

## Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024  
УДК 616.062

Сорокина Е.Г.<sup>1</sup>, Реутов В.П.<sup>2</sup>, Карасева О.В.<sup>3</sup>, Семенова Ж.Б.<sup>3</sup>, Пинелис В.Г.<sup>1</sup>, Смирнов И.Е.<sup>1</sup>, Бакаева З.В.<sup>1</sup>

## Влияние NO-генерирующих соединений на содержание аденозинтрифосфата в лимфоцитах и связи с уровнями аутоантител к рецепторам глутамата у детей, перенёсших черепно-мозговую травму

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», 117865, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, 127994, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** Воспаление и активация иммунной системы являются основной причиной вторичных повреждений при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Учитывая центральную роль оксида азота (NO) в нейрональном Glu-каскаде со значительными изменениями содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в нейронах, а также наличие GluRc NMDA-типа в лимфоцитах, актуальным является определение воздействия NO на содержание АТФ в лимфоцитах.

**Цель работы** — определить влияние различных концентраций NO-генерирующих соединений (NaNO<sub>2</sub> и S-нитрозоцистеин) на содержание внутри- (вкАТФ) и экстраклеточного АТФ в лимфоцитах человека и установить связи образующегося при ЧМТ NO с инициацией аутоиммунных процессов у детей с ЧМТ различной тяжести.

**Материалы и методы.** Для анализа использовали образцы крови 36 детей, перенёсших ЧМТ. Лимфоциты выделяли в градиенте фикола по стандартной методике. Определение концентрации АТФ в трис-ацетатном буфере (рН 7,76) проводили на люминометре «Lucy-1» с помощью люциферин-люциферазы («Promega»). Концентрацию АТФ выражали в нмоль/мг белка, который определяли методом Брэдфорда с помощью наборов «Fluka».

**Результаты.** Установлено, что увеличение уровня АТФ в лимфоцитах сразу после ЧМТ является положительным фактором, отражающим активацию лимфоцитов. При этом более высокий уровень аутоантител к GluRc сразу после тяжёлой ЧМТ является благоприятным признаком для исхода ЧМТ и совпадает с повышением вкАТФ в лимфоцитах. Продолжительная отрицательная динамика содержания АТФ в лимфоцитах с аналогичными изменениями концентраций АТФ в сыворотке крови при тяжёлых ЧМТ является показателем неблагоприятного исхода тяжёлой ЧМТ у детей.

**Заключение.** Умеренное повышение NO в крови сразу после ЧМТ способствует повышению вкАТФ в лимфоцитах и аутоантител к GluRc, что активирует иммунный ответ и защищает мозг от гипоксических повреждений.

**Ключевые слова:** аденозинтрифосфат; лимфоциты; оксид азота; аутоантитела; рецепторы глутамата; S100b; черепно-мозговая травма; дети

**Для цитирования:** Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Карасева О.В., Семенова Ж.Б., Пинелис В.Г., Смирнов И.Е., Бакаева З.В. Влияние NO-генерирующих соединений на содержание аденозинтрифосфата в лимфоцитах и связи с уровнями аутоантител к рецепторам глутамата у детей, перенёсших черепно-мозговую травму. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(3): 161–167. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvlt>

**Для корреспонденции:** Сорокина Елена Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. специалист методического отдела, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [sorokelena@mail.ru](mailto:sorokelena@mail.ru)

**Участие авторов:** Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Семенова Ж.Б. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Сорокина Е.Г., Карасева О.В., Семенова Ж.Б., Бакаева З.В., Пинелис В.Г. — сбор и обработка материала; Смирнов И.Е. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.05.2024  
Принята к печати 11.06.2024  
Опубликована 12.07.2024

Elena G. Sorokina<sup>1</sup>, Valentin P. Reutov<sup>2</sup>, Olga V. Karaseva<sup>3</sup>, Zhanna B. Semenova<sup>3</sup>, Vsevolod G. Pinelis<sup>1</sup>, Ivan E. Smirnov<sup>1</sup>, Zanda V. Bakaeva<sup>1</sup>

## The effect of NO-generating compounds on the lymphocytes' ATP content and the relationship with the levels of autoantibodies to glutamate receptors in children who have suffered a traumatic brain injury

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117865, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, 127994, Russian Federation

### Summary

**Introduction.** Inflammation and activation of the immune system are the main cause of secondary injuries in traumatic brain injury (TBI). Given the central role of nitric oxide (NO) in the neuronal Glu cascade with significant changes in the content of ATP in neurons, as well as the presence of GluRc NMDA-type in lymphocytes, it is relevant to determine the effect of NO on the lymphocytes' adenosine triphosphate (ATP) content.

**The aim** of the work was to determine the effect of different concentrations of NO-generating compounds (NaNO<sub>2</sub> and S-nitrosocysteine) on the content of intra- (hcATP) and extracellular ATP (ecATP) in human lymphocytes and to establish links between NO formed during TBI and the initiation of autoimmune processes in children with TBI of varying severity.

**Materials and methods.** Blood samples from 36 TBI children were used for analysis. Lymphocytes were isolated in a ficol gradient according to a standard procedure. The ATP concentration in the tris-acetate buffer (pH 7.76) was determined on a Lucy-1 luminometer using luciferin luciferase (Promega). The ATP concentration was expressed in nmol/mg of protein, which was determined by the Bradford method using Fluka kits.

**Results.** An increase in the level of ATP in lymphocytes immediately after TBI was found to be a positive factor reflecting the activation of lymphocytes. At the same time, a higher level of autotantibodies (aAT) to GluRc immediately after severe TBI is a favourable sign for the TBI outcome and coincides with an increase in CGAP in lymphocytes. Prolonged negative trend in ATP content in lymphocytes with similar changes in serum ATP concentrations in severe TBI is an indicator of an unfavourable outcome of severe TBI in children.

**Conclusion.** A moderate increase in NO in the blood immediately after TBI contributes to an increase in CGAP in lymphocytes and aAT to GluRc, which activates the immune response and protects the brain from hypoxic damage.

**Keywords:** ATP in lymphocytes; the effect of nitric oxide; autoantibodies; glutamate receptors; S100b; traumatic brain injury; children

**For citation:** Sorokina E.G., Reutov V.P., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Pinelis V.G., Smirnov I.E., Bakaeva Z.V. The effect of NO-generating compounds on the lymphocytes' ATP content and the relationship with the levels of autoantibodies to glutamate receptors in children who have suffered a traumatic brain injury. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(3): 161–167. (in Russian) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvllt>

**For correspondence:** Elena G. Sorokina, MD, PhD, leading researcher, Methodical department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991 Russian Federation, [sorokelena@mail.ru](mailto:sorokelena@mail.ru)

**Contribution:** Sorokina E.G., Reutov V.P., Semenova Zh.B. — the concept and design of the study; Sorokina E.G., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Bakaeva Z.V., Pinelis V.G. — collection and processing of the material; Sorokina E.G., Reutov V.P. — statistical processing and writing the text; Smirnov I.E. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

### Information about the authors:

Sorokina E.G., <https://orcid.org/0000-0002-5046-0377>

Reutov V.P., <https://orcid.org/0000-0001-8433-7783>

Karaseva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>

Semenova Zh.B., <https://orcid.org/0000-0002-2018-050X>

Pinelis V.G., <https://orcid.org/0000-0001-8579-605X>

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Bakaeva Z.V., <https://orcid.org/0000-0002-2797-3270>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: May 31, 2024

Accepted: June 11, 2024

Published: July 12, 2024

### Введение

Роль иммунной системы в патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) достаточно точно определена [1, 2]. Защитный иммунный ответ на вирусы, бактерии и другие патогены при ЧМТ требует не только эффективных способов индукции оксида азота (NO), но и адекватного ограничения интенсивности и продолжительности его продукции. Иммунная система поддерживает сложную сеть клеточных и гуморальных компонентов, которые помогают предотвращать

чрезмерные реакции и повреждение тканей, а также устранять воспаление [3–5].

Всё больше данных свидетельствует о том, что воспаление и активация иммунной системы являются основной причиной вторичных повреждений при ЧМТ [6–8]. Ранее нами показано, что при ЧМТ происходит ранняя активация аутоиммунных процессов и увеличение уровня различных аутоантител (aAT) в сыворотке крови: к рецепторам глутамата (GluRc) AMPA- и NMDA-типов,  $\alpha_2$ -субъединице рецепторов ацетилхолина, нейроглиальному белку S100b [9–11].

Подобная активация отмечалась с 1-го дня и увеличивалась к 7–15-му дню посттравматического периода, независимо от тяжести ЧМТ. Однако выявлены определённые различия динамики аАТ в зависимости от тяжести и исходов ЧМТ [9]. Первым объектом наших исследований были GluRc, что обусловлено центральной ролью возбуждающей аминокислоты глутамата и возникновением гиперстимуляции GluRc и глутаматной нейротоксичности при повреждениях мозга гипоксического характера [12]. К таким формам неврологической патологии прежде всего относятся инсульты, эпилепсия и ЧМТ [13].

В литературе имеются данные о способности NO оказывать влияние на иммунную систему [14]. Учитывая центральную роль NO в нейрональном Glu-каскаде [15, 16] со значительными изменениями содержания АТФ в нейронах, а также наличие GluRc NMDA-типа в лимфоцитах, представлялось актуальным определить воздействие NO на содержание АТФ в лимфоцитах.

**Цель работы** — определить влияние различных концентраций NO-генерирующих соединений ( $\text{NaNO}_2$  и S-нитрозоцистеин) на содержание внутри- (вкАТФ) и экстраклеточной АТФ (экАТФ) в лимфоцитах человека и установить связи образующегося при ЧМТ NO с инициацией аутоиммунных процессов у детей с ЧМТ различной тяжести.

### Материалы и методы

Для анализа использовали образцы крови 36 детей, перенёсших ЧМТ. Все обследованные дети и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании. Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Тяжесть ЧМТ оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), исход — по шкале исходов комы Глазго (ШИГ). Лимфоциты выделяли в градиенте фикола по стандартной методике. Экспозицию суспензии лимфоцитов с различными концентрациями NO проводили в раство-

ре RPMI в течение 30 мин, экстракцию АТФ осуществляли с помощью 2% трихлоруксусной кислоты с 2 мМ ЭДТА с последующей нейтрализацией tris/КОН. К 50 мкл суспензии лимфоцитов добавляли 198 мкл 2% трихлоруксусной кислоты + 2 мкл 200 мМ ЭДТА и держали 10 мин на льду. После центрифугирования (4°C, 10 мин, 12 000 об/мин) супернатант переносили в другую пробирку и нейтрализовали с помощью Tris/КОН.

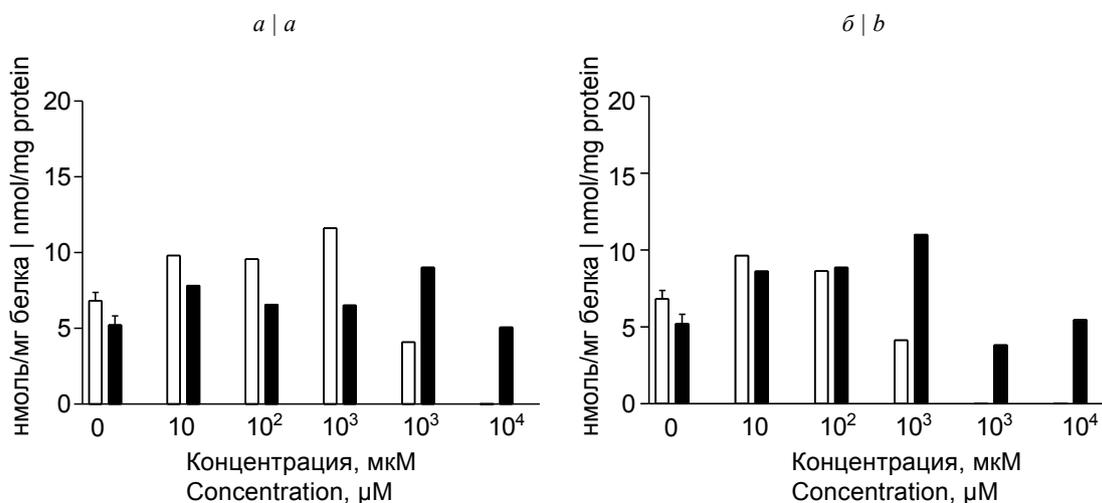
Определение концентрации АТФ в трис-ацетатном буфере (pH 7,76) проводили на люминометре «Lucy-1» с помощью люциферин-люциферазы («Promega»). Концентрацию АТФ выражали в нмоль/мг белка, который определяли методом Брэдфорда с помощью наборов «Fluka». Содержание аАТ к NMDA-GluRc и S100b определяли иммуноферментными методами [9–11]. Содержание NOx определяли с использованием наборов «R&D Systems».

Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «SPSS v. 23.0» («StatSoft Inc.»). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Наши представления о роли и значимости содержания АТФ в лимфоцитах в патогенезе острого периода ЧМТ сложились при проведении экспериментов *in vitro*, в которых лимфоциты инкубировали с веществами, способными генерировать повышение концентрации NO: S-нитрозоцистеином и  $\text{NaNO}_2$ . В экспериментах *in vitro* мы оценивали изменение вкАТФ и экАТФ в лимфоцитах при воздействии разных концентраций NO, содержание которого возрастает при сопровождающей ЧМТ гипоксии мозга у детей [3]. Увеличение содержания экАТФ приводит к апоптозу и гибели клеток [17–19].

В наших экспериментах показано, что при возрастании концентраций NO до определённого уровня повышается содержание вкАТФ, однако при достижении концентрации NO  $10^3$ – $10^4$  мкМ происходит резкое снижение содержания вкАТФ и увеличение содержания экАТФ (рис. 1).



**Рис. 1.** Содержание вкАТФ (светлые столбики) и экАТФ (тёмные столбики) в лимфоцитах при воздействии различных концентраций NO-генерирующих соединений:  $\text{NaNO}_2$  (а) и S-нитрозоцистеина (б).

**Fig. 1.** Contents of cATP (light bars) and eATP (dark bars) in lymphocytes when exposed to various concentrations of NO-generating compounds:  $\text{NaNO}_2$  (a) and S-nitrosocysteine (b).

Как показано нами ранее, аналогично действию на лимфоциты, NO действует на уровень АТФ в культуре нейронов мозжечка: в малых концентрациях повышает содержание вкАТФ, а в больших — снижает (это особенно характерно для S-нитрозоцистеина) [19].

Таким образом, эксперименты *in vitro* явились основанием для предположений о том, что при ЧМТ разной тяжести и разном уровне продуктов NO будет наблюдаться различная динамика вкАТФ в лимфоцитах.

Индивидуальный анализ динамики содержания АТФ в лимфоцитах после перенесённой ЧМТ у детей был проведён с учётом тяжести ЧМТ и признаков повреждения мозга по показаниям уровня маркеров нейрофункциональных белков S100b и нейронспецифической енолазы (NSE), а также уровня аАТ к S100b и NMDA-GluRc в сыворотке крови.

При лёгкой ЧМТ (ШКГ = 14) и полном восстановлении неврологических функций (ШИГ = 5) отмечался рост уровня вкАТФ в лимфоцитах в первые 5 дней после ЧМТ с последующим колебанием в пределах 50% и повышение к моменту выздоровления и выписки. Уровень АТФ в сыворотке крови (аналог экАТФ) в первые 7 дней после ЧМТ имел противоположную динамику по отношению к вкАТФ, но в дальнейшем полностью совпадал с содержанием АТФ в лимфоцитах (рис. 2).

Уровень NOx (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) при лёгкой ЧМТ был самым низким из всех групп (19 ± 2 мкМ), но немного выше, чем в контроле (10 ± 5 мкМ). Именно при небольшом повышении содержания NOx в плазме мы отмечали значительное раннее (в 1-й день после ЧМТ) повышение уровня аАТ к NMDA-GluRc (рис. 2).

При благоприятном исходе отмечался повышенный уровень аАТ к NMDA-GluRc в 1-й день после ЧМТ с дальнейшим снижением по мере выздоровления. Эти данные подтверждали ранее полученные нами результаты о благоприятном исходе ЧМТ у детей с более высоким уровнем аАТ к NMDA-GluRc и позволили выдвинуть гипотезу о защитной роли повышения аАТ к NMDA-GluRc в 1-й день после ЧМТ [11, 12].

Уровень S100b и NSE при благоприятном исходе после «физиологического» повышения нормализовались к 3-му дню после ЧМТ и не превышали контрольных значений. Уровень аАТ к S100b в этой группе не превышал 120%.

При тяжёлой ЧМТ (ШКГ < 9) наблюдалась другая картина. Выявлена тенденция к снижению уровня АТФ в лимфоцитах и сыворотке крови, а также достаточно низкий уровень аАТ к NMDA-GluRc в первые дни после ЧМТ (рис. 3). Повышение уровня аАТ после первых 10 дней расценивалось нами как вторичная гипоксия и сопровождалось повышением содержания NOx [9].

При тяжёлой ЧМТ (вегетативное состояние, ШИГ = 2) при начально высоком абсолютном уровне АТФ в первые дни после ЧМТ наблюдалось последующее снижение уровня АТФ в лимфоцитах с повышением уровня АТФ в сыворотке крови (рис. 4). При этом при низком содержании белка S100b отмечался повышенный уровень аАТ к S100b и аАТ к NMDA-GluRc. Содержание NOx в плазме в этой группе не измерялось, уровень NOx в этой группе не измеряли, но уровень 3-нитротирозина в плазме был несколько увеличен (7–42 нМ при следовых количествах в норме).

В случае тяжёлой ЧМТ с летальным исходом (ШИГ = 1) наблюдалась практически параллельная динамика содержания АТФ в лимфоцитах и сыворотке крови с окончательным резким снижением уровня АТФ и в лимфоцитах и сыворотке крови (рис. 5). Показанная динамика сопровождалась невысоким начальным уровнем аАТ к NMDA-GluRc и S100b с последующим их ростом. Отмечался значительный рост уровня самого глиального белка S100b и NSE на протяжении всего посттравматического периода. Уровень NOx в этой группе достигал 176 ± 45 мкМ.

Состояние пациента с тяжёлой ЧМТ (ШКГ = 3) резко ухудшилось к концу 2-й недели. Пациенты этой группы соответствовали экспериментальному варианту с лимфоцитами, когда наблюдалось снижение концентрации и вкАТФ, и экАТФ.

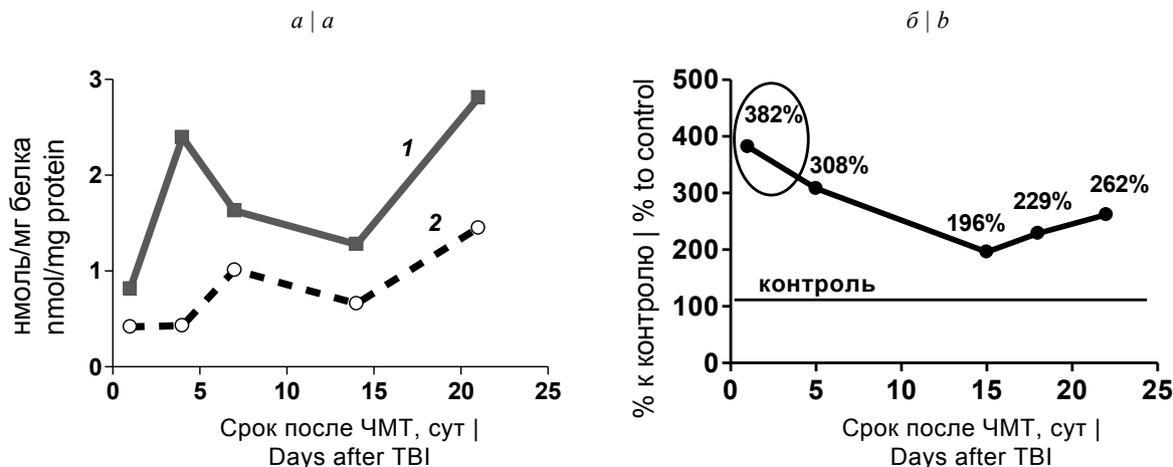
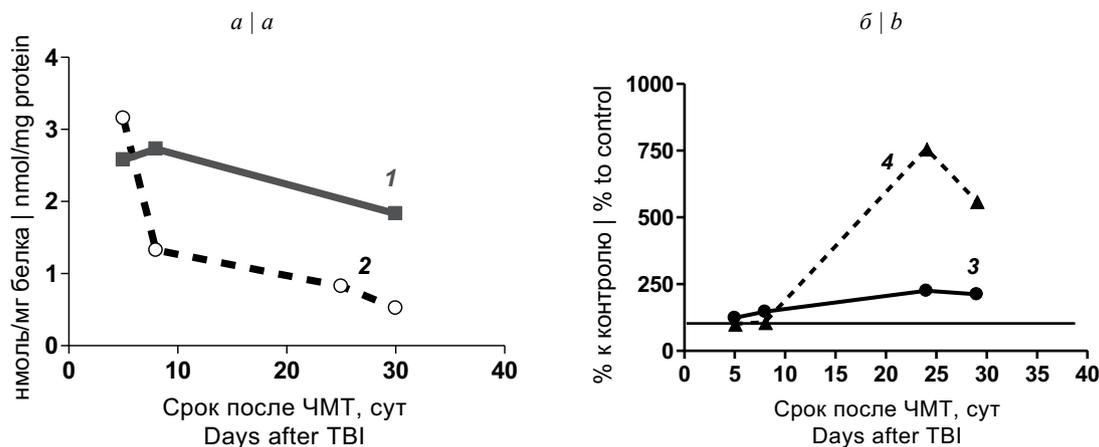


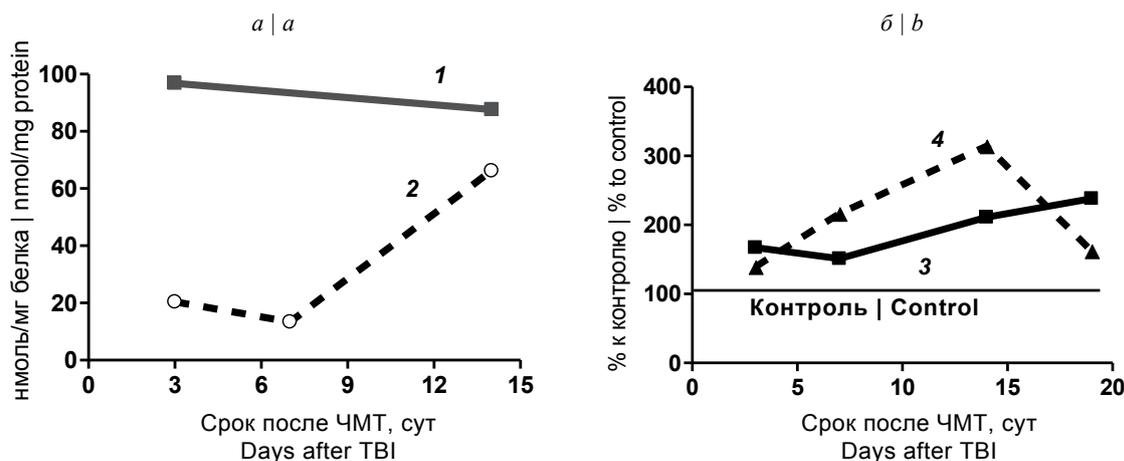
Рис. 2. Динамика содержания АТФ (а) в лимфоцитах (1) и сыворотке крови (2) и аАТ к NMDA-GluRc (б) у детей с лёгкой ЧМТ и благоприятным исходом.

Fig. 2. Trend in the ATP and aAT to NMDA-GluRc (b) content in children with mild traumatic brain injury (TBI) and a favourable outcome.



**Рис. 3.** Содержание АТФ (а) в лимфоцитах (1) и сыворотке крови (2) и динамика уровня аАТ к NMDA-GluRc (б, 3) и аАТ к S100b (б, 4) при тяжёлой ЧМТ (ШКГ = 8; ШИГ = 4).

**Fig. 3.** ATP content and trend in aAT to NMDA-GluRc (b, 3) and AT to S100b levels in severe TBI (SHG = 8 points) with SHIG = 4.



**Рис. 4.** Содержание АТФ (а) в лимфоцитах (1) и сыворотке крови (2) и динамика уровня аАТ к NMDA-GluRc (б, 3) и аАТ к S100b (б, 4) при тяжёлой ЧМТ: ШКГ = 7; ШИГ = 2 (вегетативное состояние).

**Fig. 4.** ATP content in lymphocytes and trend in aAT to NMDA GluRc and aAT to S100b levels in severe TBI (SHG = 7 points) with SHIG = 2 (vegetative state).

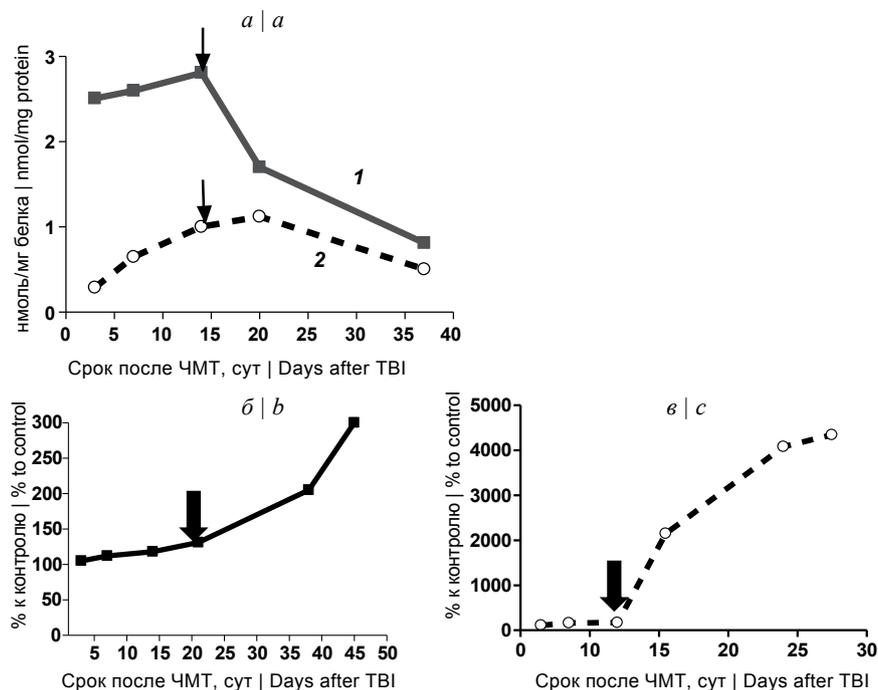
### Обсуждение

Активация аутоиммунного процесса после ЧМТ происходит вследствие развития воспаления, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и выброса в кровь через повреждённый барьер структурных компонентов нервных и глиальных клеток [6–8]. Увеличение содержания в крови аАТ к различным мишеням мозга в посттравматическом периоде ЧМТ прежде всего свидетельствует о повреждении забарьерных антигенных структур, в значительной степени представленных различными мембранными рецепторами нейрофункциональных белков [9–11].

Установленные закономерности свидетельствуют о модификациях белков сыворотки крови и наличии оксидативного и нитрозативного стресса у детей с тяжёлыми повреждениями мозга. В связи с тем, что подобные изменения характерны для гипоксических повреждённых мозга и гиперстимуляции глутаматных рецепторов

(GluRc) нейронов, высказано предположение о связи показателей оксидативного и нитрозативного стресса у детей с ЧМТ с возможным развитием нарушений в мозге через активацию GluRc.

Подъём уровня АТФ в лимфоцитах сразу после ЧМТ является положительным фактором, отражающим активацию лимфоцитов. При этом более высокий уровень аАТ к GluRc сразу после тяжёлой ЧМТ является благоприятным признаком для исхода ЧМТ и совпадает с повышением вкАТФ в лимфоцитах [12]. Продолжительная отрицательная динамика содержания АТФ в лимфоцитах с аналогичными изменениями концентраций АТФ в сыворотке крови при тяжёлых ЧМТ является показателем неблагоприятного исхода тяжёлой ЧМТ у детей [20, 21]. Продолжающееся увеличение содержания аАТ к GluRc после 2 нед может отражать нарастающую вторичную гипоксию. Но при умеренном повышении в плазме сразу после ЧМТ способствует повышению вкАТФ в лимфоцитах и аАТ к



**Рис. 5.** Содержание АТФ (а) в лимфоцитах (1) и сыворотке крови (2), АТ к NMDA-GluRc (б) и S100b (в) при тяжёлой ЧМТ (ШКГ = 3) с ШИГ = 1 (летальный исход).

Переломный момент в состоянии здоровья пациента обозначен вертикальной стрелкой.

**Fig. 5.** ATP content in lymphocytes and blood serum in severe TBI (SHG = 3 points) with SHIG 1 (fatal outcome).

The break point in the patient's health is indicated by a vertical arrow.

GluRc, что активирует иммунный ответ и защищает мозг от гипоксических повреждений [17, 22].

### Литература

(п.п. 1–9; 13–22 см. References)

10. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Гранстрем О.К., Карасева О.В., Мешчеряков С.В., Реутов В.П. и др. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(8): 30–5. <https://elibrary.ru/nqzoot>
11. Сорокина Е.Г., Вольпина О.М., Семенова Ж.Б., Карасева О.В., Короев Д.О., Камынина А.В. и др. Аутоантитела к  $\alpha 7$ -субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора при черепно-мозговой травме у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111(4): 56–60. <https://elibrary.ru/nzferp>
12. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Сенилова Я.Е., Ходоров Б.И., Пинеллис В.Г. Изменение содержания АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 143(4): 419–23. <https://elibrary.ru/hzfnbx>

### References

1. Plesnila N. The immune system in traumatic brain injury. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 26: 110–7. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.10.008>
2. Balu R. Inflammation and immune system activation after traumatic brain injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2014; 14(10): 484. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0484-2>
3. Ao L.Y., Yan Y.Y., Zhou L., Li C.Y., Li W.T., Fang W.R., et al. Immune cells after ischemic stroke onset: Roles, migration, and target

- intervention. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66(3): 342–55. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1173-4>
4. Amtul Z., Najdat A.N., Hill D.J., Arany E.J. Differential temporal and spatial post-injury alterations in cerebral cell morphology and viability. *J. Comp. Neurol.* 2021; 529(2): 421–33. <https://doi.org/10.1002/cne.24955>
5. Ahmad M., Dar N.J., Bhat Z.S., Hussain A., Shah A., Liu H., et al. Inflammation in ischemic stroke: mechanisms, consequences and possible drug targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(8): 1378–96. <https://doi.org/10.2174/1871527313666141023094720>
6. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24(2): 133–50. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000111614.19196.04>
7. Belov Kirdajova D., Kriska J., Tureckova J., Anderova M. Ischemia-triggered glutamate excitotoxicity from the perspective of glial cells. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14: 51. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00051>
8. Barrett R.D., Bennet L., Davidson J., Dean J.M., George S., Emerald B.S., et al. Destruction and reconstruction: hypoxia and the developing brain. *Birth Defects Res. C Embryo Today.* 2007; 81(3): 163–76. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20095>
9. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39(4): 329–34. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9147-1>
10. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Granstrem O.K., Karaseva O.V., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., et al. S100B protein and autoantibodies to S100B protein in diagnostics of brain damage in craniocerebral trauma in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 110(8): 30–5. <https://elibrary.ru/nqzoot> (in Russian)

11. Sorokina E.G., Vol'pina O.M., Semenova Zh.B., Karaseva O.V., Koroev D.O., Kamynina A.V., et al. Autoantibodies to  $\alpha 7$ -subunit of neuronal acetylcholine receptor in children with traumatic brain injury. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111(4): 56–60. (in Russian)
12. Sorokina E.G., Reutov V.P., Senilova Ya.E., Khodorov B.I., Pine-lis V.G. Changes in ATP content in cerebellar granule cells during hyperstimulation of glutamate receptors: possible role of no and nitrite ions. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2007; 143(4): 419–23. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0151-6> <https://elibrary.ru/lkuprb> (in Russian)
13. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P., Castillo J. Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27(Suppl 1): 48–64. <https://doi.org/10.1159/000200441>
14. Calabrese V., Boyd-Kimball D., Scapagnini G., Butterfield D.A. Nitric oxide and cellular stress response in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of vitagenes. *In Vivo*. 2004; 18(3): 245–67.
15. Kumar A., Singh R.L., Babu G.N. Cell death mechanisms in the early stages of acute glutamate neurotoxicity. *Neurosci. Res.* 2010; 66(3): 271–8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.11.009>
16. Mishra O.P., Delivoria-Papadopoulos M. Effect of neuronal nitric oxide synthase inhibition on caspase-9 activity during hypoxia in the cerebral cortex of newborn piglets. *Neurosci. Lett.* 2006; 401(1-2): 81–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.070>
17. Akbar M., Essa M.M., Daradkeh G., Abdelmegeed M.A., Choi Y., Mahmood L., et al. Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. *Brain Res.* 2016; 1637: 34–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.016>
18. Mohseni-Moghaddam P., Khaleghzadeh-Ahangar H., Atabaki R. Role of Necroptosis, a Regulated Cell Death, in Seizure and Epilepsy. *Neurochem. Res.* 2024; 49(1): 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-04010-x>
19. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39(4): 329–34. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9147-1>
20. Sorokina E.G., Semenova Z.B., Reutov V.P., Arsenieva E.N., Karaseva O.V., Fisenko A.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2021; 131: 103–7. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22)
21. Kozlov A.V., Bahrami S., Redl H., Szabo C. Alterations in nitric oxide homeostasis during traumatic brain injury. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863(10 Pt. B): 2627–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.12.020>
22. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends Immunol.* 2015; 36(3): 161–78. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.01.003>

**Сведения об авторах:**

**Реутов Валентин Палладиевич**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», [valentinreutov@mail.ru](mailto:valentinreutov@mail.ru); **Карасева Ольга Витальевна**, доктор мед. наук, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации ГБУЗ г. Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗ города Москвы, [karaseva.o@list.ru](mailto:karaseva.o@list.ru); **Семенова Жанна Борисовна**, доктор мед. наук, проф., рук. отд-ния нейротравмы, ГБУЗ г. Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗ города Москвы, [j.seman@mail.ru](mailto:j.seman@mail.ru); **Пинелис Всеволод Григорьевич**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, [pinelis@mail.ru](mailto:pinelis@mail.ru); **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [smirnov@nczd.ru](mailto:smirnov@nczd.ru); **Бакаева Занда Валерьевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [bakaeva\\_z@mail.ru](mailto:bakaeva_z@mail.ru)