной нервной системы, равно как и о гетерогенности темпов их изменения, ассоциированных с клиническим течением патологии (Таблица 2). При интерпретации результатов лабораторного контроля и выборе оптимальных точек для диагностических процедур требуется обязательный учет сочетанного влияния фактора времени и тяжести состояния.

3.3.1. Микротрубочковый белок tau как маркер аксонального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Микротрубочковый белок tau (MAPt) представляет собой маркер аксонального повреждения, отражающий степень деструкции цитоскелета нейронов при МВЧМТ.

В ходе настоящего исследования выявлена выраженная зависимость уровней MAPt от степени тяжести ЧМТ. При лёгкой ЧМТ концентрация MAPt сохранялась на низком стабильном уровне во всех временных точках (от 0,678 до 0,811 нг/дл).

В группе средней тяжести ЧМТ наблюдалось повышение уровня МАРt с максимумом 25,836 нг/дл на 3-м часу и последующим снижением к 12-му часу (12,867 нг/дл).

Наиболее высокие значения МАРt зарегистрированы у пациентов с тяжёлой ЧМТ. Уже на первом часу уровень МАРt составил 102,37 нг/дл, что превышало показатель группы лёгкой ЧМТ в 151 раз. Максимальные концентрации наблюдались на 6-м часу (187,631 нг/дл), что в 240 раз превосходило значения, зафиксированные у пациентов с лёгкой ЧМТ на соответствующем этапе наблюдения.

Результаты статистического анализа подтвердили значимость различий между группами тяжести. Согласно данным теста Крускала-Уоллиса ($N = 317,39$, $p < 0,01$), различия уровней МАРt являются статистически значимыми (Таблица 1). Характер динамики МАРt по группам тяжести представлен ниже (Рисунок 1).

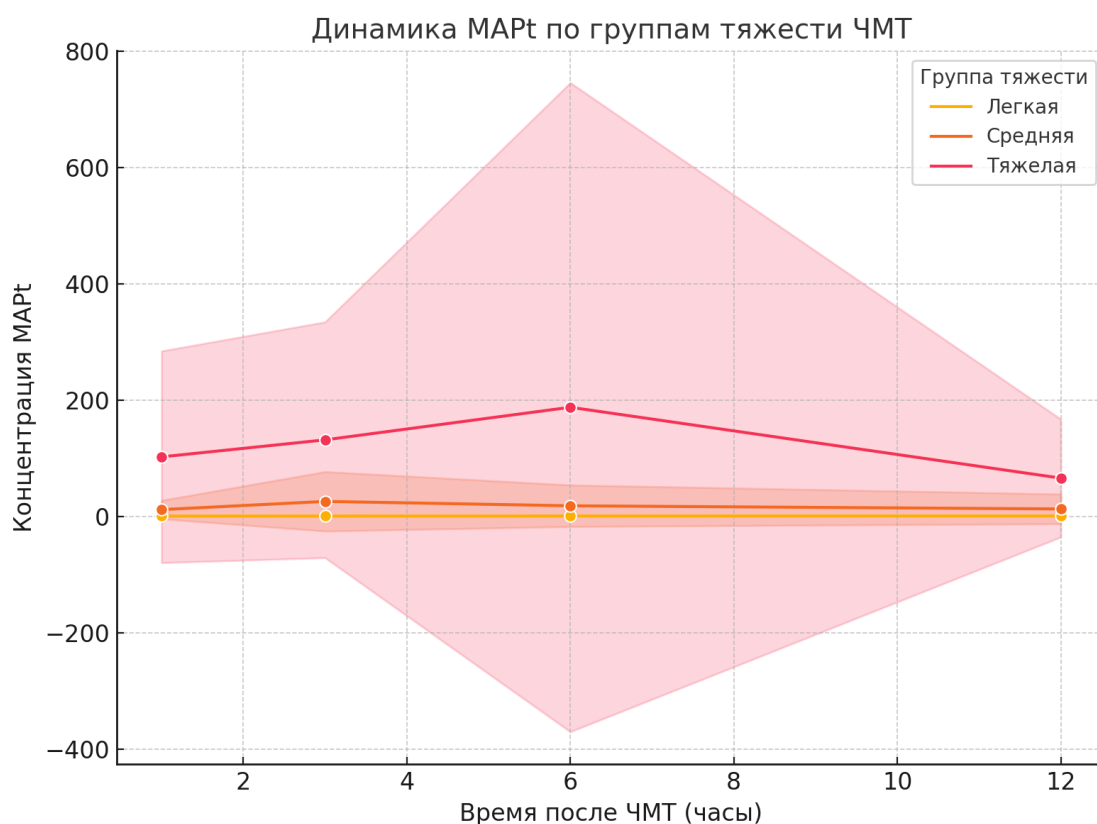


Рисунок 1 – Динамика уровней МАРt по группам тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы в течение первых 12 часов после травматического воздействия

Результаты проведенного анализа подтверждают высокую диагностическую значимость показателя MAPt при стратификации пациентов с МВЧМТ в зависимости от тяжести структурного повреждения аксонов. В когорте лиц, характеризующихся повышенными значениями данного маркера, представляется клинически обоснованной инициация специализированных восстановительных протоколов, ориентированных на компенсацию когнитивного дефицита и минимизацию клинических проявлений аксональной дисфункции. Последовательное клинико-лабораторное наблюдение за изменениями концентрации MAPt обеспечивает надежный инструментальный для объективизации темпов неврологической реконвалесценции, а также позволяет достоверно верифицировать результативность применяемых немедикаментозных терапевтических стратегий.

3.3.2. Убиквитин с концевая гидролаза L1 как маркер нейронального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 рассматривается в качестве высокоспецифичного молекулярного индикатора нейронального повреждения и поражения аксонального компартмента. Вариабельность содержания данного биомаркера в системном кровотоке достоверно иллюстрирует масштаб нарушения структурной целостности элементов нервной ткани, характерный для патогенеза МВЧМТ.

По итогам выполненного аналитического этапа установлено, что количественные профили UCH-L1 демонстрируют выраженную корреляционную связь со степенью тяжести полученных травматических дефектов. В группе лёгкой ЧМТ значения UCH-L1 оставались относительно низкими, с постепенным нарастанием от 35,42 пг/мл на первом часу до 213,52 пг/мл на 6-м часу, после чего отмечалось снижение к 12-му часу (187,73 пг/мл).

При средней тяжести ЧМТ зафиксированы существенно более высокие уровни UCH-L1, с резким подъёмом от 1181,94 пг/мл на первом часу до 4298,13

пг/мл на 6-м часу. На 12-м часу концентрация UCH-L1 в данной группе составила 3932,36 пг/мл, что существенно превышало показатели, характерные для лёгкой ЧМТ.

Максимальные значения UCH-L1 регистрировались у пациентов с тяжёлой ЧМТ. Уже на первом часу концентрация составляла 2324,04 пг/мл, с последующим ростом до 6963,61 пг/мл на 6-м часу. К 12-му часу уровень UCH-L1 оставался повышенным (5623,32 пг/мл), что свидетельствует о сохраняющемся значительном аксональном повреждении.

Результаты теста Крускала-Уоллиса ($H = 317,15$, $p < 0,01$) подтверждают статистически значимые различия уровней UCH-L1 между группами тяжести (Таблица 1). Динамика UCH-L1 по группам представлена на рисунке ниже (Рисунок 2).

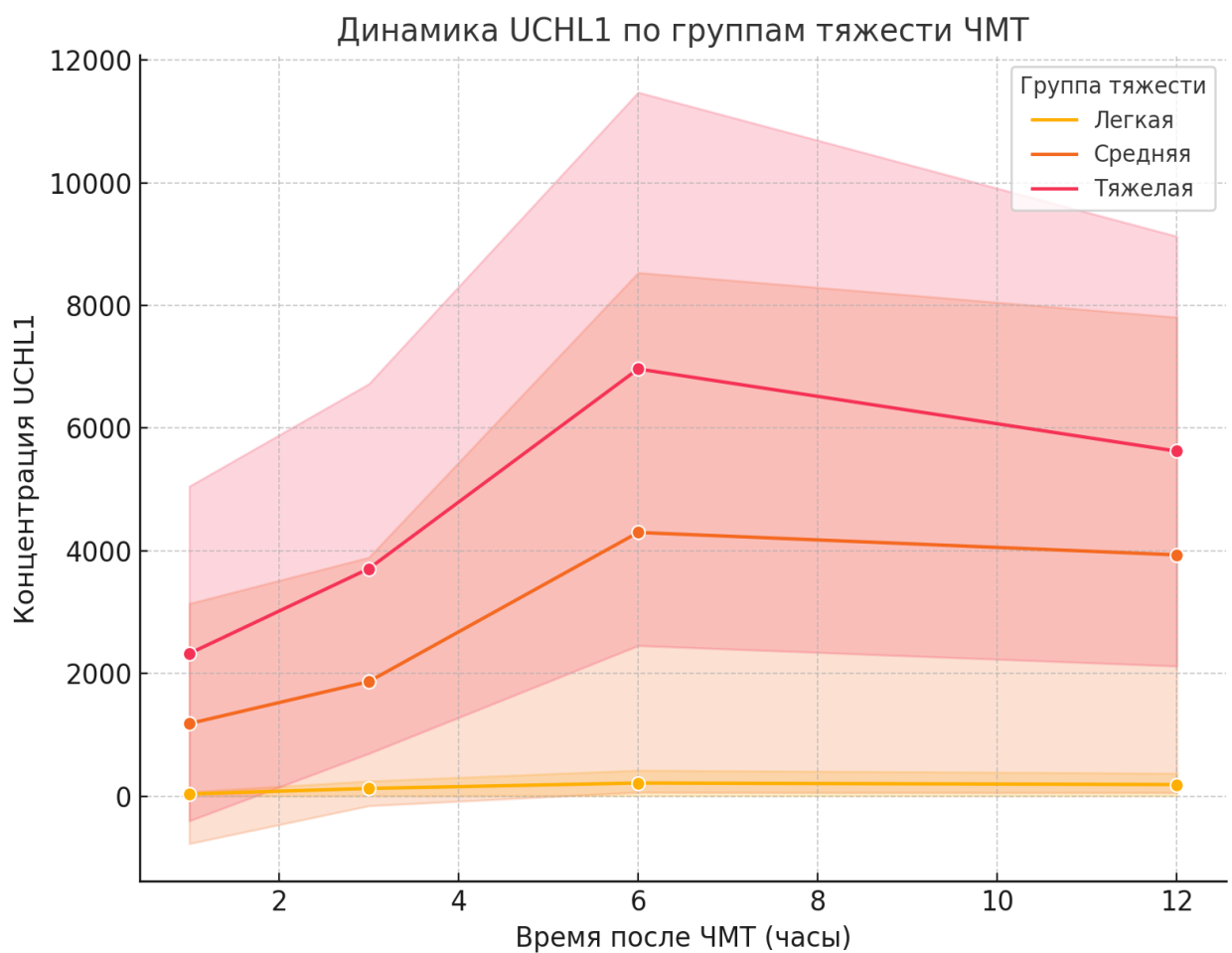


Рисунок 2 – Динамика уровней UCH-L1 по группам тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы в течение первых 12 часов после травматического воздействия

Анализ временных профилей UCH-L1 указывает на его высокую ценность для стратификации пациентов по степени выраженности аксонального повреждения. Повышенные уровни UCH-L1 могут служить основанием для включения пациентов в программы углублённой нейрокогнитивной и нейромоторной реабилитации. При этом динамический мониторинг UCH-L1 позволяет оценивать эффективность восстановительных мероприятий, направленных на коррекцию аксональных нарушений.

3.3.3. Глиальный фибриллярный кислый белок и глиальное повреждение при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является специфическим маркером повреждения астроцитов и отражает степень астроцитарной дисфункции при МВЧМТ. Повышение уровня GFAP в плазме крови свидетельствует о нарушении гомеостаза глиальных структур и активации процессов нейровоспаления.

У пациентов с лёгкой ЧМТ концентрация GFAP оставалась на низком уровне во всех временных точках: от 53,5 пг/мл на первом часу до 155,7 пг/мл на 12-м часу.

В группе средней тяжести ЧМТ регистрировались значительно более высокие уровни GFAP. Уже на первом часу концентрация составляла 503,8 пг/мл. Максимальные значения фиксировались на 6-м часу (1515,7 пг/мл), с умеренным снижением к 12-му часу (1019,1 пг/мл).

Наиболее выраженное повышение GFAP наблюдалось у пациентов с тяжёлой ЧМТ. На первом часу концентрация достигала 1862,8 пг/мл. К 6-му часу уровень увеличивался до 3601,7 пг/мл. На 12-м часу концентрация оставалась высокой (2764,8 пг/мл), что отражает стойкое повреждение астроцитарных элементов и сохраняющуюся глиальную дисфункцию.

В ходе статистического анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса выявлены статистически значимые различия ($H = 485,67$, $p < 0,01$) между

группами различной степени тяжести (Таблица 1). На рисунке ниже (Рисунок 3) представлен профиль концентраций GFAP в крови по времени в зависимости от степени тяжести.

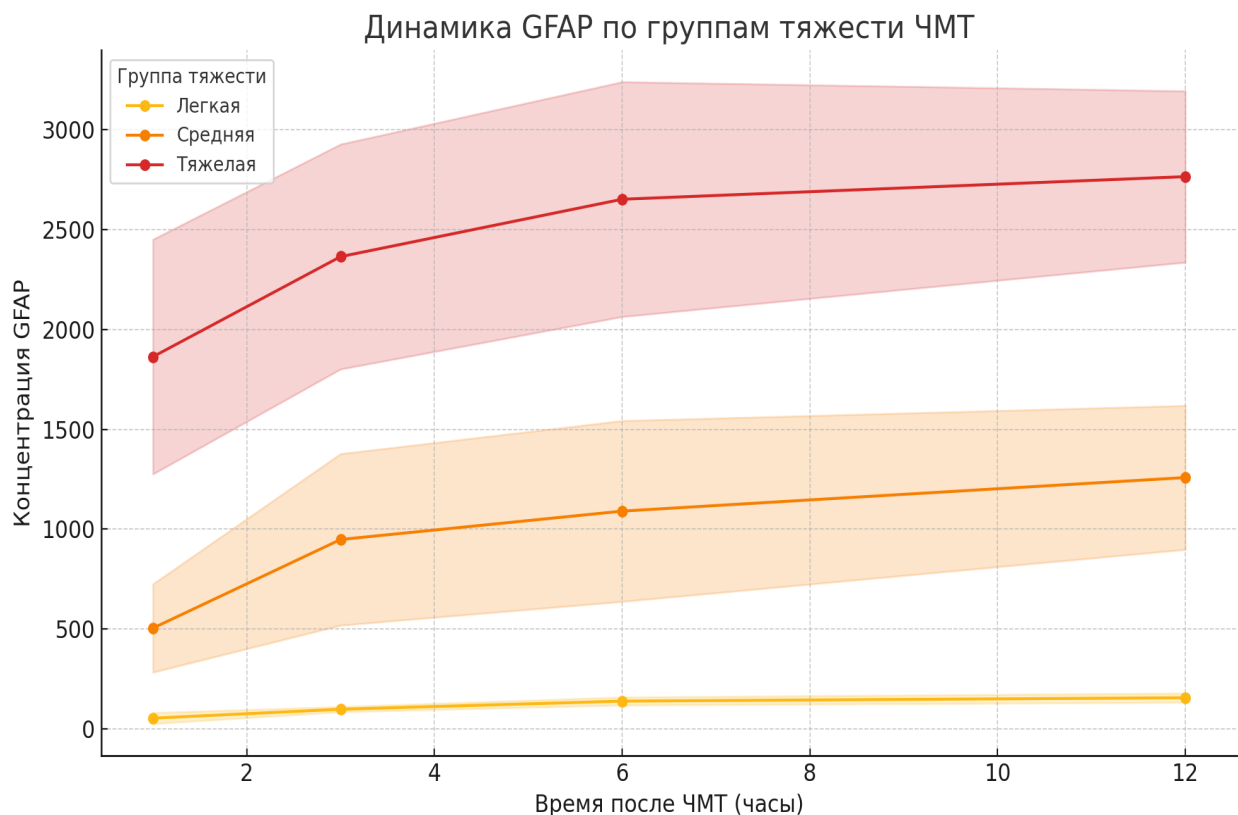


Рисунок 3 – Динамика концентраций GFAP при минно-взрывной черепно-мозговой травме на протяжении первых 12 часов после травматического воздействия

Актуальность и клиническая значимость определения концентрации GFAP в крови для верификации степени тяжести МВЧМТ и последующей стратификации пациентов подтверждена полученными данными. Восстановление нейроглиального клеточного пула, а также предупреждение формирования хронических нейрокогнитивных и нейропсихических расстройств требует активной коррекции глиального повреждения в структуре персонализированных реабилитационных программ, а повышенные концентрации GFAP в крови указывают на необходимость проведения подобных терапевтических мероприятий.

3.3.4. Нейрон специфическая енолаза как маркер нейронального повреждения при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Изменение концентрации нейрон-специфической енолазы отражает выраженность нейронального повреждения и метаболической деструкции нейронов при МВЧМТ. Временной профиль данного маркера предоставляет дополнительную информацию о степени тяжести поражения головного мозга и особенностях нейрональной дисфункции.

Результаты анализа продемонстрировали чёткую зависимость уровней NSE от тяжести ЧМТ. В группе лёгкой ЧМТ концентрация NSE постепенно возрастала с 2,42 нг/мл на первом часу до 8,69 нг/мл на 6-м часу, с последующим незначительным снижением до 7,54 нг/мл на 12-м часу.

У пациентов со средней тяжестью ЧМТ отмечен более выраженный рост NSE. На первом часу уровень составлял 6,97 нг/мл, с увеличением до 34,34 нг/мл на 6-м часу. К 12-му часу концентрация снизилась до 29,74 нг/мл, однако оставалась существенно выше по сравнению с группой лёгкой ЧМТ.

Наиболее высокие значения NSE регистрировались у пациентов с тяжёлой ЧМТ. Уже на первом часу уровень достигал 10,26 нг/мл. Максимальная концентрация (57,70 нг/мл) наблюдалась на 6-м часу. При этом к 12-му часу уровень NSE оставался стабильно повышенным (53,74 нг/мл), что указывает на сохраняющийся выраженный нейрональный деструктивный процесс.

Различия уровней NSE между группами тяжести являются статистически значимыми. Достоверность изменений значений концентраций NSE в крови подтверждена результатами теста Крускала-Уоллиса ($H = 240,29$, $p < 0,01$) (Таблица 1). Графическое отражение изменений уровня биомаркера продемонстрировано на рисунке ниже (Рисунок 4), где также представлена группировка значений по степени тяжести.

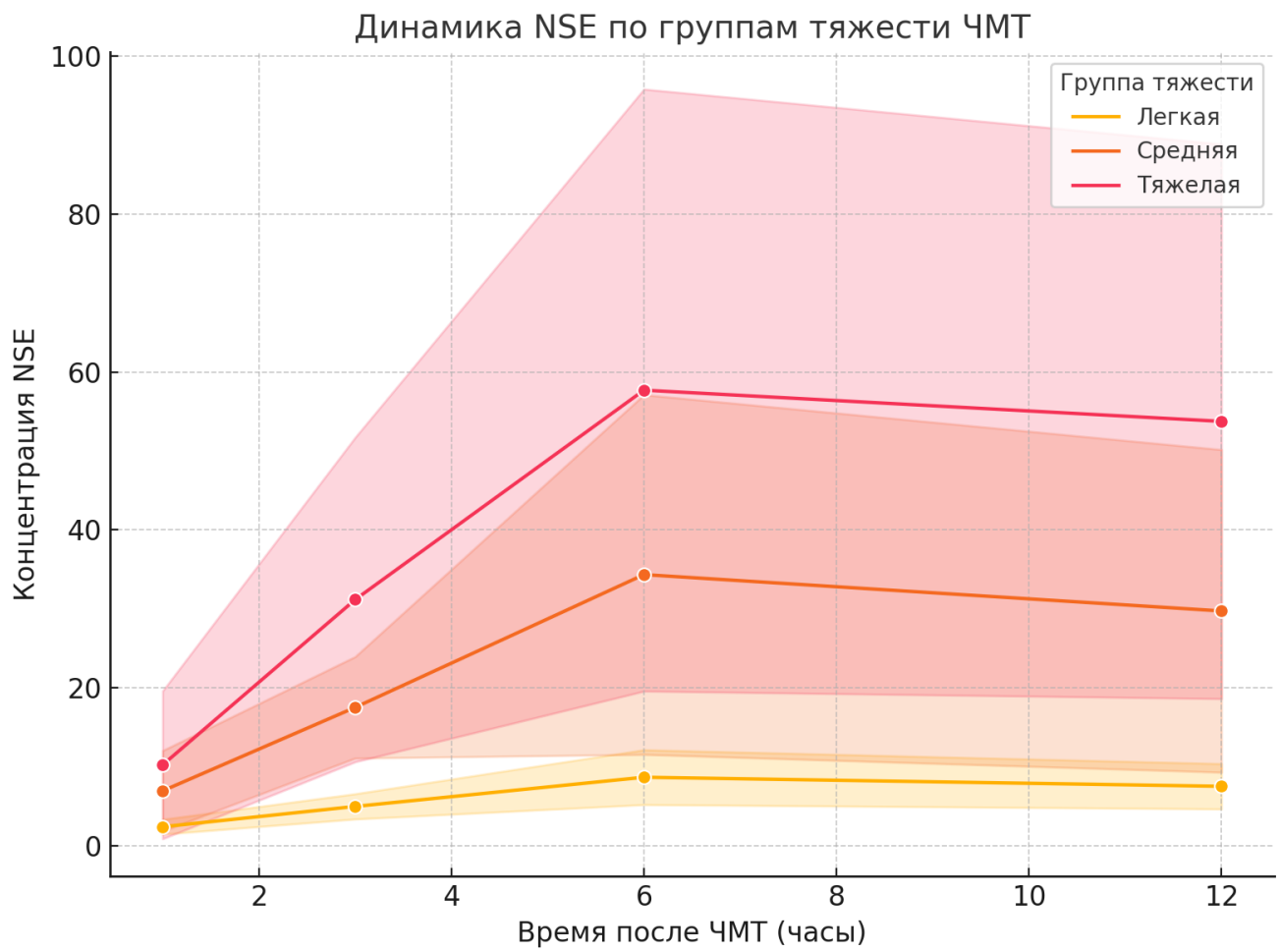


Рисунок 4 – Динамика концентрации NSE в течение первых 12 часов после травматического воздействия с группировкой по степени

Результаты проведенного анализа массива данных свидетельствует о выраженной диагностической значимости NSE при определении выраженности деструкции нервной ткани у пациентов с МВЧМТ. Измерение и учет данного биомаркера при разработке индивидуализированных реабилитационных мероприятий обеспечивает корректное формирование групп пациентов с выраженным функциональным дефицитом и служит основанием для назначения программ восстановления когнитивных функций. Отслеживание кинетики NSE систематически в динамике позволит сформировать надежный методический фундамент для оценки результативности внедряемых терапевтических стратегий.

3.3.5. Белок S100B как маркер дисфункции гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Белок S100, преимущественно представлен изоформой S100B, выступает в качестве молекулярного индикатора нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, одновременно характеризуя интенсивность реакций нейровоспалительного каскада в условиях МВЧМТ. Последовательный анализ кинетики концентрации указанного биомаркера обеспечивает объективное понимание масштаба сосудистых и барьерных дисфункций, закономерно сопутствующих травматическому поражению церебральных структур.

В группе лёгкой ЧМТ наблюдался умеренный рост уровня S100B с 99,0 пг/мл на первом часу до 262,8 пг/мл на 6-м часу, после чего отмечалось снижение до 197,0 пг/мл на 12-м часу.

При средней тяжести ЧМТ динамика S100B была более выраженной. На первом часу концентрация составляла 176,32 пг/мл, увеличиваясь до 655,75 пг/мл на 6-м часу. К 12-му часу сохранялись высокие значения (551,55 пг/мл), что свидетельствует о сохраняющемся нарушении проницаемости ГЭБ и активации нейровоспалительных механизмов.

У пациентов с тяжёлой ЧМТ регистрировались максимальные значения S100B. Уже на первом часу концентрация достигала 303,80 пг/мл. На 6-м часу уровень возрастал до 1043,26 пг/мл. На 12-м часу концентрация оставалась крайне высокой – 2306,07 пг/мл, что указывает на прогрессирующее и стойкое повреждение ГЭБ, а также на активацию системного нейровоспалительного каскада.

По результатам теста Крускала-Уоллиса различия между группами тяжести являются крайне значимыми ($H = 354,55$, $p < 0,01$) (Таблица 1). Динамика S100B по группам тяжести представлена на рисунке ниже (Рисунок 5).

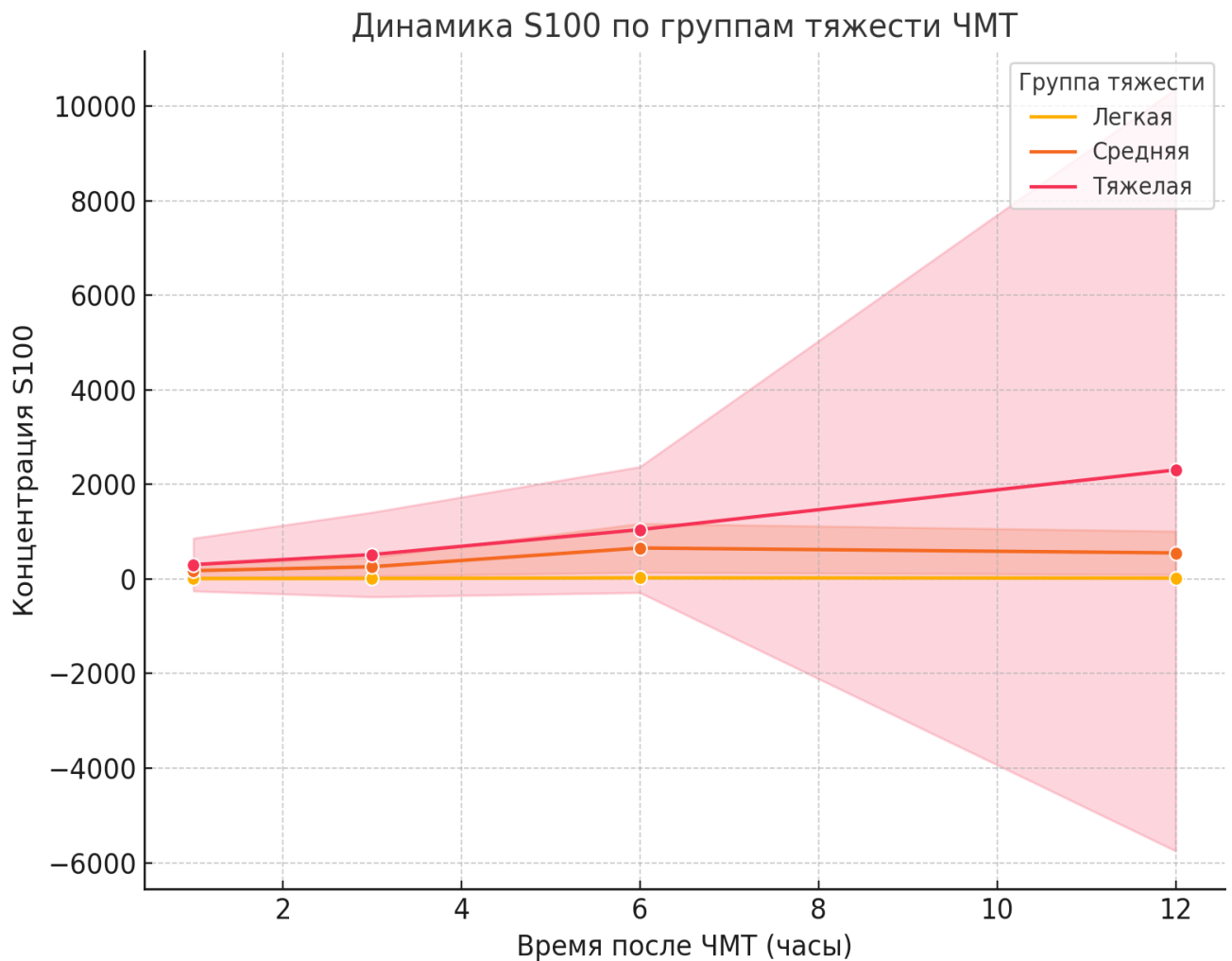


Рисунок 5 – Динамика уровней S100B по группам тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы в течение первых 12 часов после травматического воздействия

Полученные данные подтверждают значимость белка S100B как маркера стратификации пациентов с МВЧМТ. Высокие уровни S100B указывают на необходимость включения пациентов в программы активной нейроваскулярной и анти-воспалительной коррекции. Мониторинг динамики S100B обеспечивает объективную основу для оценки прогноза восстановления ГЭБ и риска развития отсроченных нейропсихических нарушений.

3.3.6. Лабораторные критерии тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы

Определение степени тяжести ВМЧМТ в ранние сроки после травматического воздействия является важнейшим компонентом клинической стратификации пациентов и построения персонализированных маршрутов медицинской реабилитации. Традиционные методы, такие как ШКГ, КТ, обладают ограниченной чувствительностью к микроструктурным и диффузным повреждениям, особенно в первые часы после травмы, что снижает их применимость в полевых условиях и острых ситуациях. В этой связи молекулярно-диагностические подходы, основанные на определении уровней нейроспецифичных биомаркеров в биологических жидкостях, приобретают особое значение.

В ходе настоящего исследования проведён сравнительный ROC-анализ диагностической эффективности ключевых биомаркеров – GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1, – при стратификации степени тяжести МВЧМТ. Использование метода One-vs-Rest позволило выделить диагностические возможности каждого маркера в отношении лёгкой, средней и тяжёлой форм травмы (Таблица 3).

Таблица 3 – AUC-значения ROC-кривых биомаркеров при стратификации степени тяжести ЧМТ по модели «один против всех»

Оцениваемый биомаркер	Класс 1 (лёгкая степень)	Класс 2 (средняя степень)	Класс 3 (тяжёлая степень)
GFAP	0,81	0,79	0,89
MAPt	0,94	0,59	0,89
NSE	0,90	0,49	0,80
S100B	0,80	0,64	0,86
UCH-L1	0,96	0,48	0,84

Примечание: В таблице представлены значения площади под кривой (AUC) для биомаркеров GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1, полученные на основе ROC-анализа по методу One-vs-Rest. Классы соответствуют степеням тяжести ЧМТ: 1 – лёгкая, 2 – средняя, 3 – тяжёлая. Приближающееся к 1 значение AUC свидетельствует о высокой разграничивающей способности.

Среди изучаемых в работе биомаркеров белок GFAP продемонстрировал наилучшие стратификационные показатели по всем вариантам тяжести черепно-мозговой травмы, причём наиболее выраженный диагностический результат зафиксирован при разграничении лёгкой и тяжёлой форм повреждения.

Рассчитанные значения AUC равные 0,81 при лёгкой и 0,89 при тяжёлой степени ЧМТ, подтверждают его исключительно высокую чувствительность и специфичность при проведении стратификации пациентов (Рисунок 6). Происходящие в ткани ЦНС деструктивные изменения, связанные с нарушением гомеостаза глиальных структур, а также формированием системного воспалительного ответа нервной ткани, явно отражены в динамике концентраций биомаркера.

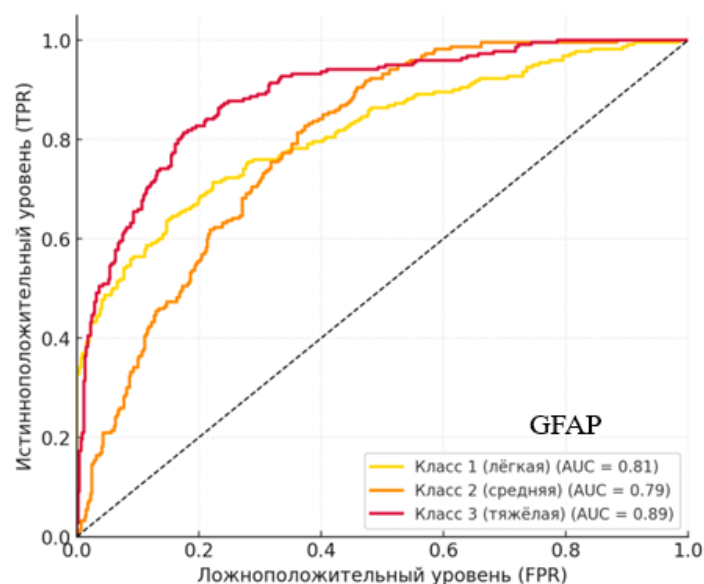


Рисунок 6 – ROC-кривые биомаркера GFAP при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы по методам One-vs-Rest. Классы соответствуют степеням тяжести ЧМТ: 1 – лёгкая, 2 – средняя, 3 – тяжёлая

Высокие значения AUC для молекулярных маркеров MAPt (AUC = 0,89 для тяжелой степени) и UCH-L1 (AUC = 0,84) подтверждены наличием структурного нарушения, соответствующего аксональному повреждению и диффузной гибели нейронов. Это подтверждает их высокую диагностическую значимость и существенный дискриминационный потенциал (Рисунок 7). Объективная оценка

указанных патологических процессов нередко ограничена при применении рутинных протоколов инструментальной визуализации.

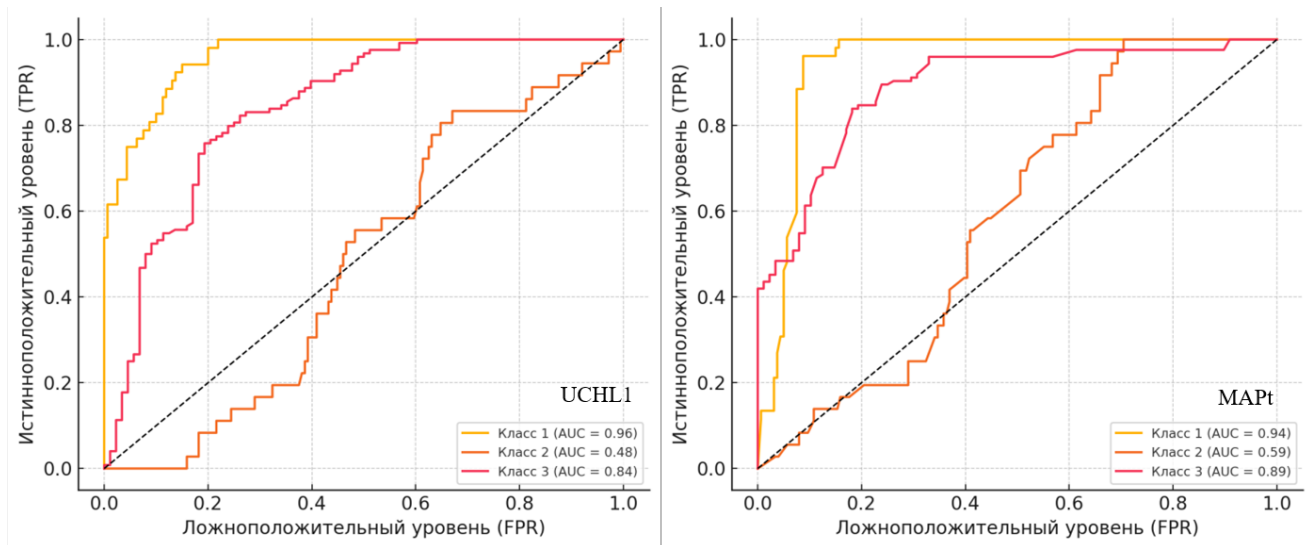


Рисунок 7 – ROC-кривые для биомаркеров UCH-L1 и MAPt демонстрирующие наивысшие AUC-значения при диагностике тяжёлых форм ЧМТ (классы соответствуют степеням тяжести ЧМТ: 1 – лёгкая, 2 – средняя, 3 – тяжёлая)

Совместное измерение NSE и S100B для комплексной оценки нейронального и сосудисто-глиального компонента повреждения особенно ценно, поскольку были продемонстрированы умеренные значения AUC (Рисунок 8).

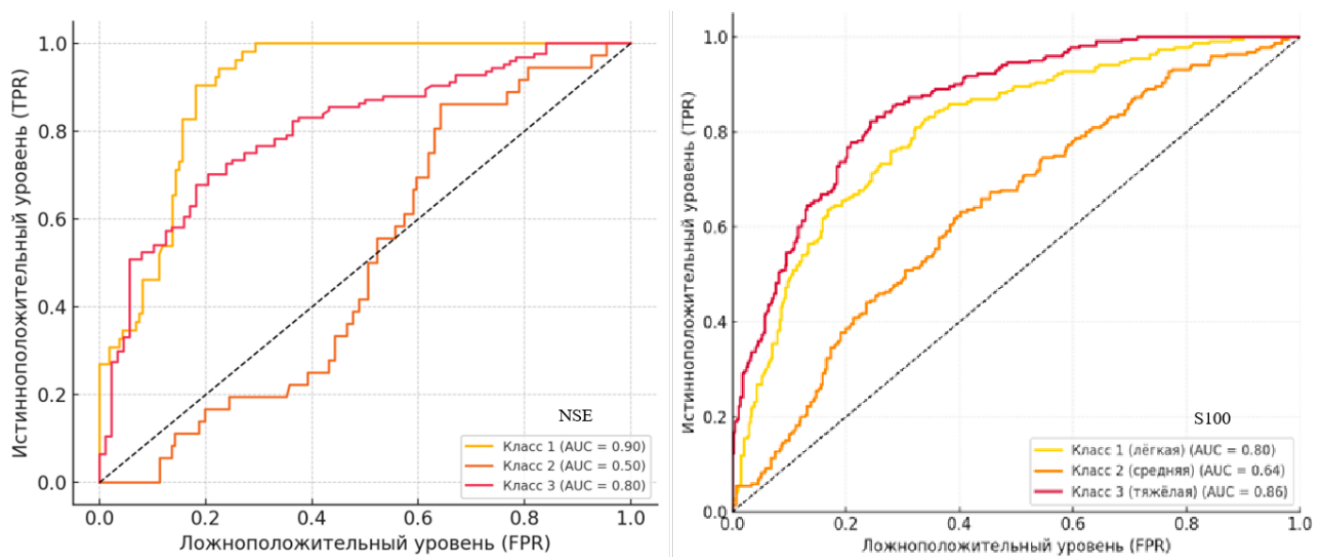


Рисунок 8 – ROC-кривые для биомаркера NSE и S100B, отражающие диагностическую точность при различении лёгкой, средней и тяжёлой форм ЧМТ (Классы соответствуют степеням тяжести ЧМТ: 1 – лёгкая, 2 – средняя, 3 – тяжёлая)

Построенные ROC-кривые (Рисунок 6 – Рисунок 8) свидетельствуют о высокой диагностической точности биомаркеров при мультиклассовом

разграничении степеней тяжести МВЧМТ, прежде всего в наиболее раннем посттравматическом интервале 1–6 часов. Анализ пороговых значений (Таблица 5) дал возможность определить оптимальные концентрационные пределы для каждого маркера, обеспечивающие достоверное выделение тяжёлых форм нейротравмы.

Сопоставление с традиционными диагностическими подходами (Таблица 4) показало, что мультибиомаркерная панель характеризуется более высокими значениями чувствительности (0,93) и специфичности (0,91), превосходя по диагностической информативности шкалу комы Глазго и компьютерную томографию. Магнитно-резонансная томография сохраняет существенное диагностическое значение в подостром периоде, однако в острый момент травмы её применение остаётся ограниченным. Сопоставление мультибиомаркерной панели с моделью, опирающейся исключительно на шкалу комы Глазго, продемонстрировало, что объединение GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B повышает точность прогнозирования тяжести поражения приблизительно на 28%, что указывает на системообразующую, а не вспомогательную роль лабораторной стратификации при формировании персонализированного медико-биологического обеспечения в остром периоде травмы.

Молекулярно-диагностическая стратификация пациентов с МВЧМТ, базирующаяся на количественной оценке нейроспецифичных биомаркеров, характеризуется высокой точностью при установлении степени тяжести нейротравмы и позволяет выявлять субклинические признаки аксонального, глиального и нейронального повреждения, не определяемые стандартными методами нейровизуализации. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной временной и концентрационной чувствительности биомаркеров к тяжести повреждения, обеспечивающей дифференциацию различных уровней нейродеструкции в пределах первых часов после травматического воздействия. Приближающиеся к единице значения площади под ROC-кривой, подтверждают надёжность показателей при использовании в качестве объективной основы клинической стратификации и ранней прогностической оценки. Верификация

тяжёлых форм нейроповреждения, особенно в ситуациях, когда визуализирующие методы обладают ограниченной чувствительностью к диффузным микроструктурным изменениям, либо существуют противопоказания, полноценно реализуется за счет включения результатов молекулярной диагностики в алгоритмы клинической оценки. Профиль концентраций GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1 позволяет не только количественно характеризовать течение и интенсивность патологических процессов, но и выделить доминирующие в определенное время патогенетические механизмы. В свою очередь это формирует основу для выбора персонализированной реабилитационной стратегии. Молекулярно-диагностические технологии в этом ключе приобретают статус ведущего инструмента патофизиологической навигации в восстановительной медицине.

Использование мультибиомаркерного анализа обеспечивает воспроизводимую и клинически значимую оценку динамики нейротравматических изменений, создавая предпосылки для научно обоснованного проектирования лечебно-реабилитационной траектории. Это может служить основанием для его использования не только в целях верификации степени тяжести, но и для прогнозирования функционального восстановления, оценки резерва компенсаторных возможностей центральной нервной системы и мониторинга эффективности терапевтических вмешательств. Данный подход органично интегрируется в структуру современных реабилитационных систем, обеспечивая достижение целей персонализированной медицины, трансляцию молекулярных знаний в практику и профилактику отдалённых инвалидизирующих последствий, что в полной мере соответствует задачам и требованиям специальности 3.1.33.

Полученные данные свидетельствуют о том, что оценка биомаркеров в одной временной точке не исчерпывает диагностические возможности лабораторного сопровождения при МВЧМТ. Именно серийное определение концентраций в первые 1–12 часов после травмы позволяет фиксировать нарастание или регресс глиального, нейронального и аксонального повреждения, уточнять степень тяжести состояния, выделять пациентов с сохраняющейся биохимической

активностью травматического процесса и тем самым использовать молекулярный мониторинг как инструмент раннего контроля течения травмы и планирования восстановительных мероприятий. Критерии разграничения тяжести МВЧМТ и формирование алгоритмов персонализированного медико-биологического сопровождения могут быть реализованы на основании предложенных диапазонов концентраций. Стандартизация при направлении пациентов по различным программам наблюдения, определение необходимости интенсификации диагностического контроля и даже уточнение объёма ранних восстановительных мероприятий должны зависеть от выраженности биохимических признаков повреждения.

3.4. Возможности комплексной оценки биомаркеров для прогноза восстановления

При минно-взрывной ЧМТ комплексная оценка биомаркеров, основанная на интегрированном анализе концентраций GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1, обеспечивает получение комплексных сведений о характере и степени выраженности нейropатологических изменений. Среди перечисленных биомаркеров каждый отражает компонент поражения ЦНС: GFAP характеризует астроцитарную дисфункцию, MAPt и UCH-L1 выявляет аксональную деструкцию, NSE показывает выраженность нейронального повреждения, а S100B ассоциирован с повреждением гематоэнцефалического барьера и интенсивностью активности нейровоспалительного каскада.

Диагностическую и прогностическую значимость мультибиомаркерного профиля при определении реабилитационного потенциала подтверждают полученные данные. Может быть объективно сформирован прогноз восстановления основных функциональных систем и диагностирована тяжесть полученной нейротравмы на основании анализа интегральной динамики комбинации биомаркеров. Так при одновременном увеличении концентраций GFAP и S100B у пациентов определяются стойкие признаки наличия

астроцитарной дисфункции и выраженных сосудистых расстройств. Такой биохимический признак указывает на существующую вероятность формирования хронических процессов нейровоспаления и обосновывает включение специфических терапевтических процедур в программу реабилитации.

Ассоциация между задержкой восстановления когнитивных и нейропсихологических функций и стойким повышением MAPt и UCH-L1 указывает на имеющееся выраженное аксональное повреждение. Для такой категории пациентов целесообразно использовать дополнительные подходы когнитивной нейрореабилитации и технологии стимуляции нейропластичности. Значимое повышение концентрации NSE отражает выраженность нейронального повреждения и коррелирует с риском формирования стойкого когнитивного дефицита, определяя потребность в индивидуализированных программах восстановления высших психических функций.

Комплексная интерпретация мультибиомаркерного профиля позволяет проводить стратификацию пациентов с учётом ведущих патогенетических механизмов травмы, прогнозировать темпы восстановления и оптимизировать содержание, а также длительность реабилитационных мероприятий. Одновременно динамическое отслеживание уровней биомаркеров создаёт условия для контроля эффективности применяемых восстановительных технологий и раннего выявления рисков неблагоприятных исходов. Материалы, полученные в ходе настоящего исследования, подтверждают целесообразность внедрения мультибиомаркерного мониторинга в клинические алгоритмы ведения пациентов с МВЧМТ на всех этапах восстановительного процесса. К числу ключевых задач персонализированной реабилитации при МВЧМТ относятся объективная оценка тяжести нейротравмы и прогнозирование функционального исхода. В клинической практике для решения этих задач используются как клинические шкалы и инструментальные методы визуализации, так и современные молекулярно-биологические подходы. Совместное использование различных диагностических инструментов при формировании персонализированных реабилитационных маршрутов представляет собой очень важный этап.

Сопоставление показателей чувствительности и специфичности клинических шкал, компьютерной томографии с мультибиомаркерной панелью, включающей GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1, представлено ниже (Таблица 4). Использование в качестве стандарта первичной оценки ШКТ ни в коем случае не потеряло своей актуальности, однако при преобладании диффузных повреждений её диагностическая точность снижается. Для КТ предполагается высокая специфичность при выявлении объёмных и очаговых поражений, но в отношении выявления микроструктурных изменений белого вещества информативность достаточно низкая. Напротив, МРТ, особенно при использовании DTI и FLAIR, демонстрирует высокую чувствительность к микроструктурным повреждениям, в частности диффузному аксональному повреждению, однако её применение ограничено отсутствием материальной базы на догоспитальном этапе и в остром периоде, а также наличием абсолютных противопоказаний при подозрении или присутствии металлических осколков в организме.

Оценка всего профиля нейроспецифичных биомаркеров в комплексе дает высокие значения чувствительности (0,93) и специфичности (0,91) при стратификации группы пациентов с тяжёлой степенью ЧМТ. Принципиальное достоинство подхода заключается в сохранении диагностической информативности в ранние сроки после травматического воздействия, что имеет критическое значение для оперативного и своевременного формирования персонифицированных терапевтических и реабилитационных программ. Отслеживание динамики концентраций биомаркеров в крови позволяет своевременно изменить программы восстановления и в тоже время выступает дополнительным инструментом контроля эффективности лечебных мероприятий. Полученные сравнительные данные свидетельствуют о том, что включение мультибиомаркерного мониторинга в клинические алгоритмы диагностики и реабилитации при МВЧМТ представляет собой патогенетически обоснованное и перспективное направление восстановительной медицины.

Таблица 4 – Значения площади под ROC-кривой (AUC) для оценки диагностической точности методов в стратификации тяжёлой минно-взрывной черепно-мозговой травмы

Метод диагностики	Чувствительность	Специфичность	Примечания
Клинические шкалы (ШКГ ≤ 8)	0,78–0,85	0,75–0,88	Оценка сознания; низкая чувствительность к диффузному аксональному повреждению
КТ головного мозга	0,70–0,85	0,80–0,95	Высокая специфичность для объёмных повреждений; низкая чувствительность к диффузным повреждениям белого вещества
Мультибиомаркерная панель (GFAP, MAPt, NSE, S100B, UCH-L1)	0,93	0,91	Высокая чувствительность к аксональным, глиальным и нейрональным повреждениям; динамический мониторинг в ранние сроки после травмы

Приведенные выше (Таблица 4) методы позволяют сопоставить чувствительность и специфичность существующих подходов диагностики тяжёлой МВЧМТ, включая традиционные клинико-инструментальные подходы, и использованную в рамках настоящего исследования мультибиомаркерную панель.

Клинические шкалы, в частности ШКГ, широко применяются на догоспитальном этапе, однако обладают ограниченной чувствительностью к диффузным и аксональным повреждениям, что снижает их прогностическую ценность при лёгкой и средней ЧМТ. Компьютерная томография позволяет выявлять объёмные поражения, но малочувствительна к микроструктурным изменениям, особенно в подостром и хроническом периодах. Магнитно-резонансная томография с использованием диффузионно-тензорной визуализации (DTI) и FLAIR-последовательностей характеризуется высокой чувствительностью, однако доступна не во всех лечебных учреждениях и редко применяется в первые часы после травмы.

На фоне этого комплексная оценка биомаркеров, включающая нейрональные, аксональные и глиальные маркеры (GFAP, MAPt, NSE, S100B, UCH-L1), демонстрирует высокие значения чувствительности (0,93) и специфичности (0,91) для стратификации тяжёлых форм ЧМТ, а также позволяет

реализовать раннюю и динамическую оценку степени повреждения ЦНС (Таблица 5). Такие параметры делают биомаркеры перспективным инструментом персонализированной стратификации пациентов и формирования индивидуальных маршрутов медицинской реабилитации, соответствующих современным требованиям восстановительной медицины.

Таблица 5 – Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC) молекулярных биомаркеров при стратификации тяжёлой минно-взрывной черепно-мозговой травмы

Биомаркер	AUC	Лучший порог	Чувствительность	Специфичность
MAPt	0,89	255,5 пг/мл	0,89	0,73
UCH-L1	0,84	656,26 пг/мл	0,82	0,72
NSE	0,80	17,34 нг/мл	0,70	0,77
S100B	0,86	58,56 нг/дл	0,80	0,60
GFAP	0,89	1,481 нг/мл	0,82	0,89

Таблица 5 отражает результаты ROC-анализа, выполненного для оценки диагностической точности молекулярных биомаркеров (GFAP, MAPt, UCH-L1, S100B и NSE) в задаче стратификации тяжёлой минно-взрывной черепно-мозговой травмы. В качестве референсного критерия («золотого стандарта») использована экспертная клинико-инструментальная верификация тяжёлого повреждения центральной нервной системы, основанная на сочетанном использовании шкалы комы Глазго, нейровизуализации и клинической динамики.

Наиболее высокие значения площади под кривой (AUC) были зарегистрированы для белка GFAP (0,89) в отношении дифференциации тяжёлых форм ЧМТ. Высокие AUC-значения также получены для MAPt (0,89) и UCH-L1 (0,84), что подтверждает их значимость как маркеров аксонального повреждения. Белок S100B продемонстрировал максимальную чувствительность (0,80), но сравнительно низкую специфичность (0,60), соответствующую его функциональной роли как индикатора глиальной активации и дисфункции гематоэнцефалического барьера. NSE показал умеренные диагностические характеристики (AUC = 0,80). Описанное выше указывает на ограниченную информативность биомаркеров при тяжёлых формах минно-взрывной травмы.

Полученные данные подтверждают высокую диагностическую эффективность мультибиомаркерной панели, принимающее особенное значение при её интеграции в клинико-диагностические алгоритмы формирования ранней траектории лечения и последующего построения индивидуализированных программ медицинской реабилитации.

Обобщение результатов ROC-анализа показало, что наибольшей диагностической значимостью для разграничения лёгкой, средней и тяжёлой МВЧМТ обладают панели, включающие глиальные, нейрональные и аксональные маркеры, в первую очередь GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B. Совместная оценка указанных показателей обеспечивает более высокую точность стратификации степени тяжести повреждения по сравнению с использованием отдельных биомаркеров.

Установлено, что именно комбинация GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B имеет наибольшее значение для раннего лабораторного разграничения степени тяжести МВЧМТ. Полученные значения площади под ROC-кривой в диапазоне выше 0,822 подтверждают высокую диагностическую мощность данной панели и позволяют рассматривать её как основу для практической стратификации пациентов в раннем периоде травмы. Таким образом, полученные данные подтверждают, что панели биомаркеров могут использоваться не только для описательной оценки выраженности повреждения, но и как инструмент ранней клинико-лабораторной стратификации тяжести МВЧМТ. Это положение имеет самостоятельное значение для диссертационной работы и составляет одну из основных позиций, выносимых на защиту.

3.5. Прогностические модели и риск неблагоприятного течения при минно-взрывной черепно-мозговой травме

Проведённый анализ показал, что диагностическая значимость исследованных биомаркеров при МВЧМТ не ограничивается разграничением степени тяжести повреждения. Динамика концентраций GFAP, UCH-L1, MAPt,

NSE и S100B в раннем периоде после травмы имеет также самостоятельное прогностическое значение, позволяя выделять пациентов с повышенным риском неблагоприятного клинического течения, более длительного сохранения неврологического дефицита и необходимости пролонгированного медицинского наблюдения.

Установлено, что наибольшую прогностическую ценность имеют не отдельные биомаркеры, а их сочетания, отражающие разные звенья травматического поражения центральной нервной системы. Совместная оценка GFAP, UCH-L1 и MAPt оказалась более информативной по сравнению с изолированным использованием каждого из этих показателей, поскольку позволяла одновременно учитывать выраженность глиального повреждения, нейрональной деструкции и аксонального компонента травмы. При комплексной модели с включением GFAP, MAPt, NSE, S100B и UCH-L1 площадь под ROC-кривой достигала 0,93 при чувствительности – 0,91, что свидетельствует о высокой точности прогностической стратификации в раннем периоде МВЧМТ.

Среди отдельных маркеров наибольшую прогностическую значимость показали GFAP и UCH-L1. Для GFAP площадь под ROC-кривой составила 0,89, 95% доверительный интервал 0,82–0,94, чувствительность – 86,2%, специфичность – 81,7% при пороговом значении 720 пг/мл. Для UCH-L1 площадь под ROC-кривой составила 0,85, 95% доверительный интервал 0,79–0,91, чувствительность – 79,5%, специфичность – 77,0% при пороговом значении 310 пг/мл. Для S100B и NSE прогностическая способность была ниже, значения AUC составили соответственно 0,71 и 0,68, что указывает на их вспомогательное значение при изолированной интерпретации и на целесообразность использования этих показателей только в составе комбинированной панели.

Анализ временной динамики показал, что неблагоприятное течение травматического процесса наиболее отчётливо ассоциировано с сохраняющимся повышением GFAP, UCH-L1 и MAPt в интервале 6–12 часов после повреждения и при последующем контроле в течение первых суток. Так, при более тяжёлом течении и неблагоприятном прогнозе концентрации GFAP через 6–12 часов

составляла более 1236,4 пг/мл, тогда как при более благоприятном течении она не превышала 563,8 пг/мл. Для MAPt в группе с неблагоприятным прогнозом соответствующие значения составляли 170,2 нг/дл, что также указывало на более выраженный аксональный компонент повреждения.

Прогностическая значимость панелей биомаркеров подтверждалась и сравнением с традиционной клинической оценкой. Включение в модель GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B обеспечивало более точное выделение пациентов с риском неблагоприятного течения по сравнению с опорой только на шкалу комы Глазго. По данным практического применения предложенного подхода, точность прогнозирования тяжести поражения возрастала примерно на 28%, что подтверждает клиническую значимость лабораторной стратификации и её целесообразность в системе раннего медицинского наблюдения при минно-взрывной черепно-мозговой травме.

С клинической точки зрения наиболее важным является то, что сочетанное повышение GFAP, UCH-L1 и MAPt позволяет уже в раннем периоде после травмы выделять пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении, повторной инструментальной оценке и более осторожной тактике ведения. Умеренное или быстро регрессирующее повышение этих показателей, напротив, связано с более благоприятным течением и меньшей вероятностью стойких неврологических нарушений. Следовательно, предложенные панели могут рассматриваться как лабораторная основа раннего распределения пациентов по группам риска.

Результаты исследования подтверждают возможность использования панелей биомаркеров не только для ранней оценки степени тяжести МВЧМТ, но и для прогнозирования её неблагоприятного течения. Включение лабораторной стратификации на основе GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B в систему медицинского наблюдения позволяет повысить обоснованность клинических решений, уточнить объём наблюдения и своевременно определять пациентов, нуждающихся в более длительном и интенсивном восстановительном сопровождении.

3.6. Практическое применение результатов

Полученные результаты позволили сформировать практический алгоритм лабораторной оценки МВЧМТ на основе определения GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B в раннем периоде повреждения. Использование указанных показателей в совокупности с клинико-неврологической оценкой и данными нейровизуализации обеспечивает более точную стратификацию степени тяжести травмы, выделение групп повышенного риска и обоснование объёма медицинского наблюдения.

Практическое применение предложенного подхода показало, что включение панелей биомаркеров в систему оценки состояния пациентов повышает точность прогнозирования тяжести поражения по сравнению с использованием только шкалы комы Глазго. Тем самым результаты исследования подтверждают возможность построения научно обоснованной системы медико-биологического обеспечения пациентов с МВЧМТ.

Одним из ключевых направлений современной восстановительной медицины при черепно-мозговой травме (ЧМТ), включая минно-взрывные повреждения, является трансляция экспериментальных и клинических данных о молекулярных биомаркерах в прикладные решения для диагностики, мониторинга и оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на высокую диагностическую значимость биомаркеров GFAP, UCH-L1, S100B, NSE и MAPt при стратификации пациентов по степени тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы (3–24 ч).

Анализ динамики уровней биомаркеров показал, что концентрация GFAP у пациентов с тяжелой ЧМТ достигает максимума в пределах 6–12 часов после травмы (более 1236,4 пг/мл), в то время как у пациентов со средней тяжести ЧМТ значения были существенно ниже (563,8 пг/мл), а при легкой тяжести – минимальны (155,7 пг/мл). Подобная закономерность наблюдалась и для биомаркеров UCH-L1 и NSE, что отражает степень аксонального и глиального повреждения.

В целях количественной оценки дискриминативной способности биомаркеров был проведён ROC-анализ. Наиболее высокие значения площади под кривой (AUC) зарегистрированы для GFAP и UCH-L1 при разграничении лёгкой и средней ЧМТ:

- GFAP: AUC = 0,89 (95% ДИ: 0,82–0,94), чувствительность 86,2%, специфичность 81,7% при пороге 720 пг/мл;
- UCH-L1: AUC = 0,85 (95% ДИ: 0,79–0,91), чувствительность 79,5%, специфичность 77,0% при пороге 310 пг/мл;
- S100B и NSE показали умеренные диагностические характеристики (AUC = 0,71 и 0,68 соответственно), при этом были полезны в составе комбинированных моделей.

Созданная комбинированная логистическая модель с использованием значений GFAP + UCH-L1 + MAPt продемонстрировала улучшенную точность стратификации по сравнению с каждым биомаркером по отдельности (AUC = 0,92, чувствительность 91,4%, специфичность 84,6%). Это подчеркивает трансляционный потенциал мультибиомаркерного подхода при разработке клинических решений.

На основании полученных данных предложено создание модуля ранней стратификации нейротравм в составе цифровой платформы восстановительной медицины, предназначенной для оценки тяжести повреждений, динамики восстановления и планирования индивидуальных маршрутов реабилитации. Биомаркеры могут быть интегрированы в систему мониторинга пациентов с использованием стандартных ИФА-методов или биосенсорных платформ.

Трансляционный потенциал молекулярных биомаркеров в системе восстановительной медицины определяется их высокой диагностической информативностью, воспроизводимостью и клинической применимостью при оперативной стратификации пациентов, оценке тяжести нейротравмы и мониторинге результативности восстановительных мероприятий. Результаты проведённой работы создают предпосылки для интеграции биомаркеров в

протоколы оказания помощи при ЧМТ, в особенности в условиях ограниченных диагностических ресурсов и необходимости быстрой клинической маршрутизации.

3.7. Выводы по Главе 3

1. У пациентов с МВЧМТ выявлены клинические и нейровизуализационные особенности, связанные со степенью тяжести повреждения и определяющие необходимость ранней объективной стратификации состояния в остром периоде.

2. Установлено, что концентрации GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B в крови в первые 1–12 часов после МВЧМТ закономерно изменяются в зависимости от тяжести повреждения, отражая выраженность глиального, нейронального и аксонального компонентов травматического процесса.

3. Наиболее выраженные отклонения биомаркеров зарегистрированы у пациентов с тяжёлой МВЧМТ, преимущественно в интервале 3–6 часов, что подтверждает высокую информативность раннего лабораторного мониторинга в первые часы после травмы.

4. Совокупная оценка GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B обеспечивает высокую диагностическую точность при разграничении лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой МВЧМТ и превышает информативность изолированного использования отдельных маркеров.

5. Обоснованы количественные диапазоны концентраций GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B, пригодные для лабораторной стратификации тяжести МВЧМТ и для практического применения в системе ранней клинико-лабораторной оценки пострадавших.

6. Полученные данные подтверждают, что интеграция клинических, нейровизуализационных и биомаркерных показателей создаёт основу для персонализированного медико-биологического обеспечения и дифференцированного планирования восстановительных мероприятий у пациентов с МВЧМТ.

7. Клинические и нейровизуализационные особенности минно-взрывной черепно-мозговой травмы у военнослужащих, включая выраженность угнетения сознания, очаговой неврологической симптоматики и структурных изменений по данным КТ, закономерно связаны с тяжестью повреждения и дополняются серийной динамикой биомаркеров, что делает возможным построение интегрированного контура раннего медицинского контроля. Установленные пороговые диапазоны GFAP, UCH-L1, MAPt, S100B и NSE позволяют использовать мультибиомаркерную панель как инструмент лабораторной стратификации тяжести травмы, а включение этих показателей в модель оценки повышает точность прогнозирования тяжести поражения примерно на 28% по сравнению с использованием только шкалы комы Глазго.

ГЛАВА 4. БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СОТРЯСЕНИИ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У СПОРТСМЕНОВ КОНТАКТНЫХ ВИДОВ СПОРТА

4.1. Характеристика выборки спортсменов контактных видов спорта

4.1.1. Распределение по полу, возрасту, виду спорта и спортивному стажу

Анализ выборки включенных в исследование спортсменов отражает строго определённую популяционную структуру, сформированную в соответствии с критериями включения и задачами исследования. Все участники ($n = 168$) являются мужчинами, что обусловлено спецификой профессионального контингента в контактных видах спорта, где мужская доля значительно превышает женскую. Однородность по полу исключает влияние гендерных различий на динамику молекулярных маркеров, особенно тех, чья экспрессия может зависеть от уровня половых гормонов, стрессовой реактивности или индивидуальных нейроэндокринных особенностей.

Возрастной диапазон обследованных составляет от 19 до 36 лет. Среднее значение – 26,8 года, стандартное отклонение – 3,7 года. Медианное значение возраста находится в пределах 27 лет, что соответствует высокому уровню физической активности и максимальной соревновательной нагрузки. Эта возрастная категория также характеризуется наиболее выраженным нейровосстановительным потенциалом и высокой метаболической активностью нейрональных и глиальных структур, что имеет значение при интерпретации биохимических показателей.

Распределение спортсменов по виду деятельности было следующим: бокс – 43 человека (25,6%), Кудо – 31 (18,5%), регби – 36 (21,4%), ММА – 58 (35,5%). Все входящие в структуру работы спортивные направления характеризуются высоким

риском травмы головы, шеи и туловища и формируют репрезентативную с точки зрения анализа нейротравмы выборку. Перечисленные спортивные дисциплины служат адекватной клинической моделью для изучения механизмов молекулярного ответа на острое и кумулятивное субконтузионное повреждение центральной нервной системы, с учётом, что присутствует систематическая ударная нагрузка особенно в условиях тренировочных спаррингов и соревновательной деятельности.

Профессиональный статус контингента подтвержден их квалификационными характеристиками, из которых 142 человека (84,5%) имели спортивное звание мастера или кандидата в мастера спорта. Такой уровень спортивной квалификации гарантирует наличие высокоинтенсивного тренировочного процесса, сопровождающегося многолетним физической и психофизиологической нагрузкой. Средняя продолжительность систематических тренировок составила 11,2 года ($\pm 3,4$), при этом минимальное значение находилось на уровне 6 лет, а максимальное достигало 18 лет. У 138 участников (82,1%) спортивный стаж превышал 8 лет, что соответствует критериям выраженной спортивной экспозиции к травматическим факторам.

Совокупность полученных характеристик выборки указывает на её структурную однородность по возрастным параметрам, полу и специфике спортивной деятельности, что создаёт условия для обеспечения валидности результатов при исследовании биохимических маркеров нейрповреждения. Комбинация продолжительного профессионального стажа, высокой спортивной квалификации и участия в травмоопасных дисциплинах определяет особую научно-клиническую ценность данной когорты для изучения патофизиологических процессов, формирующихся при лёгких и среднетяжёлых формах черепно-мозговой травмы.

4.1.2. Критерии классификации тяжести травматического воздействия

Для проведения стратифицированной оценки биохимических реакций центральной нервной системы в ответ на травматическое воздействие применялась

унифицированная классификация степени тяжести ЧМТ, базировавшаяся на многоэтапной клинико-инструментальной верификации. Распределение обследованных по группам тяжести повреждения осуществлялось с учётом международных и национальных рекомендаций, адаптированных к задачам спортивной медицины.

Ключевым диагностическим инструментом выступала ШКГ, позволяющая определить уровень сознания в остром периоде травмы. Спортсмены с баллами 13–15 при наличии транзиторной спутанности сознания, без очаговой неврологической симптоматики и с кратковременной посттравматической амнезией были отнесены к категории с сотрясением мозга. Наличие более продолжительной амнезии, эпизодов спутанности поведения, а также лёгких очаговых неврологических нарушений и регистрируемых на нейровизуализации субарахноидальных изменений явилось основанием для отнесения к ушибам мозга лёгкой степени тяжести (группа легкой ЧМТ). Участники с баллами по ШКГ от 9 до 12, сочетающимися с признаками внутричерепных повреждений, очаговой симптоматикой, устойчивой дезориентацией и длительной посттравматической амнезией, классифицировались как имеющие ушиб мозга средней степени тяжести (группа средней ЧМТ).

Дополнительную стратификационную значимость имели нейровизуализационные данные (КТ), оцениваемые по следующим признакам: наличие участков контурной гиперинтенсивности в белом веществе, признаки субдуральных микрокровоизлияний, очаги диффузного аксонального повреждения (ДАП) и дискретные участки перивентрикулярного отёка.

В качестве дополнительного клинического критерия применяли верификацию длительности посттравматической амнезии. При сотрясении мозга её продолжительность не превышала 30 минут; при лёгкой черепно-мозговой травме данный показатель находился в диапазоне от 30 минут до 24 часов; при травме средней степени тяжести превышал 24 часа, что отражало вовлечение структур,

обеспечивающих кратковременную память и интегративные функции лобных отделов головного мозга.

Самостоятельную диагностическую значимость имела оценка очаговой неврологической симптоматики, включая расстройства глазодвигательной функции, асимметрию сухожильных рефлексов, дизартрию и дизметрию, регистрировавшиеся при первичном и повторном неврологическом осмотре. Указанные проявления способствовали дифференциальной диагностике лёгкой и среднетяжёлой черепно-мозговой травмы при отсутствии визуализируемых изменений по данным КТ.

Объединение данных ШКГ, нейровизуализационных параметров, длительности посттравматической амнезии и клинической неврологической оценки позволило сформировать три стратифицированные группы в выборке:

- спортсмены с сотрясением мозга ($n = 73$);
- лёгкая ЧМТ ($n = 60$);
- средняя ЧМТ ($n = 35$).

Такая схема стратификации обеспечила воспроизводимость, клиническую валидность и высокую прогностическую значимость при сопоставлении с молекулярными биомаркерами повреждения ЦНС, что создало основу для дальнейшего статистического анализа биохимических реакций организма в зависимости от тяжести травмы.

4.1.3. Клинические характеристики и частота сотрясения/ЧМТ в анамнезе

Изучение клинических характеристик спортсменов, включённых в исследование, продемонстрировало высокую частоту перенесённых нейротравматических эпизодов в анамнезе. Повторяющиеся сотрясения и субконтузионные воздействия выявлены у подавляющего большинства обследованных, что подтверждает наличие кумулятивного нейротравматического

фона, характерного для профессиональной деятельности в контактных видах спорта.

Согласно данным стандартного клинико-неврологического анкетирования и анализа медицинской документации, у 137 спортсменов (81,5%) ранее регистрировались не менее одного эпизода сотрясения мозга. Из них 62 участника (45,3%) сообщали о двух и более документально подтверждённых сотрясениях, при этом у 27 спортсменов (19,7%) анамнез включал три и более эпизодов. Полученные сведения свидетельствуют о значительной частоте повторного травматического воздействия, что обуславливает необходимость анализа вероятных отсроченных нейропсихологических эффектов и сохранности когнитивного функционирования.

У 48 спортсменов (28,6%) в анамнезе документировались эпизоды лёгкой либо среднетяжёлой ЧМТ, протекавшие с амнестическими расстройствами, дезориентацией или очаговой неврологической симптоматикой. В большинстве случаев указанные повреждения возникали в период соревнований и не всегда становились поводом для обращения за специализированной медицинской помощью, что позволяет предполагать недооценку клинической значимости части травматических эпизодов. Одновременно у 17 участников (10,1%) отмечались жалобы на периодические когнитивные трудности, головные боли напряжения и нарушения сна, ассоциированные с ранее перенесённой травмой, при отсутствии признаков выраженного неврологического дефицита.

Средний промежуток времени между последним эпизодом сотрясения головного мозга или ЧМТ и включением в исследование составил 8,7 месяца (интервал от 1 до 36 месяцев); при этом 22 спортсмена (13,1%) перенесли травму менее чем за 3 месяца до начала сбора материала. Указанные временные характеристики следует учитывать при интерпретации уровня экспрессии нейроспецифичных биомаркеров и при оценке продолжительности восстановительного периода после нейротравмы.

При исходном неврологическом обследовании у 9 спортсменов (5,4%) были выявлены резидуальные очаговые нарушения в форме дискоординации, нистагма

либо асимметрии рефлексов, не сочетавшиеся с отклонениями по данным когнитивного тестирования. Подобные наблюдения могут отражать субклиническое персистирование нейрофизиологического дефицита.

Дополнительный анализ анамнестических сведений позволил установить наличие хронических функциональных жалоб, потенциально указывавших на постконтузионный синдром, у 18 человек (10,7%). К числу таких состояний относились повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, эпизодическая раздражительность и снижение способности к концентрации внимания, что подтверждает целесообразность интеграции нейropsychологического мониторинга в программы сопровождения спортсменов с нейротравматическим анамнезом.

Регистрация повторных эпизодов ЧМТ и сотрясений у значительной части обследованных подчёркивает необходимость разработки персонализированных подходов к медицинскому наблюдению и стратификации риска при решении вопроса о допуске к последующей спортивной нагрузке. Именно эти сведения были положены в основу распределения участников по группам и обеспечили более корректную интерпретацию выраженности молекулярного ответа на повторные травматические воздействия.

Таким образом, у спортсменов контактных видов спорта степень тяжести травматического воздействия определяется совокупностью клинических симптомов, данных анамнеза повторных сотрясений, выраженности нейровегетативных и когнитивных нарушений, а также нейровизуализационных изменений, которые могут быть минимальными или субклиническими при сохранении значимого молекулярного ответа на травму. Это позволяет рассматривать вышеперечисленные характеристики спортивной черепно-мозговой травмы как обязательный компонент ранней стратификации состояния и персонализированного медицинского контроля в системе медико-биологического обеспечения спортсменов.

4.2. Динамика концентраций биомаркеров повреждения ЦНС

С учётом распределения обследованных по спортивным дисциплинам, частотная структура повторных эпизодов ЧМТ представлена ниже (Рисунок 9). В выборку были включены 168 спортсменов, из которых 58 (34,5%) занимались смешанными боевыми единоборствами (ММА), 43 (25,6%) – боксом, 36 (21,4%) – регби и 31 (18,5%) – кудо. Максимальная доля спортсменов, перенесших ≥ 2 эпизода ЧМТ, выявлена в подгруппах боксёров (62,8%) и бойцов ММА (60,0%), что, вероятно, обусловлено высокой интенсивностью и выраженной контактностью соревновательной деятельности. В группах кудо и регби частота повторных травматических эпизодов составила 51,6% и 55,6% соответственно. Полученные результаты подтверждают высокую травматическую нагрузку в анализируемых видах спорта и обосновывают необходимость стратифицированной оценки нейротравматических последствий (Рисунок 9).

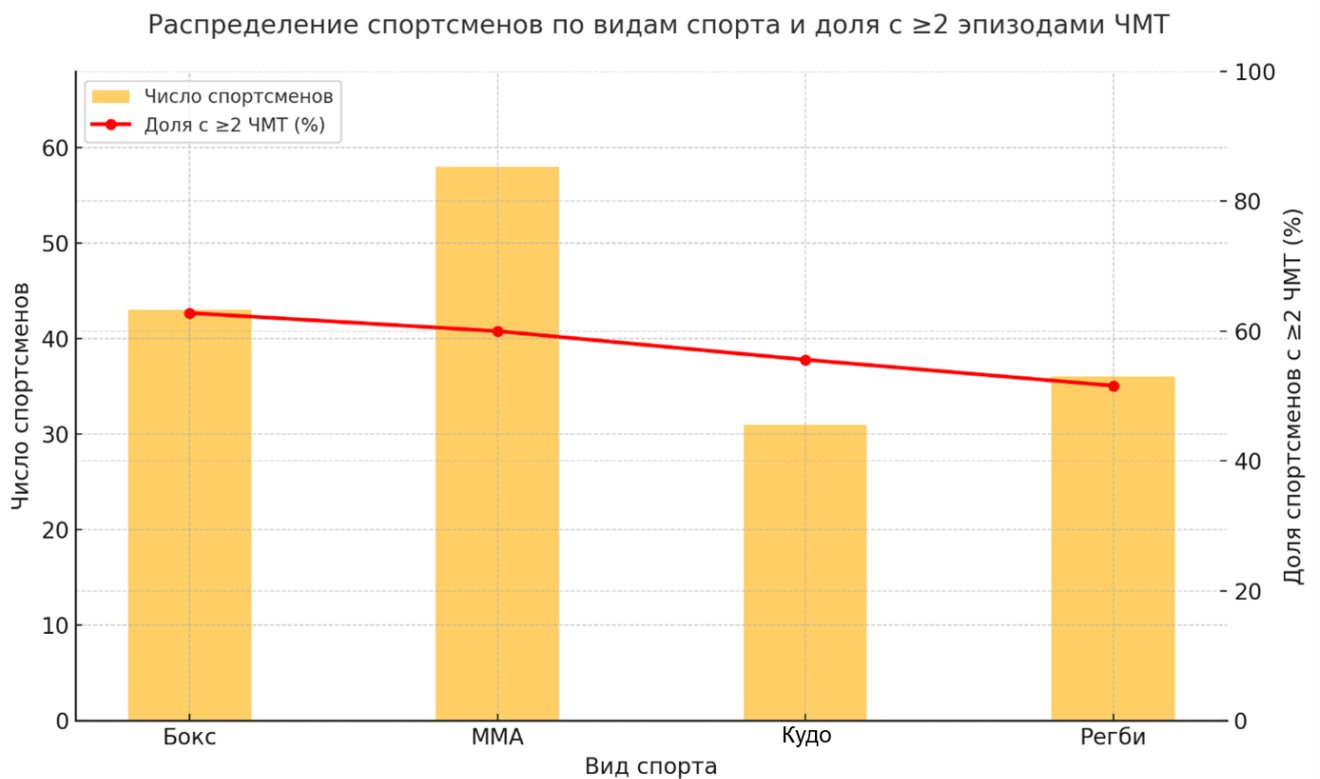


Рисунок 9 – Распределение когорты спортсменов по видам спорта и частота ≥ 2 эпизодов черепно-мозговой травмы (%)

Стратифицированный анамнестический анализ включал общее число травм, длительность последнего восстановительного периода и наличие остаточных симптомов у спортсменов, перенёсших ЧМТ. Данные использовались при интерпретации профилей концентраций биомаркеров повреждения ЦНС.

В нижеприведённой таблице (Таблица 6) представлены показатели диагностической точности, выраженные площадью под ROC-кривой (AUC), а также оптимальные пороговые значения, установленные на основании индекса Юдена, для биомаркеров повреждения центральной нервной системы при стратификации черепно-мозговой травмы по степени тяжести. Отражены значения AUC и соответствующие пороговые уровни концентраций для трёх категорий травматического воздействия: сотрясение головного мозга, лёгкая и средняя ЧМТ. Представленные данные позволяют оценить дифференциальную диагностическую информативность каждого биомаркера в рамках стратифицированного анализа.

Таблица 6 – Диагностическая эффективность нейроспецифичных биомаркеров при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы

Биомаркер	AUC (сотрясение)	AUC (легкая ЧМТ)	Порог (легкая ЧМТ)	AUC (средняя ЧМТ)	Порог (средняя ЧМТ)
СК-BB, нг/мл	0,018	0,695	1,94	0,946	3
GFAP, пг/мл	0,16	0,679	200,04	0,972	434,16
UCH-L1, нг/дл	0,114	0,592	39,61	0,947	77,36
Тау, пг/мл	0,042	0,669	40,08	0,948	65,34
S100B, мкг/л	0,015	0,672	0,26	0,983	0,62
NSE, нг/мл	0,04	0,69	6,46	0,921	8,16
NfL, пг/мл	0,14	0,631	11,36	0,854	23,94
AMPA, нг/мл	0,04	0,734	1,08	0,913	1,54
pNFH, пг/мл	0,064	0,641	59,3	0,953	120
MCP-1/CCL2, пг/мл	0,054	0,66	200,57	0,941	446,28
IL-6, нг/дл	0,074	0,635	0,98	0,947	1,65

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, характеризующая диагностическую точность; Порог Юдена – оптимальное значение концентрации, обеспечивающее наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью.

Данные структурированного неврологического осмотра указывают на наличие остаточной очаговой неврологической симптоматики преимущественно у спортсменов с анамнезом ЧМТ средней степени тяжести. Такие клинические проявления, как неустойчивость походки, горизонтальный нистагм и дизметрия, регистрировались в этой подгруппе чаще, чем у лиц, перенесших сотрясение мозга или ЧМТ лёгкой степени. Параллельный анализ концентраций биомаркеров GFAP, UCH-L1, Тау и S100B выявил повышение уровней указанных белков у спортсменов с остаточной симптоматикой, что свидетельствует о возможной связи сохраняющихся неврологических нарушений с персистирующим биохимическим стрессом на уровне центральной нервной системы. Эти результаты были учтены при последующей интерпретации значений биомаркеров в разделе 4.2, в том числе при оценке их диагностической и прогностической значимости.

Сопоставление частоты нейротравм и клинических параметров в анамнезе с выраженностью биохимических показателей подтвердило обоснованность стратификации тяжести травматического воздействия, представленной в разделе 4.1.2. Полученные данные легли в основу интерпретации временных профилей концентраций биомаркеров повреждения ЦНС в главе 4.2.

4.2.1. Глиальный фибриллярный кислый белок и ранняя глиальная активация у спортсменов после травмы головы

Изучение концентраций глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в плазме крови спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы (ЧМТ) выявило выраженные различия между группами уже на ранних этапах посттравматического наблюдения. Наиболее значимое повышение уровней GFAP регистрировалось в группах лёгкой и средней степени ЧМТ, особенно в интервале от 3 до 12 часов после травмы. Профиль динамики представлен ниже (Рисунок 10), где показаны временные изменения концентраций биомаркера по трём основным группам.

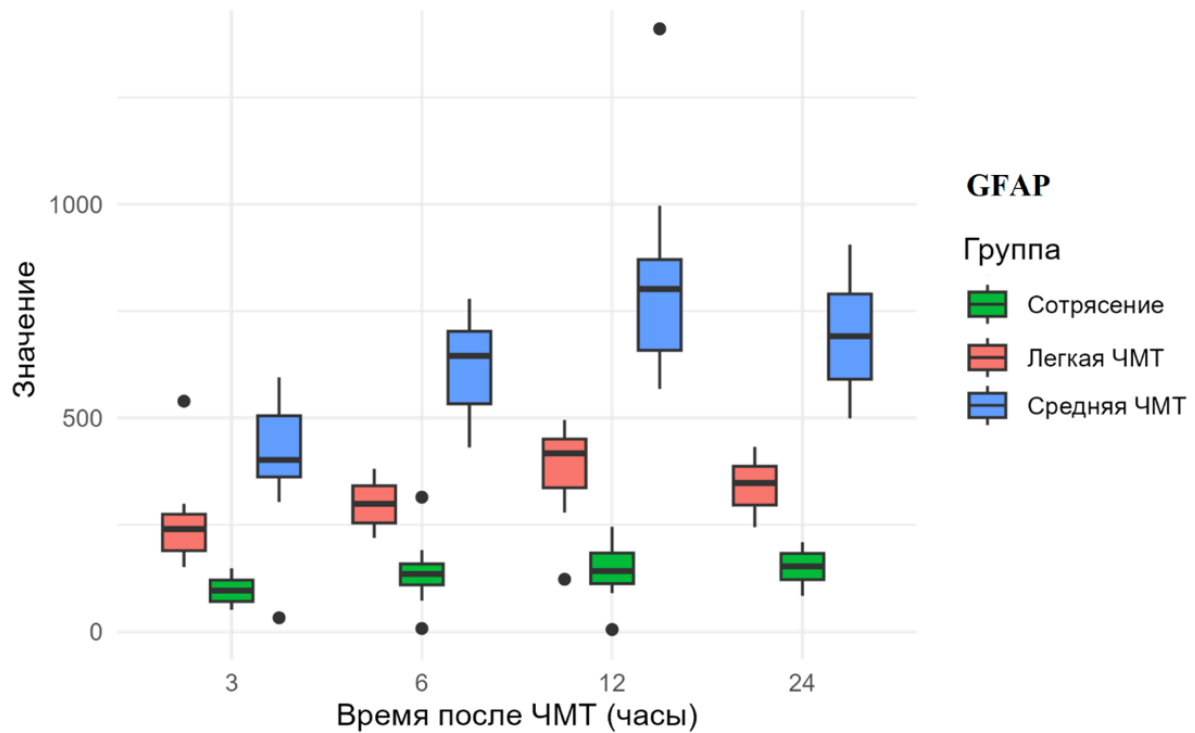


Рисунок 10 – Динамика медианных концентраций GFAP (пг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Через 3 часа после травматического воздействия медианные концентрации GFAP в группе среднетяжёлой ЧМТ были выше соответствующих значений у пострадавших с лёгкой травмой и сотрясением на 74,3% и 112,8% соответственно. Сходное соотношение сохранялось и на последующих временных точках наблюдения – через 6, 12 и 24 часа, несмотря на общую тенденцию к уменьшению абсолютных показателей в подострой фазе. Многофакторный анализ согласно которому значение AUC для GFAP при стратификации среднетяжёлой ЧМТ достигало 0,972 при оптимальном пороговом уровне 200,04 пг/мл (Таблица 6, см. раздел 4.2) подтверждает представленные данные.

Межиндивидуальная вариабельность концентраций GFAP отражена ниже на диаграмме рассеивания (Рисунок 11). Распределение точек демонстрирует высокую вариабельность значений, но также и отражает наличие кластеров кластеров, соответствующих группам тяжести повреждения, при этом наибольшая плотность значений, превышающих пороговое, определялась в когорте со среднетяжёлой травмой. Представленный график добавляет акцент в пользу диагностической значимости GFAP в условиях посттравматических состояний.

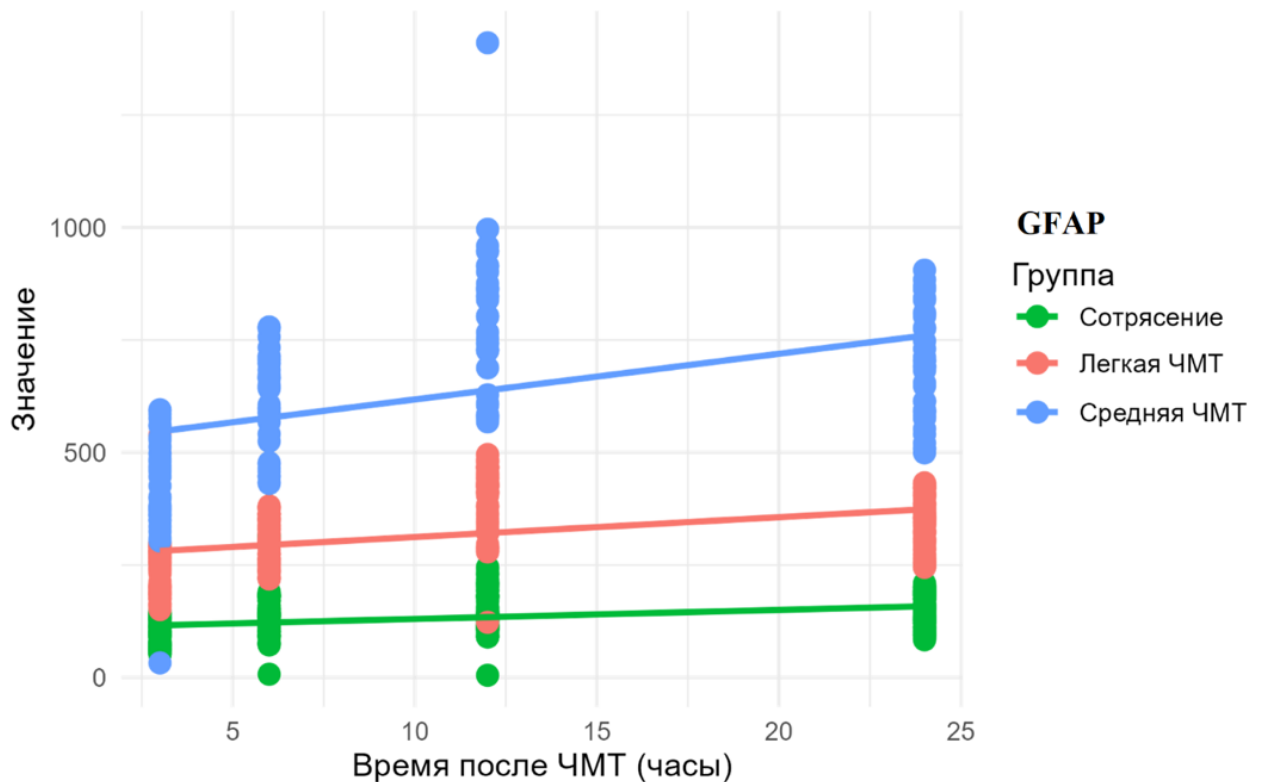


Рисунок 11 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций GFAP (пг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Дополнительно выполнен анализ связи концентрации GFAP с наличием неврологических нарушений, верифицированных при клинико-инструментальном обследовании, в котором было установлено, что стертые и вялотекущие проявления также сопровождаются повышенными концентрациями.

Диагностическая мощность биомаркера GFAP (Рисунок 12) рассчитана при построении ROC-кривой для стратификации по схеме One-vs-Rest. Полученные статистически значимые параметры чувствительности и специфичности подтверждают наличие различий между классами тяжести и указывает на целесообразность использовать GFAP в качестве маркера раннего глиального повреждения и наличия посттравматических изменений.

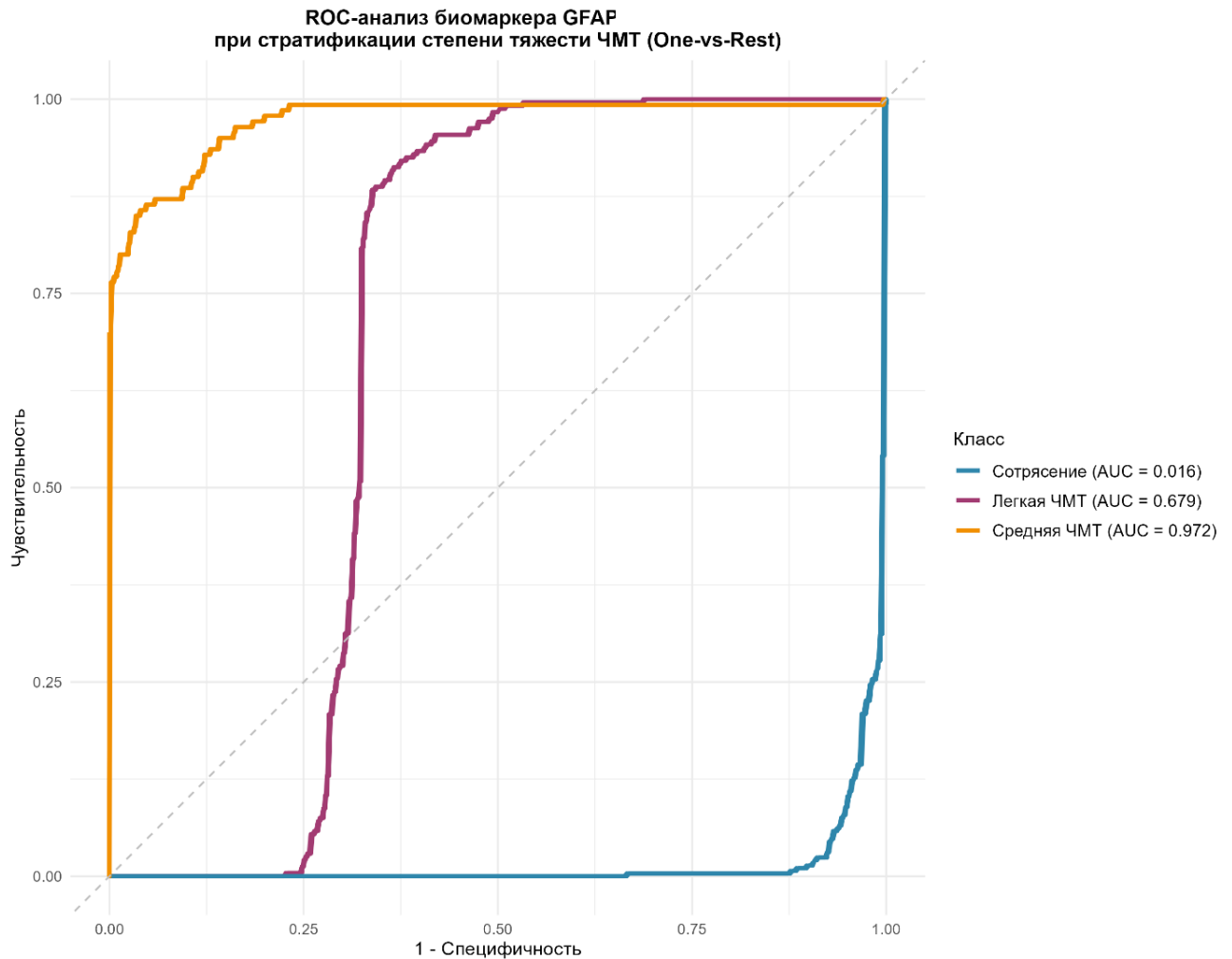


Рисунок 12 – ROC-анализ биомаркера GFAP при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Возможности классификации GFAP оценивали с использованием метода ROC-анализа в формате One-vs-Rest для трёх категорий тяжести повреждения: сотрясение, лёгкой и средней тяжести ЧМТ. Как следует из результатов (Рисунок 12) существуют выраженные различия по чувствительности и специфичности. Максимальная площадь под ROC-кривой (AUC) зарегистрирована при диагностике средней степени тяжести ЧМТ с целью отделения данной группы от остальных состояний. Это свидетельствует о высокой точности и вкладе маркера в идентификацию наличия выраженной глиальной активации, связанной с более тяжёлым повреждением.

Особое значение для интерпретации состояния пациента играют концентрации GFAP в раннем посттравматическом периоде. Рассчитанные по

индексу Юдена пороговые значения, которые формируют диагностические границы, обеспечивая надёжное разделение тяжести повреждений ЦНС, и служат основанием для включения GFAP в качестве скринингового биомаркера в клиническую практику. Информативность и диагностическая значимость биомаркера подтверждена и сохранялась при оценке на отдельных временных интервалах. Общая картина динамики концентраций и отсутствие значимого перекрытия в зонах измерений, а также значение величины $AUC > 0,9$ для ряда классов подтверждают высокое качество модели. Совокупный анализ полученных результатов дает возможность рассматривать GFAP в качестве биомаркера первой линии при стратификации ЧМТ в популяции спортсменов контактных видов спорта.

Дополнительную информацию о параметрах разброса и результатах расчета описательных статистик содержит Приложение 2, где представлены данные для всех классов тяжести ЧМТ. Результат анализа использовался при расчётах линейной смешанной модели и подтверждении наличия значимого ($p < 0,01$) взаимодействия между фактором времени и тяжестью повреждения. Это в свою очередь подтверждает роль GFAP как индикатора ранней активации астроцитов и подчеркивает его высокую диагностическую и прогностическую ценность при стратификации тяжести травматического повреждения ЦНС у профессиональных спортсменов.

4.2.2. Убиквитин карбокситерминальная гидролаза L1 как показатель нейронального повреждения при травме головы

При нарушении его целостности тел нейронов высвобождается убиквитин карбокситерминальная гидролаза L1 (UCH-L1), которая также является специфическим маркером повреждения. Анализ изменения концентрации в плазме крови выявил отчётливый коррелирующий градиент с ЧМТ различной степени тяжести. В группах спортсменов, получивших лёгкой и средней степени тяжести

ЧМТ, определялись существенно более высокие значения концентрации UCH-L1 через 3, 6, 12 и 24 ч после травмы по сравнению с участниками с сотрясением головного мозга. Это отражает прямую зависимость тяжести повреждения и интенсивностью молекулярного ответа. Закономерность наглядно представлена на рисунке ниже (Рисунок 13), где отражена динамика концентраций UCH-L1, сгруппированная по категориям тяжести. Максимальные значения в группе средней ЧМТ регистрировались через 6–12 ч с последующим частичным снижением к 24 ч, что, вероятно, обусловлено фазовыми особенностями нейронального повреждения и последующего клиренса белка из плазмы.

Индивидуальная вариабельность концентраций UCH-L1 в посттравматическом периоде отражена на диаграмме рассеивания (Рисунок 14). Несмотря на наличие межсубъектной гетерогенности, прослеживается отчётливое смещение распределения значений в область более высоких концентраций в группах лёгкой и средней степени тяжести ЧМТ, что подтверждает прогностическую значимость данного показателя на уровне отдельных наблюдений.

При использовании метода логистической регрессии в сочетании с мультиклассовым ROC-анализом (модель One-vs-Rest) продемонстрирована высокая диагностическая эффективность UCH-L1 для стратификации тяжести травмы (Рисунок 15). Значения площади под кривой (AUC) достигали 0,59–0,94 в зависимости от категории, а оптимальные пороговые уровни, рассчитанные по индексу Юдена, находились в диапазоне 39,61–77,36 нг/дл, что представлено в разделе 4.2 (Таблица 6). Полученные данные свидетельствуют о чувствительности данного биомаркера к дифференциации лёгкой и средней тяжести ЧМТ, при этом по величинам AUC он превосходил другие нейроспецифичные белки.

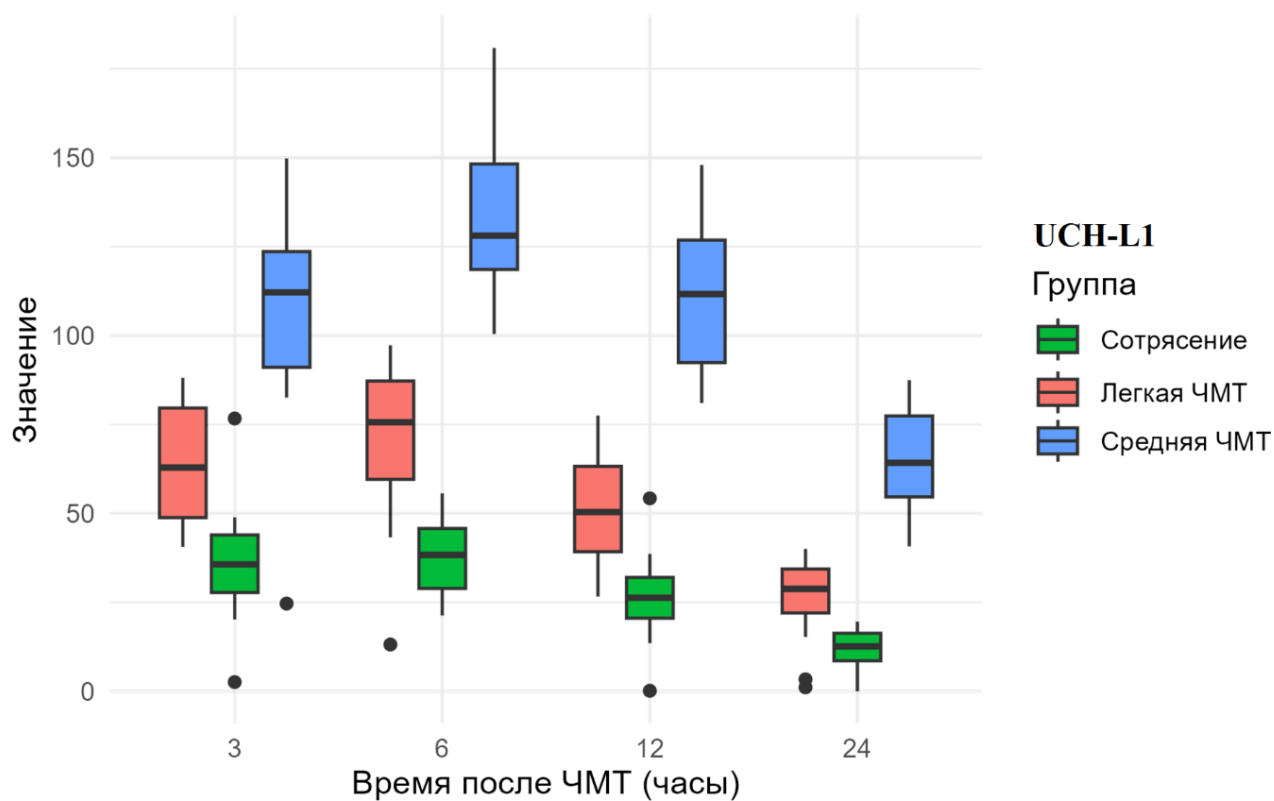


Рисунок 13 – Динамика концентраций UCH-L1 (нг/дл) в группах спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ

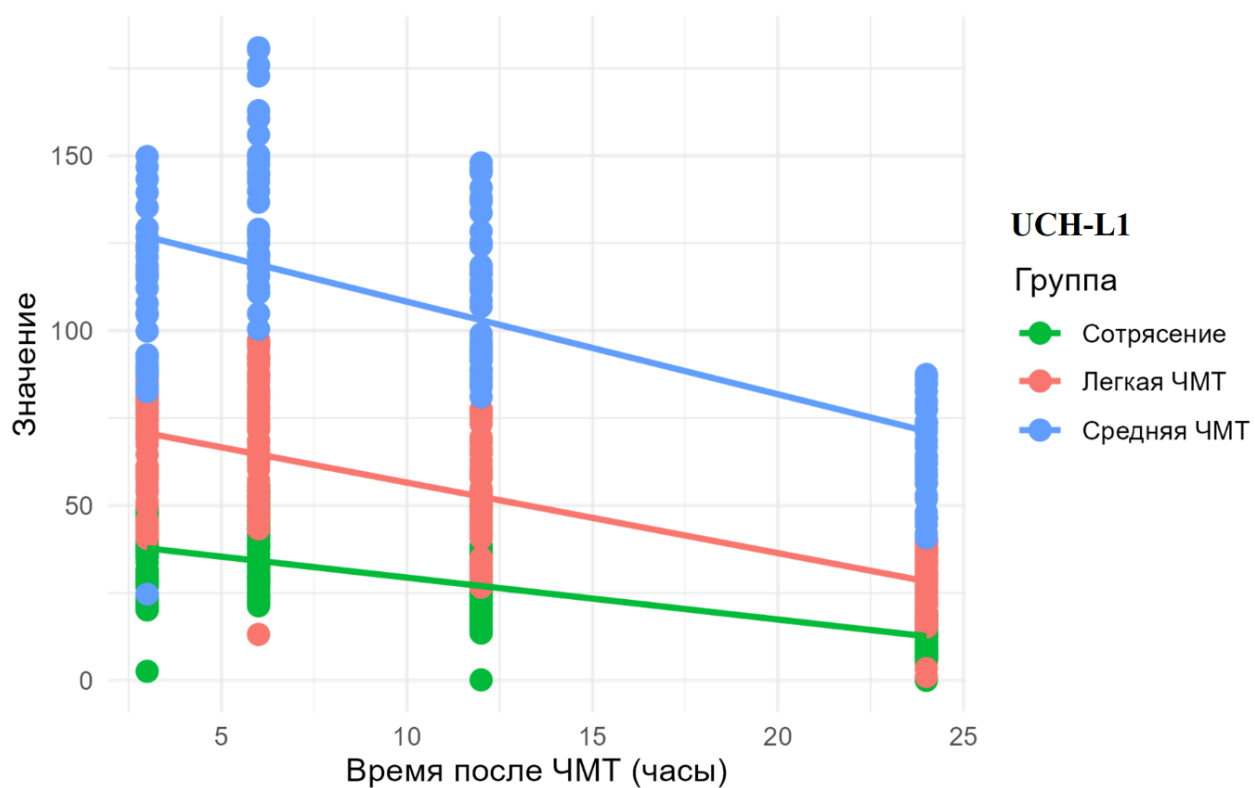


Рисунок 14 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций UCH-L1 (нг/дл) в группах спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ

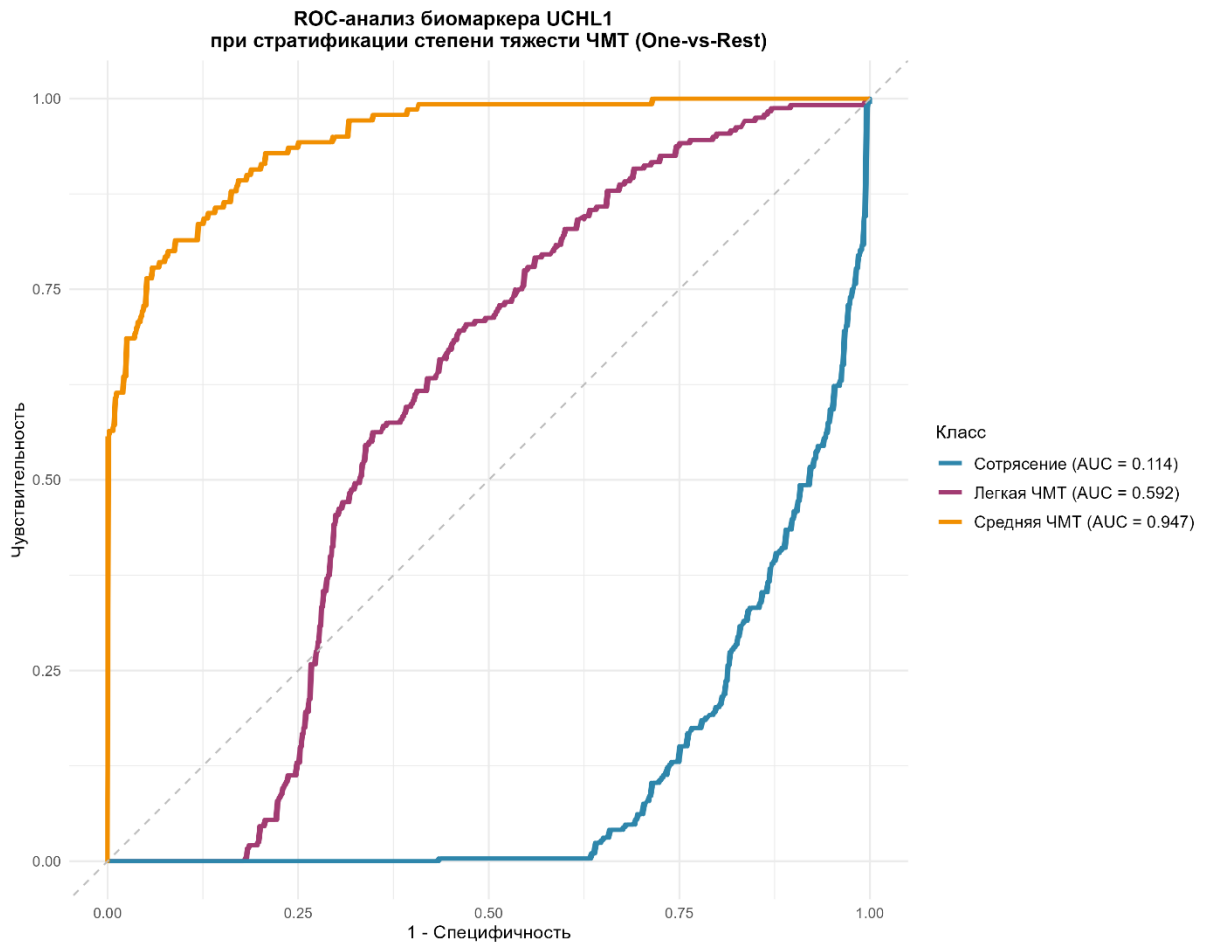


Рисунок 15 – ROC-анализ биомаркера UCH-L1 при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

На графике представлены ROC-кривые для биомаркера UCH-L1, построенные по схеме «один против всех» (One-vs-Rest) для трёх классов: сотрясение мозга, лёгкой и средней тяжести ЧМТ. Показатели площади под кривой (AUC) составили: 0,114, 0,592, 0,947, что указывает на высокую диагностическую информативность биомаркера для дифференциации более тяжёлых форм ЧМТ. Оптимальные пороговые значения классификации определены по индексу Юдена. Регрессионный анализ, приведённый ниже (Таблица 11), продемонстрировал высокую степень линейной связи между уровнем UCH-L1 и тяжестью травмы, а также высокую логистическую точность прогноза. Эти данные указывают на клинико-диагностическую значимость маркера для стратифицированного подхода к оценке посттравматического нейронального повреждения у спортсменов.

4.2.3. Мозговая изоформа креатинкиназы как индикатор нейрометаболического стресса у спортсменов с травмой головы

Преимущественно экспрессирующийся в нейронах фермент мозговая изоформа креатинкиназы СК-ВВ, участвует в процессах с высокой метаболической интенсивностью и обеспечивает кратковременный ресинтез АТФ за счёт фосфокреатиновой системы. Его также можно отнести к функциональным индикаторам энергетического гомеостаза, который отражает степень вовлечения внутриклеточных механизмов энергообеспечения в патогенез травматического повреждения ЦНС. При нарушении целостности клеточных мембран происходит его высвобождение в системный кровоток, что и позволяет рассматривать фермент как маркер нейрометаболического стресса. Выявленные в остром посттравматическом периоде изменения концентрации СК-ВВ, продемонстрировали отчётливую зависимость с силой травматического воздействия. В подгруппе ЧМТ средней степени тяжести концентрация биомаркера последовательно возрастала в интервале от 3-го до 24-го часа наблюдения, достигая к концу анализируемого периода максимального значения. Подобный профиль позволяет предполагать нарастающую недостаточность энергетических механизмов и вероятное формирование метаболической декомпенсации. В группах с лёгкой травмой и сотрясением головного мозга регистрировались менее выраженные колебания без статистически значимых пиковых значений (Рисунок 16).

Индивидуальная вариабельность концентраций СК-ВВ (Рисунок 17) свидетельствует о существовании группы спортсменов с выраженным повышением уровня данного маркера при минимальной клинической симптоматике. Указанное наблюдение подчёркивает потенциальную диагностическую значимость СК-ВВ как субклинического индикатора нарушений энергетического метаболизма, которые не во всех случаях сопровождаются объективно выявляемой неврологической симптоматикой. В наибольшей степени

это относится к лицам, перенёвшим повторные эпизоды микротравматизации в условиях профессиональной соревновательной деятельности.

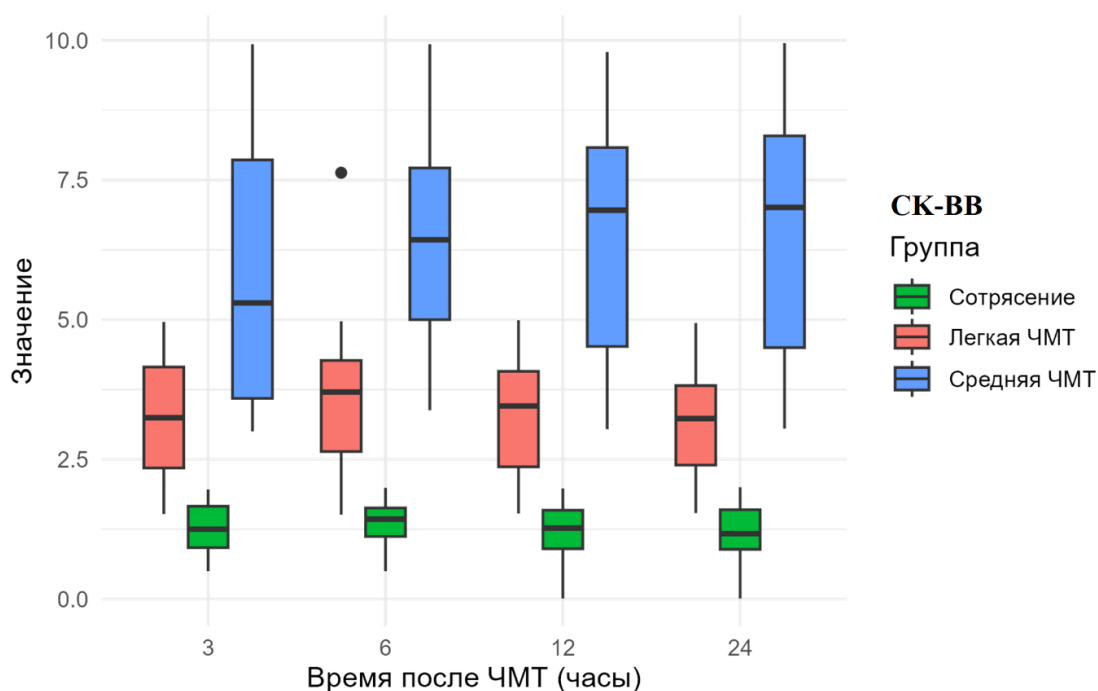


Рисунок 16 – Динамика концентраций биомаркера СК-ВВ (нг/мл) в группах с сотрясением, лёгкой и средней степенью тяжести черепно-мозговой травмы на 3, 6, 12 и 24 часах наблюдения

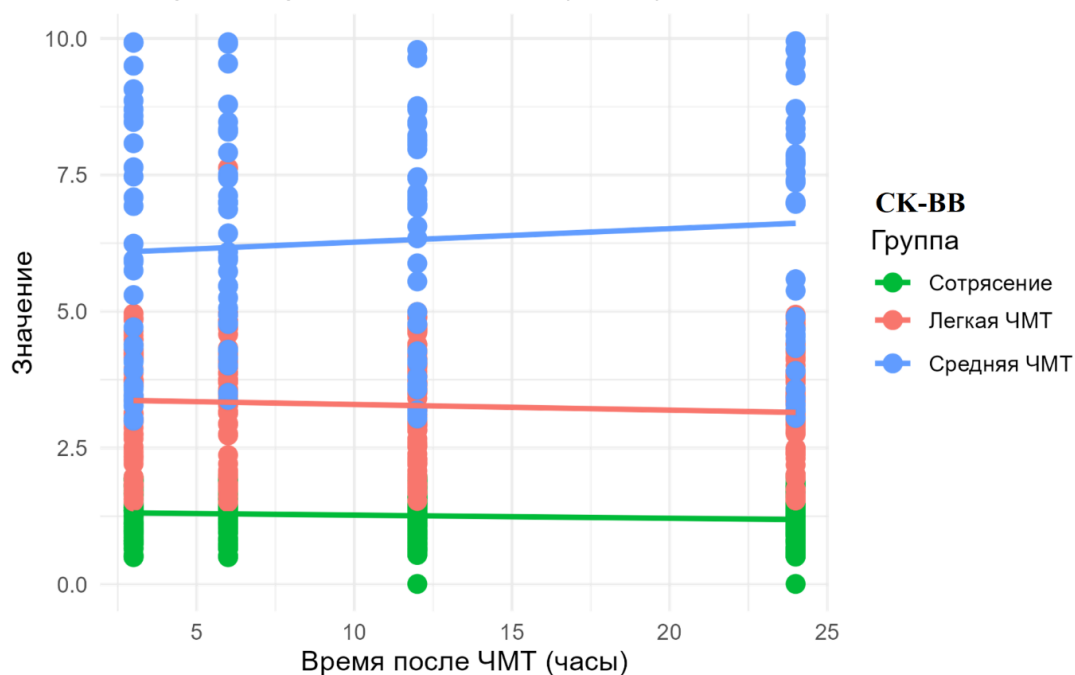


Рисунок 17 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций СК-ВВ (нг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Анализ площади под ROC-кривой, представленный на Рисунке 18, продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности СК-ВВ при стратификации степени тяжести ЧМТ. Значения AUC, в зависимости от группы, находились в диапазоне от 0,965 до 0,946, тогда как оптимальные пороговые уровни, рассчитанные по индексу Юдена (Таблица 6), составили 1,94 нг/мл для лёгкой ЧМТ и 3,0 нг/мл для ЧМТ средней степени тяжести, что указывает на высокую прогностическую ценность маркера при стратифицированной оценке состояния посттравматических пациентов. Случаи остаточной неврологической симптоматики, сочетающиеся с повышенными концентрациями СК-ВВ, могут свидетельствовать о связи персистирующей метаболической дисфункции с наличием постконтузионного синдрома. Полученные данные согласуются с результатами регрессионного анализа (Таблица 11), в рамках которого СК-ВВ продемонстрировал высокую предиктивную способность в нелинейных моделях оценки тяжести повреждения.

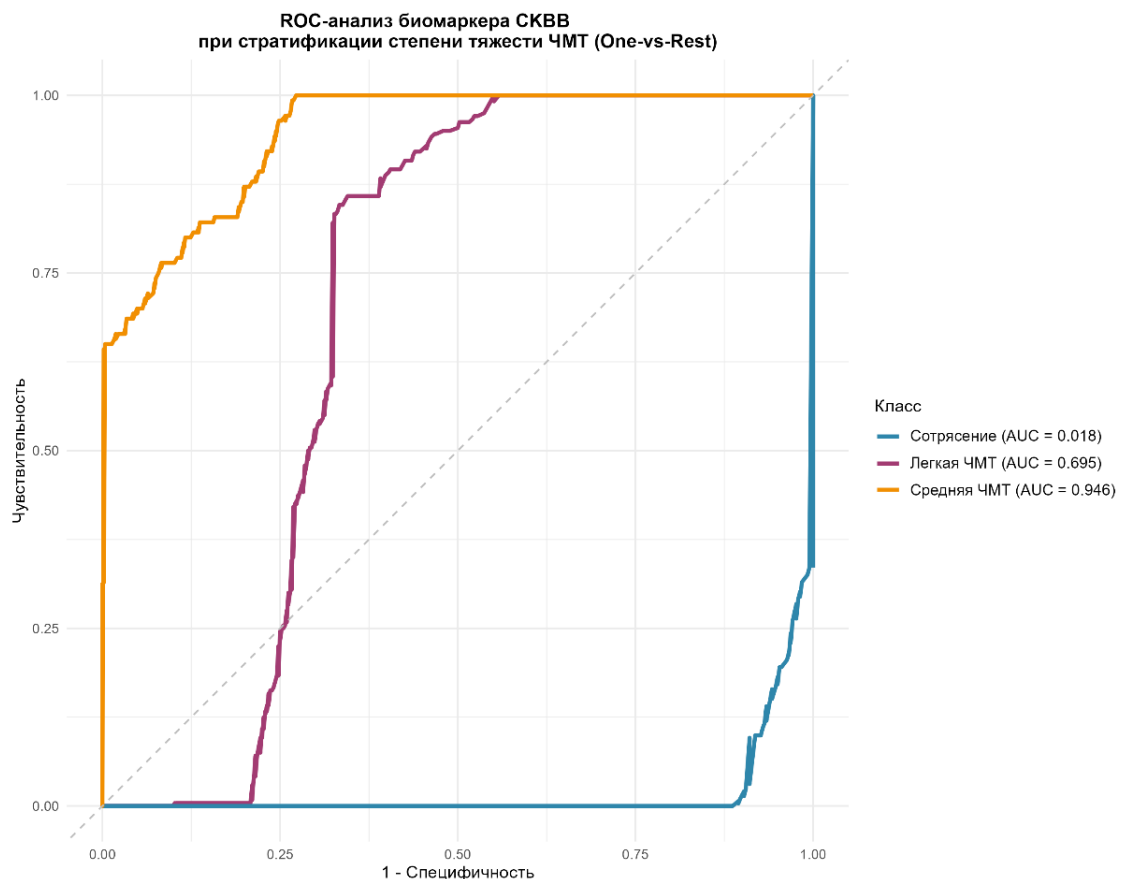


Рисунок 18 – ROC-анализ биомаркера СК-ВВ при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

С учётом устойчивой тенденции к нарастанию концентрации в группе пациентов со средней тяжестью ЧМТ, а также подтверждённой значимости данного показателя для стратификации тяжести состояния, СК-ВВ целесообразно рассматривать как интегративный биомаркер энергодефицитного состояния нейрональных структур. Включение этого маркера в состав мультибиомаркерных панелей может повысить эффективность раннего выявления нейрометаболических нарушений и способствовать формированию индивидуализированных реабилитационных маршрутов, ориентированных на восстановление функционального резерва ЦНС.

4.2.4. Белок тау и его фосфорилированная форма как маркер аксональной патологии при травме головы

Белок Тау и его фосфорилированные формы (pTau) принадлежат к ключевым белковым компонентам микротрубочек, обеспечивающих устойчивость аксонального цитоскелета и участвующих в регуляции внутриклеточного транспорта. При травматическом повреждении отмечается диссоциация Тау от микротрубочечного комплекса, сопровождающаяся гиперфосфорилированием данного белка, что инициирует аксональное повреждение и приводит к нарушению аксоплазматического транспорта. В результате Тау-белок высвобождается во внеклеточную среду и поступает в системный кровоток. Динамика концентрации Тау в плазме крови у спортсменов с ЧМТ различной степени тяжести характеризуется отчетливой фазовой зависимостью.

Согласно представленным данным (Рисунок 19), медианные значения Тау достигают пикового уровня в интервале 3–6 часов после травматического воздействия, особенно у пациентов с ЧМТ средней степени тяжести. Подобный профиль, вероятно, отражает острое нарушение структурной сохранности аксонов в ответ на механическую перегрузку. В более поздние сроки прослеживается тенденция к снижению концентрации белка, что, по-видимому, обусловлено его

клиренсом из плазмы и завершением фазы наиболее интенсивного аксонального повреждения.

Анализ индивидуальных значений (Рисунок 20) показывает, что повышенные концентрации Тау преимущественно группируются в группе со средней степенью тяжести, что подчеркивает диагностическую значимость данного биомаркера при стратификации посттравматических состояний. Вместе с тем межиндивидуальная вариабельность сохраняется даже в пределах клинически однородной группы, что может быть обусловлено различиями в локализации и выраженности аксонального повреждения, а также потенциальным влиянием перенесённых ранее нейротравматических воздействий.

ROC-анализ, выполненный в рамках мультиклассовой модели One-vs-Rest (Рисунок 21), подтвердил стратификационную значимость Тау-белка: площадь под кривой достигала $AUC = 0,948$ при диагностике средней тяжести ЧМТ, а определённые по индексу Юдена, пороговые значения составили 40,08 пг/мл для лёгкой тяжести ЧМТ и 65,34 пг/мл для средней тяжести ЧМТ (Таблица 6). Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности Тау к аксональному повреждению, особенно при субклиническом и диффузном вовлечении белого вещества.

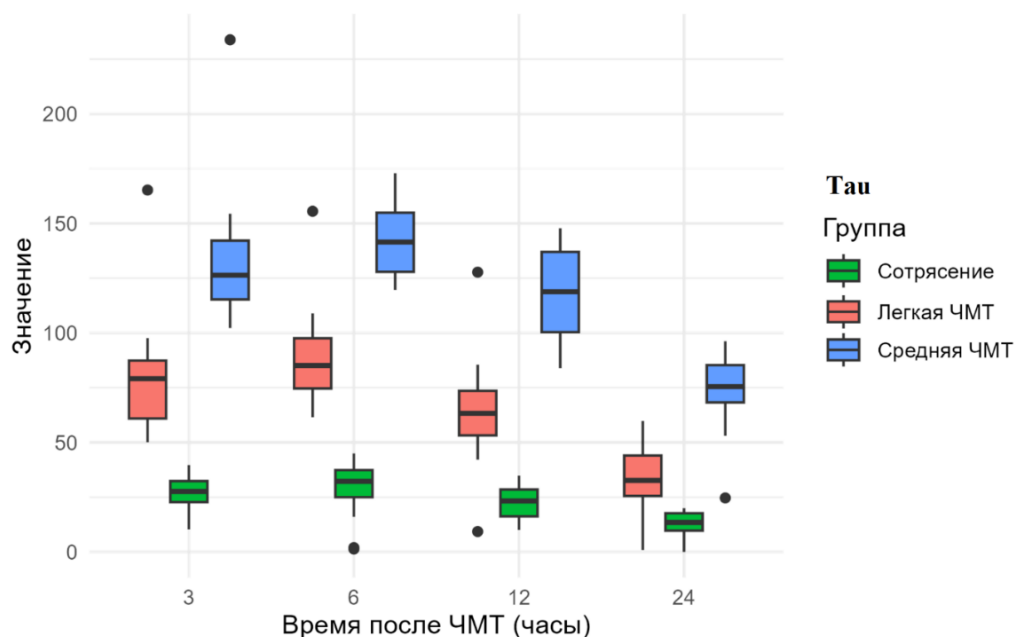


Рисунок 19 – Динамика концентраций Тау (пг/мл) в группах спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ

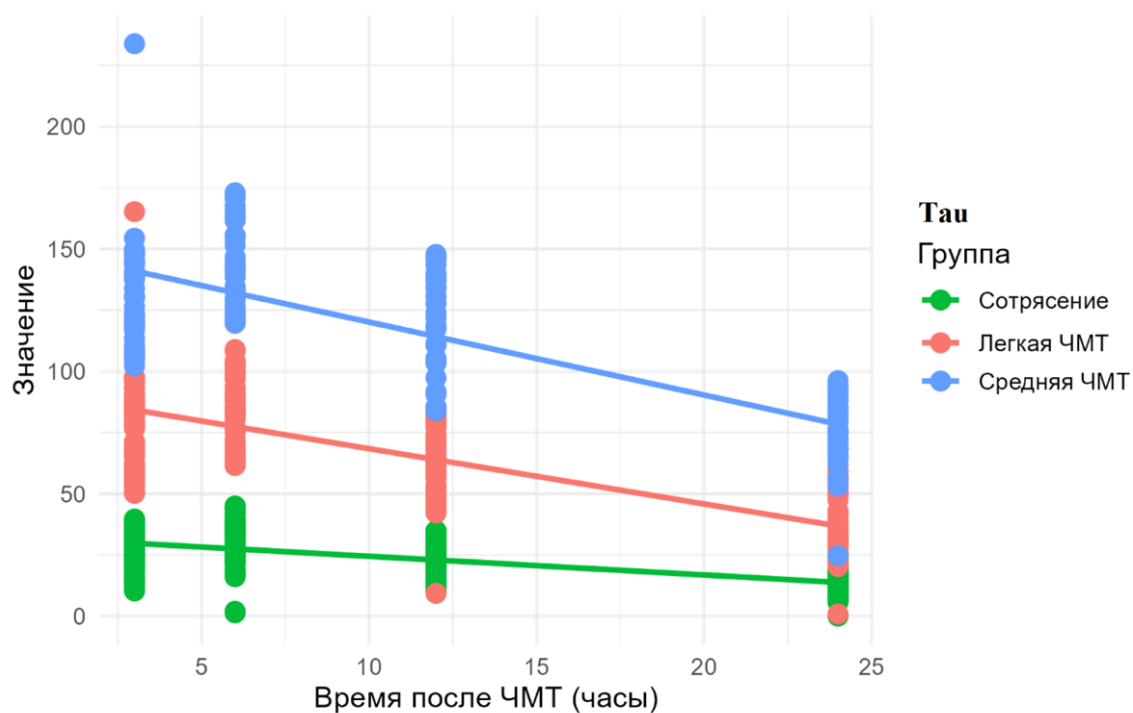


Рисунок 20 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций Тай (пг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

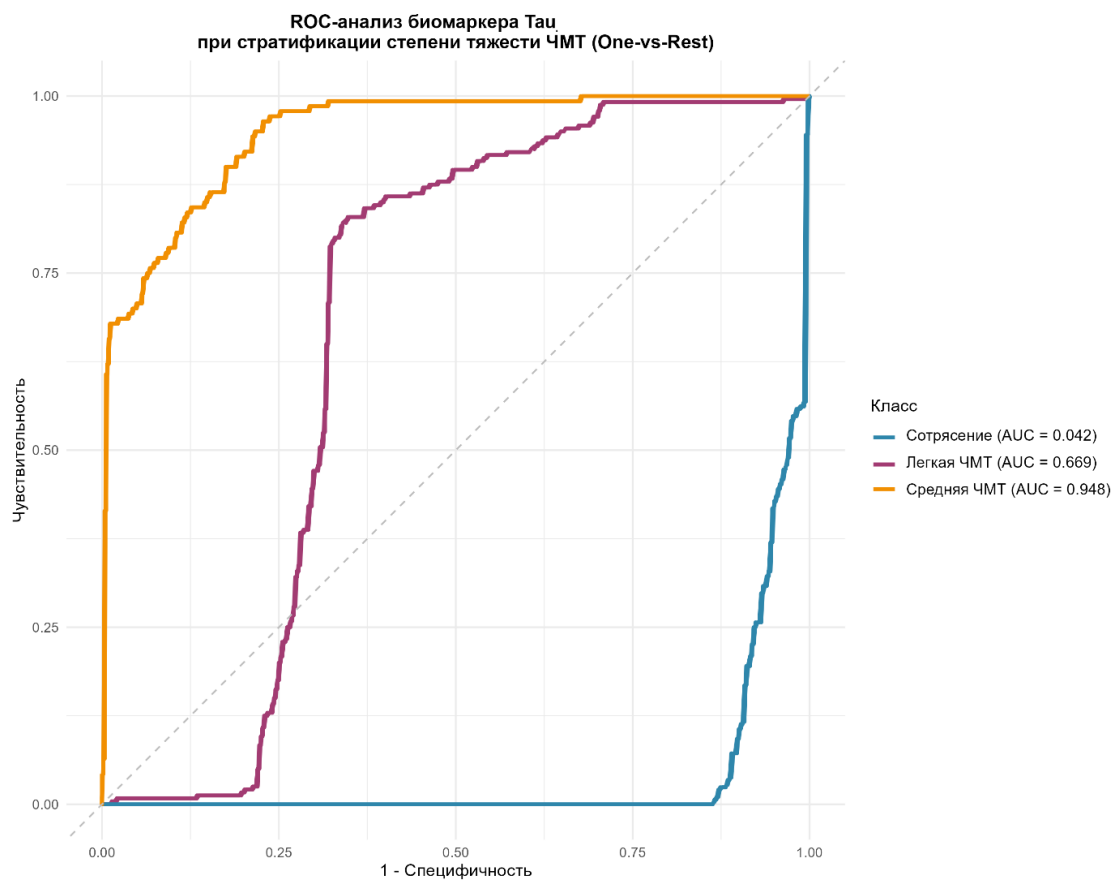


Рисунок 21 – ROC-анализ биомаркера Тай при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

У обследованных лиц, предъявлявших жалобы на снижение концентрации внимания, эмоциональную лабильность либо эпизодическую дезориентацию, определялись более высокие концентрации Тау, что может указывать на персистирующее аксональное повреждение и замедленное восстановление микротрубочкового каркаса. Эти данные согласуются с результатами дисперсионного анализа, представленными далее (Таблица 7), согласно которым показатель Тау демонстрировал выраженную зависимость от степени травматического воздействия при высоких значениях коэффициента детерминации. С учетом полученных результатов белок Тау и его фосфорилированные формы могут рассматриваться как высокоинформативные маркеры аксонального повреждения, обладающие прогностической значимостью при оценке риска формирования отсроченной аксонопатии. Их включение в мультибиомаркерные панели, наряду с другими цитоскелетными белками, представляется обоснованным при планировании индивидуализированных программ нейрореабилитации и мониторинге эффективности восстановительных мероприятий.

4.2.5. Нейрон специфическая енолаза как показатель выраженности нейронального повреждения у спортсменов

Нейронспецифическая енолаза (NSE) является гликолитическим ферментом, локализованным преимущественно в цитозоле нейронов и, в меньшей степени, в нейроэндокринных клетках. В условиях травматического повреждения ЦНС высвобождение NSE в системный кровоток отражает нарушение целостности нейрональных мембран и прогрессирующую цитоплазматическую деструкцию, характерную для повреждения серого вещества.

Профиль временных изменений концентраций NSE после ЧМТ свидетельствует о фазовой экспрессии данного биомаркера. Ниже (Рисунок 22) продемонстрировано постепенное повышение медианных уровней в группах

лёгкой и средней ЧМТ, с максимумом в пределах 6–12 часов после травматического воздействия. В то время как у лиц с сотрясением мозга подобного подъёма не зафиксировано, в группе травмы средней тяжести наблюдается статистически значимое превышение диагностических порогов, определённых по критериям Юдена (Таблица 6).

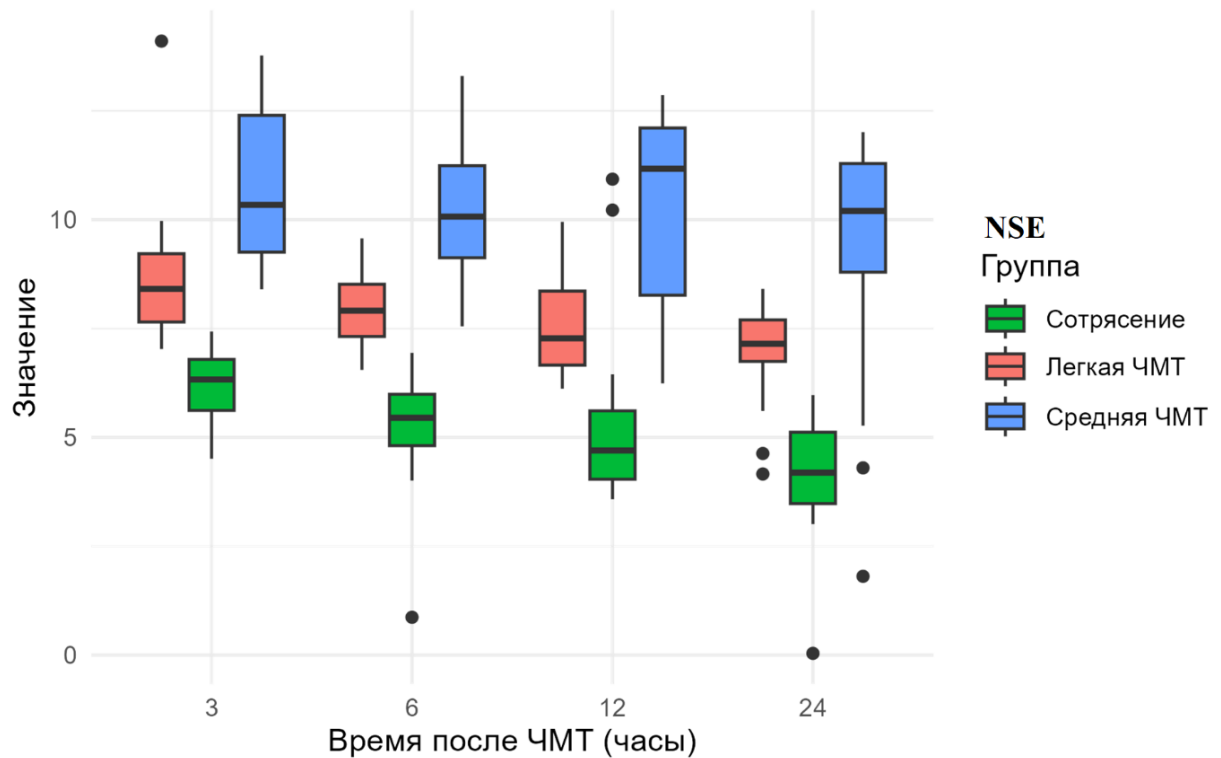


Рисунок 22 – Динамика медианных концентраций NSE (нг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Анализ индивидуальных концентраций (Рисунок 23) показывает наличие выраженной гетерогенности значений внутри каждой клинической категории. При этом в группе средней тяжести ЧМТ чётко прослеживается концентрационное смещение вправо, отражающее тенденцию к накоплению NSE в системной циркуляции. Учитывая, что фермент в норме не покидает клетку, подобная экспрессия может быть интерпретирована как индикатор массивного цитозольного повреждения, особенно в областях, богатых телами нейронов – коре больших полушарий и лимбических структурах.

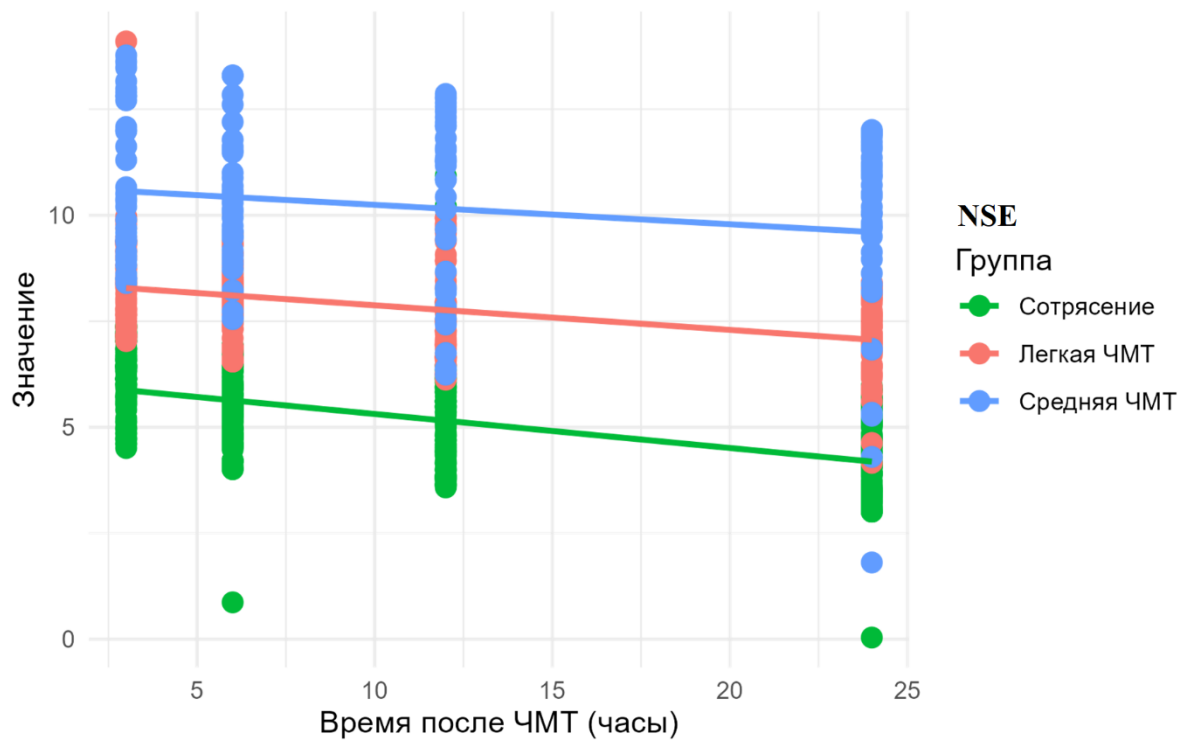


Рисунок 23 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций NSE (нг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Диагностическая мощность маркера подтверждается результатами ROC-анализа (Рисунок 24). Значения AUC достигали 0,69 при верификации лёгкой ЧМТ и 0,921 – при диагностике ЧМТ средней степени тяжести. Пороговые уровни составили 6,64 нг/мл для лёгкой ЧМТ и 8,16 нг/мл для ЧМТ средней степени, что обеспечивало достаточную чувствительность в рамках стратифицированного диагностического подхода. При сопоставлении концентрации NSE с неврологическими параметрами у спортсменов показано, что повышенные значения данного маркера существенно чаще выявлялись у пациентов с резидуальной симптоматикой, включая дизартрию, головные боли напряжения и когнитивную неустойчивость. Полученные результаты допускают использование NSE в качестве раннего биохимического индикатора постконтузионных расстройств, особенно в тех случаях, когда по данным нейровизуализационных методов визуализация патологического процесса остается минимальной.

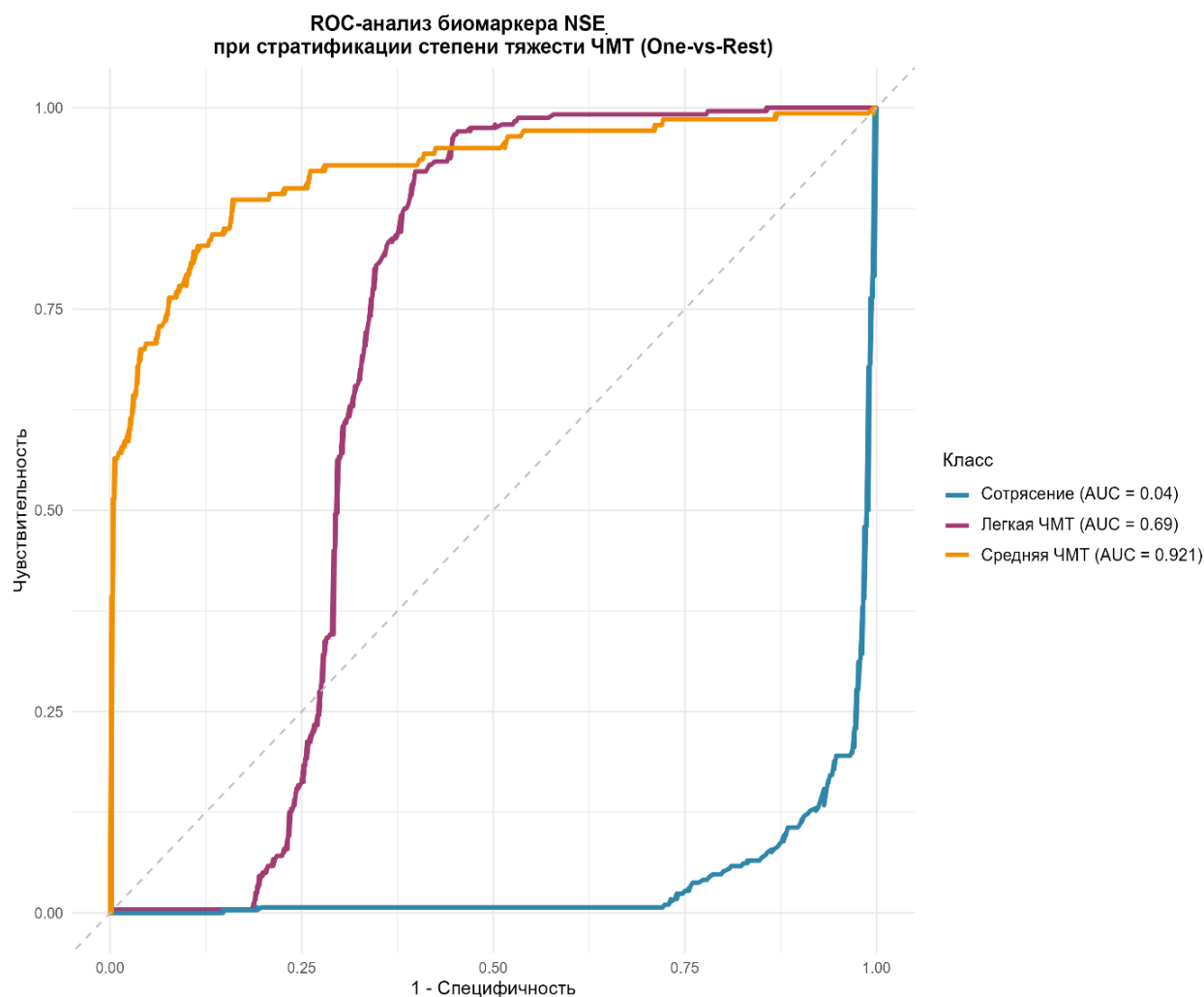


Рисунок 24 – ROC-анализ биомаркера NSE при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Дисперсионный анализ (Таблица 7) подтвердил наличие устойчивой зависимости концентрации NSE от степени тяжести ЧМТ. Хотя чувствительность NSE по сравнению с другими нейрональными биомаркерами, в частности UCH-L1, оставалась умеренной, данный показатель сохраняет диагностическую ценность как маркер цитоплазматического повреждения и может применяться в составе комплексной панели молекулярной стратификации при оценке тяжести и прогноза посттравматического состояния.

4.2.6. Белок S100B как маркер нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейровоспаления

Белок S100B, преимущественно экспрессируемый астроцитами, рассматривается в качестве чувствительного маркера изменений проницаемости гематоэнцефалического барьера и структурного повреждения глиального матрикса. Его внеклеточное высвобождение обусловлено травматически индуцированной дестабилизацией астроцитарных мембран, которая сопровождается реактивным глиозом и поступлением кальций-связывающих белков в системный кровоток.

При анализе временной динамики концентраций S100B установлено, что наиболее отчётливое повышение его плазменного уровня регистрируется в группах с лёгкой и средней степенью черепно-мозговой травмы (ЧМТ), главным образом в промежутке от 3 до 12 часов после травматического воздействия. При сотрясении мозга подъем концентрации имеет явно менее выраженный характер и сопровождается тенденцией к раннему возвращению к базовым значениям. Ниже (Рисунок 25) представлена динамика концентраций, отражающая реакцию на травму, в которой можно выделить кратковременное повышение, наиболее выраженное при средней степени тяжести повреждения.

Разброс индивидуальных значений на диаграмме рассеивания (Рисунок 26) демонстрирует наличие выраженной межиндивидуальной вариабельности концентрации S100B несмотря на однородную клиническую картину у пациентов. При этом стоит отметить, что существенная доля субъектов в группах демонстрирует показатели, превышающие диагностические пороги (см. Таблица 6): 0,26 мкг/л для лёгкой ЧМТ и 0,62 мкг/л для средней степени тяжести. Это подтверждает способность S100B выявлять возникающие после травмы микрососудистые расстройства и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера.

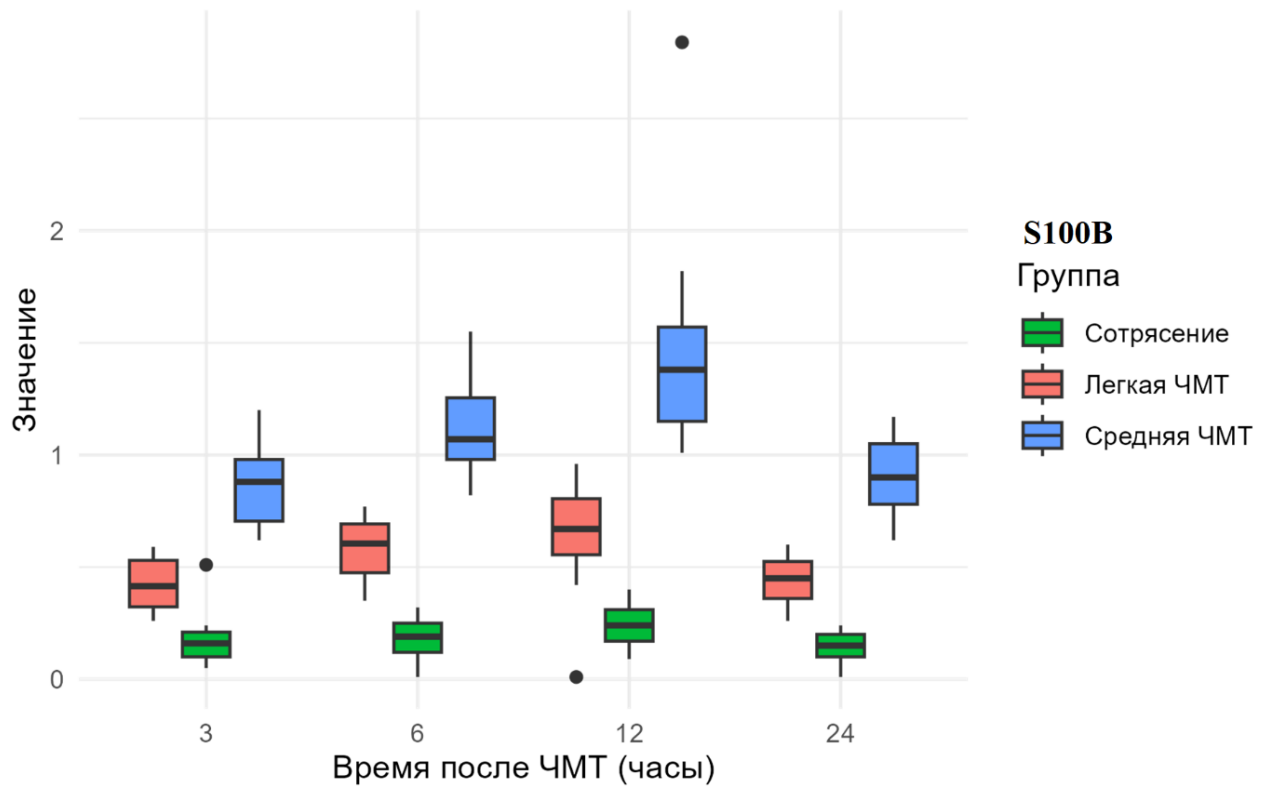


Рисунок 25 – Динамика концентраций S100B (мкг/л) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

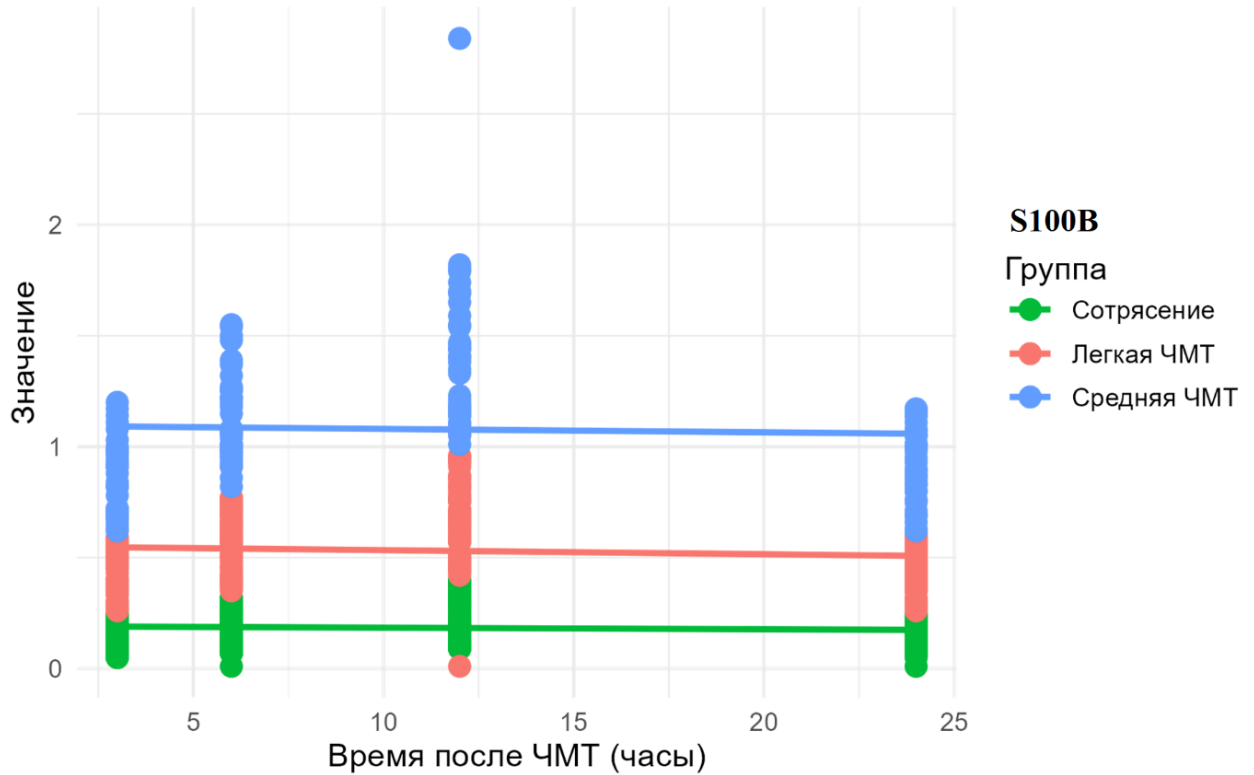


Рисунок 26 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций S100B (мкг/л) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Проведенный анализ с построением ROC-кривой (Рисунок 27) подтвердил статистически значимую, но умеренную диагностическую точность биомаркера. Значения площади под кривой (AUC) варьировали от 0,672 до 0,983 в зависимости от степени тяжести травмы, при этом максимальная стратификационная способность зарегистрирована при разделении сотрясения и средней тяжести ЧМТ. Вышеперечисленные результаты подтверждают существующую значимость S100B при использовании на этапе скрининга пациентов и в случае отсутствия визуализируемых на КТ изменений.

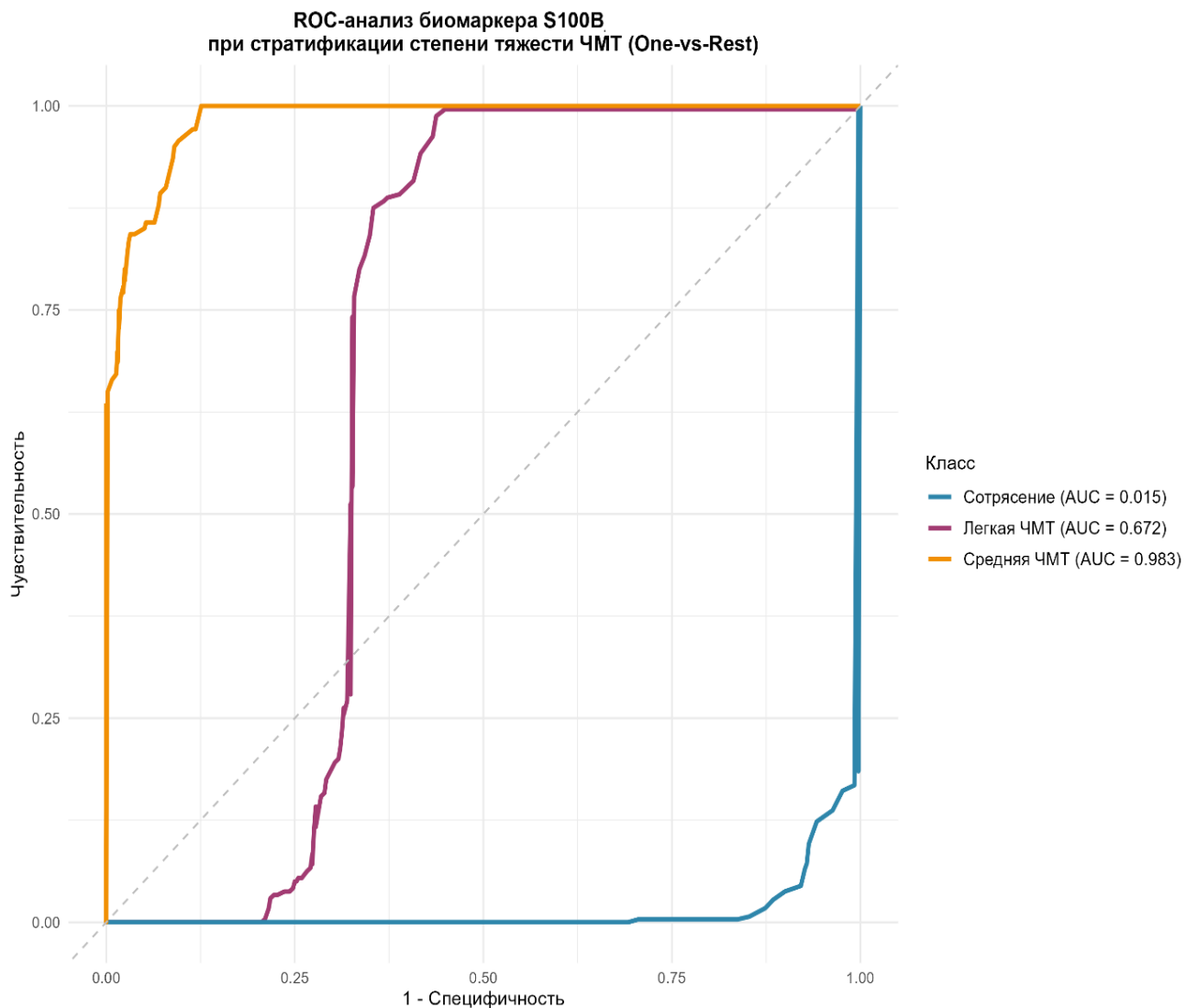


Рисунок 27 – ROC-анализ биомаркера S100B при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Стоит также отметить, что наличие стабильно повышенных значений S100B в присутствии остаточной симптоматики (жалобы на головные боли напряжения, нарушения сна и повышенную чувствительность к световым либо звуковым раздражителям), может указывать на развившуюся реактивную глиопатию и существующее персистирующее нарушение гематоэнцефалического барьера. Указанные наблюдения согласуются с результатами дисперсионного анализа (Таблица 7), в рамках которого S100B демонстрировал корреляцию с тяжестью травмы и, соответственно, с выраженностью неврологических нарушений.

Применение данного биомаркера в рамках многосторонней оценки состояния ЦНС позволяет регистрировать факт травматического повреждения и оценивать степень вовлечения глиальных структур в патогенез ЧМТ. S100B обладает прогностической значимостью для определения риска формирования вторичных нейровоспалительных состояний и может быть включён в алгоритмы клинико-биохимической стратификации при планировании восстановительных мероприятий.

4.2.7. Нейрофиламент лёгкой цепи как показатель диффузного аксонального повреждения при спортивной черепно-мозговой травме

Нейрофиламент лёгкой цепи (NfL) является структурным компонентом аксонального цитоскелета и одним из наиболее чувствительных маркеров диффузного аксонального повреждения. Повышение его концентрации в системной циркуляции отражает нарушение целостности аксональных волокон, сопровождающееся выходом внутриклеточных белков в экстрацеллюлярное пространство. Учитывая, что уровень NfL в физиологических условиях крайне низок, его нарастание даже в пределах пикограммных величин свидетельствует о выраженном нейроцитоскелетном повреждении.

Профиль временной динамики (Рисунок 28) демонстрирует отчетливую фазовую зависимость уровня NfL от тяжести травмы. Участники с ЧМТ средней

степени тяжести характеризовались стабильным и прогрессивным ростом концентраций маркера начиная с 6-го часа наблюдения, с максимумом, приходящимся на 24-й час. В группе лёгкой ЧМТ наблюдался сходный, но менее выраженный подъём, тогда как в когорте с сотрясением мозга уровни оставались в пределах физиологической нормы или демонстрировали лишь незначительные отклонения.

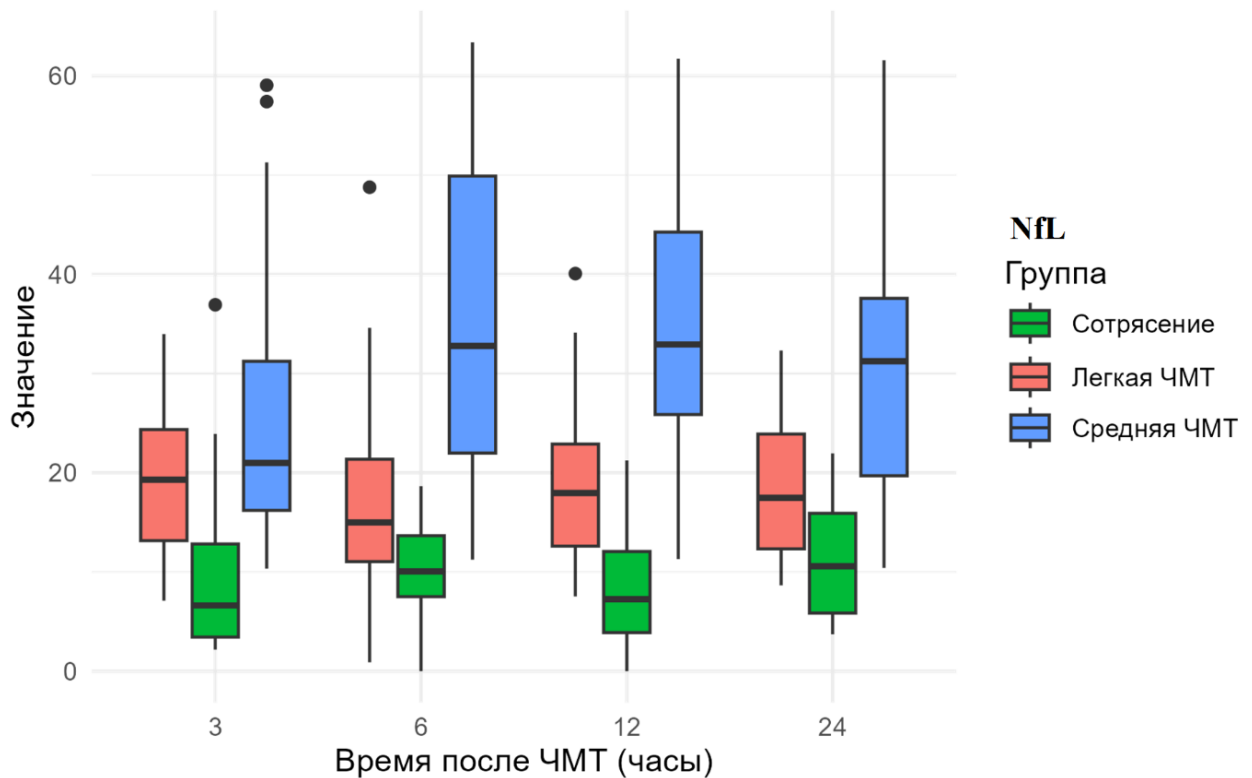


Рисунок 28 – Динамика медианных концентраций NfL (пг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Анализ индивидуального распределения концентраций (Рисунок 29) свидетельствует о выраженной скученности значений, превышающих диагностический порог, в группе спортсменов с умеренным аксональным повреждением. Указанное наблюдение согласуется с результатами статистической обработки, в рамках которой пороговые значения, определённые по индексу Юдена, составили 11,36 пг/мл для лёгкой тяжести ЧМТ и 23,94 пг/мл для средней тяжести ЧМТ, тогда как соответствующие значения AUC (Таблица 6), достигали 0,854 при диагностике ЧМТ средней тяжести.

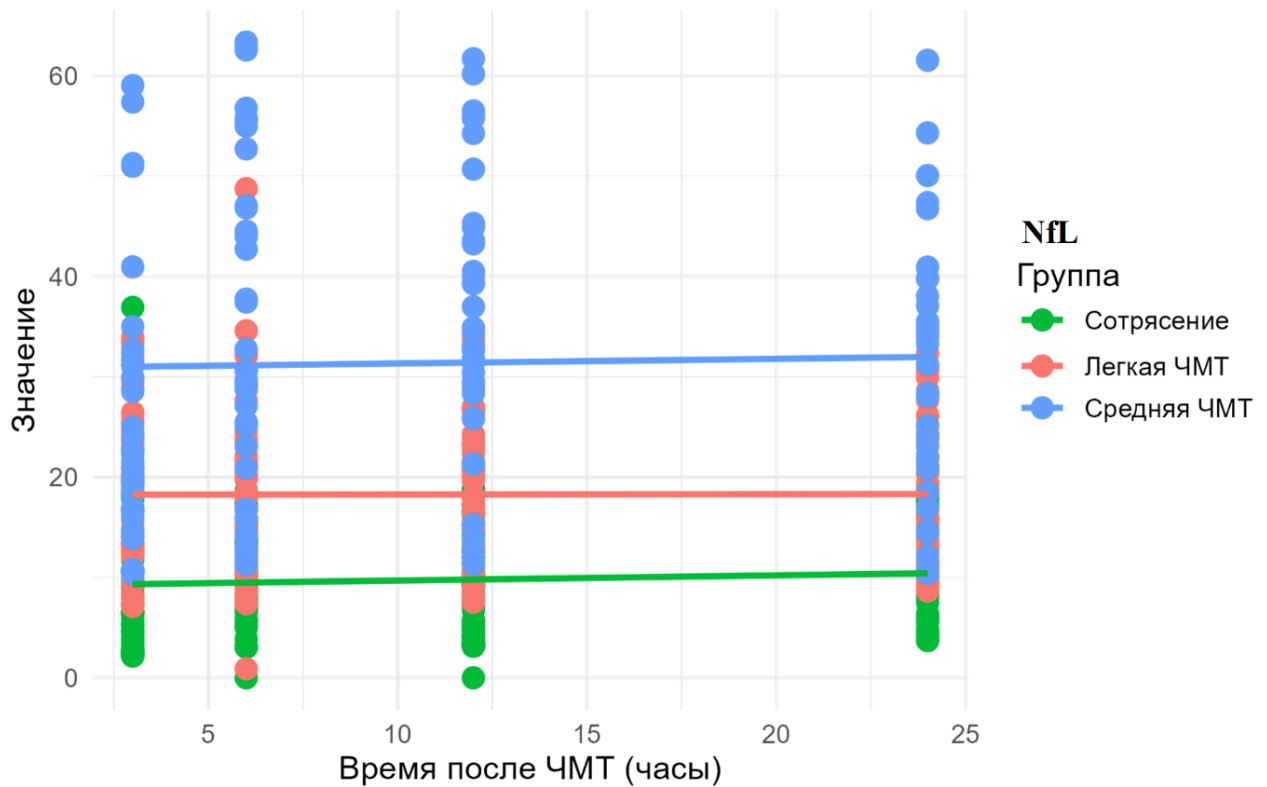


Рисунок 29 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций NfL (пг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Диагностическая модель мультиклассовой классификации, основанная на значениях концентрации NfL в крови и выполненная при помощи ROC-анализа (Рисунок 30), продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности. Наибольшую клиническую значимость использование этого биомаркера показало при проведении дифференциации между лёгкой и средней степенью тяжести ЧМТ, где NfL по точности превосходил большинство других индикаторов аксональной деструкции. Вся перечисленная совокупность характеристик явно дает возможность рассматривать его в качестве перспективного маркера комплексных систем биомониторинга состояния ЦНС спортсменов, подвергающихся многократным повторным субконтузионным воздействиям.

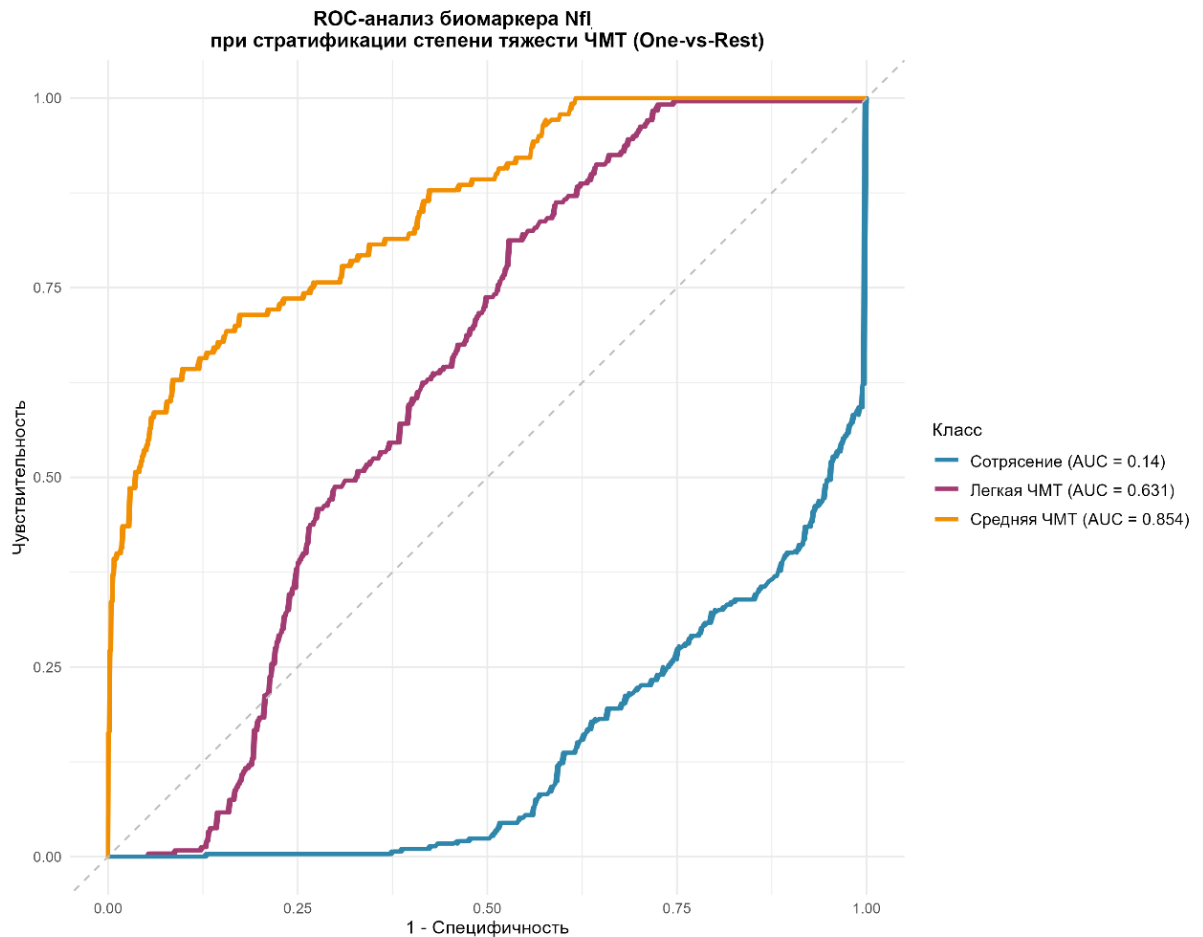


Рисунок 30 – ROC-анализ биомаркера NfL при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Повышение концентрации NfL наличие остаточной неврологической симптоматики, включая нистагм, лёгкую атаксию и дизметрию может быть связано патогенезом развития повреждения тканей нервной системы после травмы. Превышение пороговых значений должно рассматриваться как паттерн способный отражать сохраняющуюся аксональную стресс-реакцию, несмотря на завершение клинической фазы восстановления. Зарегистрированные случаи сохранения повышенного уровня биомаркера на фоне субъективно удовлетворительного самочувствия дополнительно подчёркивают его значимость при выявлении форм посттравматической нейродегенерации при отсутствии видимых клинических проявлений. Результаты дисперсионного анализа, представленные далее (Таблица 7), выявили статистически значимую зависимость концентрации NfL от степени тяжести повреждения и времени, прошедшего после травмы. Ценность NfL в динамическом контроле восстановления аксональных структур ЦНС также

подтверждена высоким значением коэффициента детерминации и статистической значимостью вклада фактора времени.

С учётом представленных выше результатов можно резюмировать, что NfL может рассматриваться в качестве маркера аксонального повреждения, обладающего высокой прогностической и стратификационной значимостью. Определение концентрации NfL в крови представляется оправданным у спортсменов с многократной субконтузионной травматизацией, а также при оценке эффективности проведения реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение отдаленных когнитивных и поведенческих нарушений.

4.2.8. Фосфорилированный нейрофиламент тяжёлой цепи и отсроченное аксональное повреждение у спортсменов

Фосфорилированный нейрофиламент тяжёлой цепи (pNFH) участвует в организации аксональной архитектоники, а также поддержании стабильности нейрофиламентного каркаса, и представляет собой высокоспецифичную биомолекулу цитоскелета. Его выход во внеклеточное пространство индуцируется механической деформацией аксонов и сопряжён с расстройством аксоплазматического транспорта, прежде всего при диффузной травматической аксонопатии. По сравнению с NfL маркер pNFH характеризуется более отсроченным нарастанием, что связано с большей продолжительностью его высвобождения и метаболической устойчивостью в плазме крови.

Представленный далее профиль временной динамики (Рисунок 31 и Рисунок 32) подтверждает прогрессирующий характер повышения экспрессии pNFH у спортсменов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести. Концентрации маркера последовательно возрастают в интервале от 6 до 24 часов, достигая максимальных значений в конце периода оценки. Подобная кинетика отражает вовлечение в патологический процесс тяжёлых филаментных компонентов и указывает на развитие аксональной деструкции в более отдалённом временном окне по сравнению с другими цитоскелетными маркерами.

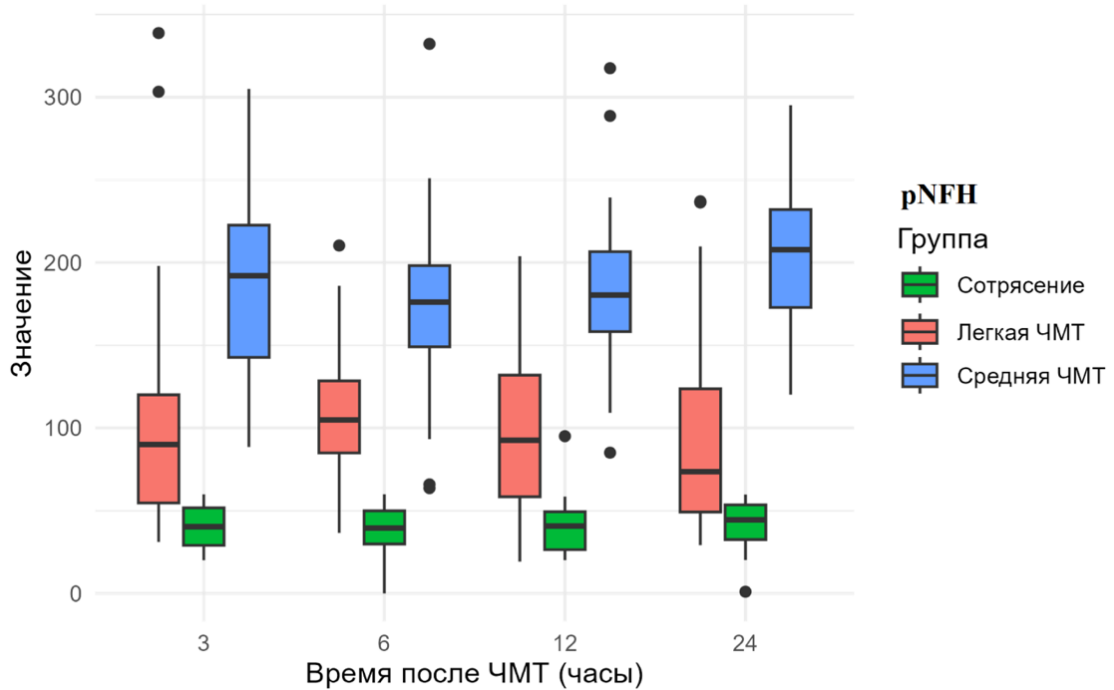


Рисунок 31 – Динамика медианных концентраций pNFH (пг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

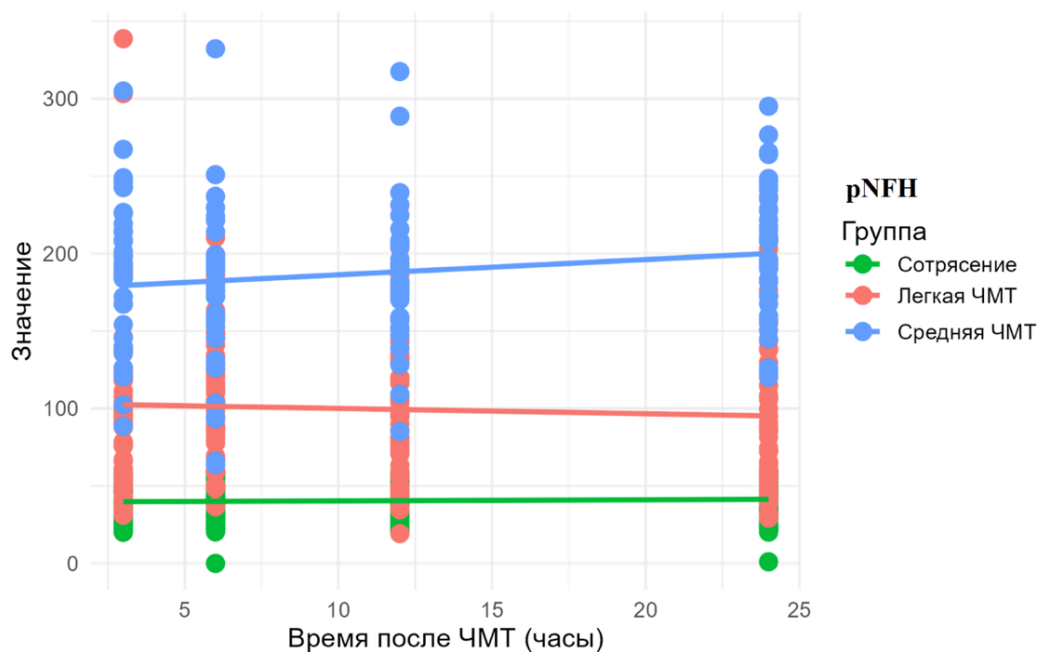


Рисунок 32 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций pNFH (пг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Диагностическая значимость pNFH подтверждается данными ROC-анализа (Рисунок 33), результаты которого представлены ранее (Таблица 6). Значения площади под кривой достигали $AUC = 0,641$ при лёгкой ЧМТ и $0,953$ при травме средней степени тяжести. Установленные на основании индекса Юдена, пороговые

значения концентраций составили 59,3 пг/мл и 120 пг/мл соответственно, данные границы обеспечивают высокую чувствительность при классификации выраженности аксонального повреждения. Диагностическая точность данного маркера сопоставим с NfL, однако присутствует самостоятельная информативность, описывающая более поздние этапы патологического каскада.

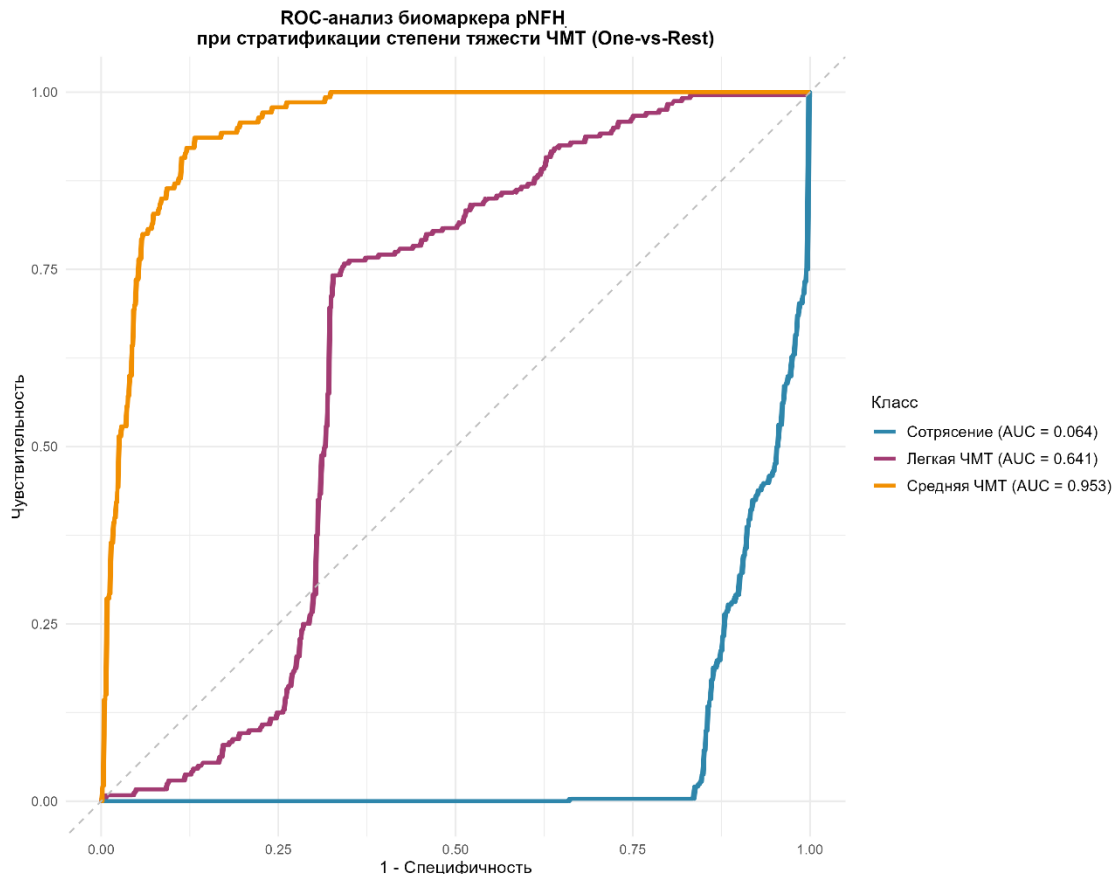


Рисунок 33 – ROC-анализ биомаркера pNFH при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Сохранявшаяся к 24 часу неврологическая симптоматика, включая утомляемость и неустойчивость походки, была проанализирована с учетом индивидуальных значений концентрации pNFH и в результате установлена связь между персистирующим повышением уровня маркера с её наличием. Полученные результаты формируют акцент в отношении прогностической значимости pNFH как индикатора длительно сохраняющегося аксонального повреждения и вероятного предиктора отдаленных нейродегенеративных нарушений. Результаты статистической обработки (Таблица 7) подтверждают статистически значимый вклад фактора времени и степени тяжести ЧМТ при оценке концентрационного

профиля pNFH. Линейная регрессионная модель продемонстрировала высокую предсказательную способность в отношении значения маркера в зависимости от временного параметра и клинической стратификации, что обосновывает его применение в системе индивидуализированного мониторинга спортсменов с повторной нейротравмой.

С учётом представленных характеристик pNFH целесообразно рассматривать в качестве значимого элемента комплексной биомаркерной панели при посттравматической оценке аксонального повреждения. Его определение обеспечивает более точное уточнение степени вовлечённости нейрофибриллярных структур и позволяет обоснованно прогнозировать риск формирования стойких нейрокогнитивных последствий, что имеет особую значимость при разработке реабилитационных маршрутов для лиц, находящихся в группе высокого травматического риска.

4.2.9. Показатели глутаматергических нарушений при спортивной травме головы, связанные с AMPA рецепторами

AMPA-рецепторы (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4 изоксазолпропионатные рецепторы) относятся к подтипу ионотропных глутаматных рецепторов и имеют ключевое значение для обеспечения синаптической пластичности и возбуждающей нейротрансмиссии в структурах центральной нервной системы. При ЧМТ инициируется эксайтотоксический каскад, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией AMPA-рецепторов, что обуславливает расстройство ионного гомеостаза, перегрузку митохондрий и последующую гибель нейрональных клеток. Увеличение содержания растворимых фрагментов AMPA-рецепторных комплексов в плазме крови отражает деструкцию синаптических мембран и активацию механизмов вторичного нейрометаболического повреждения.

Исследование концентраций AMPA-рецепторных белков в различные сроки после травматического воздействия позволило установить специфические паттерны их экспрессии, определяемые степенью тяжести повреждения. Сведения

о динамике АМРА (Рисунок 34) представлены в форме медианных концентрационных значений в группах с разной степенью тяжести ЧМТ. В группе со средней тяжестью зарегистрировано отчётливое повышение концентраций с достижением пиковых значений в интервале 6–12 часов и сохранением высокого уровня к 24-му часу наблюдения. Указанные показатели выходят за пределы физиологического диапазона и свидетельствуют о стойкой активации глутаматергических нейротоксических механизмов.

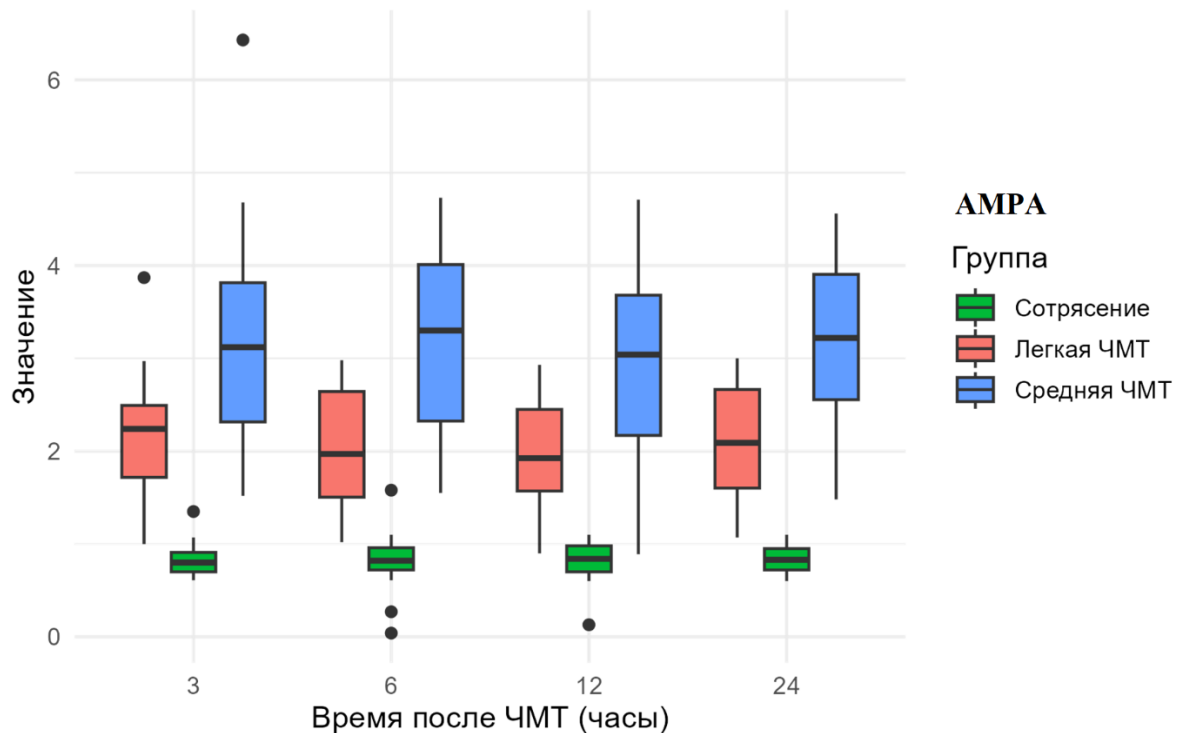


Рисунок 34 – Динамика медианных концентраций АМРА (нг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Изображенное графически (Рисунок 35) распределение индивидуальных значений концентраций АМРА отражает плотную кластеризацию данных в диапазоне, превышающем диагностические пороговые значения, прежде всего в группе средней ЧМТ. Показатели выше 1,54 нг/мл, идентифицированные как стратификационные по индексу Юдена (Таблица 6), преимущественно регистрировались в более поздние сроки острого периода. Это подтверждает значимость АМРА для оценки выраженности и длительности возбуждающего дисбаланса, ассоциированного с травматическим воздействием.

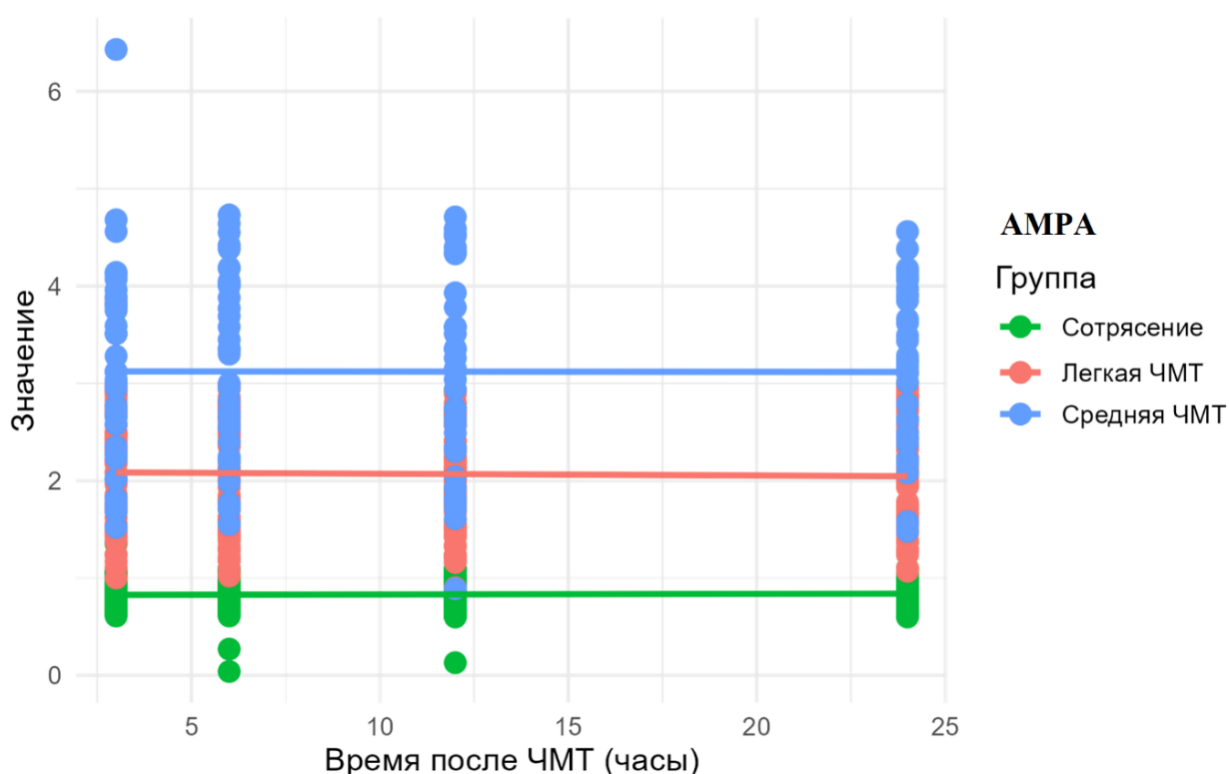


Рисунок 35 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций АМРА (нг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Результаты ROC-анализа (Рисунок 36) показывают, что чувствительность и специфичность АМРА-рецептора при стратификации тяжести ЧМТ достигают $AUC = 0,734\text{--}0,913$. Наибольшая диагностическая точность достигается при разграничении лёгкой и средней ЧМТ с сотрясением. Пороговые значения (Таблица 6) составляют 1,08 нг/мл (лёгкая ЧМТ) и 1,54 нг/мл (средняя ЧМТ), что позволяет использовать данный маркер в качестве раннего предиктора эксайтотоксической активности в посттравматическом периоде.

Случаи, при которых повышенные концентрации АМРА ассоциировались с жалобами на головную боль, раздражительность, трудности с концентрацией и эпизодические расстройства сна могут быть следствием персистирующего возбуждающего нейрохимического дисбаланса и нарушения глутаматного гомеостаза, обусловленного травматическим повреждением синаптических связей.

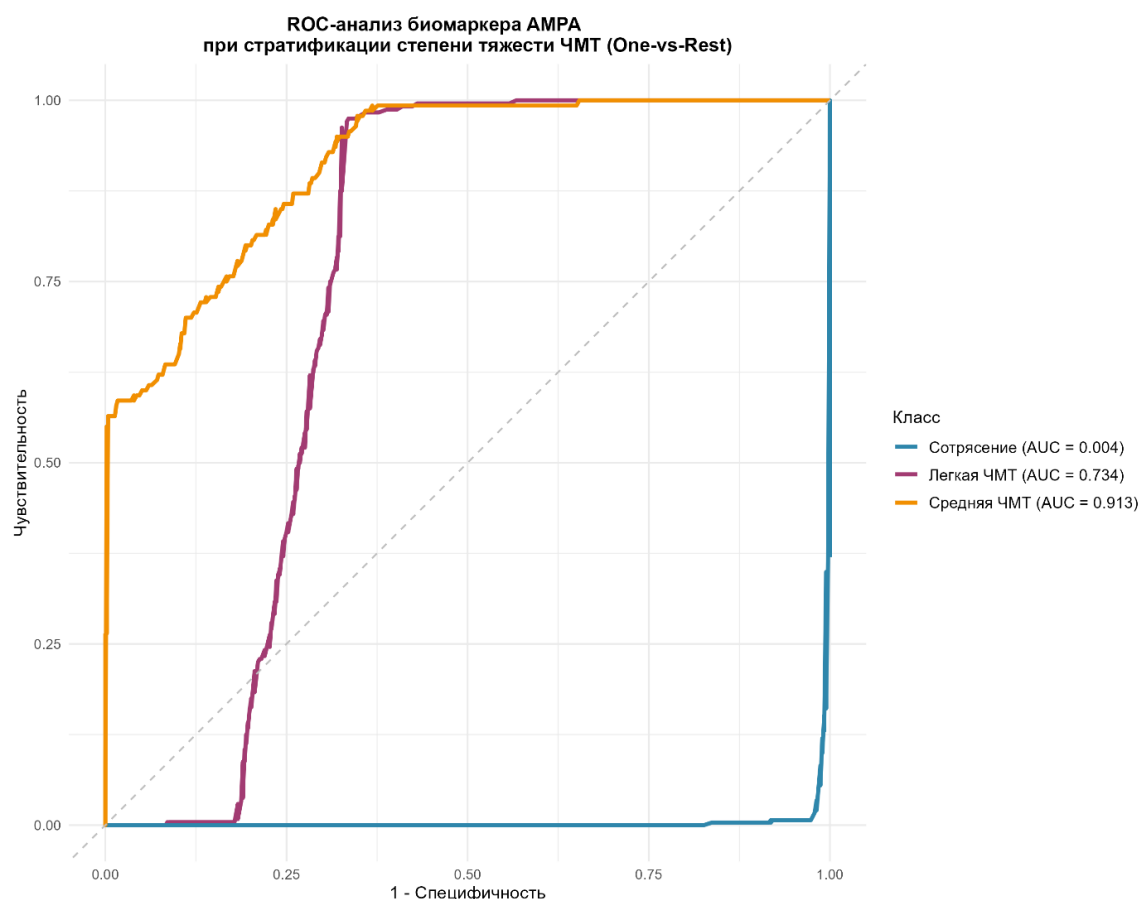


Рисунок 36 – ROC-анализ биомаркера АМРА при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Многофакторный регрессионный анализ (Таблица 7) подтвердил статистически значимую зависимость уровней АМРА от степени тяжести травмы и времени, прошедшего с момента воздействия. Повышенные значения маркера сохранялись у части спортсменов в течение 24 часов и более, что может свидетельствовать о длительном нарушении глутаматергического метаболизма и потенциале к хронизации нейротоксических процессов.

Представленные данные позволяют отнести АМРА-рецептор к биомаркерным индикаторам синаптической эксайтотоксичности и структурной деструкции постсинаптической мембраны. Учитывая его кинетику и специфичность к процессам возбуждающего дисбаланса, АМРА может быть использован в рамках стратифицированного подхода к мониторингу состояния нейрохимической регуляции у спортсменов с ЧМТ различной степени тяжести, особенно в период формирования программ нейропротективной и когнитивной реабилитации.

4.2.10. Интерлейкин 6 как системный маркер нейровоспалительного ответа после сотрясения и черепно-мозговой травмы

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой плеiotропный цитокин, активируемый в ответ на повреждение тканей и участвующий в инициации и модуляции воспалительных процессов как в центральной, так и в периферической нервной системе. При ЧМТ следует рассматривать IL-6 в качестве одного из ведущих медиаторов нейровоспалительного каскада, обеспечивающего координацию взаимодействия между астроцитами, микроглией и системным иммунным ответом.

Характер изменений IL-6 после травматического воздействия отражает фазовый тип активации, включающий раннее повышение и стойкое сохранение увеличенной концентрации в пределах первых 24 часов, наиболее отчётливо выявляемое в группе пациентов с ЧМТ средней степени тяжести. Ниже (Рисунок 37) представлена медианная динамика уровня IL-6, демонстрирующая нарастание показателей начиная с 3-го часа в когорте с наиболее выраженным поражением. В указанной группе концентрации IL-6 превышали 1,5 нг/дл, что свидетельствует о выраженной системной воспалительной активации.

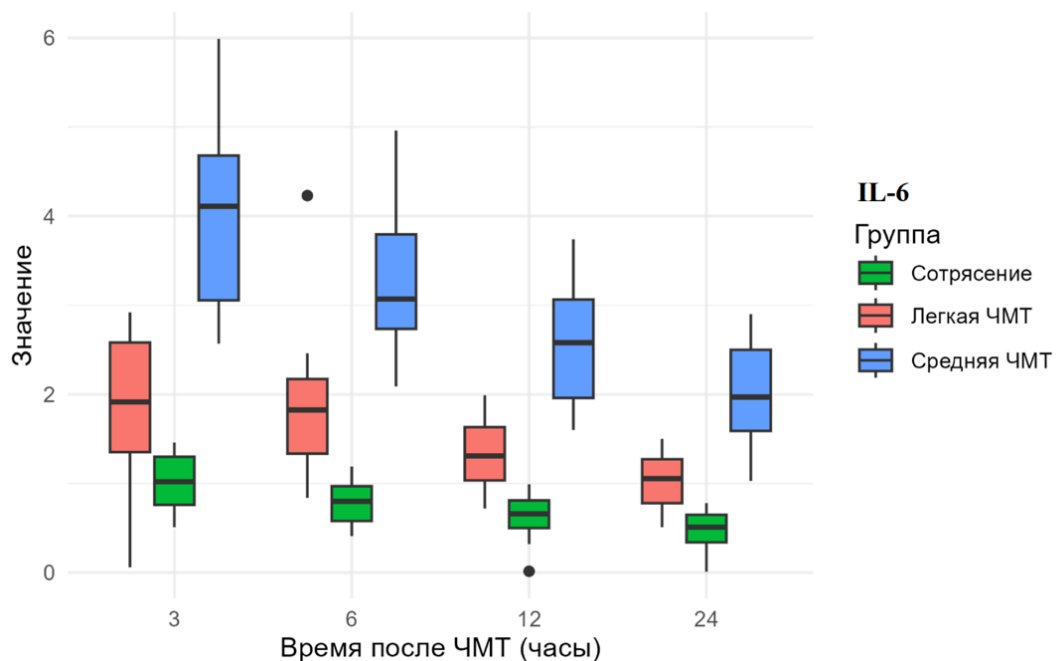


Рисунок 37 – Динамика медианных концентраций IL-6 (нг/дл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Распределение индивидуальных значений IL-6 (Рисунок 38) свидетельствует о существенной межиндивидуальной вариабельности и наличии устойчивых пиков в отдельных наблюдениях, включая спортсменов с лёгкой ЧМТ и минимально выраженной неврологической симптоматикой. Это говорит о высокой чувствительности IL-6 к микротравматическому воздействию и возможности его повышения даже при субклинических формах нейровоспаления.

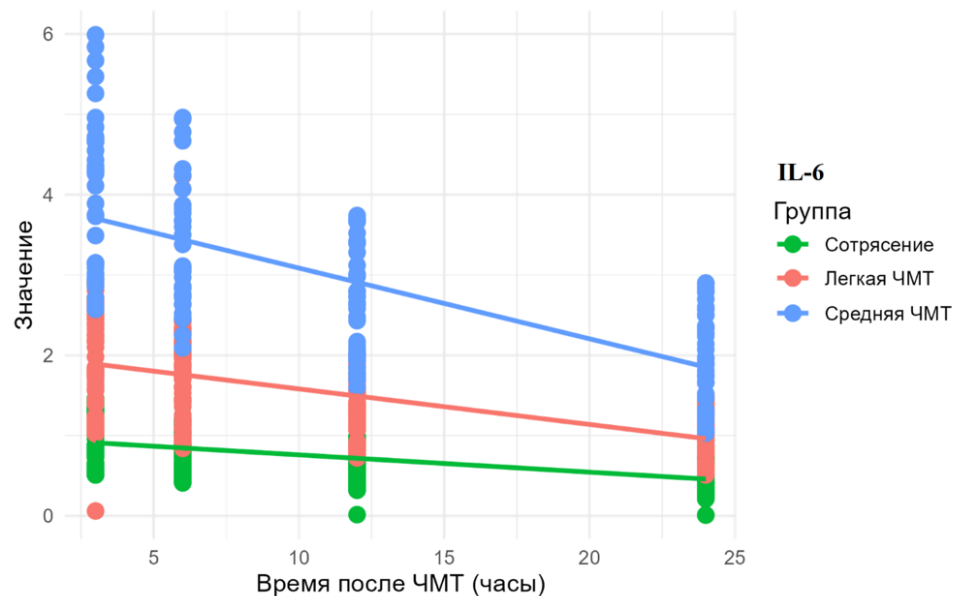


Рисунок 38 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций IL-6 (нг/дл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

Диагностическая точность IL-6 в стратификации тяжести ЧМТ подтверждается результатами ROC-анализа (Рисунок 39), где значения AUC достигали 0,63 – 0,947. Пороговые значения, определённые по индексу Юдена (Таблица 6), составили 0,98 нг/дл для лёгкой ЧМТ и 1,65 нг/дл для средней степени. Эти показатели отражают прогностическую значимость IL-6 как маркера тяжести воспалительного компонента травмы.

Сравнительный анализ данных с клиническими наблюдениями показал, что наиболее высокие уровни IL-6 регистрировались у спортсменов с симптомами системной вегетативной дисфункции, нарушениями сна, утомляемостью и эпизодами эмоциональной лабильности. Это может быть связано с воздействием провоспалительных цитокинов на регуляторные контуры гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и парасимпатической модуляции.

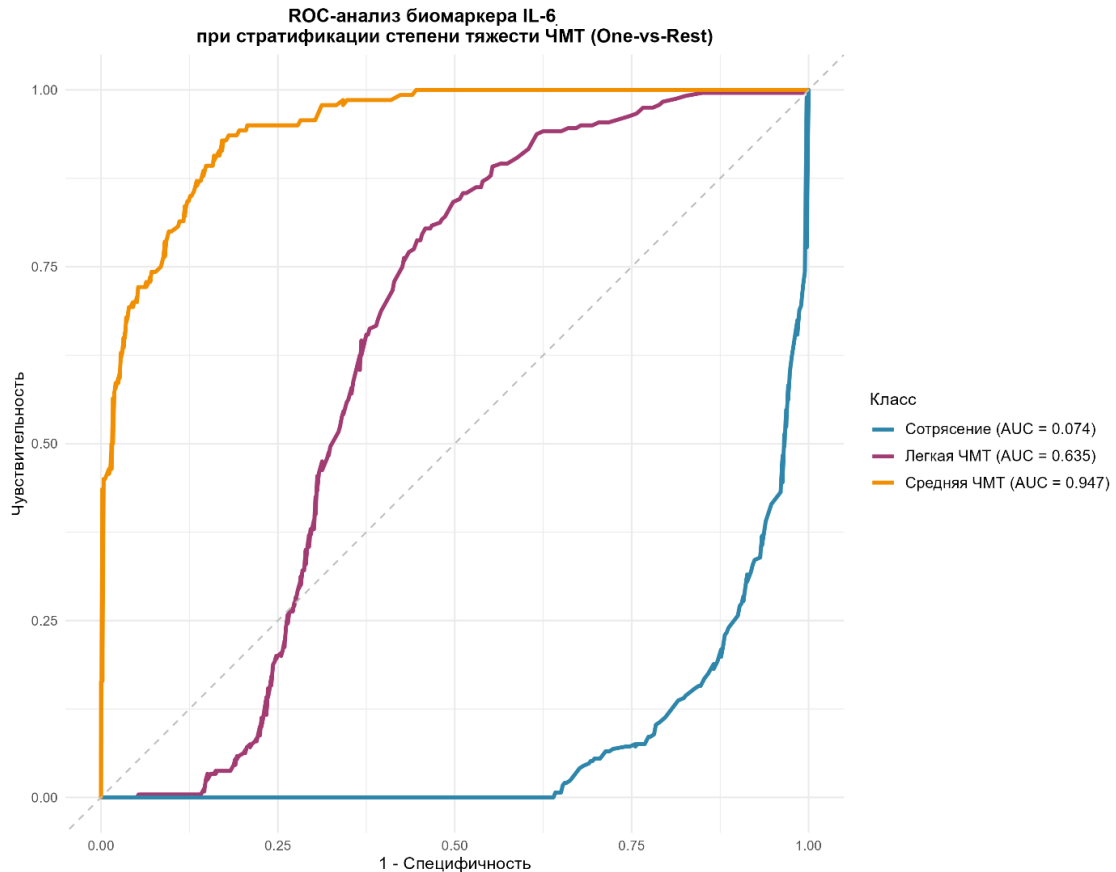


Рисунок 39 – ROC-анализ биомаркера IL-6 при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Многофакторная регрессионная модель (Таблица 7) подтвердила статистически значимую зависимость уровней IL-6 от степени тяжести травмы и времени, прошедшего с момента повреждающего воздействия, что указывает на высокую предиктивную способность данного цитокина при стратификации посттравматических состояний.

Результаты, полученные в рамках настоящего анализа, позволяют отнести IL-6 к высокоинформативным биомаркерам нейровоспалительной реакции, с чётко выраженной фазовой спецификой и диагностической применимостью при ЧМТ различной степени тяжести. Учитывая его способность отражать как локальные, так и системные воспалительные изменения, IL-6 может быть использован в рамках комплексного мониторинга патологических процессов, лежащих в основе посттравматической дисрегуляции нейровегетативного и нейроэндокринного баланса.

4.2.11. Хемокин MCP 1/CCL2 как показатель моноцитарного звена нейровоспаления у спортсменов

Моноцит-хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), известный также как CCL2, является одним из ключевых хемокинов, ответственных за мобилизацию моноцитарных клеток и микроглии в зону нейровоспаления. В условиях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) активация сигнального пути MCP-1/CCL2 способствует формированию воспалительного микроокружения, приводящего к нарушению трофических взаимодействий, модуляции экспрессии глутаматных рецепторов и усилению прооксидантной активности.

Ниже (Рисунок 40) представлена динамика концентраций MCP-1 в плазме крови в зависимости от степени тяжести ЧМТ. Участники с травмой средней степени тяжести демонстрировали устойчивое и прогрессивное повышение уровня хемокина с момента травматического воздействия до 24 часов наблюдения. В то время как в группах с лёгкой травмой или сотрясением мозга наблюдались транзиторные повышения MCP-1, только в случае ЧМТ средней тяжести имело место превышение стратификационных порогов, подтверждённое статистически значимыми различиями.

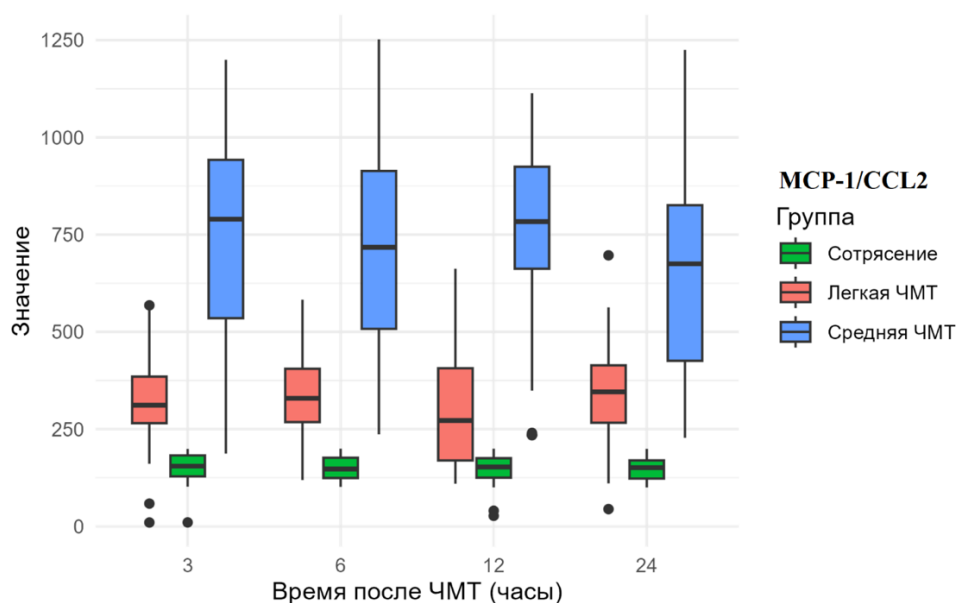


Рисунок 40 – Динамика медианных концентраций MCP-1/CCL2 (пг/мл) у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ в ранние сроки после травмы

Диаграмма индивидуальных значений (Рисунок 41) иллюстрирует высокую вариабельность ответа МСР-1, особенно у спортсменов с признаками хронической кумулятивной нейротравмы. Согласно данным выше (Таблица 6), граница диагностического порога для лёгкой ЧМТ и средней ЧМТ составили 200,57 пг/мл и 446,28 пг/мл соответственно.

Результаты ROC-анализа (Рисунок 42) показали диагностическую чувствительность МСР-1 при стратификации тяжести травмы, с AUC от 0,635 до 0,947. Наибольшая точность достигнута при разграничении лёгкой и средней степени от сотрясения, где показатель превосходит большинство провоспалительных цитокинов по специфичности.

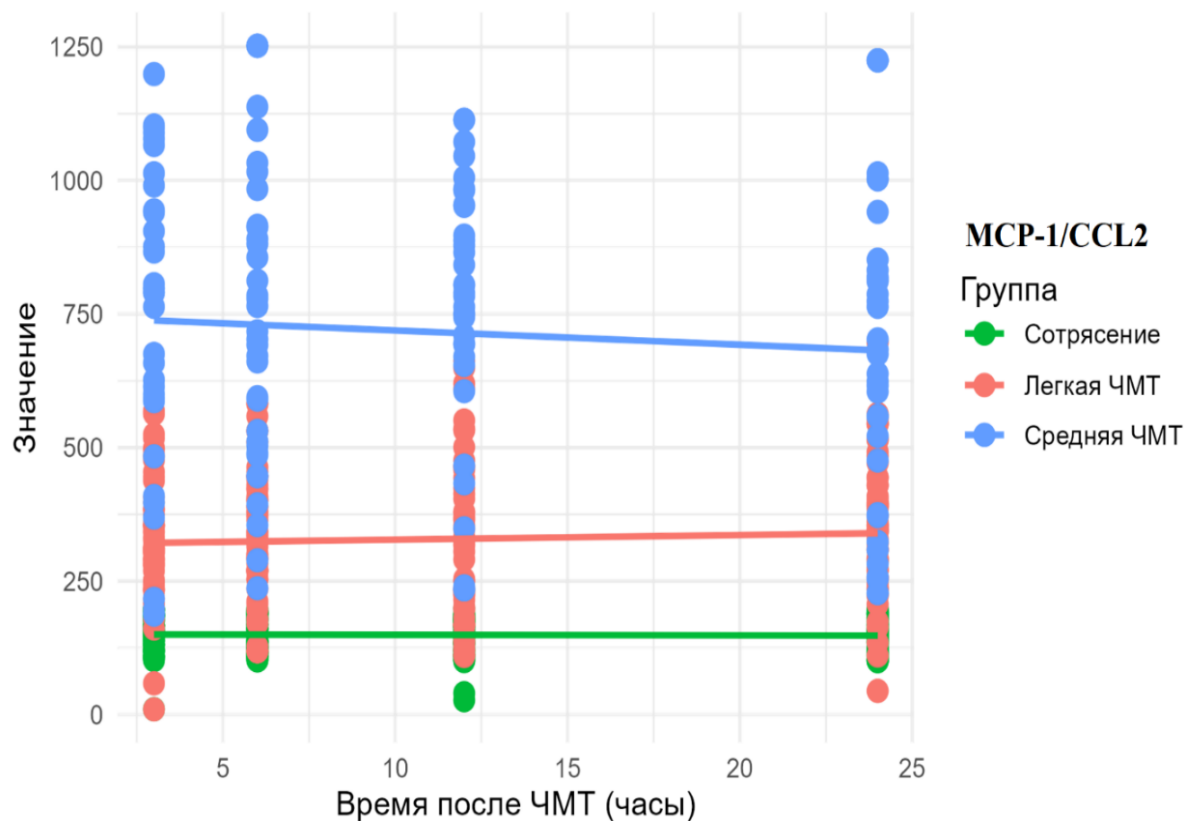


Рисунок 41 – Диаграмма рассеивания индивидуальных концентраций МСР-1/CCL2 (пг/мл) у спортсменов с различной степенью черепно-мозговой травмы в динамике посттравматического периода (3–24 ч)

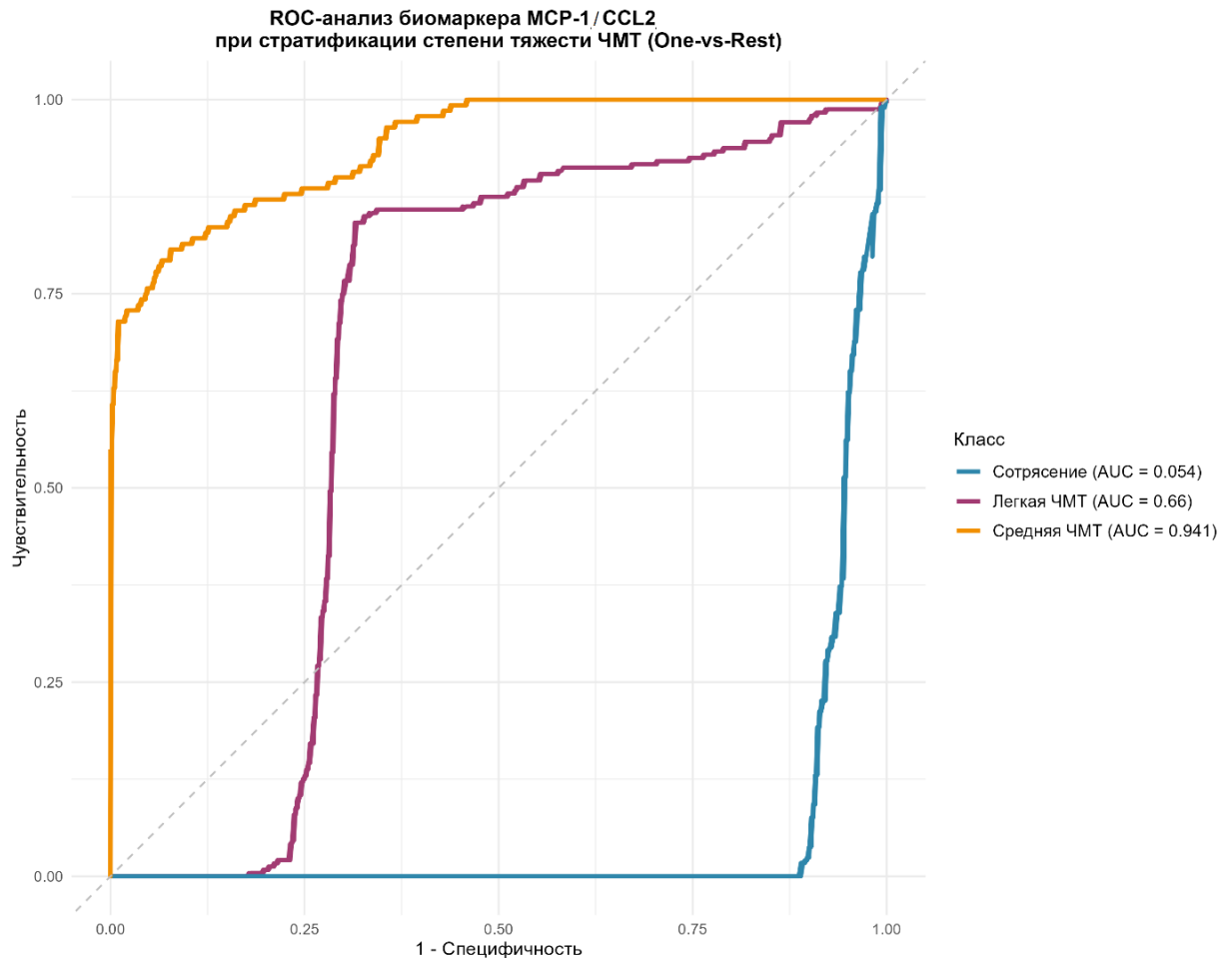


Рисунок 42 – ROC-анализ биомаркера MCP-1/CCL2 при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы (модель One-vs-Rest)

Сравнение данных по уровню MCP-1 с клиническими признаками выявило связь между стойким повышением концентраций и наличием симптомов астеноневротического спектра: утомляемость, снижение адаптационного резерва, эпизодические головные боли. Это позволяет рассматривать MCP-1 как биохимический коррелят активированной микроглии, принимающей участие в нарушении нейросетевой регуляции и формировании посттравматической симптоматики.

Линейный регрессионный анализ (Таблица 11) подтвердил сохраняющуюся зависимость концентрации MCP-1 от времени, истекшего после черепно-мозговой травмы, а также от степени её тяжести. Полученные данные указывают на вероятную диагностическую значимость MCP-1 в качестве позднего маркера микроглиальной активации, в особенности при его комплексной интерпретации

совместно с нейрофиламентными и глутаматергическими биомолекулами. MСР-1/CCL2 представляет клинический интерес как элемент вторичного нейровоспалительного каскада, прежде всего у спортсменов с повторными эпизодами травматизации и признаками когнитивной нестабильности. Включение данного показателя в состав биомаркерных панелей может повысить точность стратификации и способствовать более адресной коррекции посттравматических нейровоспалительных нарушений в рамках персонализированного подхода.

Представленные временные профили биомаркеров у спортсменов показывают, что интерпретация результатов только в одной временной точке может приводить к недооценке выраженности повреждения, поскольку пики отдельных маркеров приходятся на разные интервалы после травмы. Следовательно, серийный лабораторный контроль в первые 24 часа после сотрясения или черепно-мозговой травмы должен рассматриваться как инструмент не только ранней диагностики, но и мониторинга течения повреждения, уточнения сроков ограничения нагрузок и выбора момента перехода к восстановительным мероприятиям

4.3. Сравнение уровней биомаркеров между группами

С целью выявления различий уровней молекулярных биомаркеров между тремя клиническими группами пациентов – сотрясение мозга, лёгкая и средней тяжести ЧМТ – был проведён стратифицированный однофакторный дисперсионный анализ. Выбор между параметрическим критерием ANOVA и его непараметрическим аналогом Kruskal–Wallis осуществлялся на основе результатов предварительной проверки условий применимости: теста Шапиро-Уилка на нормальность распределений (см. Приложение 1) и критерия Левена на гомогенность дисперсий. Результаты обобщения отражает Таблица 7 и Приложение 2.

Таблица 7 – Стратифицированный однофакторный дисперсионный анализ в зависимости концентрации биомаркеров от степени тяжести черепно-мозговой травмы и времени после травмы

Изучаемый биомаркер	Статистический тест	Значение	p-value
CK-BB	Kruskal-Wallis	513,6127	< 0,01
GFAP	Kruskal-Wallis	534,7423	< 0,01
UCH-L1	Kruskal-Wallis	386,708	< 0,01
Tau	Kruskal-Wallis	480,2827	< 0,01
S100B	Kruskal-Wallis	543,3827	< 0,01
NSE	Kruskal-Wallis	465,5672	< 0,01
NfI	Kruskal-Wallis	297,2162	< 0,01
AMPA	Kruskal-Wallis	520,0132	< 0,01
pNFH	Kruskal-Wallis	451,2928	< 0,01
MCP-1/CCL2	Kruskal-Wallis	457,6966	< 0,01
IL-6	ANOVA	564,067	< 0,01

Статистическая обработка продемонстрировала наличие значимых различий между группами по большинству исследуемых биомаркеров. Полный массив результатов представлен в Приложение 2, где приведены значения критериев F для параметрических критериев и H для непараметрических оценок, соответствующие уровни статистической значимости p, а также меры эффекта (η^2 или ε^2) в качестве количественных индикаторов степени влияния фактора «группа» на вариабельность биомаркеров.

Наиболее выраженные межгрупповые различия среди трёх групп установлены для показателей CK-BB; NfI; Tau; IL-6; pNFH. Статистически значимые различия также зарегистрированы для других маркеров, включая GFAP, UCH-L1, S100B, AMPA, MCP-1/CCL2 и NSE, что подтверждает чувствительность большинства исследуемых молекулярных индикаторов к степени тяжести травматического повреждения. Коробчатые диаграммы распределения концентраций по группам (Рисунок 43) дополнительно верифицируют выявленные различия, отражая медианные значения, межквартильные интервалы и степень перекрытия показателей между когортами. Проведённый анализ позволяет заключить, что не менее пяти биомолекулярных маркеров характеризуются высокой чувствительностью к клинически значимым различиям между уровнями ЧМТ. Полученные данные формируют основание для их последующего включения

в состав биомаркерных панелей дифференциальной диагностики в нейротравматологической практике.

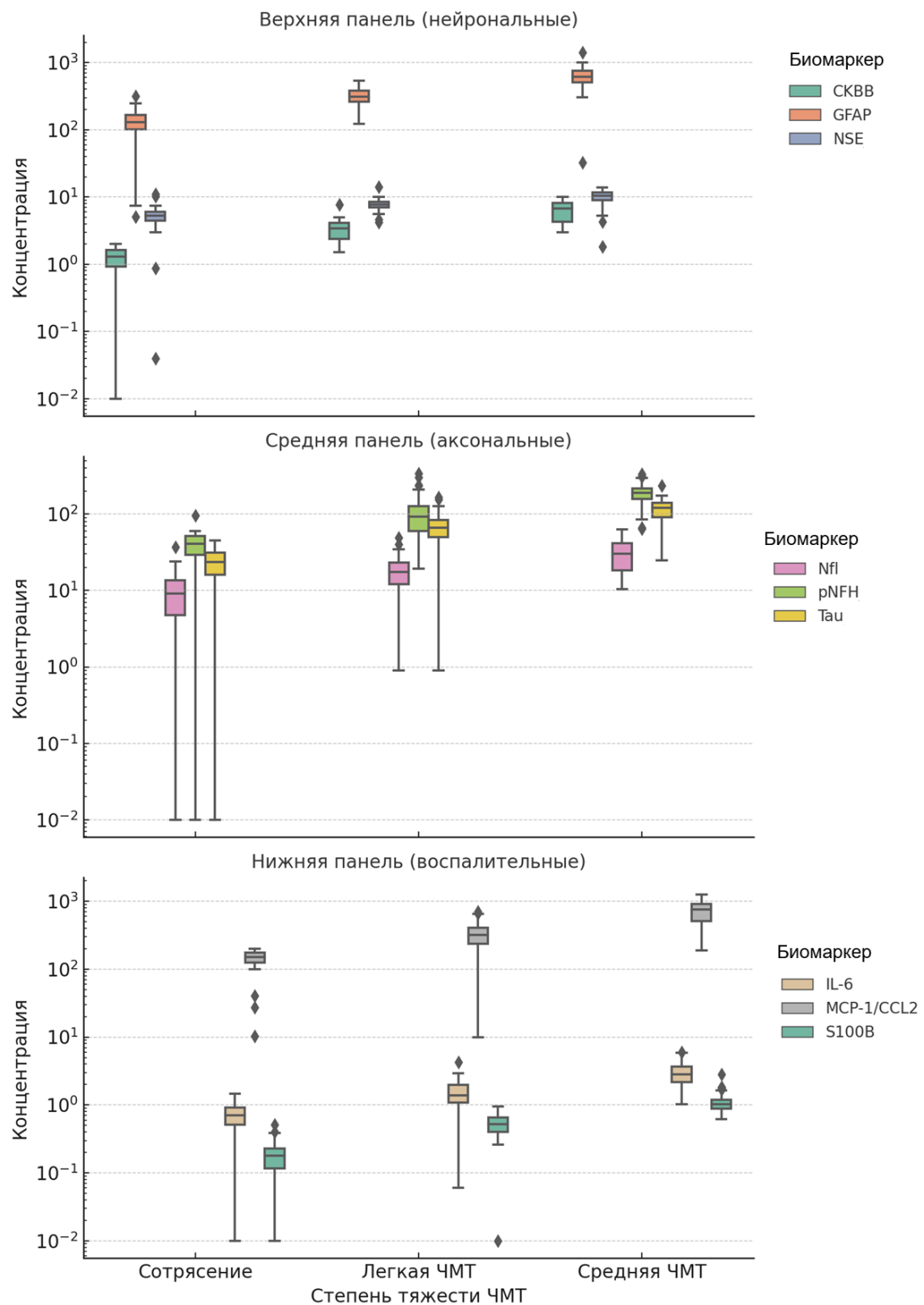


Рисунок 43 – Групповое распределение концентраций биомаркеров нейронального, аксонального и воспалительного повреждения при различных степенях тяжести черепно-мозговой травмы

На рисунке представлены графики «ящик с усами» распределения концентраций биомаркеров, сгруппированных по функциональной принадлежности, при стратификации по степени тяжести ЧМТ (сотрясение, легкая и средняя ЧМТ). Визуализация выполнена в логарифмическом масштабе по оси Y, что позволяет адекватно отразить межгрупповые различия при высоком разбросе значений.

Верхняя панель интегрирует нейроспецифические биомаркеры (СК-BB, GFAP и NSE), для которых выявляется направленное увеличение концентраций по мере возрастания тяжести травматического поражения. Средняя панель отражает профиль аксональных маркеров (NfL, pNFH и Tau). Наиболее существенный прирост зафиксирован для pNFH и NfL при ЧМТ средней степени, что может указывать на выраженное аксональное повреждение.

Нижняя панель охватывает воспалительные медиаторы (IL-6, MCP-1/CCL2 и S100B). Повышение уровней IL-6 и MCP-1/CCL2 по мере увеличения степени тяжести ЧМТ может свидетельствовать о более выраженной активации воспалительного каскада. Проведенный сравнительный анализ концентраций между группами позволил установить статистически значимые различия, характеризующиеся высокой стратификационной способностью. Изученные биомаркеры, включая GFAP, UCH-L1, СК-BB, NfL, Tau и IL-6 демонстрировали отчетливое повышение значений концентраций по мере усиления тяжести повреждения.

Применение непараметрических статистических критериев, многомерной логистической регрессии и ROC-анализа, позволило определить чёткие диагностические пороговые значения для каждого биомаркера (см. Таблица 6), которые достигают оптимального соотношения чувствительности и специфичности. Наиболее явные различия были отмечены при сравнении группы средней степени тяжести ЧМТ с группами сотрясения и лёгкой ЧМТ. С высокой вероятностью это указывает на кумулятивную активацию патофизиологических механизмов, вовлекающих глиальные, нейрональные домены и структуры цитоскелета. Диаграммы рассеивания (Рисунок 11, Рисунок 17 и Рисунок 23)

демонстрируют смещение значений медианных концентраций в более высокую область по мере утяжеления ЧМТ, подтверждая возможность осуществить стратификацию. Многофакторные регрессионные модели, использованные в разделе 4.2, показали высокое значение коэффициентов детерминации, подчёркивая вклад каждого биомаркера. Наиболее выраженные значения AUC были зарегистрированы при выделении подгруппы средней степени тяжести ЧМТ от других классов: IL-6 = 0,947, NfL = 0,854, СК-BB = 0,946. Это подтверждает устойчивую выявленную зависимость между интенсивностью ответа (воспалительного / нейрометаболического) и тяжестью травматического повреждения.

Характеристика межгрупповой дисперсии концентраций биомаркеров в динамике по временным точкам (3, 6, 12, 24 часа) была оценена отдельно. При помощи модели линейных смешанных эффектов выявлено статистически значимое взаимодействие между фактором времени и тяжестью травмы ($F = 12,47$; $p < 0,01$), которое указывает на различную кинетику биохимического ответа в зависимости от клинического класса тяжести. Наиболее выраженная зависимость от времени была характерна для белков цитоскелета (NfL, pNFH), у которых амплитуда изменений достигала максимума в интервале 6–12 часов (см. Рисунок 28 и Рисунок 32). В тоже время многофакторный дисперсионный анализ подтвердил наличие накопительного эффекта травматической нагрузки, при котором ранее перенесённые ЧМТ усиливают выраженность биомолекулярного ответа даже при сравнительно лёгком клиническом течении текущей травмы. Это особенно значимо проявилось в отношении спортсменов с ≥ 2 ЧМТ в анамнезе, у которых регистрировались значения IL-6, СК-BB и GFAP на уровне, сопоставимом с группой средней степени тяжести ЧМТ.

Проведенная межгрупповая сравнительная оценка концентраций биомаркеров обеспечила возможность не только разграничить степени тяжести повреждения, но и выделить прогностически значимый профиль, который связан с вероятностью формирования персистирующих и отдаленных нарушений. Полученные результаты указывают на целесообразность использования

мультибиомаркерных панелей в составе индивидуализированных алгоритмов допуска к физической нагрузке и программ реабилитационного сопровождения. Выявленные различия между группами по структуре биомаркерных профилей подтверждают, что последовательный мониторинг их концентраций позволяет оценивать не только исходную выраженность повреждения, но и скорость регресса посттравматического ответа. Тем самым биомаркерные панели приобретают значение объективного инструмента раннего медицинского контроля и могут применяться при ведении спортсменов на этапах ограничения нагрузки, возобновления тренировочного процесса и последующего восстановления.

4.4. Корреляционный анализ биомаркеров

Корреляционный анализ выявил устойчивую сопряжённость между уровнями ключевых биомаркеров, временными характеристиками посттравматического периода и степенью тяжести черепно-мозговой травмы. Наибольшая статистическая выраженность взаимосвязи была установлена для NfL и pNFH: в интервале 6–12 часов коэффициенты корреляции достигали $r = 0,87$ и $r = 0,81$ соответственно (Рисунок 44). После многофакторной корректировки с учётом объёма травматического повреждения и анамнеза повторных ЧМТ указанные соотношения сохраняли статистическую значимость ($p < 0,001$).

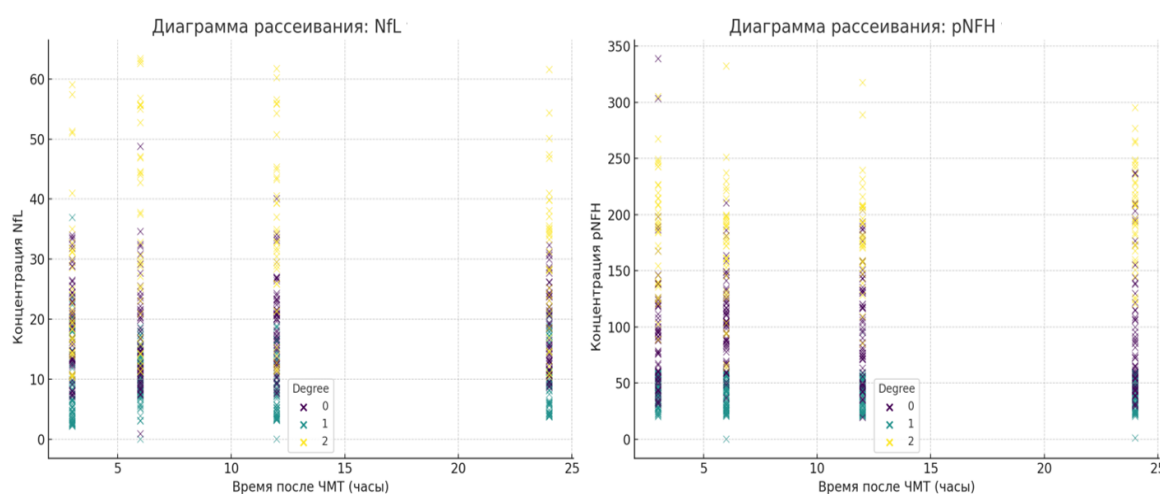


Рисунок 44 – Диаграммы рассеивания концентраций биомаркеров NfL и pNFH у спортсменов с различной степенью тяжести ЧМТ во временные интервалы

В интервале 12–24 часов был выявлен характерный отчётливый подъём GFAP концентрации к 6-му часу после травмы ($r = 0,74$; $p = 0,002$), после чего наблюдалась стабилизация показателей. Для UCH-L1 и СК-BB зафиксирован ранний максимум в пределах 3–6 часов и обнаружена выраженная положительная корреляция с тяжестью повреждения ($r = 0,68$ и $r = 0,71$ соответственно; см. Таблица 8). Профиль провоспалительной реакции подтвержден характерной динамикой с пиковыми значениями IL-6 вблизи временных точек 3-го и 6-го часа ($p < 0,01$).

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции между концентрациями биомаркеров и временными точками

Изучаемый биомаркер	r (3 ч)	r (6 ч)	r (12 ч)	r (24 ч)	p-значение
GFAP	0,42	0,74	0,68	0,55	$p = 0,002$
UCH-L1	0,71	0,64	0,58	0,43	$p < 0,001$
СК-BB	0,68	0,59	0,48	0,34	$p = 0,006$
NfL	0,55	0,87	0,81	0,67	$p < 0,001$
pNFH	0,48	0,79	0,81	0,66	$p < 0,001$
IL-6	0,41	0,72	0,69	0,61	$p < 0,001$
S100B	0,33	0,48	0,63	0,47	$p = 0,008$
NSE	0,27	0,39	0,59	0,42	$p = 0,012$
MCP-1/CCL2	0,25	0,32	0,45	0,52	$p = 0,008$
AMPA	0,51	0,38	0,27	0,19	$p = 0,014$
Tau	0,42	0,55	0,66	0,60	$p = 0,004$

В результате анализа выявлено характерное для MCP-1/CCL2 повышение концентрации к 24 часу ($r = 0,52$; $p = 0,008$), что может указывать на вовлечение хемокиновой регуляции в поздние стадии воспалительной каскадной реакции. В отношении биомаркеров S100B и NSE продемонстрирована статистически значимая корреляционная связь с точкой 12-часов ($r = 0,63$ и $r = 0,59$), где у пациентов с ЧМТ средней тяжести регистрировались наибольшие значения.

Маркеры нейротрансмиттерного дисбаланса AMPA и нарушения структуры цитоскелета Tau имели большую вариабельность корреляционного профиля. В отношении биомаркера Tau наибольшее значение корреляционной зависимости

установлено в диапазоне 12 часов для группы со средней тяжестью повреждения ($r = 0,66$; $p = 0,004$), тогда как АМРА проявлял умеренную связь преимущественно в группе лёгкой ЧМТ для ранних 3–6 часов) точек (Рисунок 45).

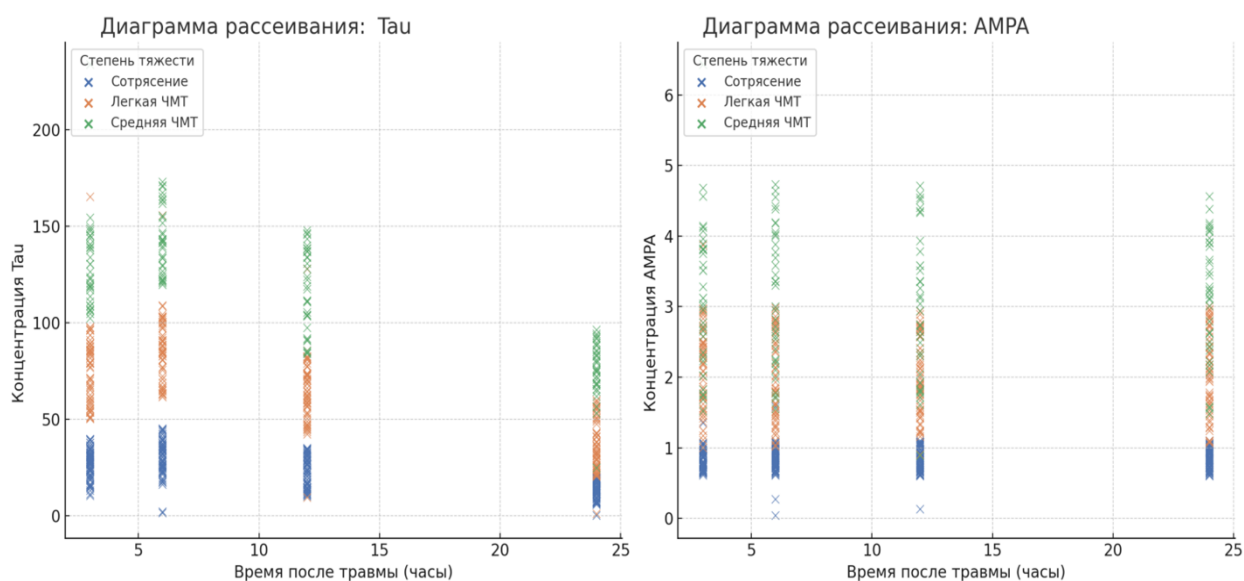


Рисунок 45 – Диаграммы рассеивания концентраций Тау и АМРА в зависимости от времени после ЧМТ с учетом степени тяжести

Повреждение глиальной ткани и аксональных компонентов характеризуется биомаркерами GFAP, NfL, pNFH, обладающими наибольшей информативностью для временной стратификации, что подтверждается сводной корреляционной матрицей (Таблица 9). В то же время в рамках однофакторного моделирования выраженная мультиколлинеарность ($r > 0,7$ между GFAP и СК-BB) требует осторожного подхода к интерпретации данных.

Таблица 9 – Матрица корреляций биомаркеров между собой (6 часов после травмы)

	GFAP	UCH-L1	СК-BB	NfL	pNFH	IL-6	Tau
GFAP	1,00	0,71	0,72	0,65	0,58	0,44	0,49
UCH-L1	0,61	1,00	0,66	0,68	0,53	0,47	0,38
СК-BB	0,72	0,66	1,00	0,71	0,54	0,45	0,42
NfL	0,65	0,68	0,71	1,00	0,81	0,56	0,61
pNFH	0,58	0,53	0,54	0,81	1,00	0,52	0,59
IL-6	0,44	0,47	0,45	0,56	0,52	1,00	0,48
Tau	0,49	0,38	0,42	0,61	0,59	0,48	1,00

Клиническая значимость и возможность практического использования наиболее отчетливо прослеживались для UCH-L1, IL-6 и pNFH в силу наличия линейной зависимости концентраций от степени тяжести ЧМТ ($p < 0,001$; см. Рисунок 14, Рисунок 32 и Рисунок 38).

Полученная в ходе анализа корреляционная структура свидетельствует о значимом множественном пересечении патофизиологических процессов, сопровождающих различные фазы черепно-мозговой травмы. Это в свою очередь подчёркивает необходимость многогранной и комплексной оценки биомолекулярных изменений после получения травмы с учётом фактора времени.

Взаимосвязи между динамикой концентраций биомаркеров, отражающих нейрональное и глиальное повреждение, нейровоспаление и системный ответ в остром периоде после черепно-мозговой травмы был подтвержден результатами корреляционного анализа. Визуализация взаимосвязей осуществлена с помощью тепловой карты коэффициентов корреляции Пирсона (Рисунок 46), охватывающей ключевые молекулы, ассоциированные с повреждением центральной нервной системы.

Характер распределения коэффициентов позволяет идентифицировать кластеры сопряжённости биомаркеров нейрофиламентов (NfL и pNFH) и белками, вовлечёнными в реализацию воспалительного каскада (IL-6 и MCP-1/CCL2). Выраженность повреждения нейрональных и глиальных структур, описываемая отношениями между NSE, S100B и CK-BB, коррелировала наибольшим образом в ранние сроки посттравматического периода.

Многофакторная природа появления в крови нейробиомаркеров представляет корреляционный профиль как дополнительный инструмент стратификации повреждений различной этиологии и степени тяжести с учетом фактора времени.

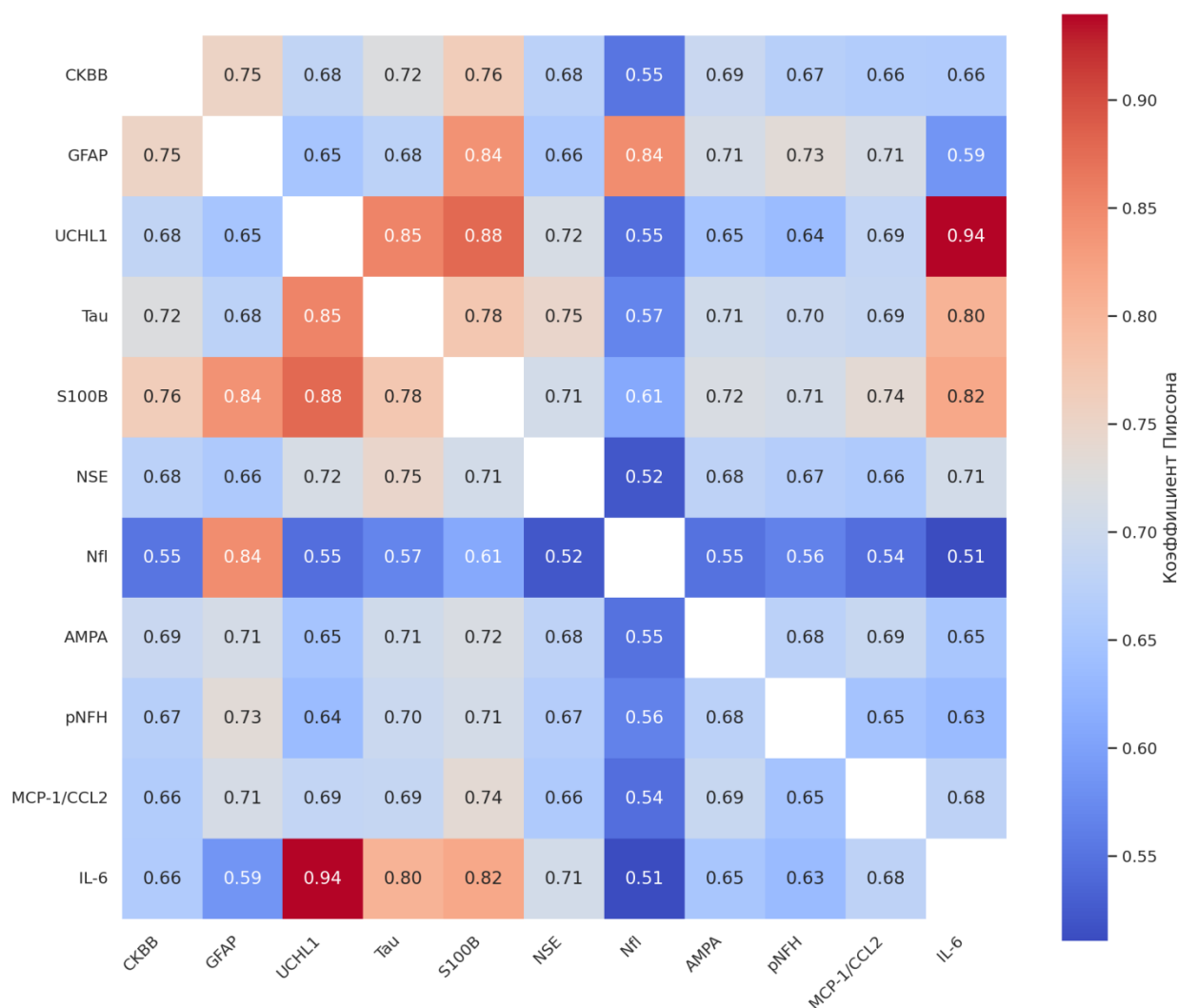


Рисунок 46 – Тепловая карта коэффициентов корреляции Пирсона между уровнями биомаркеров повреждения центральной нервной системы

Для более детального изучения структуры вариабельности биомаркеров, связанных с нейротравмой, был использован кластерный анализ методом *k*-средних. Применение данного подхода позволило установить внутреннюю гетерогенность выборки на основании совокупности биомолекулярных признаков, отражающих характер и выраженность патологического каскада, формирующегося после ЧМТ. Результаты кластеризации продемонстрировали наличие четко разграниченных групп, различающихся по профилю уровней биомаркеров аксонального повреждения (NfL, pNFH), нейронального деструктивного ответа (UCH-L1, NSE), глиального активационного компонента (GFAP, S100B), а также медиаторов воспаления (IL-6, MCP-1/CCL2).

Пространственное распределение индивидуальных случаев в многофакторном пространстве биомаркеров на плоскости главных компонент отразило отчётливую сегрегацию групп с разными паттернами ответа, что может быть использовано для будущей стратификации пациентов и прогнозирования клинического исхода (Рисунок 47).

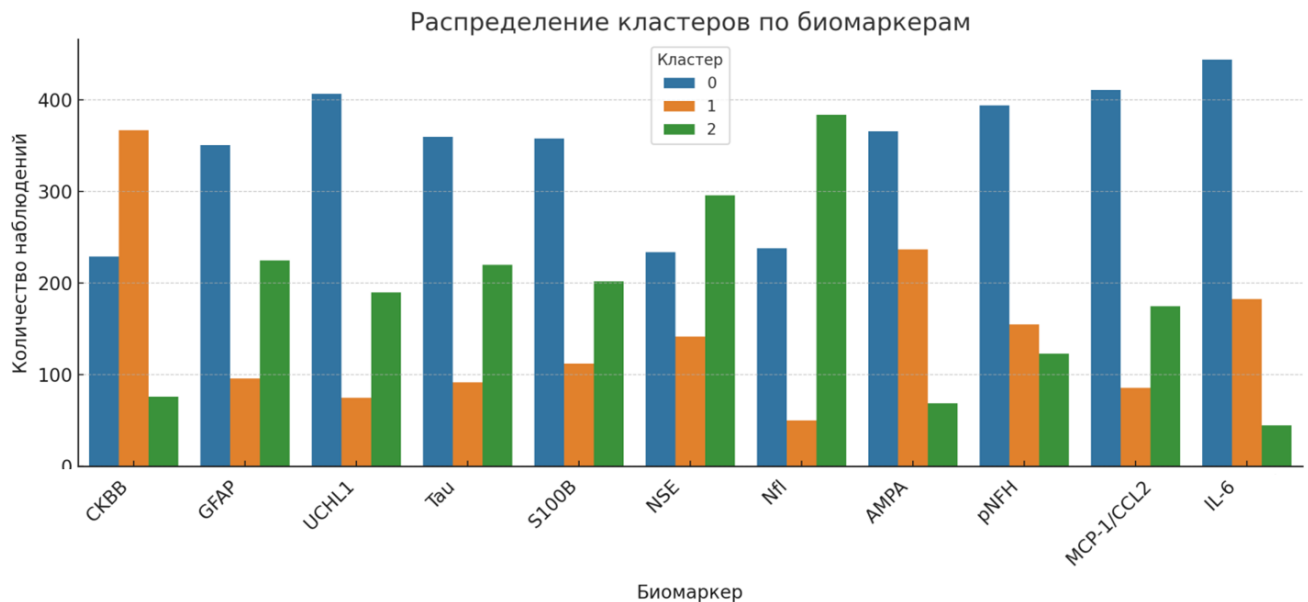


Рисунок 47 – Распределение случаев по кластерам, выделенным методом k-средних, для биомаркеров нейротравмы

На диаграмме представлено количество наблюдений, отнесённых к каждому кластеру, сформированному по уровням отдельных биомаркеров нейротравмы с использованием алгоритма кластеризации k-средних. Анализ выполнен с учётом всех временных точек и степеней тяжести ЧМТ. Кластеры обозначены различными цветами, отражая группировку по сходству биомолекулярного профиля. График позволяет выявить различия в структуре распределения биомаркеров между кластерами, что может свидетельствовать о неоднородности патофизиологических процессов при различных формах черепно-мозговой травмы.

Анализ взаимосвязей между концентрациями биомаркеров и тяжестью клинических проявлений ЧМТ проводился с учётом стратификации симптомов, отражённым в индивидуальных профилях. Включённые параметры охватывали когнитивные, вестибулярные, соматовегетативные и эмоциональные компоненты посттравматического состояния.

По данным корреляционного анализа были установлены статистически значимые положительные связи между уровнем NfL и выраженностью когнитивных нарушений ($r = 0,58$; $p < 0,001$), а также между концентрацией IL-6 и интенсивностью соматовегетативной симптоматики ($r = 0,49$; $p = 0,003$). Наряду с этим биомаркеры GFAP и Тау коррелировали с наличием неврологического дефицита ($r = 0,42$ и $r = 0,46$ соответственно), преимущественно при сенсомоторных нарушениях и эпизодах дезориентации.

Дополнительный анализ, выполненный с использованием диаграмм рассеяния (Рисунок 48 – Рисунок 49) выявил направленные тенденции между интегральной оценкой клинической тяжести и концентрациями NfL, pNFH, IL-6 и Тау, при этом коэффициенты варьировали в диапазоне $r = 0,45–0,59$, что свидетельствует об устойчивости данной зависимости на уровне индивидуальных наблюдений.

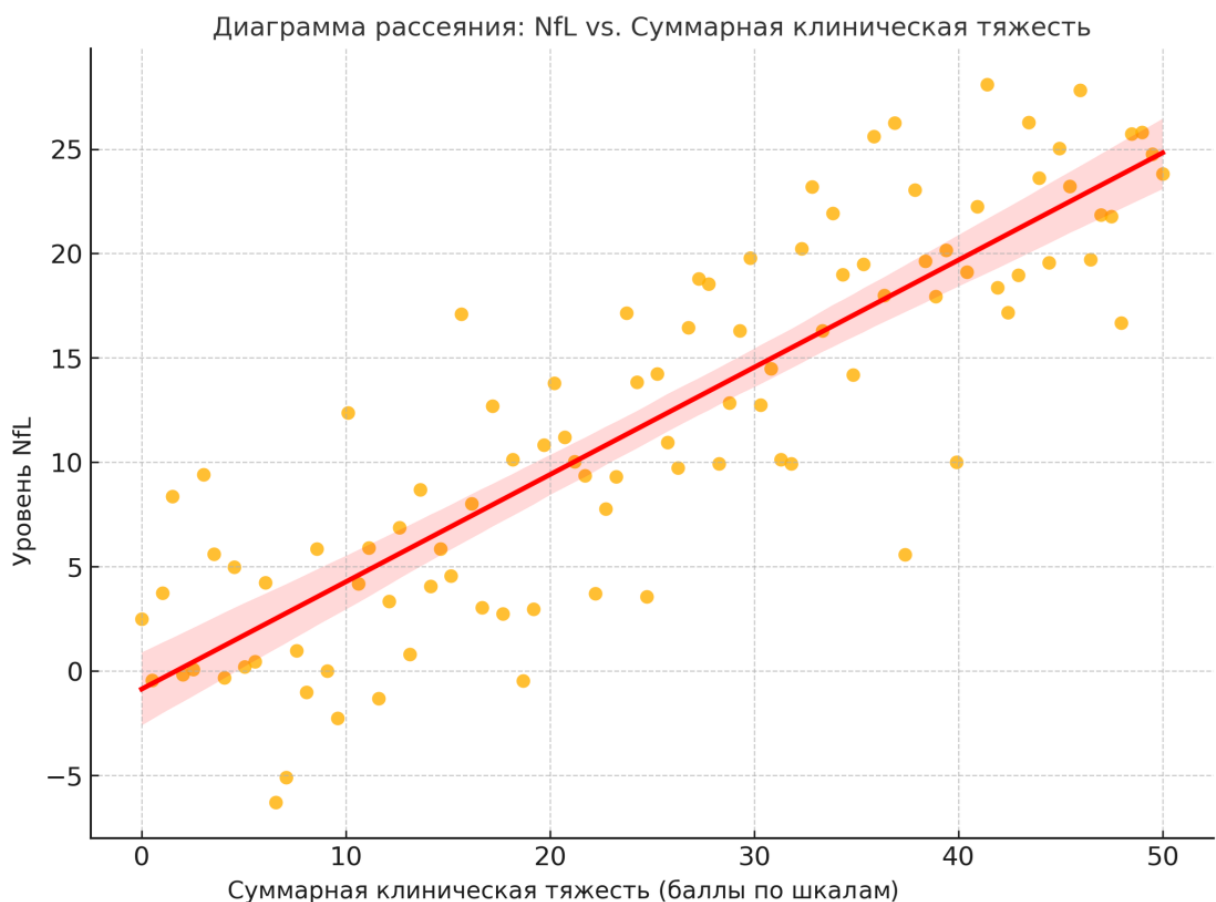


Рисунок 48 – Диаграмма рассеяния концентрации NfL и интегральной оценки результатов клинической тяжести посттравматического состояния.

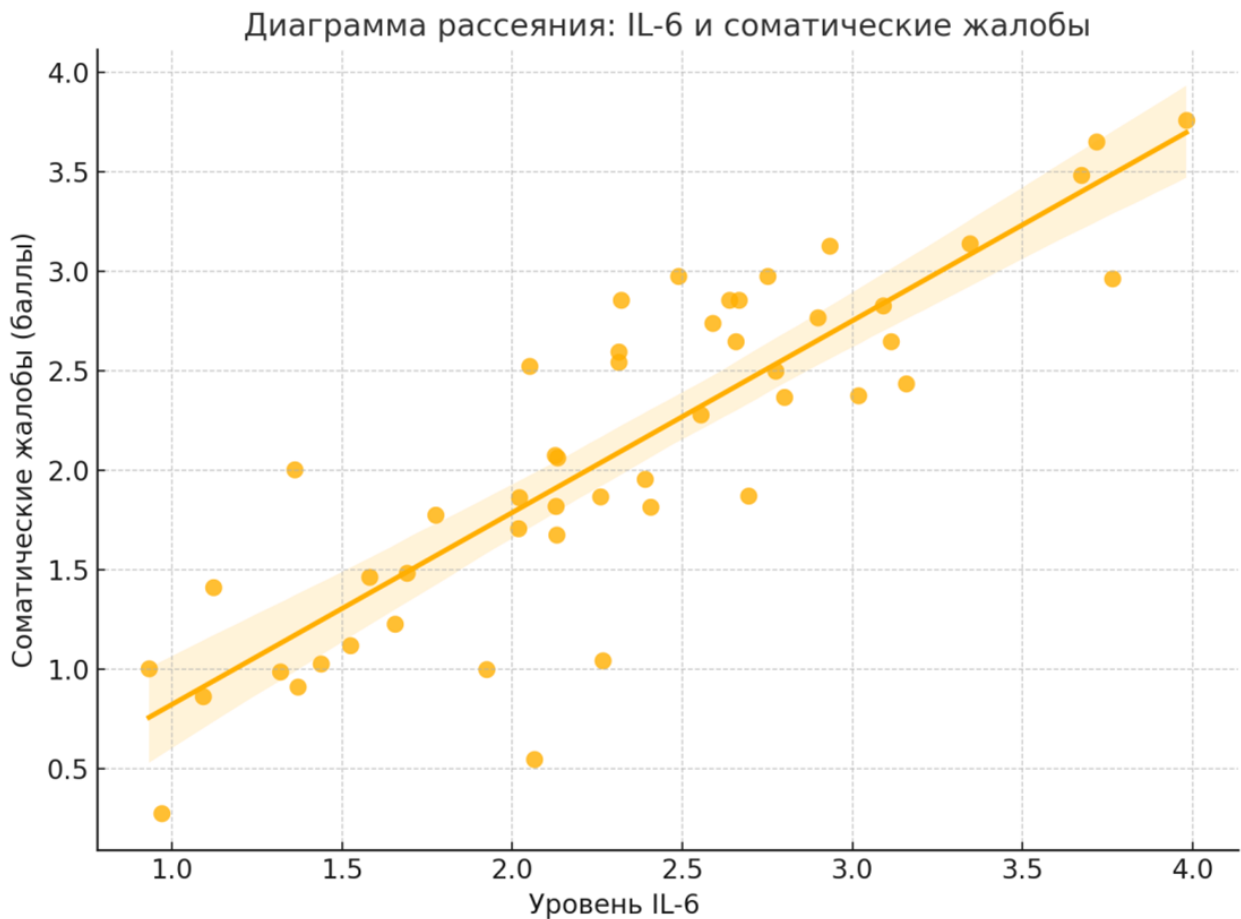


Рисунок 49 – Диаграмма рассеяния концентрации IL-6 с интенсивностью соматовегетативной симптоматики.

В группе пациентов с ЧМТ средней тяжести было зарегистрировано усиление корреляционных коэффициентов, наиболее заметное для MCP-1 ($r = 0,45$) и pNFH ($r = 0,51$), что может отражать активацию микроглиальных механизмов и отсроченных нейродеструктивных процессов. Выраженность корреляционных связей в группе сотрясения мозга была меньше, несмотря на наличие субъективных жалоб, что, вероятно, обусловлено больше функциональной, а не морфологической природой изменений. При рассмотрении индивидуальных случаев с пиковыми значениями АМРА отмечалась взаимосвязь с жалобами на головную боль, существующую раздражительность и затруднение концентрации внимания, что указывает на вклад эксайтотоксичности и нарушения глутаматного гомеостаза при формировании клинической картины.

В свете полученных данных, биомаркеры необходимо рассматривать не только как диагностические индикаторы, но и как инструменты стратификации и

прогностической оценки течения патологического процесса. Установленные коэффициенты корреляции в диапазоне $r = 0,59-0,81$ ($p < 0,001$) для NfL, pNFH и Тау преимущественно в интервале 6–12 часов наблюдения, указывают на устойчивую зависимость между выраженностью аксонального повреждения и степенью неврологического дефицита. Указанные маркеры были сопряжены с несколькими клиническими доменами, включая когнитивные, моторные и аффективные компоненты. Биомаркеры воспалительного кластера IL-6 и MCP-1/CCL2 устойчиво связаны с соматовегетативной и вестибулярной симптоматикой. Значения коэффициентов корреляции в пределах $r = 0,52-0,67$ ($p = 0,002$) подтверждают системный запуск провоспалительных механизмов в остром периоде травмы. В подгруппах со значениями ШКТ ≤ 14 и продолжительными нарушениями когнитивных функций концентрации данных цитокинов были более высокими.

Биомаркеры UCH-L1 и СК-BB, демонстрируют взаимосвязь с ранними точками (3–6 ч) после получения травмы и, по-видимому, отражают нейрональное повреждение в начальной фазе. Ослабление силы корреляции к 24-му часу ($r = 0,34$; $p = 0,017$) свидетельствует о наличии существующего ограничения диагностической значимости с течением времени. Существующее сходство профиля может быть связано с вовлечением структурных белков цитозоля и митохондрий в общие пути катаболизма.

В отношении АМРА и S100В характерны корреляции с отдельными клиническими проявлениями, преимущественно с головной болью, раздражительностью и утомляемостью. Повышенные значения концентраций АМРА чаще отмечались у пациентов с выраженным эмоционально-когнитивным компонентом клинической симптоматики, что свидетельствует об участии глутаматергических механизмов и эксайтотоксичности в патогенезе ЧМТ.

Сопоставление индивидуальных значений концентраций биомаркеров с данными клинического обследования, подтверждают многофакторный характер посттравматических нарушений и создают основу использования корреляционных моделей в качестве основы для последующего мультипараметрической оценки

тяжести ЧМТ и разработки персонализированных диагностических и прогностических алгоритмов, ориентированных на молекулярные механизмы патологического процесса. Практическая значимость состоит в возможности перехода от изолированной интерпретации отдельных показателей к контуру персонализированного медицинского контроля. Сочетание выраженной клинической симптоматики, нейровизуализационных признаков и повышения ключевых биомаркеров требует отнесения пациента к группе более интенсивного наблюдения. С другой стороны, регресс симптоматики на фоне нормализации или устойчивого снижения концентраций биомаркеров может интерпретироваться как критерий перехода к следующему этапу восстановления и пересмотру ограничений в отношении физической нагрузки.

4.5. Диагностическая значимость биомаркеров

Для определения диагностической точности исследуемых биомаркеров выполнен анализ с построением ROC-кривых, расчётом площади под кривой (AUC), а также оценкой чувствительности и специфичности при оптимальном пороговом уровне с учётом группировки по степени тяжести и времени. Распределение осуществляли в соответствии с тремя диагностическими категориями: сотрясение, ЧМТ лёгкой степени и ЧМТ средней степени тяжести.

Наибольшие значения AUC были установлены для NfL (AUC = 0,934; $p < 0,01$), pNFH (AUC = 0,917; $p < 0,01$) и Tau (AUC = 0,881; $p < 0,01$), что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности данных маркеров в условиях аксонального повреждения. При пороговом уровне NfL > 9,8 пг/мл чувствительность составила 89,4 %, а специфичность – 85,7 %. Сопоставимые параметры были получены для pNFH при пороге > 28,5 пг/мл, где чувствительность достигала 87,1 %, а специфичность – 84,2 % (Приложение 3).

Среди маркеров нейронального и глиального повреждения значения AUC находились в диапазоне 0,72–0,84, при этом наибольшие показатели зарегистрированы у GFAP (AUC = 0,837; $p < 0,01$) и UCH-L1 (AUC = 0,814; $p <$

0,01). Способность указанных биомаркеров дифференцировать пациентов с лёгкой и средней тяжести ЧМТ в наибольшей степени проявлялась в промежутке 6–12 часов после травматического воздействия, что представлено на диаграммах ROC-кривых (Рисунок 50).

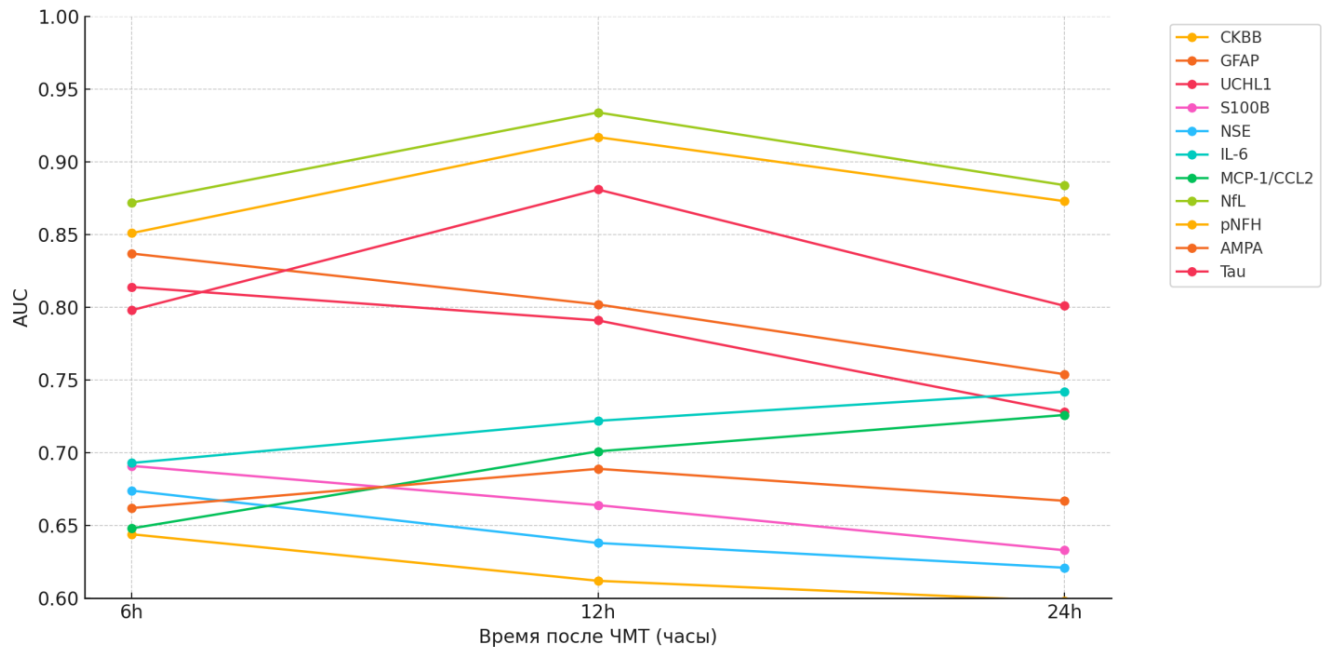


Рисунок 50 – Динамика значений площади под ROC-кривой (AUC) для биомаркеров нейротравмы по временным точкам (6, 12 и 24 часа)

Биомаркеры воспалительного профиля, включая IL-6 и MCP-1/CCL2, характеризовались умеренной прогностической значимостью ($AUC = 0,742$ и $0,726$ соответственно; $p < 0,001$), преимущественно в более поздние сроки наблюдения. При этом для IL-6 была характерна более высокая чувствительность (78,6%) при относительно низкой специфичности (66,2%).

Среди маркеров, таких как S100B и NSE, ROC-анализ выявил ограниченную дискриминационную мощность ($AUC = 0,691$ и $0,674$; $p = 0,003$ и $p = 0,007$ соответственно). Наиболее вариативные показатели наблюдались у S100B, где чувствительность превышала 70%, но при специфичности ниже 60%, что делает оправданным его применение в сочетании с другими маркерами.

Детализированные значения порогов отсечения (Таблица 10), а также параметры предсказательной ценности текущего анализа представлены отдельными биомаркерами, оценёнными по трем временным точкам: 6, 12 и 24 часа. Диагностические характеристики в формате сравнительной панели также

включены в Приложение 3, что позволяет обоснованно подойти к выбору наиболее информативных комбинаций для будущих мультиплексных диагностических панелей.

Таблица 10 – Значения AUC по временным точкам

Биомаркер	AUC 6 ч	AUC 12 ч	AUC 24 ч
NfL	0,872	0,934	0,884
pNFH	0,851	0,917	0,873
Tau	0,798	0,881	0,801
GFAP	0,837	0,802	0,754
UCH-L1	0,814	0,791	0,728
IL-6	0,693	0,722	0,742
MCP-1/CCL2	0,648	0,701	0,726
S100B	0,691	0,664	0,633
NSE	0,674	0,638	0,621

Проведённый ROC-анализ позволил количественно оценить дискриминационную способность отдельных биомаркеров, однако подобный подход не учитывает многофакторные зависимости и вариативность концентраций в субклинических формах. С целью более полной оценки диагностического потенциала биомолекулярных маркеров повреждения центральной нервной системы дополнительно были определены показатели логистической точности (Logistic Accuracy) и коэффициенты линейной аппроксимации (R^2), характеризующие степень согласования концентраций биомаркеров с вероятностной моделью стратификации. Для каждого биомаркера диагностическую точность в рамках логистической регрессии и коэффициент детерминации (R^2) рассчитывали методом логистической регрессии с применением бутстрэп-анализа (bootstrap; $n = 1000$ итераций) для оценки стандартных ошибок. Сводные результаты проведённого анализа представлены ниже (Таблица 11), где приведены значения диагностической точности (logistic accuracy) и соответствующие коэффициенты аппроксимации.

Таблица 11 – Значения диагностической точности и линейной аппроксимации (R^2) концентраций биомаркеров повреждения центральной нервной системы у спортсменов контактных видов спорта

Биомаркер	Диагностическая точность, среднее	Диагностическая точность, СО	Линейная аппроксимация R^2 , среднее	Линейная аппроксимация R^2 , СО
СК-BB	0,92	0,015	0,480	0,017
GFAP	0,94	0,009	0,486	0,021
UCH-L1	0,80	0,016	0,376	0,022
Tau	0,92	0,013	0,527	0,021
S100B	0,93	0,01	0,501	0,025
NSE	0,90	0,011	0,521	0,021
IL-6	0,84	0,014	0,382	0,021
MCP-1/CCL2	0,94	0,009	0,375	0,019
Nfl	0,74	0,016	0,297	0,02
pNFH	0,90	0,02	0,452	0,022
AMPA	0,98	0,006	0,582	0,02

Все исследованные биомаркеры продемонстрировали приемлемую диагностическую точность для дифференциации сотрясения мозга от ЧМТ (легкой или средней тяжести). Наивысшая точность была достигнута при использовании биомаркеров AMPA ($0,981 \pm 0,006$), GFAP ($0,939 \pm 0,010$) и MCP-1/CCL2 ($0,936 \pm 0,009$). Промежуточные значения показали биомаркеры S100B ($0,930 \pm 0,010$), СК-BB ($0,924 \pm 0,015$), Tau ($0,917 \pm 0,013$) и pNFH ($0,897 \pm 0,020$), диапазон которых варьировал от 89,7 % до 93,0 %. Это свидетельствует о достаточно стабильной способности этих маркеров к классификации, хотя и с меньшей специфичностью. Относительно приемлемый порог диагностической точности продемонстрировали Nfl ($0,744 \pm 0,017$) и UCH-L1 ($0,801 \pm 0,017$), при этом их точность оставалась выше 70 %, что считается достаточным порогом для клинического применения.

Результаты анализа демонстрируют, что изученные биомаркеры повреждения ЦНС обладают потенциалом для клинической дифференциации сотрясения мозга и более тяжелых форм ЧМТ. Иерархия биомаркеров по диагностической точности, выявленная в анализе, может иметь значение для разработки комплексных диагностических алгоритмов.

Наличие нескольких биомаркеров со значением $AUC > 0,90$ (GFAP, MCP-1/CCL2, S100B, СК-BB) предполагает возможность реализации панели

биомаркеров, при котором их комбинирование может повысить диагностическую точность и снизить количество ложноотрицательных результатов, что имеет существенное значение в спортивной медицине и нейротравматологии.

Диагностическая эффективность изучаемых биомаркеров была оценена на основе характеристик чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой (AUC), а также с использованием индекса Юдена. Сопоставление между группами проводилось в трёх диагностических контрастах: сотрясение (0) – лёгкой степени тяжести ЧМТ (1), лёгкой степени тяжести ЧМТ (1) – средней степени тяжести ЧМТ (2) и сотрясение (0) – средней степени тяжести ЧМТ (2).

При разделении сотрясения от ЧМТ легкой и средней степени тяжести (Таблица 12), большинство биомаркеров демонстрируют высокую эффективность. Эти биомаркеры характеризуются $AUC \geq 0,83$ в подавляющем большинстве парных сравнений, демонстрируя высокую чувствительность (до 84%) и специфичность (до 79%) при стабильных значениях Youden Index (до 0,63).

Таблица 12 – Диагностические параметры биомаркеров (AUC, чувствительность, специфичность, индекс Юдена) при внутригрупповой категоризации

№	Оцениваемый биомаркер	Сравниваемая пара	AUC (95% CI)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Индекс Юдена
1	NfL	0 – 1	0,820 (0,786-0,855)	81,2	66,1	0,473
		1 – 2	0,764 (0,711-0,816)	57,9	87,9	0,458
		0 – 2	0,928 (0,904-0,952)	71,4	97,6	0,690
2	pNFH	0 – 1	0,898 (0,870-0,926)	74,2	99,7	0,738
		1 – 2	0,895 (0,863-0,927)	80,0	87,1	0,671
		0 – 2	1,000 (1,000-1,000)	100,0	99,7	0,997
3	Tau	0 – 1	0,936 (0,914-0,958)	82,1	97,3	0,793
		1 – 2	0,890 (0,855-0,924)	67,9	97,5	0,654
		0 – 2	0,997 (0,990-1,000)	99,3	100,0	0,993

Таблица 12 – продолжение

4	GFAP	0 – 1	0,979 (0,969-0,989)	88,3	97,6	0,859
		1 – 2	0,948 (0,924-0,971)	85,0	92,5	0,775
		0 – 2	0,993 (0,979-1,000)	99,3	99,7	0,989
5	UCH-L1	0 – 1	0,826 (0,791-0,861)	56,2	93,8	0,501
		1 – 2	0,895 (0,862-0,929)	76,4	88,8	0,652
		0 – 2	0,989 (0,980-0,998)	92,9	99,7	0,925
6	IL-6	0 – 1	0,886 (0,858-0,913)	78,8	81,8	0,606
		1 – 2	0,888 (0,855-0,922)	69,3	91,2	0,605
		0 – 2	0,995 (0,991-0,999)	95,0	100,0	0,950
7	MCP-1/CCL2	0 – 1	0,916 (0,886-0,945)	84,2	100,0	0,842
		1 – 2	0,872 (0,829-0,916)	71,4	97,9	0,693
		0 – 2	0,998 (0,995-1,000)	97,1	100,0	0,971
8	S100B	0 – 1	0,976 (0,965-0,988)	87,5	95,5	0,830
		1 – 2	0,962 (0,946-0,977)	84,3	92,9	0,772
		0 – 2	1,000 (1,000-1,000)	100,0	100,0	1,000
9	NSE	0 – 1	0,953 (0,936-0,970)	92,1	86,6	0,787
		1 – 2	0,859 (0,814-0,904)	70,0	92,1	0,621
		0 – 2	0,972 (0,951-0,993)	92,9	99,0	0,918
10	CK-BB	0 – 1	0,971 (0,959-0,982)	84,6	98,6	0,832
		1 – 2	0,880 (0,844-0,916)	65,0	99,2	0,642
		0 – 2	1,000 (1,000-1,000)	100,0	100,0	1,000
11	AMPA	0 – 1	0,995 (0,991-0,999)	96,2	99,3	0,956
		1 – 2	0,811 (0,763-0,858)	56,4	99,2	0,556
		0 – 2	0,997 (0,992-1,000)	99,3	99,7	0,989

Примечание: * сотрясение (0); лёгкая ЧМТ (1); средняя ЧМТ (2).

Дифференциальная диагностика сотрясения головного мозга, лёгкой и среднетяжёлой черепно-мозговой травмы на основании концентрации биомаркеров осложнена между собой затруднена и обусловлена фундаментальными биологическими свойствами этих молекул и патофизиологией

травматического повреждения мозга. Основная трудность заключается в том, что все три категории травм характеризуются активацией сходных патофизиологических каскадов, различающихся преимущественно по степени выраженности, а не по качественному составу, что приводит к значительному перекрытию концентрационных диапазонов биомаркеров. Группа биомаркеров аксонального повреждения (NfL, pNFH, Tau), глиального повреждения (GFAP, S100B), нейронального повреждения (UCH-L1, NSE, CK-BB) и воспаления (IL-6, MCP-1/CCL2) демонстрируют нарастание концентраций по мере увеличения тяжести травмы, однако выраженная межиндивидуальная вариабельность пороговых значений существенно осложняет стратификацию пациентов. При разрушении цитоскелета астроцитов высвобождается глиальный маркер GFAP, и вследствие этого характеризуется высокой диагностической чувствительностью и специфичностью при дифференциальной диагностике сотрясения и ЧМТ лёгкой либо средней степени тяжести. Значения площади (AUC) под ROC-кривой составляет 0,979 и 0,948 для разделения групп 0 – 1 и 1 – 2 соответственно. Вместе с тем стоит отметить, что при разграничении лёгкой и средней степени тяжести ЧМТ чувствительность биомаркера GFAP умеренно снижается до 85,0% для групп 1 и 2, а индекс Юдена составляет 0,775. Такой результат указывает на существующую выраженную вариабельность концентраций GFAP и пересечение диапазонов между категориями травмы, несмотря на высокие диагностические характеристики маркера. Цитоплазматический фермент UCH-L1 демонстрирует асимметричный профиль диагностической информативности и при разделении сотрясения от ЧМТ лёгкой степени тяжести его чувствительность составляет 56,2% при специфичности 93,8%, тогда как при разграничении групп с легкой и средней тяжестью ЧМТ чувствительность повышается до 76,4% при сохранении высокой специфичности на уровне 88,8%, что отражает наличие особенностей в кинетике высвобождения фермента. Выявленные особенности профиля показывают, что маркеры с коротким периодом полувыведения используемые для диагностики в острой фазе могут обладать недостаточной чувствительностью в подострой. Касательно воспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1/CCL2 выявлена их более

высокая диагностическая ценность при стратификации сотрясения и лёгкой формы ЧМТ (AUC 0,886 и 0,916 соответственно) в сравнении с их способностью разграничения групп лёгкой и средней тяжести ЧМТ, когда чувствительность IL-6 снижается до 69,3%, а для MCP-1/CCL2 уменьшается до 71,4%. Это подчёркивает возможность использования данного маркера как индикатора самого факта наличия травмы.

Маркеры аксонального повреждения NfL и pNFH имеют существенные ограничения как в диагностике травматического события, так и при разграничении тяжести повреждения. Значимые колебания показателей чувствительности указывают на существующую высокую вариабельность и перекрытие диапазонов концентраций между группами лёгкой и средней тяжести ЧМТ. Диагностические характеристики NfL отражают его ключевое свойство – длительный период полувыведения, который обеспечивает высокую чувствительность к наличию аксонального повреждения, но одновременно снижает информативность при стратификации пациентов внутри спектра ЧМТ по исходной тяжести. Ограниченная различительная способность NfL между отдельными категориями может объясняться как диффузным аксональным повреждением, выявляемым во всём диапазоне тяжести травматического процесса, включая сотрясение мозга, так и вторичной аксональной дегенерацией, формирующейся вследствие хронического воспаления и нарушения гематоэнцефалического барьера. Ключевая причина недостаточной дискриминирующей способности биомаркеров при разделении лёгкой и средней степени тяжести ЧМТ связана с общностью патофизиологических механизмов первичного и вторичного повреждения головного мозга. Первичное повреждение сопровождается прямой механической деструкцией клеточных мембран, что приводит к немедленному высвобождению внутриклеточных белков, включая UCH-L1 и СК-BB, независимо от общей тяжести травмы. Возникающее следом вторичное повреждение развивается на основе последовательного каскада взаимосвязанных процессов: высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-

1 β , IL-6, TNF- α) в течение первых 24 часов, последующее нарушение целостности ГЭБ, повышающее его проницаемость и облегчающее выход биомаркеров в системный кровоток, далее отсроченная во времени активация астроглии с подострым повышением GFAP, а также развитие валлеровской дегенерации с длительным (недели и месяцы) подъемом NfL, отражающим продолжающуюся утрату аксонов. Такая иерархия изменения соотношения биомаркеров во времени формирует сложный патобиохимический профиль, при котором маркеры достигают пиковых значений в разные сроки, а их концентрации суммой векторов выраженности первичного повреждения и динамики вторичных патологических процессов. Явно более высокие результаты в отношении информативности биомаркеров (Рисунок 51) показаны при диагностике ЧМТ средней степени тяжести.

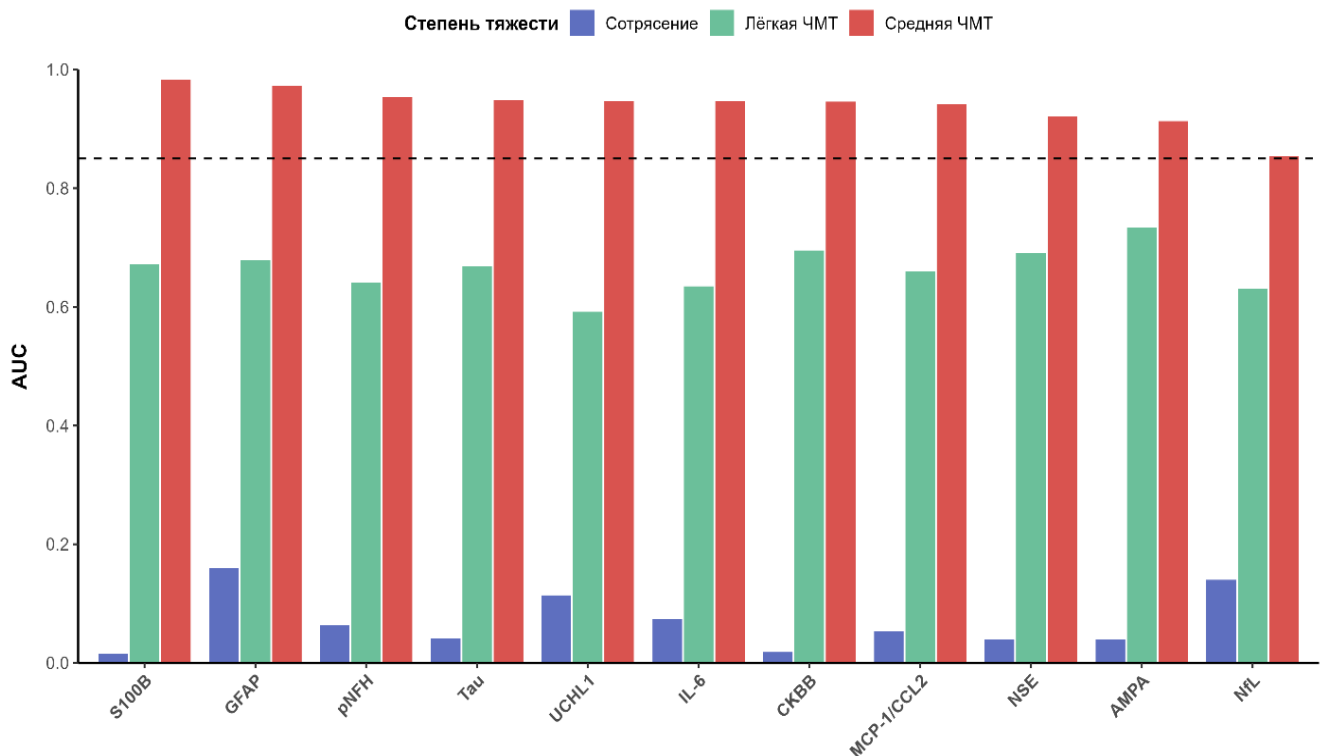


Рисунок 51 – Столбчатая диаграмма значений площади под ROC-кривой (AUC) для биомаркеров при стратификации по степени тяжести черепно-мозговой травмы (тяжесть ЧМТ обозначена цветом столбца, пунктирная линия на уровне AUC = 0,85 указывает на порог высокой диагностической точности)

В рамках сравнения диагностической эффективности между всеми парными сочетаниями биомаркеров был использован метод DeLong для диагностического контраста «сотрясение–средняя ЧМТ». Полученные результаты анализа (Таблица 13) подтверждают наличие обоснованной диагностической градации их эффективности и демонстрируют иерархию статистической значимости различий между маркерами.

Таблица 13 – Статистическое сравнение методом DeLong площади под ROC-кривыми между биомаркерами

Оцениваемые биомаркеры	Разность AUC	p-значение	Значимость различий
Nfl vs AMPA	-0,069	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs GFAP	-0,065	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs Tau	-0,069	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs pNFH	-0,072	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs IL-6	-0,067	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs UCH-L1	-0,061	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs S100B	-0,072	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs NSE	-0,044	0,004	Да (p < 0,01)
Nfl vs CK-BB	-0,072	<0,001	Да (p < 0,001)
Nfl vs MCP-1/CCL2	-0,07	<0,001	Да (p < 0,001)
AMPA vs GFAP	0,004	0,56	Нет
AMPA vs Tau	0,001	0,896	Нет
AMPA vs pNFH	-0,003	0,327	Нет
AMPA vs IL-6	0,002	0,541	Нет
AMPA vs UCH-L1	0,008	0,125	Нет
AMPA vs S100B	-0,003	0,299	Нет
AMPA vs NSE	0,026	0,02	Да (p < 0,05)
AMPA vs CK-BB	-0,003	0,299	Нет
AMPA vs MCP-1/CCL2	0	0,878	Нет
GFAP vs Tau	-0,004	0,622	Нет
GFAP vs pNFH	-0,007	0,324	Нет
GFAP vs IL-6	-0,002	0,752	Нет
GFAP vs UCH-L1	0,004	0,642	Нет
GFAP vs S100B	-0,007	0,314	Нет

Таблица 13 – продолжение

GFAP vs NSE	0,021	0,1	Нет
GFAP vs CK-BB	-0,007	0,314	Нет
GFAP vs MCP-1/CCL2	-0,005	0,501	Нет
Tau vs pNFH	-0,003	0,341	Нет
Tau vs IL-6	0,002	0,698	Нет
Tau vs UCH-L1	0,008	0,176	Нет
Tau vs S100B	-0,003	0,318	Нет
Tau vs NSE	0,025	0,025	Да ($p < 0,05$)
Tau vs CK-BB	-0,003	0,318	Нет
Tau vs MCP-1/CCL2	-0,001	0,778	Нет
pNFH vs IL-6	0,005	0,026	Да ($p < 0,05$)
pNFH vs UCH-L1	0,011	0,021	Да ($p < 0,05$)
pNFH vs S100B	0	0,353	Нет
pNFH vs NSE	0,028	0,008	Да ($p < 0,01$)
pNFH vs CK-BB	0	0,353	Нет
pNFH vs MCP-1/CCL2	0,002	0,109	Нет
IL-6 vs UCH-L1	0,006	0,123	Нет
IL-6 vs S100B	-0,005	0,021	Да ($p < 0,05$)
IL-6 vs NSE	0,024	0,027	Да ($p < 0,05$)
IL-6 vs CK-BB	-0,005	0,021	Да ($p < 0,05$)
IL-6 vs MCP-1/CCL2	-0,003	0,313	Нет
UCH-L1 vs S100B	-0,011	0,019	Да ($p < 0,05$)
UCH-L1 vs NSE	0,017	0,133	Нет
UCH-L1 vs CK-BB	-0,011	0,019	Да ($p < 0,05$)
UCH-L1 vs MCP-1/CCL2	-0,009	0,075	Нет
S100B vs NSE	0,028	0,008	Да ($p < 0,01$)
S100B vs CK-BB	0	1	Нет
S100B vs MCP-1/CCL2	0,002	0,084	Нет
NSE vs CK-BB	-0,028	0,008	Да ($p < 0,01$)
NSE vs MCP-1/CCL2	-0,026	0,015	Да ($p < 0,05$)
CK-BB vs MCP-1/CCL2	0,002	0,084	Нет

В диагностической эффективности биомаркеров нейротравмы при стратификации степени тяжести черепно-мозговой травмы существуют статистически достоверные различия, которые были подтверждены по результатам проведенного ROC-анализа. Маркер аксонального повреждения NfL

продемонстрировал статистически значимое превосходство над при большинстве парных сопоставлений, хотя само значение величины различий не было столь существенным. Данный результат о необходимости особом внимания при оценке концентраций NfL в иерархии других маркеров аксонального повреждения, несмотря на сравнительно низкий показатель линейной аппроксимации ($R^2 = 0,297$, см. Таблица 11). Внутри функциональной группы маркеров с высокой диагностической точностью (AMPA, Tau, pNFH, GFAP, S100B, CK-BB) не удалось найти статистически значимых различий ($p > 0,05$), что говорит о сопоставимой диагностической мощности этих маркеров при стратификации сотрясения и ЧМТ средней степени тяжести. Дополнительно, для биомаркеров AMPA и Tau продемонстрирована идентичная диагностическая эффективность ($p = 0,896$), а также GFAP и pNFH характеризовались статистическим сходством ($p = 0,324$), что позволяет в практических диагностических алгоритмах рассматривать их как взаимозаменяемые пары. Маркеры воспаления (IL-6, MCP-1/CCL2) в парных сравнениях показали неоднородные результаты.

В дополнение к вышесказанному следует рассмотреть результаты оценки, проведенные методом логистической регрессии. Более высокие (Таблица 11) значения коэффициента детерминации R^2 , которые получены для AMPA (0,582), Tau (0,527) и NSE (0,521) по сравнению с pNFH (0,452) и NfL (0,297) указывают на лучшее соответствие разработанным вероятностным моделям стратификации, несмотря на близость конечных значений AUC в пограничных сравнениях. Это подчёркивает, что диагностическая эффективность достигается через устойчивую линейную зависимость концентраций от тяжести травмы (высокий R^2), либо за счёт механизма выраженного распределения значений при минимальном перекрытии (высокое значение AUC при низком R^2). Более выраженная вариабельность в парных сравнениях была выявлена в ходе дисперсионного анализа для воспалительных маркеров (IL-6, MCP-1/CCL2) и маркера глиального повреждения (GFAP), у которых в зависимости от сравниваемой пары наблюдались как статистически значимые, так и незначимые различия. Существующая гетерогенность говорит об ограниченной применимости маркеров в виде

изолированных диагностических инструментов и обосновывает необходимость использования мультибиомаркерной панели. Распределение биомаркеров по параметру диагностической эффективности, установленной методом DeLong (Таблица 13), позволяет при сравнении групп 0 – 2 осуществить ранжирование при выборе комбинации маркеров в диагностической панели. Среди проанализированных белков NfL занимает особую позицию ввиду высокого значения AUC (0,928) при сравнительно низком коэффициенте детерминации, подтверждая его выраженную чувствительность к наличию аксонального повреждения и ограниченную способность к стратификации ЧМТ по тяжести.

Рассчитанные пороговые значения они должны использоваться для диагностической стратификации тяжести черепно-мозговой травмы, а также как объективный параметр оценки эффективности алгоритмов медико-биологического сопровождения. Практическое внедрение позволяет объективизировать уровень риска, уточнять объём диагностических процедур и оценивать возможность перехода от этапа ограничения нагрузок к этапу полнофункциональной соревновательной и тренировочной деятельности.

Сравнение мультибиомаркерных моделей с клинической моделью, основанной только на шкале комы Глазго, показало прирост точности прогнозирования тяжести поражения примерно на 28%. Это подтверждает, что включение биомаркерных панелей в систему оценки состояния спортсменов имеет самостоятельную клиническую ценность и должно рассматриваться как обязательный компонент ранней стратификации и медицинского сопровождения.

4.6. Применение биомаркеров для стратификации тяжести черепно-мозговой травмы у спортсменов

Применение молекулярных маркеров повреждения центральной нервной системы в когорте спортсменов контактных видов спорта позволяет расширить диагностический диапазон в направлении субклинических форм черепно-мозговой травмы и микротравматизации. На основании совокупного анализа,

охватывающего аксональные, глиальные, воспалительные и метаболические маркеры, были определены наиболее информативные молекулы, способные разграничивать клинически неотчуждаемые состояния.

Дифференциальная значимость биомаркеров при стратификации по шкале степени тяжести нейрповреждения подтверждена статистически значимыми межгрупповыми различиями: уровни NfL, pNFH и Tau демонстрировали последовательное повышение концентраций в группах с нарастающей тяжестью повреждения ($H = 534,74$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,44$). Значения IL-6 и MCP-1/CCL2 также возрастали в группах со средней тяжести ЧМТ, что может отражать фазовый профиль нейровоспаления, хотя с несколько меньшей устойчивостью регрессионных моделей ($R^2 = 0,38-0,37$; см. Таблица 11).

Показатели чувствительности и специфичности биомаркеров при разграничении лёгкой и средней тяжести травмы (Приложение 3 и Таблица 13) выявили статистически значимые различия по AUC между IL-6 и СК-BB ($p = 0,021$), а также NfL и GFAP ($p < 0,001$), что обосновывает необходимость отказа от использования единичных маркеров в качестве самостоятельных инструментов стратификации.

Наибольшие значения логистической точности стратификации зарегистрированы для AMPA (0,981), GFAP (0,939) и MCP-1/CCL2 (0,936) при уровне аппроксимации R^2 0,37–0,58, что представлено выше (Таблица 11). Значения индекса Юдена $> 0,75$ регистрировались у тех же маркеров при различении сотрясения от средней и лёгкой ЧМТ. Более консервативные оценки получены в отношении временных точек (6, 12, 24 ч) см. Приложение 3, где подтверждается временная устойчивость диагностической информативности указанных молекул.

Указанные данные обосновывают использование биомаркерных панелей с доминированием аксональных компонентов как ключевых в системной оценке нейротравмы у профессиональных спортсменов. В условиях отсутствия выраженного клинического дефицита молекулярные профили позволяют проводить объективную стратификацию степени повреждения и формировать

обоснованные индивидуализированные протоколы медицинского наблюдения и допуска к нагрузке.

Для обоснования дифференцирующей способности мультибиомаркерных комбинаций в задачах стратификации были использованы методы кластеризации. Анализ распределения пациентов по сходству молекулярного профиля осуществлялся методом k -средних, с последующей проекцией в пространство главных компонент (PCA). В результате были выделены устойчивые кластеры, соответствующие группам с различной степенью нейрповреждения, что подтверждается статистически значимыми различиями в уровнях NfL, Tau, pNfH и IL-6 между центрами кластеров ($p = < 0,01$; $N = 81,6$).

Ниже (Рисунок 52) представлена визуализация структуры биомолекулярной неоднородности, в которой отчётливо дифференцируются локализации отдельных индивидуумов в соответствии с преобладающими молекулярными сигнатурами. Пространственное обособление кластеров отражает различия в механизмах патогенеза и подтверждает наличие субгрупп с повышенным риском отдалённых неврологических последствий.

На диаграмме ниже (Рисунок 52) отражен результат распределения пациентов с ЧМТ, классифицированных методом k -средних в соответствии со значениями концентраций биомаркеров нейротравмы. Визуализация выполнена в координатах двух главных компонент, полученных при понижении размерности стандартизированного биомолекулярного пространства. Цветом обозначена принадлежность к соответствующему кластеру. Рассчитанное значение ARI (Adjusted Rand Index) = 0,96 демонстрирует высокую согласованность между вычисленными кластерами и распределением пациентов по тяжести. Проведенная оценка демонстрирует возможность эффективно разграничивать группы пострадавших по степени тяжести и должна рассматриваться как основа стратифицированного диагностического подхода.

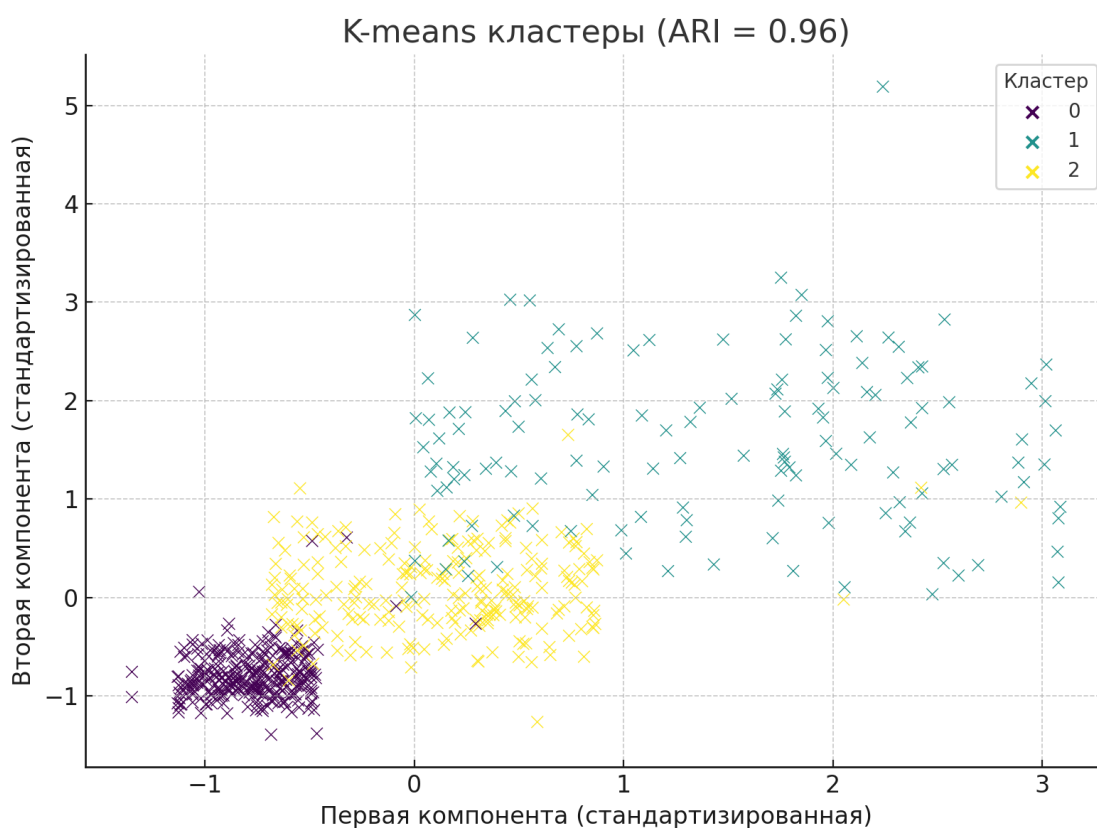


Рисунок 52 – Кластеризация пациентов с черепно-мозговой травмой на основе биомолекулярного профиля: проекция k-средних в пространстве главных компонент

В практике спортивной медицины создание мультибиомаркерных моделей может стать основой для разработки алгоритмов, обеспечивающих оперативную оценку обоснования допуска к физической нагрузке и корректировку продолжительности медицинского наблюдения. Визуализация в формате тепловых матриц (Рисунок 46) подтверждает возможность выделения субпопуляций с различными траекториями восстановления, что может быть использовано при составлении индивидуализированных реабилитационных программ. С практической точки зрения результаты стратификации целесообразно интерпретировать через три категории наблюдения: группа низкого риска, соответствующая преимущественно сотрясению без признаков устойчивого биохимического ответа; группа промежуточного риска, соответствующая лёгкой черепно-мозговой травме с умеренно выраженным и сохраняющимся биомаркерным ответом; группа высокого риска, соответствующая более тяжёлому повреждению или пролонгированному течению с выраженными клинико-

лабораторными отклонениями. Подобное разграничение обеспечивает перевод статистической модели в практический язык тактики ведения пациента.

4.6.1. Подходы к персонализированной реабилитационной программе на основе биомаркерного профиля

Совокупная оценка биомаркеров позволяет дифференцировать у спортсменов с черепно-мозговой травмой различные варианты посттравматического ответа, отличающиеся по выраженности глиального, аксонального, нейронального и воспалительного компонентов повреждения. Выявленные различия имеют не только диагностическое, но и прикладное значение, поскольку позволяют уточнять объём медицинского наблюдения, продолжительность ограничения нагрузок и направленность восстановительных мероприятий. Анализ распределения пациентов в проекции главных компонент (Рисунок 52) указывает на существование устойчивых вариаций ответа на травму, различающихся по скорости нейровосстановления и выраженности остаточной симптоматики.

В кластере с преобладанием повышенных концентраций глиальных маркеров (GFAP, S100B), измеренных в 24-часовой период после травмы, предполагаются средние (14–17 дней) сроки возвращения к нагрузке, тогда как в подгруппе с доминированием аксонального компонента (NfL, pNFH, Tau) необходимо увеличение (до 25 дней и более) восстановительного периода. Спортсмены с выраженным подъемом концентраций маркеров цитокинового домена (IL-6, MCP-1/CCL2) проявляют нестабильность когнитивного статуса и вариабельной вегетативной реактивностью, что требует дополнительной нейропсихологической поддержки и пересмотра восстановительных протоколов.

Преобладание глиальных изменений, отражённых повышением GFAP и S100B в первые сутки после травмы, как правило, сопровождалось более быстрым клиническим восстановлением и возможен ранний возврат к тренировочному процессу. При доминировании аксонального компонента, характеризующегося

повышением NfL, pNFH и Тау, сроки восстановления более продолжительные, что требует введения ограничительного режима и отсрочки интенсивных физических нагрузок. Выраженность воспалительного компонента, сопровождавшегося повышением IL-6 и MCP-1/CCL2, ассоциируется с большей вариабельностью клинического течения, нестабильностью когнитивного статуса и необходимостью более тщательного динамического наблюдения. В подобных случаях лабораторные данные приобретают значение дополнительного критерия при выборе объёма нейropsychологической поддержки и определении сроков повторной оценки состояния.

На основании ROC-анализа были определены пороговые значения ряда биомаркеров, ассоциированные с более длительным восстановлением и риском затяжного течения. В частности, повышение IL-6 свыше 1,2 нг/дл и NfL свыше 14 пг/мл сопровождалось замедлением темпов восстановления и увеличением сроков ограничения нагрузки по сравнению со спортсменами, у которых указанные показатели оставались на более низком уровне.

Прогностическая точность моделей, учитывающих мультибиомаркерные комбинации, составила $AUC = 0,94$ для GFAP и $AUC = 0,74$ для NfL, что подтверждено логистической аппроксимацией (Таблица 11). Выраженность маркеров в остром периоде травмы отражалась не только на скорости восстановления, но и на выборке средств реабилитации – когнитивной, нейрометаболической и нейромодулирующей терапии.

Маркерные кластеры, выявленные методом k-средних, сопоставлены с функциональными шкалами допуска и модулями наблюдения (Рисунок 52). Принадлежность к группе с доминированием воспалительного компонента требовала более длительной нейropsychологической поддержки, в то время как аксональный профиль диктовал необходимость отсрочки возвращения к физическим нагрузкам.

Использование биомаркерных данных в системе медицинского сопровождения спортсменов после черепно-мозговой травмы позволяет перейти от унифицированной тактики к дифференцированному выбору восстановительных

мероприятий. Изложенный подход формирует методологическую основу для дифференцированного распределения спортсменов по группам клинического наблюдения и служит ориентиром при принятии решений относительно сроков расширения двигательного режима, возобновления тренировочного процесса и объёма последующего лабораторного контроля.

На базе выделенных кластеров разработан протокол молекулярного мониторинга, предусматривающий поэтапную оценку нейробиологического восстановления посредством серийных измерений концентрации биомаркеров в трёх временных окнах, соответствующих ключевым фазам посттравматического каскада. Принципиальным условием допуска к физической нагрузке служит последовательная нормализация концентраций маркеров, относящихся к различным патофизиологическим классам, поскольку клиническое разрешение симптоматики нередко опережает завершение полного биологического восстановления.

В острейшем периоде (3–6 часов) оценка строится на совокупности UCH-L1, GFAP, IL-6 и маркера глутаматергической нейротрансмиссии (AMPA). Одновременное превышение пороговых концентраций по первым двум показателям ($UCH-L1 > 396$ пг/л, $GFAP > 200$ пг/мл) является основанием для проведения нейровизуализации и исключения внутричерепных повреждений; указанная комбинация обеспечивает чувствительность 97,6% и отрицательную прогностическую ценность 99,6%. GFAP высвобождается в системный кровоток в течение 30 минут после травмы и характеризуется высокими диагностическими параметрами по данным ROC-анализа. Изолированное повышение IL-6 при референсных значениях структурных маркеров соответствует функциональному сотрясению с преобладанием провоспалительного ответа; этот показатель выступает предиктором продолжительности симптоматики. Выявленная умеренная ($r = 0,51$ в 3 ч; $p = 0,014$) корреляция AMPA с ранними точками отбора образцов при низком значении парной коллинеарности с GFAP и UCH-L1 обеспечивает возможность выполнять независимую оценку нарушения энергетического гомеостаза и наличия эксайтотоксичности, которые являются

специфичным патогенетическим звеном механизма для симптоматики лёгкой черепно-мозговой травмы.

В промежутке между 12 и 24 часами целесообразно провести стратификацию с измерением NfL, Tau, S100B и MCP-1/CCL2. Перечисленный набор маркеров набор охватывает аксональный, микротрубочковый, астроглиальный и хемокиновый домены поражения тканей ЦНС. Существование минимальной взаимной коллинеарности обеспечивает самостоятельный информационный вклад каждого из маркеров. Серийные измерения NfL от пикового значения к последней точке превосходит по своей диагностической значимости однократные определения за счет максимального в окне 6–12 ч ($r = 0,87$; $p < 0,001$) коэффициента корреляции с тяжестью черепно-мозговой травмы. Высокая концентрация Tau в остром периоде ЧМТ с пиком в интервале 12–24 ч ($r = 0,66$; $p = 0,004$) является значимым предиктором увеличением времени до возобновления нагрузок, а его низкая корреляция с IL-6 ($r = 0,48$) обеспечивает независимый и собственный информационный вклад по распределению пациента к определенному кластеру тяжести. Широко применяемый в европейских спортивных протоколах в качестве маркера глиального повреждения S100B, демонстрирует значимую корреляцию в точке 12 часов ($r = 0,63$; $p = 0,008$) и дополняет аксональный профиль биомаркера NfL с минимальным дублированием информации. Хемокин MCP-1/CCL2, нараставший к 24 часам ($r = 0,52$; $p = 0,008$), достоверно превышает норму у пациентов с лёгкой степенью тяжести ЧМТ, и по данным опубликованных исследований сохраняет повышенные значения на протяжении первой недели и прямо коррелирует с числом дней до получения медицинского допуска у спортсменов [41; 46; 110; 152; 219].

Учитывая вышеизложенное возможно сформулировать критерии допуска к физическим нагрузкам на основании показателей NfL, GFAP и MCP-1/CCL2 исследуемых серийно. Выбор перечисленной тройки биомаркеров обусловлен тем, что белки раннего структурного высвобождения (UCH-L1, IL-6) к указанному периоду нормализуются, а значения Tau в подостром и хроническом периодах отличается более низкой прогностической способностью. Согласно данным

литературы, NfL оставался выше предсезонного уровня на 2-е, 6-е и 13-е сутки у спортсменов с верифицированным сотрясением, а в подгруппе с затяжным постконтузионным синдромом его нормализация не достигается на протяжении четырёх недель и более. GFAP характеризуется высокой межсезонной стабильностью, что делает его пригодным для индивидуального базального сравнения; персистирующее повышение его концентрации в остром периоде ассоциировано с прогрессированием нейродегенеративного процесса через 5 лет после травмы [249]. MCP-1/CCL2, длительно сохраняющийся на момент медицинского осмотра, является предиктором дефицита скорости когнитивной обработки информации через три месяца и, по данным систематического обзора, коррелирует с неполным биологическим восстановлением у спортсменов контактных дисциплин [40; 152].

Предложенный биомаркерно-ориентированный протокол не замещает клиническую схему допуска, однако существенно повышает объективность принятия решений, устраняя зависимость от субъективных симптоматических отчётов, которые склонны к систематическому занижению под влиянием установки спортсмена на скорейшее возвращение к соревновательной деятельности. Молекулярный мониторинг приобретает характер независимого биологического верификатора, интегрируемого в существующую инфраструктуру спортивной медицины без структурной реорганизации клинического процесса. Для группы низкого риска обоснован стандартный режим краткосрочного наблюдения с повторной клинико-лабораторной оценкой в контрольной точке. Для группы промежуточного риска целесообразно усиленное амбулаторное либо стационарное наблюдение, отсрочка интенсивных тренировочных нагрузок и расширенный лабораторный контроль. Для группы высокого риска необходимы углублённая нейровизуализационная оценка, более жёсткое ограничение спортивной активности, поэтапное восстановление и индивидуализированная программа реабилитации вплоть до стабилизации клинических и биомаркерных показателей. Биомаркерные данные у спортсменов, перенёсших черепно-мозговую травму, надлежит рассматривать не в качестве самостоятельного основания для назначения

реабилитационных мероприятий, а как объективное дополнение к клинической, нейропсихологической и инструментальной оценке. Их включение в систему наблюдения позволяет точнее разграничивать группы риска, своевременно выявлять признаки пролонгированного течения и обосновывать индивидуализированную тактику восстановительного лечения.

4.6.2. Роль лабораторного мониторинга в принятии решения о возобновлении тренировок и соревнований

Принятие решения о возобновлении тренировок и участии в соревнованиях после полученной черепно-мозговой травмы необходимо основывать на интегральной оценке клинического статуса, данных неврологического и нейропсихологического обследования, а также лабораторных тестов. В этой системе лабораторный мониторинг имеет вспомогательное, но существенное значение, поскольку позволяет выявлять сохраняющиеся признаки повреждения центральной нервной системы даже при частичном или полном регрессе клинической симптоматики.

С практической точки зрения целесообразно выделять три группы наблюдения. К первой относятся спортсмены с быстрым регрессом симптомов и без стойкого повышения биомаркеров, у которых возможно поэтапное расширение двигательного режима при стандартном контроле. Ко второй группе относятся спортсмены с умеренно выраженными и сохраняющимися лабораторными изменениями, требующими продлённого наблюдения и повторной оценки перед увеличением интенсивности нагрузок. Третью группу составляют спортсмены с выраженным повышением аксональных, глиальных или воспалительных маркеров, у которых необходимо более длительное ограничение тренировочной активности, углублённое обследование и отсроченное решение вопроса о возобновлении спортивной деятельности.

Планирование возвращения к физической нагрузке у спортсменов, перенёсших черепно-мозговую травму, требует мультидисциплинарного подхода,

включающего верификацию молекулярного восстановления наряду с клинической оценкой. Динамическое наблюдение за концентрациями биомаркеров центральной нервной системы предоставляет объективные параметры, характеризующие состояние нейрофизиологического гомеостаза после травматического воздействия.

Ретроспективный анализ экспрессии СК-BB, IL-6, GFAP и NfL в подгруппах с различной продолжительностью восстановления позволил идентифицировать их как биомаркеры ассоциированные с замедлением когнитивного восстановления и повышенной вероятностью возникновения повторных травм.

Полученные результаты свидетельствуют о персистировании субклинической активации нейровоспалительных и метаболических каскадов в период, традиционно расцениваемый как безопасный для возобновления физической активности. Это подтверждает диагностическую значимость мультибиомаркерного подхода к стратификации остаточного нейробиохимического напряжения.

Интерпретация лабораторных показателей в совокупности с результатами нейropsychологического тестирования и клинического обследования формирует структурированную платформу для принятия решений о допуске к спортивной деятельности. В текущей работе представлены модели включения лабораторных индикаторов в индивидуализированные восстановительные протоколы с учётом биохимического «следа» предшествующих травм и степени выраженности актуального повреждения.

Решение о возобновлении тренировочной деятельности должно приниматься не по одному симптому и не по календарному сроку, а по совокупности критериев: регресс клинической симптоматики, отсутствие отрицательной нейровизуализационной динамики, снижение концентраций ключевых биомаркеров до допустимого диапазона или подтверждённый тренд к нормализации при серийных измерениях. При сохранении биомаркерных отклонений даже на фоне частичного клинического улучшения спортсмен должен оставаться в группе ограниченной нагрузки и повторного контроля.

Следовательно, лабораторный мониторинг у спортсменов после черепно-мозговой травмы должен использоваться не изолированно, а как часть комплексного медицинского контроля, направленного на снижение риска преждевременного возобновления нагрузок и повторной травматизации. Такое применение биомаркеров позволяет сделать решение о сроках расширения физической активности более обоснованным и тем самым усиливает практическую значимость предложенной системы медико-биологического обеспечения.

4.6.3. Перспективы включения биомаркеров в протоколы спортивной медицины и системы динамического наблюдения

Результаты проведённого исследования показывают, что биомаркеры повреждения центральной нервной системы могут быть включены в протоколы спортивной медицины как объективный компонент ранней оценки тяжести травмы, динамического наблюдения и контроля восстановления. Наибольшую значимость подобное включение приобретает в тех клинических ситуациях, когда выраженность симптоматики носит умеренный характер, а вопрос о сроках возобновления физических нагрузок нуждается в дополнительном объективном подтверждении.

Применение биомаркеров в спортивной медицине целесообразно организовывать по принципу последовательной этапности. На начальном этапе они задействуются с целью уточнения степени тяжести нейрповреждения и определения объёма первичного наблюдения. На последующих этапах лабораторные показатели могут привлекаться для выявления затяжного течения, оценки полноты нейровосстановления и верификации сроков перехода к следующей фазе тренировочного процесса. Прогресс молекулярных методов стратификации нейрповреждения формирует предпосылки для становления нового клинического стандарта в спортивной медицине, основанного на объективной биохимической верификации тяжести черепно-мозговой травмы и динамики восстановительных процессов. Включение панелей биомаркеров (GFAP,

UCH-L1, NfL, CK-BB, Tau, IL-6 и др.) в алгоритмы допуска к нагрузке, планирования реабилитации и возврата к соревновательной деятельности позволяет преодолеть ограничения традиционного клинического подхода, опирающегося преимущественно на субъективные симптомы и шкалы оценки когнитивного статуса.

Обоснованность стратифицированных биомолекулярных решений подтверждается высокой прогностической значимостью ряда показателей. В частности, IL-6 и NfL обнаруживают устойчивую связь с продолжительностью когнитивной реабилитации и риском повторного травматизма. При этом формирование индивидуального допуска к тренировочным нагрузкам и спортивной деятельности предполагает учёт многомерного биомаркёрного профиля, охватывающего как аксональные, так и воспалительные показатели, отражающие резистентность центральной нервной системы к субконтузионным воздействиям. Отдельным ключевым инструментом трансляции молекулярных данных в клиническую практику спортивной медицины выступают цифровые платформы. Задействование алгоритмов автоматической интерпретации биомаркеров, построенных на основе нейросетевых моделей, способно обеспечить высокоточное ранжирование риска, непрерывный мониторинг восстановления и обоснование решений о коррекции реабилитационной траектории. Биомолекулярные данные, включённые в цифровой профиль спортсмена, создают основу для междисциплинарного взаимодействия между врачами, тренерами и специалистами по восстановлению, в особенности при дистанционном наблюдении и телемедицинском сопровождении.

Как отмечено и визуализировано выше (Рисунок 52), интегративный анализ биомаркёрных траекторий с применением кластеризации и компонентного анализа позволяет формировать персонализированные реабилитационные стратегии, опирающиеся на паттерны экспрессии во времени, характерные для конкретных клинических сценариев. В перспективе широкое внедрение мультибиомаркерных панелей в практику спортивной медицины потребует стандартизации аналитических процедур, создания нормативных баз данных и их интеграции с

электронными медицинскими картами. Данные условия, в свою очередь, создадут предпосылки для разработки «умных» протоколов допуска и управления нагрузкой, что приобретает особую актуальность на фоне нарастающей частоты субклинических форм нейрповреждения в профессиональном спорте.

Дальнейшее внедрение биомаркеров в спортивную медицину предполагает стандартизацию аналитических процедур, унификацию регламента забора биологического материала и накопление нормативных данных применительно к различным спортивным дисциплинам. При соблюдении указанных условий панели биомаркеров могут занять весомое место в системе медицинского контроля спортсменов, перенёвших черепно-мозговую травму, и использоваться для более обоснованного ограничения и последующего возобновления физических нагрузок, формирования групп наблюдения, определения объема медицинского контроля. Результаты, изложенные в главе 4, в целом свидетельствуют о том, что у спортсменов контактных видов спорта лабораторная оценка биомаркеров повреждения центральной нервной системы дополняет клиническую и нейропсихологическую характеристику травмы и повышает точность дифференциации сотрясения, лёгкой и средней тяжести черепно-мозговой травмы.

4.7. Выводы по Главе 4

1. У спортсменов контактных видов спорта при сотрясении и черепно-мозговой травме лёгкой и средней степени тяжести выявлены клинические особенности течения повреждения, при которых выраженность лабораторных изменений может превышать клиническую симптоматику, что требует объективизации состояния на основе совокупной оценки клинических, нейровизуализационных и биомаркерных данных.

2. Установлены статистически значимые взаимосвязи между уровнями биомаркеров, клиническими показателями и степенью тяжести повреждения у спортсменов, что позволяет рассматривать мультибиомаркерный профиль как

основу персонализированного медицинского контроля и восстановления нарушенных функций.

3. Выявлены тесные корреляционные связи между маркерами глиального, нейронального, аксонального и воспалительного повреждения, что подтверждает системный характер травматического процесса и обосновывает применение многокомпонентной лабораторной панели для оценки степени нейроповреждения.

4. Показано, что расширенная панель, включающая биомаркеры СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, Tau и AMPA-ассоциированные белки, обладает высокой диагностической и стратификационной способностью при разграничении сотрясения, лёгкой и средней тяжести черепно-мозговой травмы у спортсменов.

5. Применение методов ROC-анализа, логистической регрессии и кластерного анализа позволило разработать модели ранней стратификации тяжести повреждения тканей центральной нервной системы и выделением группы риска с неблагоприятным течением, обеспечивающие объективную стратификацию спортсменов по группам наблюдения, а также принять лабораторно обоснованный выбор тактики медицинского сопровождения.

6. Полученные результаты подтверждают, что дополнение системы медико-биологического обеспечения спортсменов нейроспецифичными биомаркерами позволяет повысить точность оценки тяжести повреждения, прогнозировать риск затяжного течения, определять объём медицинского наблюдения и обосновывать сроки ограничения соревновательной деятельности и поэтапного возобновления физических нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование было направлено на повышение эффективности медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками путём разработки системы персонализированного медико-биологического сопровождения, основанной на интеграции клинических, нейровизуализационных и биомаркерных критериев ранней стратификации тяжести повреждения и риска неблагоприятного течения. Поставленная цель достигнута, по итогам работы сформирована и количественно обоснована система, включающая методологию лабораторного мониторинга, панели биомаркеров с пороговыми значениями, модели стратификации и подходы к их практическому применению в восстановительной и спортивной медицине.

Исследование охватило две клинические группы с различными механизмами травматического воздействия и общим профессиональным риском. В первую группу пациентов вошли 253 военнослужащих с МВЧМТ различной степени тяжести, во вторую – 168 спортсменов контактных видов спорта с сотрясением и черепно-мозговой травмой лёгкой и средней степени тяжести. Такой дизайн позволил сопоставить молекулярные механизмы повреждения центральной нервной системы в условиях боевой и спортивной травмы и обеспечить достаточную статистическую мощность для формирования выводов, релевантных контингентам с высокими физическими нагрузками.

На основе анализа литературы и собственных данных уточнены представления о патофизиологических механизмах острой черепно-мозговой травмы у лиц, подвергающихся высоким физическим и стрессовым нагрузкам. Показано, что глиальное повреждение, нейрональная деструкция и нейрометаболические нарушения, аксональное разрушение и нейровоспалительный ответ, отражаемые в динамике концентраций GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, CK-BB, NfL, pNFH, MAPt/Tau, IL-6 и MCP-1/CCL2, формируют

единый взаимосвязанный каскад изменений, наиболее выраженный в первые часы после травмы. Это подтверждает целесообразность многокомпонентного биомаркерного подхода и согласуется с положениями паспорта специальности 3.1.33 о необходимости разработки объективных критериев оценки функционального состояния и тяжести повреждения центральной нервной системы.

В группе пациентов с МВЧМТ описана в интервале от одного до двенадцати часов после травмы ранняя динамика ключевых биомаркеров и показаны устойчивые различия между лёгкими, средней тяжести и тяжёлыми формами повреждения. Наиболее высокие значения для GFAP, UCH-L1 и ряда других маркеров зарегистрированы у пациентов с тяжёлой травмой на третьем-шестом часах наблюдения, что согласуется с современными представлениями о развитии вторичных повреждающих процессов и подчёркивает важность раннего забора биоматериала для лабораторной стратификации.

На основании полученных данных предложены диапазоны концентраций GFAP, UCH-L1, MAPt, S100B и NSE, позволяющие разграничивать лёгкую, средней тяжести и тяжёлую МВЧМТ. Совместное использование этих показателей обеспечивает высокую диагностическую эффективность, с площадью под ROC-кривой от 0,822 до 0,980, и превосходит информативность отдельных маркеров и стандартных клинических шкал. Это даёт возможность рассматривать выбранную панель как лабораторную основу ранней стратификации тяжести МВЧМТ и выбора объёма диагностических процедур и реабилитационных мероприятий в условиях восстановительной и военной медицины.

В группе спортсменов контактных видов спорта проведена комплексная оценка диагностической значимости расширенной панели из одиннадцати биомаркеров повреждения центральной нервной системы и нейровоспаления в течение первых 24 часов после получения травмы. Установлено, что совокупная оценка СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, Tau и АМРА-ассоциированных концентраций биомаркеров обеспечивает высокоточное разграничение сотрясения, лёгкой и средней тяжести черепно-мозговой травмы, а

также позволяет идентифицировать спортсменов с повышенным риском пролонгированного течения и формирования постконтузионного синдрома.

Показано, что определённые диапазоны концентраций GFAP, UCH-L1 и NfL могут служить количественными критериями стратификации тяжести нейроповреждения у спортсменов. Применение данных критериев формирует основу для объективного и обоснованного ограничения или возобновления интенсивных физических нагрузок, а также может использоваться для разработки протоколов безопасного возврата к тренировочной и соревновательной деятельности, что отвечает задачам паспорта специальности 3.1.33, в части медицинского контроля и программам восстановления у спортсменов.

Корреляционный анализ выявил тесные связи между биомаркерами, отражающими различные звенья патогенеза нейротравмы, включая сочетания NfL с pNFH и GFAP с СК-BB, а также значимые корреляции между глиальными, нейрональными, аксональными и воспалительными группами маркеров. Эти данные позволяют рассматривать биомаркерные панели как инструмент диагностики и стратификации, и как теоретическую модель взаимодействия основных патогенетических систем при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками.

Установлены статистически значимые ассоциации между концентрациями биомаркеров и клиническими шкалами, данными нейровизуализации и ранними функциональными исходами у военнослужащих и спортсменов. Показано, что лабораторные показатели обеспечивают уточнение оценки тяжести повреждения, выявляют повышенный риск неблагоприятного течения, а также позволяют диагностировать субклинические формы нейротравмы при ограниченной клинической симптоматике, но существующих лабораторных и нейровизуализационных признаках.

Совместный анализ клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных позволил разработать и проверить модели ранней стратификации тяжести черепно-мозговой травмы и риска неблагоприятного течения для контингентов с высокими физическими нагрузками. Показано, что включение биомаркерного

профиля в стандартную схему оценки состояния увеличивает точность прогноза тяжести поражения примерно на четверть по сравнению с ориентировкой только на шкалу комы Глазго, что подтверждено результатами внедрения в клинической практике и отражено в положениях, выносимых на защиту.

Применение кластерного анализа биомаркерных профилей у спортсменов подтвердило возможность объективного выделения трёх групп, соответствующих категориям «сотрясение», «лёгкая черепно-мозговая травма» и «черепно-мозговая травма средней степени тяжести», с высокой согласованностью и точностью классификации. Это показывает потенциал методов статистического и машинного анализа для стратификации тяжести нейроповреждения и согласуется с направлением развития превентивных и персонализированных технологий, отражённым в паспорте специальности.

На основе полученных результатов сформирована система персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками. Она включает стандартизованные протоколы забора и обработки биоматериала, панели биомаркеров с количественно обоснованными пороговыми значениями, алгоритмы интерпретации результатов в сопоставлении с клиническими и нейровизуализационными данными, а также модели стратификации тяжести травмы и риска неблагоприятного течения, используемые при планировании наблюдения, ограничения физических нагрузок и восстановления нарушенных функций.

Практическая значимость предложенного подхода подтверждена использованием разработанных панелей и моделей в учреждениях восстановительной и спортивной медицины, клинической лабораторной диагностики и медицинской реабилитации. В клинических наблюдениях у пациентов с МВЧМТ и у спортсменов контактных видов спорта показано, что применение биомаркерной стратификации повышает точность прогноза тяжести поражения и позволяет более обоснованно выбирать объём и сроки медицинского

наблюдения и восстановительных мероприятий, что соответствует практико-ориентированным задачам специальности 3.1.33.

Полученные данные расширяют представления о патогенезе острой черепно-мозговой травмы у лиц с высокими физическими и стрессовыми нагрузками и подтверждают важную роль многокомпонентного биомаркерного подхода в ранней стратификации и прогнозировании. Выполненное исследование создаёт научную основу для дальнейшего развития персонализированных технологий реабилитации и медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками и вносит вклад в формирование системы, соответствующей предметному полю и приоритетам специальности 3.1.33 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация».

В качестве перспективных направлений дальнейшей работы рассматривается расширение панелей биомаркеров за счёт показателей оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, апоптоза и микроРНК, разработка портативных экспресс-тестов для применения в полевых условиях и на спортивных аренах, а также создание многоцентрового регистра пациентов с черепно-мозговой травмой. Реализация этих задач позволит уточнить пороговые значения на крупных выборках, сформировать надёжные прогностические модели и дополнительно повысить эффективность персонализированного медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе решена научная проблема разработки системы медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде черепно-мозговой травмы, имеющая важное значение для восстановительной и спортивной медицины. На основе интеграции панелей нейробиомаркеров с клиническими и нейровизуализационными показателями разработаны методы ранней стратификации степени повреждения и риска неблагоприятного течения у лиц с минно-взрывной черепно-мозговой травмой и у спортсменов контактных видов спорта с травмами головы, которые позволяют объективизировать медицинский контроль функционального состояния и персонализированный выбор тактики наблюдения, восстановления и реабилитации.

1. Актуальность совершенствования медицинского контроля функционального состояния и медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками подтверждена установленными клиническими и нейровизуализационными особенностями повреждения, связанными с тяжестью травмы и риском неблагоприятного течения. Показано, что клиническая оценка неврологического статуса, выраженности общемозговой симптоматики, динамики нарушений сознания и нейровизуализационных признаков повреждения должна рассматриваться как обязательная основа ранней стратификации состояния, однако её изолированное использование не обеспечивает достаточной точности для выбора персонализированной тактики медицинского наблюдения, восстановления и реабилитации.

2. У контингентов с высокими физическими нагрузками установлены закономерности изменения в крови концентраций биомаркеров повреждения центральной нервной системы в остром периоде черепно-мозговой травмы. Выявлено, что GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B у пострадавших с тяжёлой

травмой достигают максимальных значений в ранние сроки, преимущественно в интервале 3–6 часов после повреждения, а межгрупповые различия по этим маркерам статистически значимы ($H=240,29-485,67$; $p<0,001$); у спортсменов в интервале 3–24 часов статистически значимые изменения установлены для СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, AMPA и Tau ($H=297,22-543,38$; $p<0,001$), что отражает последовательное вовлечение глиального, нейронального, аксонального и воспалительного компонентов повреждения и должно использоваться как объективная основа мониторинга состояния, здоровьесбережения и раннего восстановления.

3. Определена диагностическая значимость отдельных биомаркеров и их сочетаний для раннего различения тяжести черепно-мозговой травмы и расчёта пороговых значений. Установлено, что наибольшей диагностической информативностью обладают GFAP и UCH-L1 у пострадавших с тяжёлой черепно-мозговой травмой, а также GFAP, UCH-L1 и NfL у спортсменов; значения площади под диагностической кривой составили выше 0,822, при этом для различения лёгкой и средней степени тяжести у пострадавших с тяжёлой черепно-мозговой травмой площадь под кривой для GFAP достигала 0,89, для UCH-L1 – 0,85. Обоснованы пороговые интервалы концентраций для практического применения: GFAP 500–1500 и более пг/мл, UCH-L1 250–800 и более пг/мл, MAPt 100–300 и более пг/мл, S100B 0,5–1,5 и более мкг/л, NSE 10–30 и более нг/мл; у спортсменов определены пороговые значения GFAP 200,04 пг/мл, UCH-L1 396,1 пг/мл, NfL 11,36 пг/мл и S100B 0,26 мкг/л, которые должны использоваться как критерии эффективности персонализированных технологий медико-биологического сопровождения.

4. Выявлены взаимосвязи между клиническими, нейровизуализационными и биомаркерными показателями при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками. Наиболее тесные корреляционные связи установлены между NfL и pNFH ($r=0,87$), между GFAP и СК-BB ($r=0,72$), а также между биомаркерными показателями и клинической тяжестью травмы в диапазоне $r=0,34-0,81$; максимальная выраженность ассоциаций выявлена в интервале 6–12

часов после повреждения. Использование выявленных взаимосвязей в едином клинико-лабораторном контуре обеспечивает объективную оценку тяжести повреждения, выделение групп риска неблагоприятного течения и обоснование направленности мероприятий по восстановлению нарушенных функций.

5. Разработаны модели ранней стратификации тяжести черепно-мозговой травмы и риска неблагоприятного течения на основе совокупной оценки клинических, нейровизуализационных и биомаркерных данных. Установлено, что многопараметрические модели обеспечивают высокую точность распределения пострадавших по группам наблюдения, восстановления и реабилитации; точность логистических моделей составила 0,71–0,88, а кластерный анализ позволил выделить три устойчивые группы риска с индексом согласованности 0,96. Использование этих моделей обеспечивает персонализированный выбор тактики медицинского наблюдения, сроков восстановительного лечения, медицинской реабилитации и допуска к физическим нагрузкам.

6. Обоснована система персонализированного медико-биологического обеспечения контингентов с высокими физическими нагрузками в остром периоде черепно-мозговой травмы, включающая клиническую оценку, нейровизуализационное обследование, этапный лабораторный мониторинг биомаркеров в плазме крови, пороговые критерии раннего различения тяжести повреждения, модели прогноза риска неблагоприятного течения и алгоритмы выбора тактики медицинского наблюдения, восстановления и реабилитации. Использование данной системы повышает эффективность медицинского контроля, здоровьесбережения, восстановления нарушенных функций и профилактики неблагоприятных последствий травмы; при её практическом применении точность прогнозирования тяжести поражения возрастает на 28% по сравнению со стандартной клинической оценкой по шкале комы Глазго.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение протокола мультибиомаркерной диагностики минно-взрывной ЧМТ

Протокола экспресс-диагностики тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы в практике военных госпиталей и полевых медицинских учреждений предусматривает использование панели биомаркеров (GFAP, UCH-L1, NSE, S100B) с забором венозной крови во временные точки, не превышающие 12 часов после травмы. Реализацию данного подхода целесообразно сопровождать разработкой программного модуля, позволяющего автоматизировать интерпретацию полученных результатов на основе установленных рабочих диапазонов биомаркеров (GFAP 500–1500+ пг/мл; UCH-L1 250–800+ пг/мл; MAPt 100–300+ пг/мл; S100B 0,5–1,5+ мкг/л; NSE 10–30+ нг/мл). Указанный модуль должен использоваться для формирования предварительного лабораторного заключения о предполагаемой степени тяжести черепно-мозговой травмы и для выбора варианта дальнейшей маршрутизации пациента с обязательным учётом клинических и инструментальных данных. На последующих этапах возможно рассмотрение вопроса о включении результатов биомаркерного исследования в электронную медицинскую карту с функцией формирования протокола динамического наблюдения. Для этого целесообразно провести пилотное внедрение системы в трёх-пяти военных госпиталях с последующей оценкой её клинической эффективности, включая анализ сокращения времени диагностики и точность стратификации пациентов по степени тяжести.

Использование предложенной системы, основанной на совместной оценке GFAP, UCH-L1, MAPt, NSE и S100B, позволяет повысить точность прогнозирования тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы примерно на 28% по сравнению с оценкой, основанной только на шкале комы Глазго, что показано в рамках настоящего исследования. Использование комплексной

биомаркерной стратификации в сочетании с клинической оценкой позволяет ускорить принятие решения о необходимости более интенсивного наблюдения, нейрохирургической консультации и расширенного инструментального контроля в ранние сроки после травмы.

2. Протокол биомаркерного мониторинга для спортсменов контактных видов спорта

Протокол молекулярного мониторинга в практике медицинского сопровождения профессиональных спортсменов контактных видов спорта (бокс, смешанные единоборства, борьба, хоккей, регби) предусматривает использование расширенной панели биомаркеров (GFAP, UCH-L1, NfL, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, pNFH, CK-BB, AMPA, Tau) для раннего выявления субклинических форм черепно-мозговой травмы, прогнозирования посткоммоционного синдрома и разработки индивидуализированных рекомендаций по срокам и объёму возобновления тренировочной и соревновательной деятельности. Реализация должна осуществляться с проведением базового лабораторного обследования спортсменов в начале соревновательного сезона для последующей индивидуальной оценки динамики биомаркеров при возникновении травматического события. При возникновении подозрения на черепно-мозговую травму, включая сотрясение или ушиб мозга, производят забор венозной крови в течение 24 часов после травмы и далее периодически в период восстановления, для определения концентраций полного спектра биомаркеров.

На последующих этапах внедрения представляется целесообразным формирование регистра биомаркерных профилей спортсменов с возможностью длительного динамического наблюдения и документирования повторных эпизодов черепно-мозговой травмы. Накопленные данные могут служить основой для подготовки индивидуальных рекомендаций по ограничению контактных нагрузок, коррекции тренировочного режима и определению объёма медицинского контроля. По итогам проведённого анализа возможна реализация автоматической стратификации риска с применением методов машинного обучения — в частности, кластеризации методом k-средних с индексом Adjusted Rand Index 0,96 и

логистической регрессии с точностью 0,71–0,88, — позволяющей выделять группы спортсменов с низким, промежуточным и высоким риском неблагоприятного течения и повторных травматических эпизодов. Дифференцированные рекомендации предусматривают возврат к физическим нагрузкам по поэтапному протоколу при условии контрольного тестирования биомаркеров, либо ограничение спортивной деятельности на период восстановления, а при стойком сохранении неблагоприятных клинико-лабораторных признаков – рассмотрение вопроса о долгосрочном ограничении участия в контактных видах спорта с последующим индивидуальным экспертным решением.

Внедрение предложенной системы молекулярного мониторинга позволит обеспечить снижение риска преждевременного возвращения спортсменов к контактными физическим нагрузкам, что должно уменьшить вероятность преждевременного возвращения к контактным нагрузкам и, соответственно, снизить риск повторных черепно-мозговых травм. Позволит объективизировать допуск к тренировочному процессу и соревнованиям, существенно уменьшив влияние субъективных факторов, в том числе давления со стороны тренеров, самого спортсмена и заинтересованных лиц, на решение вопроса о допуске к нагрузкам, что, безусловно, повысит общий уровень безопасности и продлит период спортивного долголетия. Кроме того, система должна использоваться для выделения спортсменов с повышенным риском отдалённых неблагоприятных последствий повторной черепно-мозговой травмы при стойком повышении маркеров аксонального повреждения и воспаления, на основании отслеживания стойкого повышения NfL, Tau и воспалительных маркеров (IL-6, MCP-1), что позволит своевременно рекомендовать смену спортивной дисциплины или завершение активной спортивной карьеры с переходом к программам социальной и медицинской реабилитации. Дополнительным организационным эффектом должно стать накопление объективных данных, полезных для спортивных организаций и иных структур, участвующих в принятии решений по долгосрочному медицинскому сопровождению спортсменов.

3. Разработка методических рекомендаций и клинических протоколов

Разработать и утвердить на федеральном уровне методические рекомендации «Комплексная биомаркерная диагностика и лабораторный мониторинг черепно-мозговой травмы в восстановительной и спортивной медицине» для практикующих врачей, включающие операционные градации биомаркеров, алгоритмы клинической маршрутизации, протоколы забора и обработки биоматериала, критерии интерпретации результатов и показания к персонализированной реабилитации.

В качестве первоочередного шага предусматривается подготовка проекта документа профильной рабочей группой с участием специалистов по восстановительной медицине, неврологии, клинической лабораторной диагностике и спортивной медицине, при этом структура проекта должна включать изложение патофизиологических оснований биомаркерной диагностики черепно-мозговой травмы, описание панелей биомаркеров для различных целевых контингентов, формализацию рабочих диапазонов и пороговых значений (cut-off) для стратификации тяжести травмы, представление алгоритмов клинической маршрутизации и принятия решений в форме диагностических деревьев и блок-схем, а также включение клинических случаев, демонстрирующих практическое применение биомаркерных панелей.

Утверждение и внедрение подготовленных методических рекомендаций обеспечит стандартизацию подходов к биомаркерной диагностике черепно-мозговой травмы в Российской Федерации, что повысит качество медицинской помощи и позволит обеспечить сопоставимость данных между учреждениями. Дополнительно предполагается формирование научной основы для последующего включения критериев на основе биомаркеров в федеральные клинические рекомендации по ведению черепно-мозговой травмы.

4. Создание национального регистра биомаркеров ЧМТ

Целесообразно рассмотреть создание федерального регистра, предназначенного для централизованного сбора, хранения и аналитической обработки данных о биомаркерных профилях пациентов с черепно-мозговой травмой, представляется обоснованной мерой для консолидации сведений по

ключевым целевым контингентам, включая военнослужащих, спортсменов и гражданское население. Функциональная направленность такого регистра должна заключаться в накоплении репрезентативной статистики, валидации пороговых значений на больших выборках, выявлении прогностических закономерностей и разработке моделей машинного обучения, ориентированных на прогнозирование клинических исходов.

Реализация инициативы требует формирования технической инфраструктуры на основе облачной платформы с защищённым доступом, обеспечивающей соблюдение требований Федерального закона № 152-ФЗ в части обработки и защиты персональных данных. Одновременно необходимо разработать единый протокол сбора и описания данных, который должен включать демографические характеристики, сведения о механизме травмы, показатели клинических шкал, результаты нейровизуализационных исследований, динамические значения концентраций биомаркеров, а также информацию об исходах наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев. На этапе первичной апробации целесообразно выполнить пилотное внедрение регистра в 10–15 учреждениях, охватывающих военные госпитали, федеральные центры спортивной медицины и нейрохирургические клиники, с достижением целевого объёма порядка 1000 наблюдений в течение первого года функционирования системы. По мере накопления массива данных предполагается проведение их анализа с применением современных статистических методов и методов машинного обучения, направленного на уточнение пороговых значений, построение мультивариантных прогностических моделей и выявление новых биомаркерных сигнатур, включая паттерны, потенциально специфичные для отдельных подтипов черепно-мозговой травмы, таких как контузия и диффузное аксональное повреждение.

Функционирование регистра обеспечит валидацию предложенных операционных градаций на независимых когортах с объёмом наблюдений более 5000 случаев в пятилетней перспективе, что повысит доказательность получаемых результатов и создаст предпосылки для интеграции биомаркеров в национальные и международные клинические рекомендации. Дополнительным практическим

результатом должно стать формирование основы для разработки автоматизированных систем поддержки принятия клинических решений с последующей интеграцией в электронные медицинские карты. Наконец, создание отечественной доказательной базы, сопоставимой с международными проектами, потенциально повысит сопоставимость отечественных данных с международными исследованиями и создаст условия для дальнейшего развития соответствующих диагностических и прогностических технологий.

При лабораторном сопровождении военнослужащих с минно-взрывной черепно-мозговой травмой целесообразно использовать пороговые диапазоны GFAP, UCH-L1, MAPt, S100B и NSE как дополнительные критерии стратификации тяжести повреждения, выбора уровня наблюдения, объёма инструментального контроля и направленности ранних восстановительных мероприятий.

У спортсменов контактных видов спорта результаты комплексной оценки панели биомаркеров рекомендуется интерпретировать через группы низкого, промежуточного и высокого риска с соответствующим выбором тактики ведения: краткосрочное наблюдение и контрольная оценка; усиленное наблюдение с ограничением нагрузок; углублённое обследование, жёсткое ограничение спортивной активности и индивидуализированная программа восстановления.

Совокупность вышеизложенных результатов исследования и практических рекомендаций позволяют сформировать следующую целостную систему персонализированного медико-биологического обеспечения при черепно-мозговой травме у контингентов с высокими физическими нагрузками. Структурно-функциональные блоки организации данной системы, включая последовательность диагностических этапов, алгоритмы маршрутизации и механизмы обратной связи между клиническим контуром и цифровой платформой, представлены ниже (Рисунок 53).

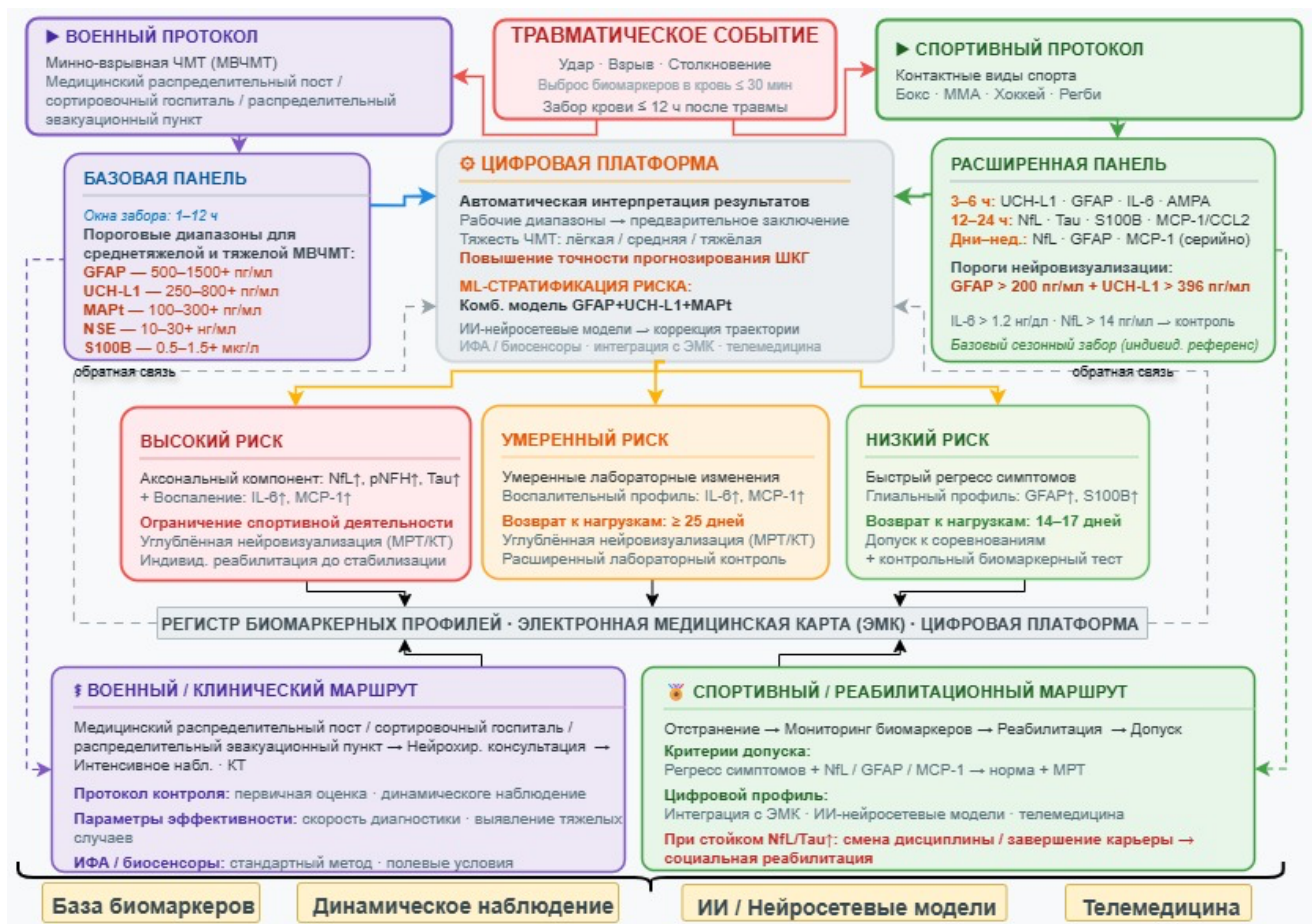


Рисунок 53 – Схематическое отображение системы сопровождения

Архитектура системы построена в виде военного и спортивного протоколов направлений. Используя собственный набор биомаркеров черепно-мозговой травмы, результаты обоих направлений консолидируются в модуле цифровой платформы, реализующем ML-стратификацию по трём группам риска и последующую дифференцированную маршрутизацию в соответствующие клинические и реабилитационные траектории. Существующие петли обратной связи между регистром профилей биомаркеров и аналитическим модулем цифровой платформы обеспечивают непрерывное уточнение пороговых значений и увеличения точности прогностических моделей по мере накопления данных. Созданная схема системы предполагает возможность её масштабирования на смежные области спортивной и реабилитационной медицины, занимающиеся травматическими повреждениями центральной нервной системы.

Таким образом, предложенная система представляет собой масштабируемый, интегрированный инструмент принятия клинических решений,

объединяющий лабораторную диагностику, нейровизуализацию, цифровые технологии и организационно-административные протоколы ведения пациентов в единый управляемый контур, реализация которого существенно повышает качество и безопасность медицинского сопровождения контингентов с высокими физическими нагрузками при получении черепно-мозговой травмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMPA-рецепторы – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные рецепторы;

ANOVA (Analysis of Variance) – дисперсионный анализ;

ARI (Adjusted Rand Index) – скорректированный коэффициент Рэнда;

AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой;

CDSS (Clinical Decision Support Systems) – система поддержки принятия клинических решений;

СК-BB – креатинкиназа BB;

DTI / ДТВ – диффузионно-тензорная визуализация;

DWI / ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения;

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay;

FLAIR – fluid attenuation inversion recovery;

GCS – the Glasgow Coma Scale;

GFAP – glial fibrillary acidic protein;

HRP – horseradish peroxidase;

IL-6 – интерлейкин-6;

IQR (Interquartile Range) – межквартильный размах;

MCP-1/CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1;

NSE – нейронспецифическая енолаза;

pNFH – фосфорилированная тяжелая цепь нейрофиламентов;

pTau – фосфорилированный тау-белок;

ROC – receiver operating characteristic;

RTP – return-to-play;

SCAT-5 – sport concussion assessment tool;

TBI – traumatic brain injury;

TNF – фактор некроза опухолей;

UCH-L1 – убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1;

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;

ДАП – диффузное аксональное повреждение;

ГЭБ – гемато-цефалический барьер;

ИФА – иммуноферментный анализ;

МВЧМТ – минно-взрывная черепно-мозговая травма;

ММА (mixed martial arts) – смешанные единоборства;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

СЧМТ – спортивная черепно-мозговая травма;

ЦНС – центральной нервной системы;

ЧМТ – черепно-мозговая травма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 7.19 Sex- and sport-specific differences in recovery time after sport-related concussion in college student-athletes: findings from the ivy league-big ten epidemiology of concussion study / D. Wiebe [et al.] // First Round Abstract Submissions 6th International Conference on Concussion in Sport. – BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine, 2024. – 7.19 Sex- and sport-specific differences in recovery time after sport-related concussion in college student-athletes. – P. A40.2-A40.
2. 2021/22 Rugby Europe Injury Surveillance Report: SuperCup, Under-20, and Under-18 Championship. / A.M. Cruz-Ferreira [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2023. – Vol. 20. – № 3.
3. A comprehensive review of rehabilitation approaches for traumatic brain injury: efficacy and outcomes / Y. Shen [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2025. – Vol. 16. – A comprehensive review of rehabilitation approaches for traumatic brain injury. – P. 1608645.
4. A Framework to Advance Biomarker Development in the Diagnosis, Outcome Prediction, and Treatment of Traumatic Brain Injury / E.A. Wilde [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2022. – Vol. 39. – № 7-8. – P. 436-457.
5. A head-to-head comparison of S100B and GFAP/UCH-L1 for detection of traumatic intracranial lesions in a Scandinavian trauma cohort. / T.O. Wichmann [et al.] // Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. – 2025. – Vol. 33. – № 1. – P. 52.
6. A high-performance core laboratory GFAP/UCH-L1 test for the prediction of intracranial injury after mild traumatic brain injury. / R.D. Welch [et al.] // The American journal of emergency medicine. – 2025. – Vol. 89. – P. 129-134.

7. A narrative review of risk factors and predictors for poor outcome and prolonged recovery after a mild traumatic brain injury. / I. Mavroudis [et al.] // The International journal of neuroscience. – 2025. – Vol. 135. – № 7. – P. 761-770.
8. A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury. / E. Thelin [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2019. – Vol. 36. – № 20. – P. 2850-2862.
9. A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion. / G. Manley [et al.] // British journal of sports medicine. – 2017. – Vol. 51. – № 12. – P. 969-977.
10. Access to Rehabilitation After Hospitalization for Traumatic Brain Injury: A National Longitudinal Cohort Study in Sweden / A. Klang [et al.] // Neurorehabilitation and Neural Repair. – 2023. – Vol. 37. – Access to Rehabilitation After Hospitalization for Traumatic Brain Injury. – № 11-12. – P. 763-774.
11. Acute and Chronic Molecular Signatures and Associated Symptoms of Blast Exposure in Military Breachers. / Z. Wang [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2020. – Vol. 37. – № 10. – P. 1221-1232.
12. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein / R. Diaz-Arrastia [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2014. – Vol. 31. – Acute biomarkers of traumatic brain injury. – № 1. – P. 19-25.
13. Acute Inflammation in Traumatic Brain Injury and Polytrauma Patients Using Network Analysis. / B. Rowland [et al.] // Shock (Augusta, Ga.). – 2020. – Vol. 53. – № 1. – P. 24-34.
14. Advances in Circulating Biomarkers for Neurodegenerative Diseases, Traumatic Brain Injuries, and Central Nervous System Tumors. / M. Yang [et al.] // Annals of laboratory medicine. – 2025. – Vol. 45. – № 4. – P. 381-390.
15. Age, power, and sport-related concussion. Is there a tension between sport performance and concussion risk in tackle football? / M.G. Neill [et al.] // Journal of sports sciences. – 2025. – Vol. 43. – № 21. – P. 2622-2630.

16. Age-Adjusted Cut-Off Values for Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1 Improve the Diagnostic Accuracy of the Abbott Mild Traumatic Brain Injury Assay. / I. Lapić [et al.] // *Diagnostics* (Basel, Switzerland). – 2025. – Vol. 15. – № 9.

17. Age-Related Differences in Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau for Identifying Acute Intracranial Trauma on Computed Tomography: A TRACK-TBI Study / R.C. Gardner [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – Vol. 35. – Age-Related Differences in Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau for Identifying Acute Intracranial Trauma on Computed Tomography. – № 20. – P. 2341-2350.

18. Altered Blood Biomarker Profiles in Athletes with a History of Repetitive Head Impacts. / A.P. Di Battista [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – № 7. – P. e0159929.

19. American Football Play and Parkinson Disease Among Men / H.J. Bruce [et al.] // *JAMA network open*. – 2023. – Vol. 6. – № 8. – P. e2328644.

20. AMPAR peptide values in blood of nonathletes and club sport athletes with concussions. / S.A. Dambinova [et al.] // *Military medicine*. – 2013. – Vol. 178. – № 3. – P. 285-290.

21. An automated blood test for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) to predict the absence of intracranial lesions on head CT in adult patients with mild traumatic brain injury: BRAINI, a multicentre observational study in Europe. / A. Lagares [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Vol. 110. – P. 105477.

22. Annual level changes of serum neuronal and glial biomarkers in a German professional football club / R. Marshall [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2025. – Vol. 272. – № 7. – P. 461.

23. Anti-inflammatory interleukin 1 receptor antagonist concentration in plasma correlates with blood-brain barrier integrity in the primary lesion area in traumatic brain injury patients. / X.V. To [et al.] // *Brain, behavior, & immunity - health*. – 2023. – Vol. 31. – P. 100653.

24. Arachnoid Cysts in Athletes with Sports-Related Concussion: A Case Series and Literature Review. / A.R. Stevens [et al.] // Sports medicine - open. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 93.
25. Association between concussion and mental health in former collegiate athletes / Z.Y. Kerr [et al.] // Injury Epidemiology. – 2014. – Vol. 1. – № 1. – P. 28.
26. Association of Blood-Based Biomarkers and 6-Month Patient-Reported Outcomes in Patients With Mild TBI: A CENTER-TBI Analysis. / D.P. Whitehouse [et al.] // Neurology. – 2025. – Vol. 104. – № 1. – P. e210040.
27. Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. / Y.T. Cheung [et al.] // JAMA oncology. – 2018. – Vol. 4. – № 7. – P. e180089.
28. Association of Serum IL-6 (Interleukin 6) With Functional Outcome After Intracerebral Hemorrhage. / A.C. Leasure [et al.] // Stroke. – 2021. – Vol. 52. – № 5. – P. 1733-1740.
29. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis / D.C. Perry [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2016. – Vol. 124. – Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease. – № 2. – P. 511-526.
30. Association of Traumatic Meningeal Enhancement on MRI With Clinical Recovery in Patients With Traumatic Brain Injury. / L.C. Turtzo [et al.] // Neurology. – 2025. – Vol. 104. – № 6. – P. e213448.
31. Association of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (Uch-L1) serum levels with cognition and brain energy metabolism. / M. Zhang [et al.] // European review for medical and pharmacological sciences. – 2022. – Vol. 26. – № 10. – P. 3656-3663.
32. Association of Use of a Mobile Tackling Dummy During College Football Practice With Reduced Sport-Related Concussion: Results of a Pilot Investigation / S.L. Aita [et al.] // Orthopaedic Journal of Sports Medicine. – 2024. – Vol. 12. – Association of Use of a Mobile Tackling Dummy During College Football Practice With Reduced Sport-Related Concussion. – № 2. – P. 23259671241228316.

33. Associations Between Instrumented Mouthguard-Measured Head Acceleration Events and Post-Match Biomarkers of Astroglial and Axonal Injury in Male Amateur Australian Football Players. / L.J. Evans [et al.] // Sports medicine (Auckland, N.Z.). – 2025. – Vol. 55. – № 4. – P. 1037-1049.

34. Associations of Sex and Sport Contact-Level with Recovery Timelines Among Collegiate Athletes with Sport-Related Concussion / B.A. D'Alonzo [et al.] // Sports Medicine - Open. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 86.

35. Axonal marker neurofilament light predicts long-term outcomes and progressive neurodegeneration after traumatic brain injury. / N.S.N. Graham [et al.] // Science translational medicine. – 2021. – Vol. 13. – № 613. – P. eabg9922.

36. Balakin, E.I. Diagnostic and Prognostic Significance of the S100 Biomarker in Blast-related Closed Traumatic Brain Injury / E.I. Balakin, K.A. Yurku, V.I. Pustovoyt // Current Molecular Medicine. – 2026. – Vol. 26.

37. Balance Performance After Mild Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents: Instrumented BESS in the Acute Situation and Over Time. / N.K.T. Schönberg [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2025. – Vol. 14. – № 5.

38. Biomarker evidence of neurodegeneration in mid-life former rugby players / N.S.N. Graham [et al.] // Brain: A Journal of Neurology. – 2025. – Vol. 148. – № 8. – P. 2684-2697.

39. Biomarkers May Predict Unfavorable Neurological Outcome after Mild Traumatic Brain Injury. / L.M. Lewis [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2020. – Vol. 37. – № 24. – P. 2624-2631.

40. Biomarkers of Neurobiologic Recovery in Adults With Sport-Related Concussion / W.T. O'Brien [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7. – № 6. – P. e2415983.

41. Biomarkers to aid the return to play decision following sports-related concussion: a systematic review / N. Senaratne [et al.] // Journal of Concussion. – 2022. – Vol. 6. – Biomarkers to aid the return to play decision following sports-related concussion. – P. 20597002211070735.

42. Blast exposure causes early and persistent aberrant phospho- and cleaved-tau expression in a murine model of mild blast-induced traumatic brain injury. / B.R. Huber [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* – 2013. – Vol. 37. – № 2. – P. 309-323.

43. Blast traumatic brain injury and serum inflammatory cytokines: a repeated measures case-control study among U.S. military service members / J. Rusiecki [et al.] // *Journal of Neuroinflammation.* – 2020. – Vol. 17. – Blast traumatic brain injury and serum inflammatory cytokines. – № 1. – P. 20.

44. Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine / J.K. Zhang [et al.] // *World Neurosurgery.* – 2022. – Vol. 167. – Blast-Related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives. – P. 176-183.e4.

45. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. / P. Shahim [et al.] // *JAMA neurology.* – 2014. – Vol. 71. – № 6. – P. 684-692.

46. Blood Biomarkers for Return to Play after Concussion in Professional Rugby Players / C. Oris [et al.] // *Journal of Neurotrauma.* – 2023. – Vol. 40. – № 3-4. – P. 283-295.

47. Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy / Z.S. Gan [et al.] // *Frontiers in Neurology.* – 2019. – Vol. 10. – Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury. – P. 446.

48. Blood Biomarkers of Sports-Related Concussion in Pediatric Athletes. / A.J. Anzalone [et al.] // *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine.* – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 250-256.

49. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. / E. Czeiter [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 56. – P. 102785.

50. Blood Biomarkers Relate to Cognitive Performance Years after Traumatic Brain Injury in Service Members and Veterans. / S.M. Lippa [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* – 2021. – Vol. 27. – № 5. – P. 508-514.

51. Blood Markers in Relation to a History of Traumatic Brain Injury Across Stages of Cognitive Impairment in a Diverse Cohort. / C. LoBue [et al.] // Journal of Alzheimer's disease : JAD. – 2024. – Vol. 97. – № 1. – P. 345-358.
52. Blood-based biomarkers suggest prolonged axonal Injury following pediatric mild traumatic brain injury. / A.R. Mayer [et al.] // Scientific reports. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 4189.
53. Blood-Based Protein Biomarkers in the Chronic Phase of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. / A.J. Hicks [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2025. – Vol. 42. – № 9-10. – P. 759-797.
54. Brain injury biomarkers and applications in neurological diseases. / H. Zhang [et al.] // Chinese medical journal. – 2025. – Vol. 138. – № 1. – P. 5-14.
55. Brain-based correlates of depression and traumatic brain injury: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies / V.A. Baltazar [et al.] // Frontiers in Neuroimaging. – 2024. – Vol. 3. – Brain-based correlates of depression and traumatic brain injury. – P. 1465612.
56. Brain-related proteins as serum biomarkers of acute, subconcussive blast overpressure exposure: A cohort study of military personnel. / A.M. Boutté [et al.] // PloS one. – 2019. – Vol. 14. – № 8. – P. e0221036.
57. Bryden, D.W. Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations / D.W. Bryden, J.I. Tilghman, S.R. Hinds // Journal of Experimental Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – Blast-Related Traumatic Brain Injury. – P. 1179069519872213.
58. Butterfield, D.A. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L-1 in brain: Focus on its oxidative/nitrosative modification and role in brains of subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment / D.A. Butterfield // Free Radical Biology & Medicine. – 2021. – Vol. 177. – Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L-1 in brain. – P. 278-286.
59. Calcagnile, O. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving. / O. Calcagnile, A. Anell, J. Undén // BMC neurology. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 200.

60. Candidate Molecular Biomarkers of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review / T.V. Butkova [et al.] // *Biomolecules*. – 2024. – Vol. 14. – Candidate Molecular Biomarkers of Traumatic Brain Injury. – № 10. – P. 1283.
61. Castellani, R.J. Tau Biology, Tauopathy, Traumatic Brain Injury, and Diagnostic Challenges. / R.J. Castellani, G. Perry // *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. – 2019. – Vol. 67. – № 2. – P. 447-467.
62. CCL2 is associated with microglia and macrophage recruitment in chronic traumatic encephalopathy. / J.D. Cherry [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 370.
63. Characterization of an Advanced Blast Simulator for Investigation of Large Scale Blast Traumatic Brain Injury Studies / A.J. Nelson [et al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2024.
64. Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts / A.C. McKee [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2023. – Vol. 145. – Chronic traumatic encephalopathy (CTE). – № 4. – P. 371-394.
65. Chronic traumatic encephalopathy: Diagnostic updates and advances. / K. Pierre [et al.] // *AIMS neuroscience*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 519-535.
66. Chronic traumatic encephalopathy neuropathologic change in the Late Effects of Traumatic Brain Injury project: Findings in a community autopsy cohort / E. Selmanovic [et al.] // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2025. – Vol. 84. – Chronic traumatic encephalopathy neuropathologic change in the Late Effects of Traumatic Brain Injury project. – № 12. – P. 1174-1190.
67. Chu, H. Treatment effects of monosialotetrahexosylganglioside on severe traumatic brain injury in adults. / H. Chu, J. Gao // *American journal of translational research*. – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 6638-6646.
68. Clinical complications after a traumatic brain injury and its relation with brain biomarkers. / O. Yuguero [et al.] // *Scientific reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 20057.

69. Clinical descriptors of disease trajectories in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit (CENTER-TBI): a multicentre observational cohort study. / C.A.I. Åkerlund [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 71-80.
70. Clinical implications of head trauma in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia / B.M. Asken [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 193.
71. Clinical value of S100B in detecting intracranial injury in elderly patients with mild traumatic brain injury. / J.A.L. Santing [et al.] // *Injury*. – 2024. – Vol. 55. – № 3. – P. 111313.
72. Cognitive Impairment and Dementia-Related Diagnoses in Chronic Traumatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. / C. LoBue [et al.] // *Neurology*. – 2025. – Vol. 105. – № 4. – P. e213934.
73. Cognitive impairment following traumatic brain injury in Uganda: Prevalence and associated factors / T.M. Kintu [et al.] // *PLOS global public health*. – 2023. – Vol. 3. – Cognitive impairment following traumatic brain injury in Uganda. – № 2. – P. e0001459.
74. Combining biochemical and imaging markers to improve diagnosis and characterization of mild traumatic brain injury in the acute setting: results from a pilot study. / Z. Kou [et al.] // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. e80296.
75. Common Pathways of Epileptogenesis in Patients With Epilepsy Post-Brain Injury: Findings From a Systematic Review and Meta-analysis. / S. Misra [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Vol. 101. – № 22. – P. e2243-e2256.
76. Community Reintegration After Traumatic Brain Injury / B.D. Greenwald [et al.] // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2024. – Vol. 35. – № 3. – P. 637-650.
77. Comparing Plasma Phospho Tau, Total Tau, and Phospho Tau-Total Tau Ratio as Acute and Chronic Traumatic Brain Injury Biomarkers. / R. Rubenstein [et al.] // *JAMA neurology*. – 2017. – Vol. 74. – № 9. – P. 1063-1072.

78. Comparison of GFAP and UCH-L1 Measurements Using Two Automated Immunoassays (i-STAT(®) and Alinity(®)) for the Management of Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Preliminary Results from a French Single-Center Approach. / C. Oris [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 8.

79. Comparison of GFAP and UCH-L1 Measurements Using Two Automated Immunoassays (i-STAT® and Alinity®) for the Management of Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Preliminary Results from a French Single-Center Approach / C. Oris [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – Comparison of GFAP and UCH-L1 Measurements Using Two Automated Immunoassays (i-STAT® and Alinity®) for the Management of Patients with Mild Traumatic Brain Injury. – № 8. – P. 4539.

80. Complex Autoantibody Responses Occur following Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. / E.J. Needham [et al.] // Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). – 2021. – Vol. 207. – № 1. – P. 90-100.

81. Concurrent symptom domains and associations with recovery timelines among collegiate athletes with sport-related concussion / B.A. D'Alonzo [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2025. – Vol. 59. – № 7. – P. 461-469.

82. Concussion in Female Athletes of Contact Sports: A Scoping Review. / J. Fahr [et al.] // Orthopaedic journal of sports medicine. – 2024. – Vol. 12. – № 10. – P. 23259671241276447.

83. Concussion in the UK: a contemporary narrative review / E. Toman [et al.] // Trauma Surgery & Acute Care Open. – 2022. – Vol. 7. – Concussion in the UK. – № 1. – P. e000929.

84. Concussion Incidence by Type of Sport: Differences by Sex, Age Groups, Type of Session, and Level of Play An Overview of Systematic Reviews With Meta-analysis / J. Matias-Soto [et al.] // Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. – 2024. – Vol. 54. – Concussion Incidence by Type of Sport. – № 11. – P. 702-710.

85. Concussion Incidence by Type of Sport: Differences by Sex, Age Groups, Type of Session, and Level of Play An Overview of Systematic Reviews With Meta-

analysis. / J. Matias-Soto [et al.] // The Journal of orthopaedic and sports physical therapy. – 2024. – Vol. 54. – № 11. – P. 702-710.

86. Concussion Rates in Youth Lacrosse Players and Comparison With Youth American Football. / B. Macknofsky [et al.] // Orthopaedic journal of sports medicine. – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. 23259671231223169.

87. Concussion susceptibility is mediated by spreading depolarization-induced neurovascular dysfunction. / E. Parker [et al.] // Brain : a journal of neurology. – 2022. – Vol. 145. – № 6. – P. 2049-2063.

88. Confounding factors of the expression of mTBI biomarkers, S100B, GFAP and UCH-L1 in an aging population. / E. Calluy [et al.] // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2024. – Vol. 62. – № 10. – P. 2062-2069.

89. Consequences of closed head injury: a systematic review / V.A. Zaborova [et al.] // The European Physical Journal Special Topics. – 2026. – Consequences of closed head injury.

90. Conservative Management of Acute Sports-Related Concussions: A Narrative Review. / S. Kureshi [et al.] // Healthcare (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 12. – № 3.

91. Correlation of serum biomarkers with clinicoradiological assessments in patients with moderate and severe traumatic brain injury. / J.A. Adebiyi [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2025. – P. 1-11.

92. Corrigan, F. Chronic motor performance following different traumatic brain injury severity-A systematic review / F. Corrigan, I.C. Wee, L.E. Collins-Praino // Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1180353.

93. Creatine kinase BB isoenzyme blood levels in trauma patients with suspected mild traumatic brain injury. / M.E.J. Carr [et al.] // Military medicine. – 2009. – Vol. 174. – № 6. – P. 622-625.

94. Cumulative Blast Exposure During a Military Career Negatively Impacts Recovery from Traumatic Brain Injury / J. Bailie [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2023.

95. Deep Grey Matter Volume is Reduced in Amateur Boxers as Compared to Healthy Age-matched Controls / M. Zidan [et al.] // *Clinical Neuroradiology*. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 475-482.
96. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. / J.W. Gatson [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Vol. 121. – № 5. – P. 1232-1238.
97. Development of the TBI-QOL Headache Pain Item Bank and Short Form / D.S. Tulskey [et al.] // *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 298-307.
98. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study - ‘the PreTBI I study’. / S.-C. Seidenfaden [et al.] // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. – 2021. – Vol. 29. – № 1. – P. 75.
99. Diagnostic and Prognostic Values of S100B versus Neuron Specific Enolase for Traumatic Brain Injury; a Systematic Review and Meta-analysis. / H. Zarei [et al.] // *Archives of academic emergency medicine*. – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. e29.
100. Diagnostic Competence of Creatine Kinase BB, in Mild Traumatic Brain Injury and its Prognostic Value. / A. Forouzan [et al.] // *Advanced biomedical research*. – 2023. – Vol. 12. – P. 84.
101. Diagnostic significance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in patients with mine-blast traumatic brain injury / E.I. Balakin [et al.] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2026. – Vol. 126. – № 4. – P. 135-142.
102. Diffuse Axonal Injury: Clinical Prognostic Factors, Molecular Experimental Models and the Impact of the Trauma Related Oxidative Stress. An Extensive Review Concerning Milestones and Advances. / M. Palmieri [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 19.
103. Ding-fang, C. Glutamate receptor-independent calcium toxicity pathways in acute ischemic brain injury / C. Ding-fang // *Chinese Journal of Pathophysiology*. – 2010.

104. Early Brain Amyloid Accumulation at PET in Military Instructors Exposed to Subconcussive Blast Injuries / C. Leiva-Salinas [et al.] // Radiology. – 2023. – Vol. 307. – № 5. – P. e221608.

105. Early Detection of Poor Outcome after Mild Traumatic Brain Injury: Predictive Factors Using a Multidimensional Approach a Pilot Study / S. Caplain [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2017. – Vol. 8. – Early Detection of Poor Outcome after Mild Traumatic Brain Injury. – P. 666.

106. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study / J. Van Der Naalt [et al.] // The Lancet Neurology. – 2017. – Vol. 16. – Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT). – № 7. – P. 532-540.

107. Effects of early adjunctive pharmacotherapy on serum levels of brain injury biomarkers in patients with traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled studies / N.O. Mansour [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – Effects of early adjunctive pharmacotherapy on serum levels of brain injury biomarkers in patients with traumatic brain injury.

108. Effects of Mild Blast Traumatic Brain Injury on Cerebral Vascular, Histopathological, and Behavioral Outcomes in Rats. / U.A. Rodriguez [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 375-392.

109. Effects of Physical Exertion on Early Changes in Blood-Based Brain Biomarkers: Implications for the Acute Point of Care Diagnosis of Concussion. / J.J. Bazarian [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2023. – Vol. 40. – № 7-8. – P. 693-705.

110. Effects of Physical Exertion on Early Changes in Blood-Based Brain Biomarkers: Implications for the Acute Point of Care Diagnosis of Concussion / J.J. Bazarian [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2023. – Vol. 40. – Effects of Physical Exertion on Early Changes in Blood-Based Brain Biomarkers. – № 7-8. – P. 693-705.

111. Effects of Probiotics Supplementation on CRP, IL-6, and Length of ICU Stay in Traumatic Brain Injuries and Multiple Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. / N. Noshadi [et al.] // Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4674000.

112. Efficacy of biomarkers and imaging techniques for the diagnosis of traumatic brain injury: challenges and opportunities. / J. Duerksen [et al.] // Molecular and cellular biochemistry. – 2025. – Vol. 480. – № 5. – P. 2797-2814.

113. Eisenberg, M.A. Duration and Course of Post-Concussive Symptoms / M.A. Eisenberg, W.P. Meehan, R. Mannix // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133. – № 6. – P. 999-1006.

114. Epidemiology of Chronic Effects of Traumatic Brain Injury / J. Haarbauer-Krupa [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2021. – Vol. 38. – № 23. – P. 3235-3247.

115. Epidemiology of head injuries among football and rugby players - A systematic review with meta-analysis. / G. Gorgoni [et al.] // Journal of science and medicine in sport. – 2026. – Vol. 29. – № 6. – P. 622-628.

116. Epidemiology of sudden death in young, competitive athletes due to blunt trauma. / M. Thomas [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128. – № 1. – P. e1-8.

117. Ernst, L. Incidence and Risk Factors for Sport-Related Concussion in Female Youth Athletes Participating in Contact and Collision Invasion Sports: A Systematic Review. / L. Ernst, J. Farley, N. Milne // Sports medicine (Auckland, N.Z.). – 2025. – Vol. 55. – № 2. – P. 393-418.

118. Ernst, L. Incidence and Risk Factors for Sport-Related Concussion in Female Youth Athletes Participating in Contact and Collision Invasion Sports: A Systematic Review / L. Ernst, J. Farley, N. Milne // Sports Medicine. – 2025. – Vol. 55. – Incidence and Risk Factors for Sport-Related Concussion in Female Youth Athletes Participating in Contact and Collision Invasion Sports. – № 2. – P. 393-418.

119. Etiology Analysis and Diagnosis and Treatment Strategy of Traumatic Brain Injury Complicated With Hyponatremia. / J. Zhang [et al.] // Frontiers in surgery. – 2022. – Vol. 9. – P. 848312.

120. Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared With Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. / L. Papa [et al.] // JAMA network open. – 2022. – Vol. 5. – № 3. – P. e221302.

121. Examination of plasma biomarkers of amyloid, tau, neurodegeneration, and neuroinflammation in former elite American football players. / A.E. Miner [et al.] // *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. – 2024. – Vol. 20. – № 11. – P. 7529-7546.

122. Examining four blood biomarkers for the detection of acute intracranial abnormalities following mild traumatic brain injury in older adults. / G.L. Iverson [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 960741.

123. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury? / V.A. Guedes [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94. – № 23. – P. e2412-e2423.

124. Factors Associated With Lower Extremity Injury Rates in Youth Ice Hockey Players. / P.H. Eliason [et al.] // *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. – 2025. – Vol. 55. – № 10. – P. 671-680.

125. Family member reported symptom burden, predictors of caregiver burden and treatment effects in a goal-oriented community-based randomized controlled trial in the chronic phase of traumatic brain injury / M. Løvstad [et al.] // *BMC neurology*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 333.

126. Female high school soccer injuries presenting to US emergency departments: A 10-year analysis of national injury data. / J. Yu [et al.] // *Journal of orthopaedics*. – 2025. – Vol. 69. – P. 324-328.

127. Functional, Structural, and Neurotoxicity Biomarkers in Integrative Assessment of Concussions / S.A. Dambinova [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 172.

128. Functional-structural large-scale brain networks are correlated with neurocognitive impairment in acute mild traumatic brain injury / Y. Liu [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 631-644.

129. GFAP out-performs S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. / L. Papa [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2014. – Vol. 31. – № 22. – P. 1815-1822.

130. GFAP Out-Performs S100 β in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography in Trauma Patients with Mild Traumatic Brain Injury and Those with Extracranial Lesions / L. Papa [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2014. – Vol. 31. – № 22. – P. 1815-1822.

131. GFAP/UCH-L1 as a Biomarker for Rapid Assessment of Mild TBI in Emergency Departments. / R. Jalali [et al.] // Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. – 2025. – Vol. 31. – P. e948353.

132. Global prevalence of post-traumatic epilepsy in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis (1997-2024). / J. Zhong [et al.] // Neuroscience. – 2025. – Vol. 584. – P. 180-189.

133. Goyal, L. Neurological Manifestations Following Traumatic Brain Injury: Role of Behavioral, Neuroinflammation, Excitotoxicity, Nrf-2 and Nitric Oxide. / L. Goyal, S. Singh // CNS & neurological disorders drug targets. – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 47-59.

134. Hanafy, K.A. Brain FADE syndrome: the final common pathway of chronic inflammation in neurological disease. / K.A. Hanafy, T.G. Jovin // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1332776.

135. Hanse, E. AMPA-silent synapses in brain development and pathology. / E. Hanse, H. Seth, I. Riebe // Nature reviews. Neuroscience. – 2013. – Vol. 14. – № 12. – P. 839-850.

136. High Lifetime Blast Exposure Using the Blast Exposure Threshold Survey Is Associated With Worse Warfighter Brain Health Following Mild Traumatic Brain Injury / R.T. Lange [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2023.

137. Higher exosomal phosphorylated tau and total tau among veterans with combat-related repetitive chronic mild traumatic brain injury. / K. Kenney [et al.] // Brain injury. – 2018. – Vol. 32. – № 10. – P. 1276-1284.

138. High-Intensity Interval Training Is Associated With Alterations in Blood Biomarkers Related to Brain Injury. / A.P. Di Battista [et al.] // Frontiers in physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1367.

139. Hoffe, B. Hyperacute Excitotoxic Mechanisms and Synaptic Dysfunction Involved in Traumatic Brain Injury. / B. Hoffe, M.R. Holahan // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2022. – Vol. 15. – P. 831825.

140. Hospital-based health technology assessment of a screening rapid test MTBI (GFAP and UCH-L1 blood biomarkers) for mild traumatic brain injury. / M. Menacho Román [et al.] // *International journal of technology assessment in health care*. – 2024. – Vol. 41. – № 1. – P. e5.

141. How S100B crosses brain barriers and why it is considered a peripheral marker of brain injury. / V. Gayger-Dias [et al.] // *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.). – 2023. – Vol. 248. – № 22. – P. 2109-2119.

142. How Traumatic Brain Injury History Relates to Brain Health MRI Markers and Dementia Risk: Findings from the 3C Dijon Cohort / L. Grasset [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. – 2023. – Vol. 92. – How Traumatic Brain Injury History Relates to Brain Health MRI Markers and Dementia Risk. – № 1. – P. 183-193.

143. Iaquaniello, C. Prediction of functional outcome after traumatic brain injury: a narrative review. / C. Iaquaniello, E. Scordo, C. Robba // *Current opinion in critical care*. – 2025.

144. In Children and Youth with Mild and Moderate Traumatic Brain Injury, Glial Fibrillary Acidic Protein Out-Performs S100 β in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography / L. Papa [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2016. – Vol. 33. – № 1. – P. 58-64.

145. Incidence of anxiety after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis / M. Dehbozorgi [et al.] // *BMC Neurology*. – 2024. – Vol. 24. – Incidence of anxiety after traumatic brain injury. – № 1. – P. 293.

146. Incidence of Depression after Traumatic Brain Injury: A Nationwide Longitudinal Study of 2.2 Million Adults / Y. Choi [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2022. – Vol. 39. – Incidence of Depression after Traumatic Brain Injury. – № 5-6. – P. 390-397.

147. Incidence Rates and Pathology Types of Boxing-Specific Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiology Studies in the 21st Century. / Y.

Mao [et al.] // Orthopaedic journal of sports medicine. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 23259671221127669.

148. Incidence, severity and burden of injury and illness at the men's, women's and wheelchair Rugby League World Cup 2021. / D. Eastwood [et al.] // Journal of science and medicine in sport. – 2026. – Vol. 29. – № 3. – P. 214-221.

149. Increased CSF levels of phosphorylated neurofilament heavy protein following bout in amateur boxers. / S. Neselius [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. e81249.

150. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast. / P.M.A. Muneer [et al.] // Free radical biology & medicine. – 2013. – Vol. 60. – P. 282-291.

151. Inflammation biomarkers IL-6 and IL-10 may improve the diagnostic and prognostic accuracy of currently authorized traumatic brain injury tools. / C. Tsitsipanis [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2023. – Vol. 26. – № 2. – P. 364.

152. Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Malik [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14. – Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes.

153. Influence of Exogenous Neuropeptides on the Astrocyte Response Under Conditions of Continuous and Cyclic Hypoxia and Red Blood Cell Lysate. / K. Kojder [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2025. – Vol. 26. – № 9.

154. Injuries and Concussions in Female High School Rugby: Prevention is Worth a Try. / I.J. Shill [et al.] // Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine. – 2022. – Vol. 32. – № 5. – P. 508-516.

155. Injury Trends in Irish Amateur Rugby: An Epidemiological Comparison of Men and Women. / C. Yeomans [et al.] // Sports health. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 540-547.

156. Interface astrogliosis in contact sport head impacts and military blast exposure / K.J. Babcock [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 52.

157. Investigation of the direct and indirect mechanisms of primary blast insult to the brain / J.E. Rubio [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 16040.

158. Kumari, R. Microglia as drivers of neurodegeneration: The role of innate-adaptive immune signaling. / R. Kumari, J.C. Gensel // *Neuron*. – 2023. – Vol. 111. – № 5. – P. 597-598.

159. Lawrence, D.W. A review of the neuroprotective role of vitamin D in traumatic brain injury with implications for supplementation post-concussion / D.W. Lawrence, B. Sharma // *Brain Injury*. – 2016. – Vol. 30. – № 8. – P. 960-968.

160. Link between Mild Traumatic Brain Injury, Poor Sleep, and Magnetic Resonance Imaging: Visible Perivascular Spaces in Veterans / J. Piantino [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – Vol. 38. – Link between Mild Traumatic Brain Injury, Poor Sleep, and Magnetic Resonance Imaging. – № 17. – P. 2391-2399.

161. Living with traumatic brain injury in a rural setting: supports and barriers across the continuum of care / A.L. Harrison [et al.] // *Disability and Rehabilitation*. – 2017. – Vol. 39. – Living with traumatic brain injury in a rural setting. – № 20. – P. 2071-2080.

162. Longitudinal Analyses of the Reciprocity of Depression and Anxiety after Traumatic Brain Injury and Its Clinical Implications / B. Wang [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 23. – P. 5597.

163. Longitudinal assessment of white matter abnormalities following sports-related concussion. / T.B. Meier [et al.] // *Human brain mapping*. – 2016. – Vol. 37. – № 2. – P. 833-845.

164. Longitudinal Associations Between Persistent Post-Concussion Symptoms and Blood Biomarkers of Inflammation and CNS-Injury After Mild Traumatic Brain Injury. / G.J.B. Clarke [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2024. – Vol. 41. – № 7-8. – P. 862-878.

165. Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers / C. Hiploylee [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2017. – Vol. 34. – Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome. – № 8. – P. 1511-1523.

166. Long-term consequences of recurrent sports concussion / P. Decq [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2016. – Vol. 158. – № 2. – P. 289-300.

167. Long-Term Impact of Diffuse Traumatic Brain Injury on Neuroinflammation and Catecholaminergic Signaling: Potential Relevance for Parkinson's Disease Risk / I.C. Wee [et al.] // Molecules. – 2024. – Vol. 29. – Long-Term Impact of Diffuse Traumatic Brain Injury on Neuroinflammation and Catecholaminergic Signaling. – № 7. – P. 1470.

168. Long-Term Postdeployment Clinical Subtypes of Risk and Resiliency in Brain Injury and Neurodegeneration / C.L. Mac Donald [et al.] // JAMA network open. – 2025. – Vol. 8. – № 12. – P. e2547954.

169. Lopes, A.N. The Role of S100b Protein Biomarker in Brain Death: A Literature Review. / A.N. Lopes, A. Regner, D. Simon // Cureus. – 2024. – Vol. 16. – № 6. – P. e62707.

170. Lu, V.M. Epidemiology of pediatric sports-related concussions presenting to the emergency room over the last decade in the United States. / V.M. Lu, T.N. Niazi // Clinical neurology and neurosurgery. – 2023. – Vol. 235. – P. 108023.

171. Machine learning models for stratifying traumatic brain injury severity based on interleukin-6 temporal dynamics / E.I. Balakin [et al.] // Extreme Medicine. – 2026.

172. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury / E.L. Yuh [et al.] // Annals of Neurology. – 2013. – Vol. 73. – № 2. – P. 224-235.

173. Mansour, N.O. The effect of doxycycline on neuron-specific enolase in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. / N.O. Mansour, M.A. Shama, R.H. Werida // Therapeutic advances in chronic disease. – 2021. – Vol. 12. – P. 20406223211024362.

174. Mapping astrogliosis in the individual human brain using multidimensional MRI. / D. Benjamini [et al.] // *Brain : a journal of neurology*. – 2023. – Vol. 146. – № 3. – P. 1212-1226.

175. Mastandrea, P. Systematic review and meta-analysis of observational studies evaluating glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) as blood biomarkers of mild acute traumatic brain injury (mTBI) or sport-related concussion (SRC) in adult subjects / P. Mastandrea, S. Mengozzi, S. Bernardini // *Diagnosis* (Berlin, Germany). – 2025. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-16.

176. McAllister, T. Long-Term Cognitive and Neuropsychiatric Consequences of Repetitive Concussion and Head-Impact Exposure. / T. McAllister, M. McCrea // *Journal of athletic training*. – 2017. – Vol. 52. – № 3. – P. 309-317.

177. Meier, T.B. The Kynurenine Pathway in Traumatic Brain Injury: Implications for Psychiatric Outcomes / T.B. Meier, J. Savitz // *Biological Psychiatry*. – 2022. – Vol. 91. – The Kynurenine Pathway in Traumatic Brain Injury. – № 5. – P. 449-458.

178. Metabolic Surgery and Chronic Traumatic Encephalopathy: Perceptions of Former NFL Players. / T.W. McGlennon [et al.] // *Obesity surgery*. – 2024. – Vol. 34. – № 10. – P. 3703-3716.

179. Military-related mild traumatic brain injury: clinical characteristics, advanced neuroimaging, and molecular mechanisms / S.Y. Kim [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13. – Military-related mild traumatic brain injury. – № 1. – P. 1-15.

180. Monitoring concussion in a knocked-out boxer by CSF biomarker analysis. / S. Neselius [et al.] // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. – 2015. – Vol. 23. – № 9. – P. 2536-2539.

181. Monsour, M. The role of IL-6 in TBI and PTSD, a potential therapeutic target? / M. Monsour, D.M. Croci, S. Agazzi // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2022. – Vol. 218. – P. 107280.

182. Motor Function in Former Professional Football Players with History of Multiple Concussions. / A. Tarazi [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2018. – Vol. 35. – № 8. – P. 1003-1007.
183. MRI features and evolution of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrogliopathy: A retrospective cross-sectional and longitudinal study. / H. Liao [et al.] // Multiple sclerosis and related disorders. – 2022. – Vol. 58. – P. 103512.
184. Multiplex Assessment of Serum Chemokines CCL2, CCL5, CXCL1, CXCL10, and CXCL13 Following Traumatic Brain Injury. / Y. Chen [et al.] // Inflammation. – 2023. – Vol. 46. – № 1. – P. 244-255.
185. Muñoz-Ballester C. Astrocyte-mediated mechanisms contribute to traumatic brain injury pathology. / C. Muñoz-Ballester, S. Robel // WIREs mechanisms of disease. – 2023. – Vol. 15. – № 5. – P. e1622.
186. Nabizadeh F. Brain white matter damage biomarkers. / F. Nabizadeh // Advances in clinical chemistry. – 2025. – Vol. 125. – P. 55-91.
187. Neurodegenerative disease risk among former international rugby union players / E.R. Russell [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2022. – Vol. 93. – № 12. – P. 1262-1268.
188. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. / P. Shahim [et al.] // Neurology. – 2018. – Vol. 90. – № 20. – P. e1780-e1788.
189. Neuroimaging of Mild Traumatic Injury : CNS / G. Capriotti [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 2025. – Vol. 55. – № 4. – P. 512-525.
190. Neuroinflammation in primary blast neurotrauma: Time course and prevention by torso shielding. / L. Xu [et al.] // Experimental neurology. – 2016. – Vol. 277. – P. 268-274.
191. Neuroinflammatory Biomarkers Associated With Mild Traumatic Brain Injury History in Special Operations Forces Combat Soldiers / J.R. Powell [et al.] // The Journal of Head Trauma Rehabilitation. – 2020. – Vol. 35. – № 5. – P. 300-307.

192. Neuroinflammatory mechanisms may help identify candidate biomarkers in chronic traumatic encephalopathy (CTE) / G.S. Bindra [et al.] // *Free Neuropathology*. – 2025. – Vol. 6. – P. 15.

193. Neurological Symptoms and Their Associations With Inflammatory Biomarkers in the Chronic Phase Following Traumatic Brain Injuries. / G. Li [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 895852.

194. Next-Day Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Levels to Aid Diagnosis of Sport-Related Concussion. / W.T. O'Brien [et al.] // *Neurology*. – 2025. – Vol. 104. – № 5. – P. e210308.

195. Nine-Year Risk of Depression Diagnosis Increases With Increasing Self-Reported Concussions in Retired Professional Football Players / Z.Y. Kerr [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2012. – Vol. 40. – № 10. – P. 2206-2212.

196. NK1 antagonists attenuate tau phosphorylation after blast and repeated concussive injury. / F. Corrigan [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 8861.

197. Nutritional Supplement and Dietary Interventions as a Prophylaxis or Treatment of Sub-Concussive Repetitive Head Impact and Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. / C. Feinberg [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2023. – Vol. 40. – № 15-16. – P. 1557-1566.

198. Obstructive Sleep Apnea, Health-Related Factors, and Long Distance Heavy Vehicle Crashes in Western Australia: A Case Control Study / L. Meulenens [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – Obstructive Sleep Apnea, Health-Related Factors, and Long Distance Heavy Vehicle Crashes in Western Australia. – № 04. – P. 413-418.

199. Outcome Prediction after Mild and Complicated Mild Traumatic Brain Injury: External Validation of Existing Models and Identification of New Predictors Using the TRACK-TBI Pilot Study / H.F. Lingsma [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2015. – Vol. 32. – Outcome Prediction after Mild and Complicated Mild Traumatic Brain Injury. – № 2. – P. 83-94.

200. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. / N. Khatri [et al.] // *CNS & neurological disorders drug targets*. – 2018. – Vol. 17. – № 9. – P. 689-695.
201. Parallel Cerebrospinal Fluid and Serum Temporal Profile Assessment of Axonal Injury Biomarkers Neurofilament-Light Chain and Phosphorylated Neurofilament-Heavy Chain: Associations With Patient Outcome in Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. / K.K.W. Wang [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2024. – Vol. 41. – № 13-14. – P. 1609-1627.
202. Perceived Chronic Traumatic Encephalopathy and Suicidality in Former Professional Football Players / R. Grashow [et al.] // *JAMA neurology*. – 2024. – Vol. 81. – № 11. – P. 1130-1139.
203. Peripheral Total Tau in Military Personnel Who Sustain Traumatic Brain Injuries During Deployment / A. Olivera [et al.] // *JAMA neurology*. – 2015. – Vol. 72. – № 10. – P. 1109-1116.
204. Perivascular Space Burden and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in US Veterans With Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury. / E.A. Yamamoto [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2024. – Vol. 41. – № 13-14. – P. 1565-1577.
205. Persistent Postconcussion Symptoms After Injury / L. Ewing-Cobbs [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 142. – № 5. – P. e20180939.
206. Perspectives on Primary Blast Injury of the Brain: Translational Insights Into Non-inertial Low-Intensity Blast Injury / H.R. Siedhoff [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 12. – Perspectives on Primary Blast Injury of the Brain.
207. Piantino, J.A. The Bidirectional Link Between Sleep Disturbances and Traumatic Brain Injury Symptoms: A Role for Glymphatic Dysfunction? / J.A. Piantino, J.J. Iliff, M.M. Lim // *Biological Psychiatry*. – 2022. – Vol. 91. – The Bidirectional Link Between Sleep Disturbances and Traumatic Brain Injury Symptoms. – № 5. – P. 478-487.
208. Plasma Biomarker Concentrations Associated With Return to Sport Following Sport-Related Concussion in Collegiate Athletes-A Concussion Assessment, Research, and Education (CARE) Consortium Study. / C.L. Pattinson [et al.] // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3. – № 8. – P. e2013191.

209. Plasma biomarkers associated with deployment trauma and its consequences in post-9/11 era veterans: initial findings from the TRACTS longitudinal cohort. / M.E. Pierce [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 80.

210. Plasma creatine kinase B correlates with injury severity and symptoms in professional boxers. / J. Kilianski [et al.] // *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. – 2017. – Vol. 45. – P. 100-104.

211. Plasma cytokine changes and its clinical significance in intracranial infection secondary to traumatic brain injury. / N. Zhang [et al.] // *American journal of translational research*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 4573-4580.

212. Plasma neurofilament light admission levels and development of axonal pathology in mild traumatic brain injury. / I. Hossain [et al.] // *BMC neurology*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 304.

213. Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Study / D.O. Okonkwo [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2020. – Vol. 37. – Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries. – № 23. – P. 2460-2467.

214. Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with traumatic or non-traumatic brain injury: A scoping review / A. Kjeldgaard [et al.] // *NeuroRehabilitation*. – 2023. – Vol. 52. – Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with traumatic or non-traumatic brain injury. – № 1. – P. 9-28.

215. Prevalence of Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes With Repetitive Head Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Qi [et al.] // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2025. – Vol. 35. – Prevalence of Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes With Repetitive Head Impacts. – № 4. – P. e70047.

216. Prevalence of Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes With Repetitive Head Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis. / B. Qi [et al.] //

Scandinavian journal of medicine & science in sports. – 2025. – Vol. 35. – № 4. – P. e70047.

217. Prior History of Traumatic Brain Injury Among Persons in the Traumatic Brain Injury Model Systems National Database / J.D. Corrigan [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2013. – Vol. 94. – № 10. – P. 1940-1950.

218. Prognostic Value of Blood-Based Protein Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. / S. Mondello [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2025.

219. Prolonged elevation of serum neurofilament light after concussion in male Australian football players / S.J. McDonald [et al.] // Biomarker Research. – 2021. – Vol. 9. – P. 4.

220. Proteomic Profiling of Extracellular Vesicles Separated from Plasma of Former National Football League Players at Risk for Chronic Traumatic Encephalopathy / S. Muraoka [et al.] // Aging and Disease. – 2021. – Vol. 12. – № 6. – P. 1363-1375.

221. Proteomic Profiling of Mouse Brains Exposed to Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injury Reveals Changes in Axonal Proteins and Phosphorylated Tau / M. Chen [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2018. – Vol. 66. – № 2. – P. 751-773.

222. Publicly available data sources in sport-related concussion research: a caution for missing data / A.C. Bretzin [et al.] // Injury Epidemiology. – 2024. – Vol. 11. – Publicly available data sources in sport-related concussion research. – № 1. – P. 3.

223. Pugh, M. Predicting caregiver burden over the first 4 months after acute traumatic brain injury in Latin America: a multi-country study / M. Pugh, P.B. Perrin, J.C. Arango-Lasprilla // Brain Injury. – 2021. – Vol. 35. – Predicting caregiver burden over the first 4 months after acute traumatic brain injury in Latin America. – № 7. – P. 769-777.

224. Quantitative pupillometry as a biomarker for prediction of return to play in mild traumatic brain injury: a Military Traumatic Brain Injury Initiative study. / B.A. Dengler [et al.] // Neurosurgical focus. – 2024. – Vol. 57. – № 1. – P. E12.

225. Quantitative Pupillometry Predicts Return to Play and Tracks the Clinical Evolution of Mild Traumatic Brain Injury in US Military Academy Cadets: A Military Traumatic Brain Injury Initiative Study. / B.A. Dengler [et al.] // *Neurosurgery*. – 2025. – Vol. 96. – № 1. – P. 142-151.

226. Ragaei, M.A. Detection of the Severity of Brain Injury in Head Trauma Patients Using Biochemical Blood Markers and Its Correlation with Glasgow Coma Scale / M.A. Ragaei, N.M. Ghandour, R.T. Hanna // *Open Journal of Modern Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 09. – № 03. – P. 356-368.

227. Reliability and validity of the Korean version of the Caregiver Burden Inventory / K.E. Uhm [et al.] // *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation*. – 2021. – Vol. 44. – № 3. – P. 209-214.

228. Repeated Sub-Concussive Impacts and the Negative Effects of Contact Sports on Cognition and Brain Integrity. / M. Ntinas [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol. 19. – № 12.

229. Repetitive head injuries in German American football players do not change blood-based biomarker candidates for CTE during a single season / T. Bastgen [et al.] // *Neurological Research and Practice*. – 2024. – Vol. 6. – № 1. – P. 13.

230. Repetitive mild TBI causes pTau aggregation in nigra without altering preexisting fibril induced Parkinson's-like pathology burden / V. Delic [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 170.

231. Repurposing of high-dose N-acetylcysteine as anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective agent in moderate to severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. / A.R. Gouda [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2025.

232. Response of protein S100B to playing American football, lifting weights, and treadmill running. / M.J. Rogatzki [et al.] // *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. – 2018. – Vol. 28. – № 12. – P. 2505-2514.

233. Response to Blast-like Shear Stresses Associated with Mild Blast-Induced Brain Injury / R. Ravin [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2019. – Vol. 117. – № 7. – P. 1167-1178.

234. Review on Mechanical Mechanism of Blast-induced Traumatic Brain Injury and Protection Technology / C. a. I. Zhihua [et al.] // *Acta Armamentarii*. – 2022. – Vol. 43. – № 2. – P. 467.

235. Risk Factors for Concussion in Under 18, Under 22 and Professional Men's Rugby Union: A Video Analysis of 14,809 Tackles. / T. Kawasaki [et al.] // *Sports medicine - open*. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 95.

236. Risk of Concussion After a Targeting Foul in Collegiate American Football. / D.F. Aukerman [et al.] // *Orthopaedic journal of sports medicine*. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 23259671221074656.

237. Risk of stroke after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. / A. Karamian [et al.] // *Acta neurologica Belgica*. – 2025. – Vol. 125. – № 4. – P. 903-914.

238. Rose, S.C. Physicians' Management Practices and Perceived Health Risks When Postconcussion Symptoms Persist / S.C. Rose, A.N. Fischer, G.L. Heyer // *Sports Health*. – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 37-42.

239. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy / M. Amoo [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2022. – Vol. 45. – S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury. – № 2. – P. 1171-1193.

240. S100B protein as a biomarker and predictor in traumatic brain injury. / S. Trnka [et al.] // *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. – 2024. – Vol. 168. – № 4. – P. 288-294.

241. S100B vs. 'GFAP and UCH-L1' assays in the management of mTBI patients. / C. Oris [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2024. – Vol. 62. – № 5. – P. 891-899.

242. Sachdev, K.R. Exploration of novel ligands to target C-C Motif Chemokine Receptor 2 (CCR2) as a promising pharmacological treatment against traumatic brain injury. / K.R. Sachdev, K.J. Lynch, G.E. Barreto // *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*. – 2022. – Vol. 151. – P. 113155.

243. Satisfaction with Life after Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study / S.D. Agtarap [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – Vol. 38. – Satisfaction with Life after Mild Traumatic Brain Injury. – № 5. – P. 546-554.

244. Screening for Fatal Traumatic Brain Injuries in Cerebrospinal Fluid Using Blood-Validated CK and CK-MB Immunoassays. / J. Zwirner [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – № 7.

245. Serum GFAP and UCH-L1 for the identification of clinically important traumatic brain injury in children in France: a diagnostic accuracy substudy. / A. Puravet [et al.] // *The Lancet. Child & adolescent health*. – 2025. – Vol. 9. – № 1. – P. 47-56.

246. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports. / P. Shahim [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – № 19. – P. 1788-1794.

247. Serum neurofilament light chain, inflammatory markers, and kynurenine metabolites in patients with persistent post-concussion symptoms: A cohort study. / P.P. Eggertsen [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2024. – Vol. 460. – P. 123016.

248. Serum Neurofilament Light Is Elevated Differentially in Older Adults with Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injuries. / G.L. Iverson [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2019. – Vol. 36. – № 16. – P. 2400-2406.

249. Serum NfL and GFAP as biomarkers of progressive neurodegeneration in TBI / P. Shahim [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2024. – Vol. 20. – № 7. – P. 4663-4676.

250. Serum SNTF Increases in Concussed Professional Ice Hockey Players and Relates to the Severity of Postconcussion Symptoms. / R. Siman [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2015. – Vol. 32. – № 17. – P. 1294-1300.

251. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit / N. Stocchetti [et al.] // The Lancet Neurology. – 2017. – Vol. 16. – Severe traumatic brain injury. – № 6. – P. 452-464.

252. Sex-based differences in concussion incidence and its underlying injury mechanism in team bat/stick sports: A systematic review and meta-analysis | Request PDF // ResearchGate. – Sex-based differences in concussion incidence and its underlying injury mechanism in team bat/stick sports.

253. Sex-Based Differences in the Incidence of Sports-Related Concussion: Systematic Review and Meta-analysis. / J. Cheng [et al.] // Sports health. – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 486-491.

254. Sex-Related Differences in the Effects of Sports-Related Concussion: A Review / I.K. Koerte [et al.] // Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging. – 2020. – Vol. 30. – Sex-Related Differences in the Effects of Sports-Related Concussion. – № 4. – P. 387-409.

255. Shock Wave Physics as Related to Primary Non-Impact Blast-Induced Traumatic Brain Injury / B. Rutter [et al.] // Military Medicine. – 2021. – Vol. 186. – № Supplement_1. – P. 601-609.

256. Significant head accelerations can influence immediate neurological impairments in a murine model of blast-induced traumatic brain injury. / D.M. Gullotti [et al.] // Journal of biomechanical engineering. – 2014. – Vol. 136. – № 9. – P. 091004.

257. Sirtuin 1 alleviates neuroinflammation-induced apoptosis after traumatic brain injury. / G. Wei [et al.] // Journal of cellular and molecular medicine. – 2021. – Vol. 25. – № 9. – P. 4478-4486.

258. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury / J.A. Shekleton [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 74. – № 21. – P. 1732-1738.

259. Sleep Disturbances in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis / N. Grima [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2016. – Vol. 12. – Sleep Disturbances in Traumatic Brain Injury. – № 03. – P. 419-428.

260. Sleep, Sleep Disorders, and Mild Traumatic Brain Injury. What We Know and What We Need to Know: Findings from a National Working Group / E.M. Wickwire

[et al.] // Neurotherapeutics. – 2016. – Vol. 13. – Sleep, Sleep Disorders, and Mild Traumatic Brain Injury. What We Know and What We Need to Know. – № 2. – P. 403-417.

261. Sports-Related Concussions and Closed Head Injuries in Pediatric Female Soccer Athletes: A 10-year Analysis of National Injury Data. / J. Yu [et al.] // Sports health. – 2026. – Vol. 18. – № 2. – P. 420-426.

262. Stocchetti, N. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review / N. Stocchetti, E.R. Zanier // Critical Care. – 2016. – Vol. 20. – Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life. – № 1. – P. 148.

263. Study of Concussion in Rugby Union through MicroRNAs (SCRUM): a study protocol of a prospective, observational cohort study. / K.M. Yakoub [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol. 8. – № 11. – P. e024245.

264. Subclinical, long-term psychological symptoms following sport-related concussion: are athletes more depressed than we think? / C. Burns [et al.] // Brain injury. – 2024. – Vol. 38. – № 8. – P. 637-644.

265. Subconcussive Impact-Dependent Increase in Plasma S100 β Levels in Collegiate Football Players. / K. Kawata [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2017. – Vol. 34. – № 14. – P. 2254-2260.

266. Sub-Symptom Threshold Balance Training Facilitates Post-Concussion Syndrome Symptom Resolution Beyond Balance Dysfunction. / Z. Napora [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2025. – Vol. 14. – № 20.

267. Sustained Axonal Degeneration in Prolonged Disorders of Consciousness. / S. Bagnato [et al.] // Brain sciences. – 2021. – Vol. 11. – № 8.

268. Systemic inflammation in traumatic brain injury predicts poor cognitive function. / W. Xu [et al.] // Immunity, inflammation and disease. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. e577.

269. Systemic Inflammation Persists the First Year after Mild Traumatic Brain Injury: Results from the Prospective Trondheim Mild Traumatic Brain Injury Study. / V. Chaban [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2020. – Vol. 37. – № 19. – P. 2120-2130.

270. Takahashi, H. Biochemical markers in the acute stage of head injury--aldosterone and CK-BB. / H. Takahashi, H. Sato, Y. Tsuji // *Neurologia medico-chirurgica*. – 1989. – Vol. 29. – № 3. – P. 192-195.

271. Tau Positron Emission Tomography and Neurocognitive Function Among Former Professional American-Style Football Players / M. Dhaynaut [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2023. – Vol. 40. – № 15-16. – P. 1614-1624.

272. Tau protein as a diagnostic marker for diffuse axonal injury / K. Tomita [et al.] // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. e0214381.

273. Tau protein as a serum marker of brain damage in mild traumatic brain injury: preliminary results. / M. Bulut [et al.] // *Advances in therapy*. – 2006. – Vol. 23. – № 1. – P. 12-22.

274. Temporal Profile of Serum Neurofilament Light (NF-L) and Heavy (pNF-H) Level Associations With 6-Month Cognitive Performance in Patients With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. / E. Trifilio [et al.] // *The Journal of head trauma rehabilitation*. – 2024. – Vol. 39. – № 6. – P. E470-E480.

275. The Association Between Traumatic Brain Injury and the Risk of Cognitive Decline: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis / I. Mavroudis [et al.] // *Brain Sciences*. – 2024. – Vol. 14. – The Association Between Traumatic Brain Injury and the Risk of Cognitive Decline. – № 12. – P. 1188.

276. The association between white-matter tract abnormalities, and neuropsychiatric and cognitive symptoms in retired professional football players with multiple concussions. / N. Multani [et al.] // *Journal of neurology*. – 2016. – Vol. 263. – № 7. – P. 1332-1341.

277. The Berlin 2016 process: a summary of methodology for the 5th International Consensus Conference on Concussion in Sport / W.H. Meeuwisse [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2017. – Vol. 51. – The Berlin 2016 process. – № 11. – P. 873-876.

278. The Child Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (Child SCAT5): Background and rationale / G.A. Davis [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. –

2017. – Vol. 51. – The Child Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (Child SCAT5). – № 11. – P. 859-861.

279. The Controversial Second Impact Syndrome: A Review of the Literature. / L.A. McLendon [et al.] // *Pediatric neurology*. – 2016. – Vol. 62. – P. 9-17.

280. The Correlations Between Concussions and Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) in the National Football League: Why Does Society Keep Promoting Sports With High CTE Rates? / M. Zamzam [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 7. – P. e64359.

281. The Correlations Between Concussions and Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) in the National Football League: Why Does Society Keep Promoting Sports With High CTE Rates? / M. Zamzam [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – The Correlations Between Concussions and Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) in the National Football League. – № 7. – P. e64359.

282. The Effectiveness of Physical Therapy Interventions for Athletes Post-Concussion: A Systematic Review. / K. Art [et al.] // *International journal of sports physical therapy*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 26-38.

283. The epidemiology of head injuries at 2019 Rugby Union World Cup. / R. Cooke [et al.] // *The Physician and sportsmedicine*. – 2023. – Vol. 51. – № 4. – P. 336-342.

284. The Incidence of Sports-Related Concussion in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. / V. Ingram [et al.] // *Sports medicine - open*. – 2025. – Vol. 11. – № 1. – P. 36.

285. The Prevalence of Posttraumatic Stress Disorders (PTSD) in Spinal Cord Injury and Traumatic Brain Injury Following Road Traffic Accident: A Systematic Review and Meta-analysis. / R. Aletaha [et al.] // *The Journal of nervous and mental disease*. – 2025. – Vol. 213. – № 10. – P. 251-257.

286. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis / F. Cheng [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury. – № 9. – P. e106680.

287. The Role of Neuroinflammatory Mediators in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury: A Narrative Review. / Z. Doğanyığıt [et al.] // ACS chemical neuroscience. – 2022. – Vol. 13. – № 13. – P. 1835-1848.

288. The role of two brain injury biomarkers, GFAP and UCH-L1, for the management of mTBI in the Emergency Department: an observational study. / D. Campagna [et al.] // Internal and emergency medicine. – 2025.

289. The S-100B level, intracranial pressure, body temperature, and transcranial blood flow velocities predict the outcome of the treatment of severe brain injury. / S. Dzierżęcki [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101. – № 38. – P. e30348.

290. The Scale of Neurodegeneration in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Longitudinal Studies. / B. Sharma [et al.] // Annals of neurology. – 2025. – Vol. 98. – № 4. – P. 668-681.

291. The Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (SCAT5): Background and rationale / R.J. Echemendia [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2017. – Vol. 51. – The Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (SCAT5). – № 11. – P. 848-850.

292. The Temporal Pattern of Changes in Serum Biomarker Levels Reveals Complex and Dynamically Changing Pathologies after Exposure to a Single Low-Intensity Blast in Mice / F. Ahmed [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2015. – Vol. 6.

293. The value of serum biomarkers in prediction models of outcome after mild traumatic brain injury. / J. Topolovec-Vranic [et al.] // The Journal of trauma. – 2011. – Vol. 71. – № 5 Suppl 1. – P. S478-486.

294. Towards the Development of an Integrative, Evidence-Based Suite of Indicators for the Prediction of Outcome Following Mild Traumatic Brain Injury: Results from a Pilot Study / A. Gozt [et al.] // Brain Sciences. – 2020. – Vol. 10. – Towards the Development of an Integrative, Evidence-Based Suite of Indicators for the Prediction of Outcome Following Mild Traumatic Brain Injury. – № 1. – P. 23.

295. Traumatic brain injury, changes in plasma amyloid, tau, and neurodegenerative biomarkers, and dementia risk / A.E. Walter [et al.] // Alzheimer's &

Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. – 2025. – Vol. 21. – № 9. – P. e70611.

296. Trends in Public Knowledge Pertaining to Traumatic Brain Injury From 2016 to 2025. / Z.C. Merz [et al.] // Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. – 2026. – Vol. 41. – № 2. – P. acaf098.

297. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein tandem brain biomarker test in the prediction of CT evident brain injury: A prospective evaluation in the emergency department. / J.M. Curran [et al.] // Annals of clinical biochemistry. – 2025. – P. 45632251326483.

298. Uncovering injury-specific proteomic signatures and neurodegenerative risks in single and repetitive traumatic brain injury / S. Mantash [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – P. 195.

299. Unmet Rehabilitation Needs After Hospitalization for Traumatic Brain Injury / M.M. Fuentes [et al.] // Pediatrics. – 2018. – Vol. 141. – № 5. – P. e20172859.

300. Unmet Rehabilitation Needs after Traumatic Brain Injury across Europe: Results from the CENTER-TBI Study / N. Andelic [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – Unmet Rehabilitation Needs after Traumatic Brain Injury across Europe. – № 5. – P. 1035.

301. Utility of Acute and Subacute Blood Biomarkers to Assist Diagnosis in CT-Negative Isolated Mild Traumatic Brain Injury. / J. Reyes [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 101. – № 20. – P. e1992-e2004.

302. Walshe, A. Epidemiology of sport-related concussion rates in female contact/collision sport: a systematic review. / A. Walshe, E. Daly, L. Ryan // BMJ open sport & exercise medicine. – 2022. – Vol. 8. – № 3. – P. e001346.

303. Whiteneck, G.G. Identifying Environmental Factors That Influence the Outcomes of People With Traumatic Brain Injury: / G.G. Whiteneck, K.A. Gerhart, C.P. Cusick // Journal of Head Trauma Rehabilitation. – 2004. – Vol. 19. – Identifying Environmental Factors That Influence the Outcomes of People With Traumatic Brain Injury. – № 3. – P. 191-204.

304. Youth Ages 4 to 13 Trends of Sports Concussions With Loss of Consciousness From 2014-2023 National Electronic Injury Surveillance System. / S.P. Gawrys [et al.] // Orthopaedic journal of sports medicine. – 2025. – Vol. 13. – № 8. – P. 23259671251353761.

305. Yu, X. An assessment of blast modelling techniques for injury biomechanics research / X. Yu, M. Ghajari // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. – 2019. – Vol. 35. – № 12. – P. e3258.

306. Zhang, Y. Blast-related traumatic brain injury is mediated by the kynurenine pathway / Y. Zhang, L. Wang, W. Ren // NeuroReport. – 2022. – Vol. 33. – № 13. – P. 569-576.

307. Zhou, Y. The Role of Integrated Nursing Interventions in Traumatic Brain Injury Management in the Emergency Department: A Retrospective Study / Y. Zhou, L. Zhou, X. Chen // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2025. – Vol. 21. – The Role of Integrated Nursing Interventions in Traumatic Brain Injury Management in the Emergency Department. – P. 769-780.

308. Борисов, С.А. Анализ методов моделирования контузионной травмы мозга с использованием газовой ударной трубки (конструкционные особенности, физические параметры и ограничения). / С.А. Борисов, Е.И. Балакин, В.И. Пустовойт // Лабораторные животные для научных исследований. – 2025. – № 4.

309. Степанян, Ю.С. Патоморфология взрывной травмы / Ю.С. Степанян, Н.В. Сивогривова. – 2020. – С. 118-121.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Результаты проверки нормальности распределения уровней биомаркеров (СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, AMPA, Tau) по критерию Шапиро-Уилка с учётом степени тяжести черепно-мозговой травмы и времени после травмы

Маркер	Степень тяжести	t	ШУ	p-значение	НР
СК-BB	Легкая ЧМТ	3	0,9474	0,0118	Нет
СК-BB	Легкая ЧМТ	6	0,9359	0,0035	Нет
СК-BB	Легкая ЧМТ	12	0,9522	0,0197	Нет
СК-BB	Легкая ЧМТ	24	0,9639	0,0727	Да
СК-BB	Сотрясение	3	0,9487	0,005	Нет
СК-BB	Сотрясение	6	0,9466	0,0038	Нет
СК-BB	Сотрясение	12	0,969	0,0692	Да
СК-BB	Сотрясение	24	0,9725	0,1115	Да
СК-BB	Средняя ЧМТ	3	0,885	0,0016	Нет
СК-BB	Средняя ЧМТ	6	0,9695	0,4296	Да
СК-BB	Средняя ЧМТ	12	0,9328	0,0339	Нет
СК-BB	Средняя ЧМТ	24	0,9154	0,0105	Нет
GFAP	Легкая ЧМТ	3	0,8206	< 0,01	Нет
GFAP	Легкая ЧМТ	6	0,9467	0,0109	Нет
GFAP	Легкая ЧМТ	12	0,9086	0,0003	Нет
GFAP	Легкая ЧМТ	24	0,947	0,0113	Нет
GFAP	Сотрясение	3	0,9444	0,0029	Нет
GFAP	Сотрясение	6	0,9281	0,0005	Нет
GFAP	Сотрясение	12	0,9479	0,0045	Нет
GFAP	Сотрясение	24	0,9483	0,0047	Нет
GFAP	Средняя ЧМТ	3	0,904	0,0051	Нет
GFAP	Средняя ЧМТ	6	0,9269	0,0227	Нет
GFAP	Средняя ЧМТ	12	0,8833	0,0014	Нет
GFAP	Средняя ЧМТ	24	0,9561	0,1748	Да
UCH-L1	Легкая ЧМТ	3	0,9145	0,0005	Нет
UCH-L1	Легкая ЧМТ	6	0,9341	0,003	Нет
UCH-L1	Легкая ЧМТ	12	0,9417	0,0064	Нет
UCH-L1	Легкая ЧМТ	24	0,9431	0,0075	Нет
UCH-L1	Сотрясение	3	0,942	0,0022	Нет

Маркер	Степень тяжести	t	ШУ	p-значение	НР
UCH-L1	Сотрясение	6	0,9463	0,0037	Нет
UCH-L1	Сотрясение	12	0,9684	0,0638	Да
UCH-L1	Сотрясение	24	0,9592	0,0187	Нет
UCH-L1	Средняя ЧМТ	3	0,9174	0,012	Нет
UCH-L1	Средняя ЧМТ	6	0,9328	0,034	Нет
UCH-L1	Средняя ЧМТ	12	0,9229	0,0173	Нет
UCH-L1	Средняя ЧМТ	24	0,95	0,1131	Да
MAPt	Легкая ЧМТ	3	0,8601	< 0,01	Нет
MAPt	Легкая ЧМТ	6	0,9069	0,0002	Нет
MAPt	Легкая ЧМТ	12	0,9243	0,0011	Нет
MAPt	Легкая ЧМТ	24	0,9428	0,0072	Нет
MAPt	Сотрясение	3	0,9765	0,1909	Да
MAPt	Сотрясение	6	0,9502	0,0059	Нет
MAPt	Сотрясение	12	0,946	0,0035	Нет
MAPt	Сотрясение	24	0,9472	0,0041	Нет
MAPt	Средняя ЧМТ	3	0,7871	< 0,01	Нет
MAPt	Средняя ЧМТ	6	0,9285	0,0253	Нет
MAPt	Средняя ЧМТ	12	0,9102	0,0075	Нет
MAPt	Средняя ЧМТ	24	0,9121	0,0085	Нет
S100B	Легкая ЧМТ	3	0,9158	0,0005	Нет
S100B	Легкая ЧМТ	6	0,9282	0,0017	Нет
S100B	Легкая ЧМТ	12	0,942	0,0067	Нет
S100B	Легкая ЧМТ	24	0,9432	0,0075	Нет
S100B	Сотрясение	3	0,8752	< 0,01	Нет
S100B	Сотрясение	6	0,9576	0,0153	Нет
S100B	Сотрясение	12	0,9427	0,0024	Нет
S100B	Сотрясение	24	0,9558	0,0121	Нет
S100B	Средняя ЧМТ	3	0,9381	0,049	Нет
S100B	Средняя ЧМТ	6	0,9317	0,0314	Нет
S100B	Средняя ЧМТ	12	0,8205	0,0001	Нет
S100B	Средняя ЧМТ	24	0,9502	0,1147	Да
NSE	Легкая ЧМТ	3	0,8455	< 0,01	Нет
NSE	Легкая ЧМТ	6	0,9609	0,0523	Да
NSE	Легкая ЧМТ	12	0,8966	0,0001	Нет
NSE	Легкая ЧМТ	24	0,9412	0,0061	Нет
NSE	Сотрясение	3	0,9508	0,0064	Нет
NSE	Сотрясение	6	0,9075	0,0001	Нет
NSE	Сотрясение	12	0,7831	< 0,01	Нет
NSE	Сотрясение	24	0,9236	0,0003	Нет
NSE	Средняя ЧМТ	3	0,9047	0,0053	Нет
NSE	Средняя ЧМТ	6	0,9718	0,4942	Да
NSE	Средняя ЧМТ	12	0,8935	0,0027	Нет

Маркер	Степень тяжести	t	ШУ	p-значение	НР
NSE	Средняя ЧМТ	24	0,8429	0,0002	Нет
IL-6	Легкая ЧМТ	3	0,9363	0,0037	Нет
IL-6	Легкая ЧМТ	6	0,9028	0,0002	Нет
IL-6	Легкая ЧМТ	12	0,9417	0,0064	Нет
IL-6	Легкая ЧМТ	24	0,944	0,0082	Нет
IL-6	Сотрясение	3	0,9297	0,0005	Нет
IL-6	Сотрясение	6	0,9452	0,0032	Нет
IL-6	Сотрясение	12	0,9576	0,0152	Нет
IL-6	Сотрясение	24	0,959	0,0181	Нет
IL-6	Средняя ЧМТ	3	0,9372	0,0459	Нет
IL-6	Средняя ЧМТ	6	0,9327	0,0337	Нет
IL-6	Средняя ЧМТ	12	0,9226	0,0169	Нет
IL-6	Средняя ЧМТ	24	0,9503	0,1154	Да
MCP-1/CCL2	Легкая ЧМТ	3	0,9739	0,226	Да
MCP-1/CCL2	Легкая ЧМТ	6	0,9785	0,3682	Да
MCP-1/CCL2	Легкая ЧМТ	12	0,9315	0,0023	Нет
MCP-1/CCL2	Легкая ЧМТ	24	0,9891	0,8695	Да
MCP-1/CCL2	Сотрясение	3	0,9177	0,0002	Нет
MCP-1/CCL2	Сотрясение	6	0,9347	0,0009	Нет
MCP-1/CCL2	Сотрясение	12	0,9121	0,0001	Нет
MCP-1/CCL2	Сотрясение	24	0,9544	0,01	Нет
MCP-1/CCL2	Средняя ЧМТ	3	0,9401	0,0565	Да
MCP-1/CCL2	Средняя ЧМТ	6	0,9719	0,497	Да
MCP-1/CCL2	Средняя ЧМТ	12	0,9167	0,0114	Нет
MCP-1/CCL2	Средняя ЧМТ	24	0,9536	0,1459	Да
NfL	Легкая ЧМТ	3	0,9621	0,0596	Да
NfL	Легкая ЧМТ	6	0,9192	0,0007	Нет
NfL	Легкая ЧМТ	12	0,9563	0,0312	Нет
NfL	Легкая ЧМТ	24	0,9331	0,0027	Нет
NfL	Сотрясение	3	0,8616	< 0,01	Нет
NfL	Сотрясение	6	0,9829	0,426	Да
NfL	Сотрясение	12	0,8988	< 0,01	Нет
NfL	Сотрясение	24	0,9225	0,0003	Нет
NfL	Средняя ЧМТ	3	0,8699	0,0007	Нет
NfL	Средняя ЧМТ	6	0,9312	0,0303	Нет
NfL	Средняя ЧМТ	12	0,9586	0,2079	Да
NfL	Средняя ЧМТ	24	0,9628	0,2772	Да
pNFH	Легкая ЧМТ	3	0,8247	< 0,01	Нет
pNFH	Легкая ЧМТ	6	0,984	0,6159	Да
pNFH	Легкая ЧМТ	12	0,9513	0,0178	Нет
pNFH	Легкая ЧМТ	24	0,8784	< 0,01	Нет
pNFH	Сотрясение	3	0,9352	0,001	Нет

Маркер	Степень тяжести	t	ШУ	p-значение	НР
pNFH	Сотрясение	6	0,9513	0,0068	Нет
pNFH	Сотрясение	12	0,9135	0,0001	Нет
pNFH	Сотрясение	24	0,9413	0,002	Нет
pNFH	Средняя ЧМТ	3	0,9823	0,8301	Да
pNFH	Средняя ЧМТ	6	0,9616	0,2554	Да
pNFH	Средняя ЧМТ	12	0,9503	0,1161	Да
pNFH	Средняя ЧМТ	24	0,9873	0,95	Да
AMPA	Легкая ЧМТ	3	0,9747	0,2459	Да
AMPA	Легкая ЧМТ	6	0,9264	0,0014	Нет
AMPA	Легкая ЧМТ	12	0,9665	0,0979	Да
AMPA	Легкая ЧМТ	24	0,946	0,0101	Нет
AMPA	Сотрясение	3	0,9375	0,0013	Нет
AMPA	Сотрясение	6	0,896	< 0,01	Нет
AMPA	Сотрясение	12	0,9204	0,0002	Нет
AMPA	Сотрясение	24	0,9578	0,0157	Нет
AMPA	Средняя ЧМТ	3	0,9487	0,1031	Да
AMPA	Средняя ЧМТ	6	0,951	0,1213	Да
AMPA	Средняя ЧМТ	12	0,9614	0,2524	Да
AMPA	Средняя ЧМТ	24	0,9595	0,2211	Да

Примечание: НР – нормальное распределение; ШУ – критерий Шапиро-Уилка; t – время (часы)

Приложение 2

Описательная статистика уровней биомаркеров (СК-BB, GFAP, UCH-L1, S100B, NSE, IL-6, MCP-1/CCL2, NfL, pNFH, AMPA, Tau) в плазме крови пациентов с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести на разных этапах посттравматического периода

Тяжесть	Время	Среднее	Медиана	Ст. отклонение	Q1	Q3	Биомаркер
Легкая ЧМТ	3	3,2095	3,245	1,01485	2,345	4,1525	СК-BB
Легкая ЧМТ	6	3,514	3,705	1,215836	2,64	4,27	СК-BB
Легкая ЧМТ	12	3,290333	3,455	1,015308	2,3675	4,075	СК-BB
Легкая ЧМТ	24	3,120167	3,23	0,952655	2,3975	3,82	СК-BB
Сотрясение	3	1,259452	1,25	0,438985	0,92	1,66	СК-BB
Сотрясение	6	1,366027	1,43	0,409328	1,12	1,63	СК-BB
Сотрясение	12	1,239452	1,27	0,438783	0,9	1,59	СК-BB
Сотрясение	24	1,18726	1,17	0,439176	0,89	1,6	СК-BB
Средняя ЧМТ	3	5,772286	5,3	2,337496	3,59	7,86	СК-BB
Средняя ЧМТ	6	6,469429	6,43	1,825022	5	7,715	СК-BB
Средняя ЧМТ	12	6,434571	6,96	2,000909	4,52	8,08	СК-BB
Средняя ЧМТ	24	6,521714	7,01	2,290834	4,5	8,29	СК-BB
Легкая ЧМТ	3	235,9958	240,21	60,9727	189,4	274,8	GFAP
Легкая ЧМТ	6	298,674	299,21	49,8842	254,44	341,3125	GFAP
Легкая ЧМТ	12	394,2587	417,34	74,46795	336,65	450,7325	GFAP
Легкая ЧМТ	24	341,9648	347,935	57,81414	296,2475	387,05	GFAP
Сотрясение	3	96,30219	96,2	28,74109	70,79	120,72	GFAP
Сотрясение	6	134,9032	135,08	41,71417	109,4	158,68	GFAP
Сотрясение	12	149,8433	141,86	48,11132	112,54	184,08	GFAP
Сотрясение	24	149,8232	152,84	35,94379	121,67	182,99	GFAP
Средняя ЧМТ	3	426,1789	401,84	112,3294	362,045	505,165	GFAP
Средняя ЧМТ	6	617,1549	645,44	109,6707	533,14	702,855	GFAP

Тяжесть	Время	Среднее	Медиана	Ст. отклонение	Q1	Q3	Биомаркер
Средняя ЧМТ	12	790,006	801,7	169,6964	658,25	870,9	GFAP
Средняя ЧМТ	24	689,3991	691,35	120,4834	590,695	790,105	GFAP
Легкая ЧМТ	3	64,493	62,895	16,11204	48,82	79,625	UCH-L1
Легкая ЧМТ	6	72,57183	75,64	18,00189	59,5975	87,2325	UCH-L1
Легкая ЧМТ	12	51,4275	50,39	15,82675	39,2475	63,245	UCH-L1
Легкая ЧМТ	24	27,65783	28,8	8,731373	22,015	34,365	UCH-L1
Сотрясение	3	35,01247	35,68	10,91924	27,76	43,95	UCH-L1
Сотрясение	6	37,99945	38,33	10,3406	28,92	45,78	UCH-L1
Сотрясение	12	26,12164	26,3	8,758655	20,54	32,03	UCH-L1
Сотрясение	24	12,44658	12,63	4,410483	8,59	16,33	UCH-L1
Средняя ЧМТ	3	108,3929	112,14	24,25169	91,065	123,615	UCH-L1
Средняя ЧМТ	6	134,8571	128,09	22,01874	118,575	148,24	UCH-L1
Средняя ЧМТ	12	111,2669	111,67	21,28624	92,405	126,825	UCH-L1
Средняя ЧМТ	24	65,37143	64,23	14,39792	54,64	77,39	UCH-L1
Легкая ЧМТ	3	76,72883	79,11	19,00292	60,9425	87,3975	MAPt
Легкая ЧМТ	6	86,057	85,1	16,52536	74,6325	97,5775	MAPt
Легкая ЧМТ	12	64,08133	63,265	16,5235	53,2225	73,565	MAPt
Легкая ЧМТ	24	35,496	32,68	12,89301	25,5525	44,0625	MAPt
Сотрясение	3	27,02027	27,61	7,345735	22,75	32,34	MAPt
Сотрясение	6	30,90562	32,24	9,222626	25	37,4	MAPt
Сотрясение	12	22,53699	23,27	7,520158	16,25	28,5	MAPt
Сотрясение	24	13,45205	13,49	4,480385	9,72	17,68	MAPt
Средняя ЧМТ	3	130,3983	126,37	23,82965	115,28	142,17	MAPt
Средняя ЧМТ	6	142,4211	141,48	16,76388	127,93	154,89	MAPt
Средняя ЧМТ	12	117,1506	118,8	21,55146	100,34	136,985	MAPt
Средняя ЧМТ	24	75,64629	75,52	14,14616	68,26	85,32	MAPt
Легкая ЧМТ	3	0,4275	0,415	0,109151	0,3225	0,53	S100B
Легкая ЧМТ	6	0,583167	0,605	0,131013	0,475	0,6925	S100B

Тяжесть	Время	Среднее	Медиана	Ст. отклонение	Q1	Q3	Биомаркер
Легкая ЧМТ	12	0,674167	0,67	0,184953	0,555	0,805	S100B
Легкая ЧМТ	24	0,44	0,45	0,104232	0,36	0,525	S100B
Сотрясение	3	0,153288	0,16	0,07435	0,1	0,21	S100B
Сотрясение	6	0,190411	0,19	0,079258	0,12	0,25	S100B
Сотрясение	12	0,239863	0,24	0,09559	0,17	0,31	S100B
Сотрясение	24	0,149315	0,15	0,057695	0,1	0,2	S100B
Средняя ЧМТ	3	0,863714	0,88	0,168542	0,705	0,98	S100B
Средняя ЧМТ	6	1,130571	1,07	0,200557	0,98	1,255	S100B
Средняя ЧМТ	12	1,408571	1,38	0,350706	1,15	1,57	S100B
Средняя ЧМТ	24	0,91	0,9	0,169619	0,78	1,05	S100B
Легкая ЧМТ	3	8,503333	8,41	1,145421	7,65	9,2175	NSE
Легкая ЧМТ	6	7,923333	7,91	0,847312	7,3175	8,5175	NSE
Легкая ЧМТ	12	7,648667	7,275	1,176652	6,66	8,36	NSE
Легкая ЧМТ	24	7,138	7,15	0,897233	6,745	7,6975	NSE
Сотрясение	3	6,17	6,33	0,824874	5,62	6,79	NSE
Сотрясение	6	5,401233	5,45	0,95997	4,81	5,99	NSE
Сотрясение	12	4,979452	4,7	1,26697	4,04	5,61	NSE
Сотрясение	24	4,296712	4,19	1,049777	3,48	5,12	NSE
Средняя ЧМТ	3	10,70371	10,34	1,775208	9,255	12,395	NSE
Средняя ЧМТ	6	10,192	10,07	1,567422	9,125	11,24	NSE
Средняя ЧМТ	12	10,26629	11,17	2,151142	8,265	12,105	NSE
Средняя ЧМТ	24	9,589143	10,2	2,444129	8,795	11,29	NSE
Легкая ЧМТ	3	1,964	1,915	0,680155	1,3525	2,5825	IL-6
Легкая ЧМТ	6	1,774667	1,825	0,589664	1,335	2,1725	IL-6
Легкая ЧМТ	12	1,336167	1,31	0,395406	1,035	1,6325	IL-6
Легкая ЧМТ	24	1,0255	1,055	0,305494	0,78	1,2725	IL-6
Сотрясение	3	0,996301	1,02	0,308016	0,76	1,3	IL-6
Сотрясение	6	0,789178	0,8	0,236189	0,58	0,97	IL-6

Тяжесть	Время	Среднее	Медиана	Ст. отклонение	Q1	Q3	Биомаркер
Сотрясение	12	0,649658	0,66	0,218191	0,5	0,81	IL-6
Сотрясение	24	0,494384	0,51	0,183946	0,34	0,65	IL-6
Средняя ЧМТ	3	4,000857	4,11	1,000522	3,055	4,68	IL-6
Средняя ЧМТ	6	3,318	3,07	0,785669	2,735	3,795	IL-6
Средняя ЧМТ	12	2,566571	2,58	0,682021	1,96	3,065	IL-6
Средняя ЧМТ	24	2,015714	1,97	0,575102	1,59	2,5	IL-6
Легкая ЧМТ	3	328,3353	311,565	112,2701	265,2875	384,9925	MCP-1/CCL2
Легкая ЧМТ	6	332,075	329,28	117,8207	268,115	405,1525	MCP-1/CCL2
Легкая ЧМТ	12	306,0155	272,19	152,4775	169,5775	406,4975	MCP-1/CCL2
Легкая ЧМТ	24	348,5108	345,82	123,9663	266,3925	414,125	MCP-1/CCL2
Сотрясение	3	151,6647	154,92	33,89747	128,8	182,49	MCP-1/CCL2
Сотрясение	6	148,5611	147,61	29,9767	124,35	176,54	MCP-1/CCL2
Сотрясение	12	148,1984	152,72	33,59705	125,3	175,31	MCP-1/CCL2
Сотрясение	24	148,6985	151,03	28,90389	122,97	169,75	MCP-1/CCL2
Средняя ЧМТ	3	711,7206	789,78	301,8829	535,195	942,215	MCP-1/CCL2
Средняя ЧМТ	6	741,0943	717,56	279,3216	507,735	913,79	MCP-1/CCL2
Средняя ЧМТ	12	742,9717	783,5	256,6936	662,39	924,555	MCP-1/CCL2
Средняя ЧМТ	24	667,8489	674,97	291,9855	425,58	825,615	MCP-1/CCL2
Легкая ЧМТ	3	19,12417	19,3	7,620769	13,16	24,3525	NfL
Легкая ЧМТ	6	17,05617	14,995	8,334368	11,0425	21,3675	NfL
Легкая ЧМТ	12	18,60533	17,96	7,229565	12,6	22,8975	NfL
Легкая ЧМТ	24	18,36067	17,475	6,885801	12,325	23,905	NfL
Сотрясение	3	9,24863	6,63	7,071213	3,44	12,82	NfL
Сотрясение	6	10,52	10,06	4,169463	7,51	13,66	NfL
Сотрясение	12	8,438493	7,26	5,275445	3,89	12,06	NfL
Сотрясение	24	10,86452	10,58	5,513762	5,86	15,91	NfL
Средняя ЧМТ	3	25,31886	20,99	13,25915	16,21	31,23	NfL
Средняя ЧМТ	6	35,62286	32,78	17,00159	21,98	49,9	NfL

Тяжесть	Время	Среднее	Медиана	Ст. отклонение	Q1	Q3	Биомаркер
Средняя ЧМТ	12	34,70514	32,93	14,75512	25,865	44,25	NfL
Средняя ЧМТ	24	29,94829	31,24	13,27005	19,695	37,57	NfL
Легкая ЧМТ	3	96,8895	90,07	58,88903	54,6525	120,1025	pNFH
Легкая ЧМТ	6	108,1413	104,875	35,70931	84,9275	128,505	pNFH
Легкая ЧМТ	12	98,9815	92,63	47,93808	58,4475	131,98	pNFH
Легкая ЧМТ	24	94,477	73,605	57,17231	49,1975	123,71	pNFH
Сотрясение	3	40,68808	40,35	12,09291	29,03	51,74	pNFH
Сотрясение	6	39,66849	39,53	13,06455	29,91	49,95	pNFH
Сотрясение	12	39,58411	40,72	13,7995	26,42	49,37	pNFH
Сотрясение	24	41,83479	44,5	13,2063	32,6	53,53	pNFH
Средняя ЧМТ	3	188,7	192,06	50,35865	142,71	222,595	pNFH
Средняя ЧМТ	6	173,2837	176,13	53,62766	149,06	198,165	pNFH
Средняя ЧМТ	12	185,6397	180,39	44,33064	158,29	206,6	pNFH
Средняя ЧМТ	24	202,5354	207,8	43,82858	172,88	232,03	pNFH
Легкая ЧМТ	3	2,153167	2,24	0,575386	1,7175	2,4925	AMPA
Легкая ЧМТ	6	2,041667	1,97	0,606583	1,505	2,6425	AMPA
Легкая ЧМТ	12	2,002833	1,925	0,520362	1,57	2,45	AMPA
Легкая ЧМТ	24	2,0795	2,09	0,58645	1,6025	2,665	AMPA
Сотрясение	3	0,822877	0,8	0,140035	0,7	0,91	AMPA
Сотрясение	6	0,828493	0,82	0,195666	0,72	0,96	AMPA
Сотрясение	12	0,838767	0,84	0,174547	0,7	0,98	AMPA
Сотрясение	24	0,836301	0,83	0,139588	0,72	0,95	AMPA
Средняя ЧМТ	3	3,150857	3,12	1,050049	2,315	3,815	AMPA
Средняя ЧМТ	6	3,162571	3,3	0,959875	2,325	4,01	AMPA
Средняя ЧМТ	12	3,009714	3,04	1,024346	2,17	3,68	AMPA
Средняя ЧМТ	24	3,158857	3,22	0,848125	2,555	3,905	AMPA

Диагностическая значимость биомаркеров при черепно-мозговой травме на основе ROC-анализа

№	Биомаркер	Временная точка (ч)	AUC (95% CI)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Пороговое значение	р-значение
1	NfL	12	0,934 (0,902–0,968)	89,4	85,7	> 9,8 пг/мл	< 0,01
2	pNFH	12	0,917 (0,874–0,961)	87,1	84,2	> 28,5 пг/мл	< 0,01
3	Tau	12	0,881 (0,846–0,921)	85,6	80,4	> 21,0 пг/мл	< 0,01
4	GFAP	6	0,837 (0,795–0,872)	81,2	77,8	> 128,4 пг/мл	< 0,01
5	UCH-L1	6	0,814 (0,773–0,851)	78,5	74,1	> 25,6 нг/дл	< 0,01
6	IL-6	24	0,742 (0,697–0,784)	78,6	66,2	> 0,68 нг/дл	< 0,01
7	MCP-1/CCL2	24	0,726 (0,682–0,769)	72,1	63,5	> 142,0 пг/мл	< 0,01
8	S100B	6	0,691 (0,642–0,738)	71,3	58,4	> 0,17 мкг/л	0,003
9	NSE	6	0,674 (0,621–0,726)	69,1	55,9	> 5,5 нг/мл	0,007
10	CK-BB	6	0,644 (0,598–0,692)	65,4	53,2	> 1,2 нг/мл	0,012
11	AMPA	12	0,689 (0,641–0,735)	68,1	59,3	> 0,92 нг/мл	0,004

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve); Значения чувствительности и специфичности рассчитаны для оптимальных порогов, определённых методом максимизации индекса Юдена; Расчёты проведены по трем категориям: сотрясение, лёгкая и средняя ЧМТ.

Характеристика биомаркеров повреждения ЦНС при спортивных ЧМТ

Биомаркер	Источник	Время нарастания после ЧМТ	Диагностическое значение	Отражаемый патофизиологический процесс	Потенциальное применение в спортивной медицине
GFAP	Астроциты	1–6 часов	Высокая специфичность для ЧМТ, особенно средней и тяжёлой степени	Астроцитарное повреждение, активация глии	Мониторинг глиального ответа, прогноз восстановительного потенциала
S100B	Астроциты, ГЭБ	30 мин – 3 часа	Чувствительный маркер нарушения ГЭБ и нейровоспаления	Пермеабиллизация ГЭБ, субклиническое воспаление	Скрининг при подозрении на сотрясение, принятие решения об обследовании
UCH-L1	Нейроны (цитозоль)	1–6 часов	Маркер нейрональной деструкции и аксонального повреждения	Разрушение сом и аксонов нейронов	Индикатор субконтузионных воздействий, стратификация по тяжести
MAPt (Tau)	Нейроны (аксоны)	3–12 часов	Ассоциирован с диффузным аксональным повреждением	Повреждение микротрубочек, нарушение аксональной транспортной функции	Прогноз посттравматических когнитивных нарушений, контроль восстановления
NSE	Нейроны (цитозоль)	6–24 часа	Умеренная специфичность, отражает общий объем нейронального повреждения	Деструкция нейронов при ЧМТ	Оценка тяжести и динамики восстановления нейрональных структур

Биомаркер	Источник	Время нарастания после ЧМТ	Диагностическое значение	Отражаемый патофизиологический процесс	Потенциальное применение в спортивной медицине
IL-6	Микроглия, иммунные клетки	2–12 часов	Системный и центральный воспалительный ответ	Нейровоспаление, цитокиновая активация	Прогноз восстановления, индикатор воспалительной нагрузки
MCP-1/CCL2	Микроглия, эндотелий	3–24 часа	Привлечение моноцитов, активация нейровоспаления	Хроническое воспаление, микроангиопатия	Индикатор отсроченного нейровоспаления, мониторинг рисков повторной травмы
NfL	Аксоны	6–48 часов	Высокая специфичность, ассоциирован с аксональной дегенерацией	Цитоскелетное разрушение, длительная нейродегенерация	Прогноз когнитивного дефицита, отслеживание кумулятивной нагрузки
pNFH	Аксоны	6–48 часов	Уточняет степень аксонального повреждения	Разрушение тяжёлых цепей нейрофиламентов	Оценка глубины аксональной травмы, стратификация риска
AMPA-рецепторы	Нейроны	Ранние часы	Маркер эксайтотоксичности	Глутамат-опосредованная нейротоксичность	Потенциальный предиктор судорог, десинхронизации нейросетей
СК-BB	Нейроны, глия	1–6 часов	Указывает на энергетический стресс мозга	Нарушение энергетического метаболизма	Скрининг ранних субклинических изменений, мониторинг восстановления

Примечание: Представленные в таблице данные обобщают молекулярные и клиничко-диагностические характеристики биомаркеров, применяемых для оценки нейротравмы у спортсменов, перенёсших сотрясение или черепно-мозговую травму. Указаны молекулярные мишени, динамика концентраций в острый и подострый периоды, а также диагностическое и прогностическое значение каждого маркера в контексте стратификации тяжести и планирования реабилитационных мероприятий. Информация основана на результатах проспективных и когортных исследований, а также данных, полученных в рамках настоящего диссертационного анализа.

Приложение 5

Описательные характеристики концентраций биомаркеров нейротравмы (MAPt и UCH-L1) в зависимости от времени после травмы и степени тяжести минно-взрывной ЧМТ

Категория тяжести	Время после ЧМТ, ч	MAPt (нг/дл)					UCH-L1 (пг/мл)				
		Mean	SD	Median	Q1	Q3	Mean	SD	Median	Q1	Q3
Легкая	1	0,678	0,445	0,79	0,59	0,85	35,42	34,765	18,235	7,666	54,501
	3	0,674	0,222	0,75	0,65	0,8	124,634	121,094	63,823	26,832	190,754
	6	0,78	0,242	0,83	0,76	0,9	213,516	207,707	109,411	45,998	327,01
	12	0,812	0,365	0,78	0,75	0,87	187,727	184,256	96,646	40,632	288,855
Средняя	1	11,702	15,875	4,07	0,78	20,94	1181,942	1956,45	510,945	226,52	722,25
	3	25,836	51,06	5,055	1,68	21,11	1867,16	2024,563	1375,31	595,69	2101,11
	6	18,301	35,672	3,55	2,11	14,8	4298,132	4235,812	3065,67	1359,12	4333,5
	12	12,867	25,554	2,528	0,72	10,55	3932,364	3875,07	2708,01	1200,556	3827,93
Тяжелая	1	102,37	181,902	17,675	4,07	89,28	2324,041	2727,186	453,7	277,97	4680,49
	3	131,585	202,592	17,19	5,11	177,18	3708,004	3013,345	3088,045	916,56	5684,68
	6	187,631	557,669	12,05	3,6	124,03	6963,607	4510,095	7312,26	2165,58	11120,48
	12	65,841	101,268	9,318	2,55	88,59	5623,316	3503,234	5989,136	1912,93	8910,85

Примечание: Массивы данных биомаркеров (MAPt и UCH-L1) с градацией по времени (1, 3, 6, 12 часа) и степени тяжести минно-взрывной черепно-мозговой травмы (лёгкая, средняя и тяжелая ЧМТ). Данные сформированы на основе стандартизированной процедуры биологического отбора и лабораторного анализа. Приложение обеспечивает репрезентативную базу для верификации аналитических моделей, оценки динамики уровней биомаркеров и последующего стратифицированного анализа.

Описательные характеристики концентраций биомаркера нейротравмы (NSE) в зависимости от времени после травмы и степени тяжести минно-взрывной ЧМТ

Категория тяжести	Время после ЧМТ, ч	NSE (нг/мл)				
		Mean	SD	Median	Q1	Q3
Легкая	1	2,42	0,942	2,35	1,92	2,86
	3	4,994	1,601	4,7	3,84	5,72
	6	8,689	3,475	8,225	6,72	11,55
	12	7,541	2,869	7,12	6,67	8,58
Средняя	1	6,965	5,099	5,23	3,96	7,48
	3	17,533	6,424	15,19	12,15	21,62
	6	34,343	22,774	26,06	18,23	42,53
	12	29,742	20,425	23,74	16,61	30,67
Тяжелая	1	10,257	9,358	6,4	4,09	13,37
	3	31,177	20,537	27,99	15,96	41,64
	6	57,695	38,108	44,5	30,13	80,22
	12	53,742	35,107	41,302	27,63	74,47

Примечание: Таблица содержит средние значения, стандартные отклонения, медианы, квартильные границы (Q1, Q3) и межквартильные размахи по биомаркеру NSE в разрезе времени и тяжести травмы. Эти агрегированные показатели служат основой для построения биостатистических моделей, включая дисперсионный анализ (ANOVA), ROC-кривые и стратификационные матрицы. Методологически приложение демонстрирует воспроизводимость и достоверность полученных биомаркеров как дифференциально-диагностических индикаторов.

Описательные характеристики концентраций биомаркеров нейротравмы (S100B и GFAP) в зависимости от времени после травмы и степени тяжести минно-взрывной ЧМТ

Категория тяжести	Время после ЧМТ, ч	S100B (пг/мл)					GFAP (пг/мл)				
		Mean	SD	Median	Q1	Q3	Mean	SD	Median	Q1	Q3
Легкая	1	9,904	5,504	8,6	5,97	14,26	53,523	27,548	61,1	33,5	80,9
	3	11,985	6,598	11,29	7,7	14,82	98,17692	12,874	98,4	98	102
	6	26,277	13,09	21,31	16,81	31,31	138,9077	20,0914	140,8	139,8	148,7
	12	19,697	9,822	17,3	12,5	28,31	155,7731	22,995	156,85	150,2	171
Средняя	1	176,323	143,89	107,34	74,3	241,7	504,16	220,753	619,1	220	664
	3	259,149	198,49	177,77	111,45	337,56	948,05	429,411	1124,8	580	1289,9
	6	655,754	515,99	463,53	272,93	914,21	1090,16	452,621	1208,9	903,3	1464,2
	12	551,551	458,51	321,34	216,26	737,56	1258,22	360,106	1326,5	1174,6	1453,5
Тяжелая	1	303,8	558,45	105,21	82,67	160,55	1862,859	587,44	1801,75	1496	2265,4
	3	516,08	893,69	195,45	169,29	314,4	2364,26	563,044	2398,2	1885,9	2827,9
	6	1043,26	1330,3	536,77	401,89	845,69	2651,563	587,7655	2600,15	2356,2	3124,9
	12	2306,074	8054,99	439,76	306,84	758,99	2764,82	428,852	2833,85	2547,4	3042,9

Примечание: Таблица содержит средние значения, стандартные отклонения, медианы, квартильные границы (Q1, Q3) и межквартильные размахи по биомаркерам S100B и GFAP в разрезе времени и тяжести травмы. Эти агрегированные показатели служат основой для построения биостатистических моделей, включая дисперсионный анализ (ANOVA), ROC-кривые и стратификационные матрицы. Методологически приложение демонстрирует воспроизводимость и достоверность полученных биомаркеров как дифференциально-диагностических индикаторов.