



Важливість лікувального часового інтервалу в лікуванні черепно-мозкової травми

Маліхе Мохаммадур¹, Крістен Вітні² та Пітер Дж. Берголд^{1,2}

1. Департамент неврології, Медичний центр державного університету Нью-Йорка, Бруклін, Нью-Йорк, США.
2. Відділ фізіології та фармакології, Медичний центр державного університету Нью-Йорка, Бруклін, Нью-Йорк, США.

ВІДКРИТИЙ ДОСТУП

Редаговано:

Антоніо Олів'єро, *Fundacion del Hospital Nacional de Paraplejicos*, Іспанія.

Переглянуто:

Абель Сантамарія, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía INNN*, Мексика.
Богдан А. Стойка, *Університет Меріленда, Балтімор, Сполучені Штати Америки*.

Листування:

Пітер Дж. Берголд
peter.bergold@downstate.edu

Спеціальний розділ:

Цю статтю було надіслано до *Нейродегенерації*, розділ журналу «Кордони в нейронауці»

Отримано: 3 листопада 2018

Прийнято: 7 січня 2019

Опубліковано: 23 січня 2019

Цитування:

Мохаммадур М, Whitney J and Bergold (PJ 2019). Важливість лікувального часового інтервалу в лікуванні черепно-мозкової травми. «Кордони в нейронауці». 13:7. doi: 10.3389/fnins.2019.00007

Медичним співтовариством в нейронауці давно визнано, що черепно-мозкова травма (скор. – ЧМТ) – є основною причиною смерті та інвалідності. Незважаючи на її важливість в охороні здоров'я, на даний момент все ще не існує ліків для лікування ЧМТ. В основі того, чому ліки не пройшли клінічні випробування, лежить багато причин, одна з них полягає в тому, що більшість препаратів для лікування черепно-мозкової травми втрачають значну частину своєї ефективності ще до того, як пацієнти отримують перше лікування. Тож у цьому огляді обговорюється саме важливість лікувального часового інтервалу – інтервал часу між виникненням ЧМТ та початком лікування. Лікувальний часовий інтервал є складним фактором, оскільки ураження головного мозку може бути як гострим, так і хронічним, що призводить до застосування препаратів багатонаправленої дії, які з'являються та зникають із різною динамікою. Швидкість та зростаюча складність патофізіології ЧМТ є основною причиною, чому ліки втрачають свою ефективність зі збільшенням часу до отримання перших доз препаратів. В нещодавніх клінічних випробуваннях – Фаза III – лікували пацієнтів із ЧМТ середнього та тяжкого ступеня тяжкості через 4-8 годин після травми, при цьому було відхилено багатьох потенційних пацієнтів, тому що їх не можна було лікувати в період цих часових інтервалів. Крім того, більшість травм голови – це ЧМТ легкого ступеня тяжкості. На відміну від середньої та тяжкої форм ЧМТ, пацієнти з легкою формою часто відкладають лікування, доки симптоми не зникнуть самі по собі. Таким чином, препарати для лікування ЧМТ середнього та тяжкого ступеня тяжкості повинні зберігати високу ефективність протягом 12 годин після настання травми. Однак, препарати для легкої форми ЧМТ, ймовірно, потребуватимуть довших часових інтервалів. Ранні патологічні процеси, що супроводжуються прогресуванням ЧМТ з подібною динамікою у моделей людей і тварин з ЧМТ, дають підставу припускати, що доклінічні тестування часових інтервалів допомагають у плануванні клінічних випробувань. Ми розглянули доклінічні дослідження тих лікувальних препаратів, які вперше вводили пізніше ніж через 4 години після травми. Відтак, цей огляд показав, що лікувальний часовий інтервал може відрізнятися залежно від тваринної моделі з ЧМТ та кінцевих показників. Ми виявили кілька препаратів (метамфетамін, меланокортин, міноциклін плюс N-ацетилцистеїн і циклосерин), які продемонстрували хороші лікувальні часові інтервали з різними кінцевими результатами. На основі їхніх лікувальних часових інтервалів, ці препарати здаються чудовими варіантами для клінічних випробувань. На додаток до подальшого тестування цих препаратів, ми також рекомендуємо, щоб оцінка лікувальних часових інтервалів з різними кінцевими показниками стала стандартним елементом в доклінічному тестуванні ліків.

Ключові слова: тестування ліків для ЧМТ, патофізіологія, час до надання першої дози, тяжкість ЧМТ, клінічні дослідження, фармакокінетика.

ЛІКУВАЛЬНИЙ ЧАСОВИЙ ІНТЕРВАЛ – ЦЕ КЛЮЧОВИЙ ЕЛЕМЕНТ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЧМТ

Незважаючи на десятиліття досліджень та випробувань, наразі не існує інших методів лікування ЧМТ, окрім паліативної допомоги (Diaz-Arrastia et al., 2014). Причин відсутності терапевтичних методів багато. Першим в цьому ряду може бути те, що препарат міг виявитися невдалим у клінічних випробуваннях, оскільки в більшості доклінічних досліджень ліки вводяться відразу або незабаром після експериментальної ЧМТ (Diaz-Arrastia et al., 2014). Ця експериментальна схема не враховує добре задокументований клінічний феномен, такий як *перерва в лікуванні*: час, який люди чекають, перш ніж звернутися за медичною допомогою після травми голови (Tanielian and Jaycox, 2008; Demakis and Rimland, 2010). Наведемо такий факт: у 1991 році чверть із запланованого 1,5 мільйона пацієнтів в Америці не звернулися за медичною допомогою після отримання черепно-мозкової травми, яка не призвела до смерті або потрапляння до медичного закладу (Sosin et al., 1996). Численні причини, наведені для відкладення або уникнення лікування, включають, в першу чергу, уявне зникнення симптомів, а також час і вартість лікування (Demakis and Rimland, 2010). Особливо схильним до ризику виникнення ЧМТ є військовий персонал. Відсутність безпечного та доступного транспортування для задіяних військових може затримати лікування на 72 години після травми (Farmer et al., 2017). Таким чином, перерва в лікуванні, ймовірно, безпосередньо сприяє негативним наслідкам після ЧМТ. Однак, незважаючи на важливість перерви в лікуванні, наразі ми знаємо відносно мало про часовий перебіг патофізіологічних процесів, що може успішно зрацювати з препаратами, перша доза яких вводиться через багато годин або навіть днів після ЧМТ.

Розглянемо проблематику на прикладах. Лікування тромбоемболічного інсульту з використанням тканинного активатора плазміногену наочно ілюструє важливість часового інтервалу при нейродегенеративних захворюваннях із швидким проявом хвороби. Тромбоемболічний інсульт спричиняє комплексне та швидко прогресуюче поразення, але з чіткою патофізіологією ЧМТ. Тканинний активатор плазміногену (t-PA) є високоефективним, якщо його ввести протягом 4,5 годин після інсульту, але його ефективність різко падає через 4,5 години через підвищену ймовірність крововиливу в мозок (Ahmed et al., 2013). Незважаючи на його ймовірну здатність запобігати пошкодженню, лише 2-5% пацієнтів з інсультом отримують t-PA (Miller et al., 2011). Основною причиною цього є його короткий лікувальний часовий інтервал (Miller et al., 2011). Досвід практикуючих лікарів із застосуванням t-PA для лікування інсульту свідчить про те, що такі ж труднощі можуть виникнути, якщо препарати для лікування ЧМТ матимуть аналогічні короткі лікувальні часові інтервали, що різко зменшуються.

Оскільки жоден препарат не отримав схвалення FDA, ключове питання залишається без відповіді: який має бути клінічно актуальний часовий інтервал для лікувальних препаратів ЧМТ? Клінічні випробування у призначених травматологічних центрах задіяли пацієнтів через 4-7 годин після отримання ЧМТ середньої та тяжкої форми. Навіть з високою кваліфікацією клінічного персоналу цих травматологічних центрів, багато пацієнтів не було зареєстровано на участь в дослідженні, й причина проста - лікування не можна було розпочинати протягом 4-7 годин. Менш спеціалізовані лікарні, ймовірно, мають ще більші затримки в лікуванні. Щоб лікувати максимальну кількість пацієнтів, препарат або комбінація препаратів повинні зберігати високу ефективність при першому введенні через 12 годин після отримання середньої та тяжкої форми ЧМТ. На відміну від пацієнтів із тяжкою чи середньою формою ЧМТ, пацієнти з легкою травмою часто відкладають звернення за медичною допомогою протягом кількох днів після її отримання, доки їх симптоми не зникнуть (Sosin et al., 1996; Tanielian and Jaycox, 2008; Demakis and Rimland, 2010). Таким чином, препарати повинні зберігати свою ефективність при

застосуванні через кілька днів після травми, щоб лікувати велику кількість пацієнтів з легкою формою ЧМТ.

Маємо визнати: черепно-мозкова травма має складну патофізіологію, незалежно від того, чи вона ініційована тупим ударом, або з проникненням через кістки черепа у мозок, чи через контакт з вибуховою речовиною (Dixon, 2017). ЧМТ викликає механічне пошкодження нейронів, глії та судин протягом декількох секунд. А далі ця первинна травма швидко викликає вторинне пошкодження, яке розвивається від тижнів до місяців (Dixon, 2017). Як первинне, так і вторинне ураження пошкоджує і сіру, й білу речовину мозку. Протягом декількох хвилин після первинної травми нейрони втрачають здатність контролювати іонний гомеостаз, що, в свою чергу, призводить до накопичення внутрішньоклітинного кальцію, деполіризації клітин, ексайтотоксичного вивільнення глутамату та додаткових порушень іонних градієнтів (Weber, 2012; Guerriero et al., 2015). Порушення функції мітохондрій веде до енергетичного збою, а накопичення кальцію та підвищення активної форми кисню є додатковими початковими процесами вторинного ураження (Bains and Hall, 2012; Weber, 2012; Hill et al., 2017). Пошкодження судин зменшує церебральний кровотік, що призводить до гіпоксії, гіпоглікемії та руйнує гематоенцефалічний бар'єр (Price et al., 2016). Запалення швидко виникає після ЧМТ та зберігається протягом тижнів або місяців після травми (Hinson et al., 2015). Гостре запалення ініціюється вивільненням некротичних клітин пошкоджених молекулярних структур (DAMPS), які активують астроцити та мікроглію. Вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів призводить до подальшого руйнування гематоенцефалічного бар'єру та залучення периферичних запальних клітин. Активація мікроглії та астроцитів відбувається швидко як в сірій, так і в білій речовині; таким чином нейрозапалення може стати хронічним і пошкоджувати мозок протягом місяців або років після травми. Пізні процеси вторинного пошкодження включають індукцію цитогенного та вазогенного набряків, підвищення внутрішньомозкового тиску, окисне пошкодження, некротичну та апоптотичну втрату клітин (Bains and Hall, 2012; Hill et al., 2017). Початкові процеси в білій речовині включають пошкодження аксонів, порушення руху та набряк. Пошкодження олігодендроцитів призводить до демієлінізації та їхньої втрати (Narayana, 2017). Доведено, що пошкодження білої речовини розвивається протягом тижнів, й згодом призводить до валлерівської аксональної дегенерації.

Треба сказати, що патофізіологічні явища вторинного пошкодження тісно взаємопов'язані. При введенні препаратів до, або через деякий час після ЧМТ, різні препарати з різними способами дії (антиоксиданти, антагоністи рецепторів глутамату та протизапальні засоби) значно обмежують обсяги вторинного ураження (Diaz-Arrastia et al., 2014). Вони достатньо ефективні, навіть незважаючи на те, що діють лише на один компонент вторинного ураження. Це доводить, що незабаром після ЧМТ численні патофізіологічні процеси викликають поширення вторинного ураження. Таким чином, своєчасна блокада будь-якого з цих багатьох механізмів ушкодження призведе до значного довгострокового терапевтичного ефекту. У міру виникнення вторинного пошкодження, ефективність більшості ліків швидко знижується через втрату мішеней лікарського засобу, тож інтенсифікація (посилення) вторинного ураження значно зменшує лікувальний ефект пригнічення механізму ушкодження. Тому препарати, які зберігають ефективність при дозуванні через тривалі проміжки часу після травми, можуть затронуть саме патофізіологічні процеси, які повільно розвиваються після ЧМТ. Крім того, препарати з хорошими лікувальним часовим інтервалом мають кілька цілей, що у сукупності може зменшити вторинне ураження навіть після його посилення з часом.

Важливість лікувального часового інтервалу в лікуванні ЧМТ проілюстрована порівнянням клінічних випробувань прогестерону та ЦДФ-холіну із схемою клінічних випробувань Фази III, що безпосередньо тестує ті самі препарати. Прогестерон був

протестований в двох нещодавніх дослідженнях ЧМТ Фази III у дослідженні PROTECT III (NCT00822900) брали участь пацієнти з середньою та тяжкою формою ЧМТ (шкала ком Глазго 4-12) через 4 години після травми. Тоді як у дослідженні SYNAPSE (NCT01143064) приймали участь пацієнти з тяжкою ЧМТ (шкала ком Глазго 7) через 7 годин після травми (Skolnick et al., 2014; Wright et al., 2014). За підсумками, обидва дослідження не змогли продемонструвати терапевтичний ефект прогестерону. Перед тестуванням Фази III, численні лабораторії продемонстрували різноманітний набір терапевтичних ефектів прогестерону на моделях гризунів з ЧМТ (Stein and Sayeed, 2018). Прогестерон зменшував вивільнення глутамату, запобігав вазогенному набряку, відновлював гематоенцефалічний бар'єр, покращував аеробне дихання та збільшував синтез мієліну та нейротрофіну. А найголовніше - прогестерон зменшив пошкодження мозку та покращив численні функціональні показники. Небагато ліків пройшли такі широкі доклінічні випробування щодо такої кількості терапевтичних результатів. Однак, в той же час, практично в усіх цих дослідженнях прогестерон спочатку вводили протягом 1 години або менше після травми (Stein and Sayeed, 2018). Лише в трьох дослідженнях вводили прогестерон між 4 та 6 годинами після настання травми, і в жодному з цих досліджень, на жаль, не проводився ретельний аналіз того, як ефективність прогестерону змінювалася після травми (Peterson та ін., 2012, 2015). Так, перша доза прогестерону через 4 години після експериментальної ЧМТ зменшила пошкодження сірої речовини, покращила рухову функцію та обмежила активацію астроцитів (Peterson et al., 2012, 2015). Але перша доза через 6 годин призвела до незначного покращення експресії Nogo-A, GFAP і GAP-43 (Liu et al., 2014). Також жодне з цих досліджень не вивчало кілька лікувальних часових інтервалів, тому залишається невідомим, як змінювалася ефективність прогестерону зі збільшенням часу до першої дози препаратів. Дослідження першої дози прогестерону через 1 або 6 годин після інсульту продемонструвало гарне збереження ефективності препарату на моделі шура з церебральною ішемією (Yousuf et al., 2014). Однак, з іншого боку, мало зрозуміло, як аналіз лікувального терапевтичного вікна на тваринних моделях з інсультом говорить нам, чи існує еквівалентне лікувальне терапевтичне вікно для черепно-мозкової травми. Звісно, дослідження PROTECT III і SYNAPSE надали важливу інформацію про те, як швидко ми можемо лікувати пацієнтів після середньої та тяжкої форми ЧМТ, однак через відсутність належного доклінічного тестування ми не знаємо, чи зберіг прогестерон достатню ефективність для лікування після першого введення через 4-7 годин після ЧМТ.

Фаза 3 дослідження COBRIT перевіряла ефективність ЦДФ-холіну при легкій, середній та тяжкій ЧМТ (Zafonte et al., 2012). Більшість пацієнтів (86%) отримували ліки протягом перших 24 годин після травми. Це дослідження взагаліне показало покращення в жодних кінцевих показниках. Порівняно з прогестероном, доклінічних випробувань ЦДФ-холіну було відносно мало. Діксон та ін. показали, що перша доза цього препарату, починаючи з 24 годин після травми, призвела до незначного поліпшення рівноваги та ходіння на балансирі, а також при обробці даних тесту водного лабіринта Морріса (Dixon et al., 1997). У двох додаткових дослідженнях, у яких застосовували дозу ЦДФ-холіну відразу після травми, спостерігалось зменшення об'єму ураження, посилення нейропротекції, покращення неврологічних тестів, набряк та захист гематоенцефалічного бар'єру (Baskaya et al., 2000; Dempsey and Raghavendra Rao, 2003). Потенційним гіпотетичним механізмом дії ЦДФ-холіну було покращення ліпідного метаболізму, однак в жодному дослідженні не перевірялось, чи обмежує ЦДФ-холін пошкодження білої речовини. І, знов таки, як і у випадку з прогестероном, немає досліджень, які б вивчали ефективність ЦДФ-холіну в різних лікувальних часових інтервалах. Таким чином, можемо констатувати: недостатня ефективність препарату під час лікування пацієнтів посприяла безрезультативності досліджень PROTECT III, SYNAPSE і COBRIT.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЧМТ – ЦЕ КЛЮЧОВИЙ ВИЗНАЧАЛЬНИЙ ФАКТОР ЛІКУВАЛЬНОГО ЧАСОВОГО ІНТЕРВАЛУ

Зазначимо: швидкість вторинного пошкодження після ЧМТ призводить до такої ж швидкої появи та зникнення мішеней для лікарських препаратів (Dixon, 2017). Дослідження лікувальних часових інтервалів агоністів та антагоністів рецепторів метил-d-аспартату (NMDA-рецептори) ілюструють, як лікувальні часові інтервали виникають в результаті взаємодії лікарських засобів із патофізіологічними змінами ЧМТ через деякий час (Guerriero et al., 2015). Надмірне виділення глутамату активує NMDA-рецептори протягом декількох хвилин після настання травми (Guerriero et al., 2015). Активація NMDA-рецепторів, в свою чергу, викликає перевантаження кальцієм та запуск активованих кальцієм катаболічних ферментів (Weber, 2012). Якщо антагоністів рецепторів NMDA ввести незабаром після травми, вони запобігатимуть перевантаженню кальцієм і не допустять втрати нейронів (Shohami and Biegon, 2013). Короткий лікувальний часовий інтервал антагоністів рецепторів NMDA є наслідком швидкості перевантаження кальцієм після ЧМТ (Shohami and Biegon, 2013; Campos-Pires et al., 2015). Безперервне вторинне пошкодження викликає тривале зниження експресії рецептора NMDA. А втрата функції рецептора NMDA веде до погіршення синаптичної пластичності, когнітивних розладів та порушення пам'яті. Частковий агоніст NMDA-рецепторів - d -циклосерин - при першому введенні через 24 або 72 години після травми покращує оцінку неврологічної тяжкості (NSS). Перша доза d-циклосерину через 24 години після травми також покращила виконання процесів, залежних від гіпокампа (Temple and Hamm, 1996; Adeleye et al., 2010; Sta Maria et al., 2017). Вона також була ефективною на щурячій моделі з ЧМТ (Sta Maria et al., 2017). D-циклосерин покращив ефективність тесту на розпізнавання нових об'єктів і викликав невелике покращення в сприйнятті, але не в утриманні водного лабіринта Морріса (Sta Maria et al., 2017). З іншого боку, своєчасне дозування d-циклосерину виявилось неефективним через 8 або 16 годин після травми, коли рецептори NMDA були знижені (Adeleye et al., 2010). Таким чином, приходимо до висновку, що різні лікувальні часові інтервали антагоністів і агоністів NMDA-рецепторів є результатом різних наслідків їхньої активації після ЧМТ (Shohami and Biegon, 2013).

ЧИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОГО ЧАСОВОГО ІНТЕРВАЛУ НА ТВАРИННИХ МОДЕЛЯХ АКТУАЛЬНО ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ЧМТ ЛЮДИНИ?

Дійсно, тваринні моделі ЧМТ були безцінними для нашого розуміння патофізіології ЧМТ (Xiong et al., 2013). Більшість процесів вторинного пошкодження, які виникають при клінічній черепно-мозковій травмі, також зустрічаються в тваринних моделях. Це підтвердило використання тваринних моделей для пошуку мішеней лікувального препарату при лікуванні ЧМТ. Практично всі дослідження лікувального часового інтервалу використовували моделі гризунів з ЧМТ (див. - **Таблиця та Додаткова таблиця**). Дослідження лікувального часового інтервалу у гризунів не тільки припускає схожу патофізіологію ЧМТ у тварин і людей, але й те, що ці патофізіологічні процеси відбуваються зі схожою динамікою. В ході досліджень доведено: як у людей, так і у гризунів після ЧМТ або експериментальної ЧМТ швидко розвивається набряк, підвищується позаклітинний глутамат, ексайтотоксичність, а також підвищується внутрішньоклітинний Ca^{++2} (Palmer et al., 1993; Bullock et al., 1995; Vespa et al., 1998; Markgraf et al., 2001; Hutchinson, 2005; Weber, 2012). Збільшення активних форм кисню та супутне окислювальне пошкодження також швидко відбувається у тварин і людей (Bains et al., 2013; Cornelius et al., 2013). Різноманітність

ТАБЛИЦЯ 1 | Препарати з лікувальним часовим інтервалом 12 годин чи довше на тваринних моделях ЧМТ

Лікуючий засіб	Модель ЧМТ	Об'єкт	Часове вікно, протестоване після травми	Найдовша перша доза, що покращила результати	Механізм дії	Література
ЦДФ-холін	CCI	Щур	24 год.	Рухові результати. Навігація. Понижений ефект мускаринових антагоністів	Модуляція холінергічної нейротрансмісії, ослаблення пошкоджених лігандів	Dixon et al., 1997
RS)-2-хлор-5-гідроксифенілглїцин	CCI	Миша	1 місяць	Рухові результати. Навігація. LV.Захист білої речовини	mGluR5 агоністи	Byrne et al., 2012
Циклоспорин А	CCI	Щур	0.25, 1,6 та 24 год.	LV 24 год.	Захист мітохондрії	Sullivan et al., 2000
Циклоспорин А	CCI	Щур	1,3,4, 5, 6 та 8 год.	LV 8 год.	Захист мітохондрії	Sullivan et al., 2011
D-Циклосерин	WD	Миша	8, 16, 24 та 72 год.	NSS 72 год.	Частковий агоніст MMADR	Adeleye et al., 2010
D-Циклосерин	FPI	Щур	24 год.	Вираження підвищеного рецептора MMDA, MOR, MWM,	Частковий агоніст MMADR	Sta Maria et al., 2017
D-Циклосерин	FPI	Щур	24 год.	MWM	Частковий агоніст MMADR	Temple and Hamm, 1996
FCCP	CCI	Щур	3, 6 та 24 год.	Функціонування мітохондрій 6 год. Мітохондріальний Ca ²⁺ 24 год.	Розриви, окисне фосфорилування	Pandya et al., 2009
Флуастерон	CCI	Щур	0.5, 2 та 12 год.	Рухова функція 12 год. Навігація 12 год.	Меуростероїд	Malik et al., 2003
CD45+ клітини пуповинної крові людини	CNI	Миша	1 та 8 днів	NSS 1 та 8 днів. LV 7 днів. Підвищений MGF, вираження VEGF 35 днів	Гіпотетичні стовбурові клітини	Arien-Zakay et al., 2014
Гіпербаричний кисень	WD	Миша	3 год., 7 днів	Активіація астроцитів 3 год., 7 днів. Навігація 7 днів. NORT 7 днів. Захист білої речовини 7 днів. Нейрозахист 7 днів	Підвищений тиск кисню	Baratz-Goldstein et al., 2017
Метамфетамін	LFP	Щури	3.5, 8 та 12 год.	Біла речовина 8 год. Нейрозахист 12 год. Нейрогенез 12 год. Рухова функція 12 год. MSS 12 год. Навігація 12 год.	Посилення вивільнення дофаміну та інших біогенних амінів. Інгібування нейрональних везикулярних моноамінних переносників та моноаміноксидазів	Rau et al., 2012, 2014
Міноциклін	CCI	Щур	1, 6, 12 та 24 год.	Рухова активність 1 год. Навігація 24 год. Біла речовина 12 год.	Протизапальний, антиапоптозний, PARP інгібітор	Abdel Baki et al., 2010; Sangobowale M.A. et al., 2018
Міноциклін	CNI	Миша	12 та 24 год.	Рухова активність 12 год. Мієлін 12 год. Індукція диференціювання олігодендроцитів 12 год. Навігація 24 год.	Протизапальний, антиапоптозний	Sangobowale M. et al., 2018; Sangobowale M.A. et al., 2018
Міноциклін М-ацетилцистеїн	CCI	Щур	1, 6, 12 та 24 год.	Біла речовина 6 год. Рухова активність 12 год. Навігація 24 год.	Протизапальний, антиапоптозний Антиоксидант	Abdel Baki et al., 2010; Sangobowale M.A. et al., 2018
Міноциклін М-ацетилцистеїн	CNI	Миша	12 та 24 год.	Встановлення рухової активності, не утримання 12 год. Біла речовина 12 год. MAP2 12 год. Навігація 24 год.	Протизапальний, антиапоптозний Антиоксидант	Sangobowale M. et al., 2018; Sangobowale M.A. et al., 2018
MgSO ₄	WD	Щур	0.5, 8, 12 та 24 год.	Рухова функція 24 год.	Інгібування NMDA рецепторів. Пониження кількості аквапорину - 4 канали	Heath and Vink, 1999
М-ацетилцистеїн	CNI	Миша	1 та 12 год.	Рухова активність 12 год.	Антиоксидант	Sangobowale M.A. et al., 2018
М-ацетилцистеїн	CCI	Щур	1, 6, 12 та 24 год.	Навігація 24 год.	Антиоксидант	Sangobowale M.A. et al., 2018
Нікотинаміди	CCI	Щури	0.25, 4, 8 та 24 год.	LV 4 год. Навігація 4 год. Активіація астроцитів 4 год. Рухова функція 24 год.	Вітамін	Hoane et al., 2008a,b; Peterson et al., 2012
M0-1001	CCI	Щур	20-24 год.	Активіація мікроглїї. Активіація астроцитів. Рухова функція	PARP інгібітори	d'Avila et al., 2012
PJ34	CCI	Миша	3 та 24 год.	LV 3 год. Рухова функція 24 год. Нейрозахист 24 год. Активіація мікроглїї 24 год.	PARP інгібітор	Stoica et al., 2014

ТАБЛИЦЯ 1 | Продовження

Лікуючий засіб	Модель ЧМТ	Об'єкт	Часове вікно, протестоване після травми	Найдовша перша доза, що покращила результати	Механізм дії	Література
Тиморин 4	CCI	Щур	6 та 24 год.	LV 6 год. Нейрогенезис 6 та 24 год. Навігація 24 год. Рухова функція 24 год. MSS 24 год. Нейропротекція 24 год. Біла речовина 24 год.	Секвестр актин мономерів, відновлення тканин	Xiong et al., 2012
U-83836e	CCI	Миша	1,3, 6, 9 та 18 год.	Балпаїн активація 18 год.	Профілактика перекисного окислення ліпідів	Murtaea et al., 2011
V-10,367	Удар Форсування травми голови	Миша	24 год.	Балпаїн активація. Мейродегенерація	Імунофілін ліганд	Kupina et al., 2002
Веліпаріб	CCI	Щур	2 та 24 год.	Рухова функція 24 год. Активація мікроглії 24 год. Активація артроцитів 24 год. Нижчий прозапальний цитокінер 24 год. Нейрозахист 24 год.	Полі АДФ-рибоз полімерний інгібітор	Irvine et al., 2017
Веліпаріб	CCI	Свиня	24 год.	Активація мікроглії	Полі АДФ-рибоз) полімерний інгібітор	Irvine et al., 2017

Для кожного лікуючого засобу надані модель травми та піддослідні об'єкти, які взяті за основу для перевірки часового інтервалу до надання першої дози препарату після експериментальної ЧМТ. Протестовані лікувальні часові інтервали показані з найдовшим інтервалом, який покращив даний кінцевий показник. Якщо відомо, надається механізм дії кожного препарату. Абревіатури моделей травм такі: CCI - контрольована кортикальна травма; CHI - закрита травма голови; WD - втрата ваги; LFP - латеральна рідинна перкусія; FPI - рідинна перкуторна травма. Абревіатури терапевтичних кінцевих результатів: LV, об'єм ураження; рухові результати ротарод-тесту, балансир, рефлекс положення тіла, оцінка захвата рукою, липка стрічка, розміщення передніх кінцівок, дефекти стопи, вермішельний тест; просторова навігація, водний тест Морріса, лабіринт Барнса, Y-лабіринт; NSS, шкала нейронної тяжкості; NORT, тест розпізнавання нових об'єктів, робоча пам'ять, радіальний лабіринт руки. Показники кінцевих результатів зараховуються тільки, якщо препарат показав покращення.

біомаркерів плазми (GFAP, UCh-1, Tau і S100) показує подібну динаміку в моделях гризунів з черепно-мозковими травмами і клінічними травмами мозку (Mondello et al., 2016; Caprelli et al., 2017; Korley et al., 2018; Shahjouei et al., 2018). Як на моделях людини з ЧМТ, так і на тваринних моделях спостерігається різке та швидке підвищення рівня прозапальних маркерів (Clausen et al., 2018; Huie et al., 2018). Ці дані наочно свідчать про те, що дослідження з використанням моделей гризунів з ЧМТ можуть дати важливу інформацію про лікувальні часові інтервали в лікуванні травм мозку.

Також були розроблені різноманітні моделі ЧМТ з використанням тхорів, кроликів, свиней або приматів (Dai et al., 2018). Хоча досліджені із використанням цих тварин менше, ніж з гризунами, але вони демонструють швидкі зміни (апноє, гіпертензія, підвищений внутрішньочерепний тиск, внутрішньочерепні кровотечі), які супроводжуються більш відстроченим пошкодженням сірої та білої речовини мозку та довготривалою запальною реакцією. (Dai et al., 2018; Vink, 2018). Головною перевагою моделей ЧМТ з використанням більших тварин є те, що вони мають гірше фізичне здоров'я мозку. Такий мозок краще моделює механічні сили, які пошкоджують мозок людини після ЧМТ. Таким чином, дослідження на великих тваринах більш ефективно моделюють ранню патофізіологію ЧМТ, ніж на гризунах. В той же час, дослідження ЧМТ на великих тваринах набагато дорожчі, аніж з гризунами, і часто не мають спектру поведінкових тестів, доступних у гризунів. Дослідження лікувального часового інтервалу нерідко потребують великої кількості тварин для досягнення статистичної значущості, що може зробити їх використання надмірно дорогим. Здатність моделей, не пов'язаних із гризунами, краще моделювати клінічну ЧМТ, доводить необхідність подальшого підтвердження лікувальних часових інтервалів, вперше визначених на моделях гризунів.

ЛІКУВАЛЬНИЙ ЧАСОВИЙ ІНТЕРВАЛ ТА ВТРАТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКІВ ПІСЛЯ ЧМТ

Отже, як було з'ясовано, більшість препаратів втрачають ефективність зі збільшенням інтервалів між травмою та часом до першого надання лікування. Динаміка зниження ефективності відома відносно для небагатьох препаратів (див. - Таблиця та Додаткова таблиця). Але тепер ми точно знаємо, що серед тих препаратів, які були протестовані

на тваринних моделях з ЧМТ, більшість мають короткі лікувальні часові інтервали. Блокатор кальцієвих каналів N-типу - зіконотид - покращував функцію мітохондрій, коли шурам вперше вводили дозу через 15 хвилин після CCI (контрольованої кортикальної травми) середньої тяжкості, але швидко втрачав ефективність при першому введенні між 1-ю і 10-ю годинами після травми. Ці дані співпадають зі швидким надходженням кальцію через канали N-типу незабаром після травми (Weber, 2012). При цьому легка гіпотермія - спрямована на численні біологічні процеси, що робить її ефективною терапією для ЧМТ. Гіпотермія пригнічує апоптоз, знижує метаболічний попит, сприяє відновленню енергетичного гомеостазу, запобігає окислювальному пошкодженню, підтримує цілісність гематоенцефалічного бар'єру, зменшує запалення та запобігає згортанню крові й судомам. Чжао та ін. систематично досліджували ефективність 4-годинної гіпотермії (32-34°C) у щурів, починаючи з 15-ти хвилин, 2-х або 4-х годин після ЧМТ середньої тяжкості (Zhao et al., 2017). Викликання гіпотермії протягом 15 хвилин після травми призводило до максимальних покращень у поведінці (оцінка неврологічної тяжкості, водний тест Морріса), гістології (нейропротекція, набряк і нейрогенез) і запаленні (активація астроцитів та інфільтрація нейтрофілів). Ці результати також покращувалися, коли гіпотермію розпочинали через 2 або 4 години після травми, але в меншій мірі, ніж коли починали терапію через 15 хвилин. Більш пізні часові точки в дослідженнях не аналізувалися. Дозування метамфетаміну між 3-й та 12-й годинами після травми було протестовано з використанням кількох кінцевих показників. Численні поведінкові показники (оцінка неврологічної тяжкості, дефекти стопи та водний тест Морріса) стали кращими після прийому першої дози метамфетаміну через 3 або 7,5 години; а ось 12-годинне дозування було менш ефективним. Як і у випадку з гіпотермією, більш пізні часові точки також не аналізувалися.

ЛІКУВАЛЬНИ ЧАСОВІ ІНТЕРВАЛИ РІЗНЯТЬСЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТВАРИННОЇ МОДЕЛІ З ЧМТ ТА КІНЦЕВИХ ПОКАЗНИКІВ

В рамках нашого огляду корисний досвід мають окремі спостереження за відкритими та закритими травмами голови. Моделі ЧМТ з відкритою травмою голови включають в себе контрольоване

кортикальне пошкодження та рідинне перкуторне пошкодження. Ці моделі пошкоджують мозок через краніотомію шляхом прямого удару або безпосередньо деформацію твердої мозкової оболонки. При такій травмі голова знерухомлена і не може рухатися (Johnson et al., 2015). Натомість, моделі з відкритою травмою голови викликають більш вогнищеву контузію з набагато меншим дифузним пошкодженням білої речовини. У таких моделей мозок травмується шляхом прямого удару по голові чи черепу. У більшості цих моделей удар викликає швидкі рухи голови. Дозволяючи голові рухатися більш точно, моделюється ЧМТ, та створюється більш варіативна травма, ніж у моделей, які обмежують рух голови (Johnson et al., 2015; Grin'kina et al., 2016). Моделі із закритою травмою голови викликають менший очаговий ушиб головного мозку й більш дифузне пошкодження білої речовини, ніж моделі з відкритою травмою. В цих дослідженнях лікувальний часовий інтервал було, в основному, вивчено з використанням моделей з відкритою травмою голови. Багато тваринних моделей провокують пошкодження головного мозку шляхом селективної активації одного з елементів вторинного ураження ЧМТ (тобто - ексайтотоксичність або окислювальний стрес). Однак, актуальність досліджень лікувального часового інтервалу на цих моделях з ЧМТ залишається невідомою, тому в цьому огляді обговорювалися лише дослідження лікувального часового інтервалу на тваринах-моделях з ЧМТ.

Лікувальний часовий інтервал було перевірено на багатьох тваринах-моделях з використанням декількох препаратів. Відносно багатьох досліджень на тваринах, які показали ефективність міноцикліну (MINO) для покращення лікувальних результатів в експериментальній ЧМТ, лише дві дози MINO застосовували з урахуванням лікувального часового інтервалу понад 1 годину (Garrido-Mesa et al., 2013). Перша доза MINO через 4 години після травми легкої тяжкості на мишачій моделі покращила збір даних водного тесту Морріса, а також знизила показники багатьох біомаркерів для гліальних і нейрональних пошкоджень як у плазмі, так і в тканині мозку (Kovesdi et al., 2012). Більш пізніші часові точки не аналізувалися, тож лікувальний часовий інтервал MINO в цій моделі не було повністю охарактеризовано. Навпаки, Sangobowale та ін. проаналізували лікувальний часовий інтервал MINO на двох моделях: моделі щура з відкритим контрольованим кортикальним пошкодженням голови (CCI) та мишачій моделі з закритою травмою голови (CHI). Ці дві моделі показують частково дубльовані, але все ж таки різні травми головного мозку (Johnson et al., 2015). При першому введенні MINO через 24 години після травми травмовані щури і миші пройшли лабіринт Барнса, та виконали завдання просторової навігації (Sangobowale M.A. et al., 2018). Проте, миші не пройшли лабіринт Барнса, коли вперше ввели дозу MINO через 72 години після CHI (Whitney, Nikulina та Bergold, неопубліковані результати). Що стосується щурів, то невідомо, чи могли вони пройти лабіринт Барнса при першому введенні дози через 72 години після травми. Ці дані вказують на те, що, використовуючи лабіринт Барнса як кінцевий результат, MINO має подібний лікувальний часовий інтервал для багатьох видів і моделей травм. (Sangobowale M.A. et al. (2018) також протестували щурів і мишей, які отримували препарат MINO, на предмет іншої проблеми - це рухова активність. При руховій активності гризуни уникають зони шоку, звертаючи увагу на дистальні візуальні ознаки, при цьому ігноруючи проксимальні органи нюху (Abdel Baki et al., 2010). Рухову активність можна було спостерігати, коли MINO вперше ввели мишам через 12 годин після CHI, або щурам, які вперше отримали дозу через 6 годин після CCI. Й CCI, і CHI викликають, як показали досліді демієлінізацію серединних спайкових шляхів. А вона перешкоджає отриманню даних по руховій активності (Grin'kinata et al., 2013). Лікувальний часовий інтервал для MINO був подібним до отриманих даних рухової активності та запобігання демієлінізації середніх комісуральних шляхів (Sangobowale M.A. et al., 2018). Таким чином, показники результатів, які мають схожу патофізіологію, мають також подібні лікувальні часові інтервали.

Підкреслимо, що в обох моделях лікувальний часовий інтервал для рухової активності виявився коротший, ніж для лабіринту Барнса, оскільки рухова активність вимагає скоординованої активності більшої кількості областей мозку, ніж лабіринт Барнса (Cimadevilla et al., 2001; Klur et al., 2009; Shinohara et al., 2012; Grin'kina et al., 2013). Такі результати свідчать про те, що лікувальні часові інтервали відрізняються залежно від кінцевих показників. Завдання з вищими когнітивними вимогами, як рухова активність, наприклад, матимуть короткий лікувальний часовий інтервал, ніж простіші завдання, такі як лабіринт Барнса. Отже, вивчення лікувального часового інтервалу, як з'ясувалося, повинні включати в себе численні кінцеві результати. Враховуючи виявлену різнохарактерність клінічної ЧМТ, ці спостереження також свідчать, що лікувальний часовий інтервал треба вивчати з використанням численних кінцевих показників принаймні у двох моделях ЧМТ.

КОМБІНУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ МОЖЕ ЗБІЛЬШИТИ ЛІКУВАЛЬНИЙ ЧАСОВИЙ ІНТЕРВАЛ, НІЖ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ОКРЕМО

Це очевидно, адже комбінації ліків можуть впливати на більшу кількість цільових об'єктів, ніж препарати окремо. А здатність задіяти більшу кількість цільових об'єктів для лікування може подовжити лікувальний часовий інтервал (Margulies et al., 2016). Комбінацію з міноцикліну, N-ацетилцистеїну (NAC) та міноцикліну плюс N-ацетилцистеїну (MINO плюс NAC) досліджували на моделі щура з CCI та мишачій моделі з закритою травмою голови (див. - Таблицю). На моделі щура з CCI було продемонстровано, що комбінація препаратів міноцикліну та N-ацетилцистеїну має довший лікувальний часовий інтервал, ніж окремі препарати (Sangobowale M.A. et al., 2018). У щурів спостерігалась рухова активність, якщо вони вперше отримали дозу MINO через 1 годину, але не через 6 годин після травми. Натомість, у щурів, які отримували N-ацетилцистеїн, не спостерігалась рухова активність, незалежно від того, чи отримували вони першу дозу через 1 або 6 годин. Щури, які отримували MINO плюс NAC, проявляли рухову активність через 12 годин після травми, але не проявляли її через 24 години після травмування. Схожі лікувальні часові інтервали були отримані, коли стабілізація мієліну використовувалася, як кінцевий результат (Sangobowale M.A. et al., 2018). Маємо висновок: у моделі щурів з CCI комбінація препаратів MINO плюс NAC має довший лікувальний часовий інтервал, ніж використання кожного препарату окремо.

ЛІКИ З ДОВГИМИ ЛІКУВАЛЬНИМИ ЧАСОВИМИ ІНТЕРВАЛАМИ ЗАПУСКАЮТЬ ФЕРМЕНТАТИВНІ ТА КЛІТИННІ ПРОЦЕСИ, ЯКІ МОЖУТЬ СПРАЦЮВАТИ ВІД ГОДИНИ ДО КІЛЬКОХ ДНІВ ПІСЛЯ НАСТАННЯ ЧМТ

Важливе, але недостатньо вивчене питання стосовно ЧМТ полягає в тому, на які функції мозку можна впливати ліками через багато годин або днів після ЧМТ? Частково можна відповісти на це питання, проаналізувавши механізм дії препаратів із довгими часовими інтервалами. Такі препарати націлені на захист мітохондрій, включаючи циклоспорин, FCCP (п-трифторметоксибенілгідрозон) і N-ацетилцистеїн (Pandya et al., 2009; Sullivan et al., 2011; Sangobowale M.A. et al., 2018). Ці ліки захищають мітохондрії різними способами, наприклад, циклоспорин А запобігає відкриттю перехідної пори мітохондріальної проникності, а FCCP - роз'єднує окисне фосфорилування (Pandya et al., 2009; Sullivan et al., 2011). Обидва ці препарати призводять до гальмування надходження Ca²⁺ в

мітохондрії. А ось N-ацетилцистеїн поглинає активні форми кисню та запобігає мітохондріальному окислювальному стресу (Abdel Baki et al., 2010). Усі три вищезазначені препарати покращили кінцеві результати при першому застосуванні через 24 години після травми. Ці дані наочно свідчать, що препарати, які захищають мітохондрії, мають при цьому тривалі часові інтервали.

Кілька препаратів, які блокують полі (АДФ-рибоз) полімеразу (PARP), також мають тривалі часові інтервали (d'Avila et al., 2012; Stoica et al., 2014; Sangobowale M.A. et al., 2018). У моделях з черепно-мозковою травмою, PARP швидко активується через 30 хвилин після травмування та залишається активним протягом багатьох днів (LaPlaca et al., 1999). Кілька інгібіторів PARP (PJ34, N0-1001, веліпариб і міноциклін) також блокують активацію мікроглії при дозуванні до 24 годин після травми (*див. - Таблицю*). Це пов'язано з необхідністю активації PARP для подальшої активації мікроглії (d'Avila et al., 2012; Stoica et al., 2014). Ефект веліпарибу спостерігався як на моделях ССІ у щурів, так і на свинях (Irvine et al., 2017). До того ж, активність PARP також необхідна для активації астроцитів, і PJ34, і веліпариб запобігали активації астроцитів як у щурів, так і у свиней (Phulwani and Kielian, 2008; Irvine et al., 2017). PJ34 і N0-1001 покращили сенсорно-моторну функцію, але при цьому ані PJ34, ані веліпариб не покращили когнітивні результати.

Малі дози метамфетаміну також продемонстрували широкий часовий інтервал після ЧМТ. Кілька поведінкових та гістологічних результатів були покращені з першою дозою введення метамфетаміну через 3 або 7,5 години. Дванадцятигодинне дозування було менш ефективним, ніж попереднє, але збереження ефективності через 12 годин свідчить про те, що навіть пізніше дозування слід ретельніше перевірити (Rau et al., 2012, 2014). Метамфетамін діє на численні везикулярні та клітинні транспортери, змінюючи нейротрансмісію дофаміну, норадреналіну, серотоніну та глутамату (Rau et al., 2016). Наведені дані доводять, що препарати, націлені на численні нейромедіаторні системи, можуть мати однакові сприятливі часові інтервали вікна.

До речі, хронічне нейрозапалення після ЧМТ також може бути ефективною цілью для ліків. Бірн та ін. показали, що миші мали хронічну мікрогліальну активацію через кілька місяців після ССІ (Burne et al., 2012). Лікування агоністом mGluR5, (RS)-2-хлор-5-гідроксифенілглутіном, починаючи через 1 місяць після ССІ, зменшило це нейрозапалення та покращило численні гістологічні та поведінкові результати. Однак ці результати можуть бути заблоковані шляхом одночасного введення антагоніста mGluR5, надаючи нам вагомий докази того, що ці результати були отримані завдяки активації mGluR5.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВКЛЮЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ЧАСОВИХ ІНТЕРВАЛІВ ДО КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВІД ЧМТ

Три складові - фармакологія, безпека та ефективність - є ключовими характеристиками будь-якого препарату для лікування ЧМТ (Diaz-Arrastia et al., 2014). Але сприятливий лікувальний часовий інтервал також вкрай необхідний. Тому перед клінічним випробуванням будь-якого препарату для лікування ЧМТ слід провести ретельну оцінку часового інтервалу. У зв'язку з цим, ми надаємо наступні пропозиції щодо того, як включити тестування лікувального часового інтервалу в розробку лікарських препаратів для ЧМТ:

- (1) Доклінічні випробування препаратів мають перевіряти ефективність ліків із дозуванням, поступово починаючи з довшого часу після травми. Це дозволить проаналізувати, чи є зниження ефективності різким або поступовим із збільшенням часу до першої дози.
- (2) Доклінічні дослідження лікувального часового інтервалу повинні включати численні гістологічні, фізіологічні та поведінкові результати. Адже ліки, ймовірно, матимуть різні часові інтервали в залежності від кінцевих показників.
- (3) Незважаючи на докази того, що при середньому та тяжкому ступеню тяжкості ЧМТ можна вводити дози ліків вже через 4 години після травми, для лікування найбільшої кількості пацієнтів з черепно-мозковою травмою знадобляться також препарати з часовим інтервалом, який значно перевищує 4 години.
- (4) Пацієнти з легким ступенем тяжкості ЧМТ часто зволікають з лікуванням, тому препарати для лікування легкої форми потребуватимуть навіть більших часових інтервалів, ніж препарати для середньої та важкої форми ЧМТ.

АВТОРСЬКИЙ ВНЕСОК

PB задумав і розробив дослідження. MM та PB створили та впорядкували базу даних. Усі автори написали та відредагували рукопис, і схвалили подану версію.

ФІНАНСУВАННЯ

Ця робота підтримана внутрішнім фінансуванням KW та PB від Sunny Downstate Medical Center.

ПОДЯКА

Автори дякують лікарю Ніні Нікуліній за критичний розгляд цього рукопису.

ДОДАТКОВИЙ МАТЕРІАЛ

Додатковий матеріал до цієї статті можна знайти в Інтернеті за посиланням: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00007/повний_додатковий_матеріал

ЛІТЕРАТУРА

- Abdel Baki, S. G., Schwab, B., Haber, M., Fenton, A. A. and Bergold, P. J. (2010). Міноциклін синергезує з N-ацетилцистеїном та покращує когнітивні функції та пам'ять після ЧМТ у щурів. *PLoS One* 5:e12490. doi: 10.1371/journal.pone.0012490
- Adeleye, A., Shohami, E., Nachman, D., Alexandrovich, A., Trembovler, V., Yaka, R., et al. (2010). D-циклосерин покращує функціональний результат після черепно-мозкової травми з довгим часовим інтервалом. *Eur. J. Pharmacol.* 629, 25-30. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.11.066
- Ahmed, N., Kellert, L., Lees, K. R., Mikulik, R., Tatlisumak, T., Toni, D., et al. (2013). Результати внутрішньовенного тромболізу через 4.5-6 годин та оновлені результати через 3-4.5 години після початку гострого ішемічного інсульту, зареєстровані в Міжнародному реєстрі тромболізу інсульту (sits-istr), щодо безпечного впровадження лікування: спостережене дослідження. *JAMA Neurol.* 70, 837-844. doi: 10.1001/jamaneuro.2013.406
- Arien-Zakay, H., Gincberg, G., Nagler, A., Cohen, G., Liraz-Zaltsman, S., Trembovler, V., et al. (2014). Нейротерапевтичний ефект гемопоетичних клітин CD45 (+) пуповинної крові у мишей після черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* 31, 1405-1416. doi: 10.1089/neu.2013.3270
- Bains, M., Cebak, J. E., Gilmer, L. K., Barnes, C. S., Thompson, S. N., Geddes, J. W., et al. (2013). Фармакологічний аналіз захисної ефективності інгібітору кальпаїну SNJ-1945 у цитоскелетних нейронах кори головного мозку в моделі черепно-мозкової травми миші. *J. Neurochem.* 125, 125-132. doi: 10.1111/jnc.12118
- Bains, M. and Hall, E. D. (2012). Антиоксидантна терапія при черепно-мозкових та спинномозкових травмах. *Biochim. Biophys. Acta* 1822, 675-684. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.017
- Baratz-Goldstein, R., Toussia-Cohen, S., Elpaz, A., Rubovitch, V., and Pick, C. G. (2017). Негайна та відстрочена гіпербарична киснева терапія, як нейропротекторне лікування черепно-мозкової травми у мишей. *Mol. Cell. Neurosci.* 83, 74-82. doi: 10.1016/j.mcn.2017.06.004
- Baskaya, M. K., Dogan, A., Rao, A. M. and Dempsey, R. J. (2000). Нейропротекторні ефекти цитокіліну на набряк мозку та руйнування гематоенцефалічного бар'єру після черепно-мозкової травми. *J. Neurosurg.* 92, 448-452. doi: 10.3171/jns.2000.92.3.0448
- Bullock, R., Zauner, A., Mysers, J. S., Marmarou, A., Woodward, J. J. and Young, H. E. (1995). Докази пролонгованого вивільнення збуджувачих амінокислот при важкій травмі мозку людини. Взаємодія з клінічними процесами. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 765, 290-297; discussion 298. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16586.x
- Burne, K. R., Laone, D. J., Stoica, B. A., Zhang, J. and Eaden, A. I. (2012). Сповільнена активація mGluR5 обмежує нейрозапалення та нейродегенерацію після черепно-мозкової травми. *J. Neuroinflammation* 9:43. doi: 10.1186/1742-2094-9-43
- Campos-Pires, R., Armstrong, S. P., Sebastiani, A., Luh, C., Gruss, M., Radyushkin, K., et al. (2015). Ксенон покращує неврологічні результати та зменшує вторинне пошкодження після травми в моделі *in vivo* з черепно-мозковою травмою. *Crit. Care Med.* 43, 149-158. doi: 10.1097/CCM.0000000000000624
- Caprelli, M. T., Mothe, A. J. and Tator, C. H. (2017). Ураження ЦНС: посттрансляційна модифікація білка Тау як біомаркера. *Neuroscientist* doi: 10.1177/1073858417742125 [Epub ahead of print].
- Cimadevilla, J. M., Wesierska, M., Eenton, A. A. and Bures, J. (2001). Втрата функціоного гіпокампу погіршує рухову активність по кімнаті під час розмежування зовнішніх подразників пам'яті від внутрішніх подразників через втрату пам'яті. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 3531-3536. doi: 10.1073/pnas.051628398
- Clausen, E., Marklund, N. and Hillered, L. (2018). Гострі біомаркери запалення реагують на дифузну черепно-мозкову травму у щурів, що контролюються новою технікою мікродіалізу. *J. Neurotrauma* doi: 10.1089/neu.2018.5636 [Epub ahead of print].
- Cornelius, C., Crupi, R., Calabrese, V., Graziano, A., Milone, P., Pennisi, G., et al. (2013). Черепно-мозкова травма: окислювальний стрес і нейропротекція. *Antioxid. RedoxSignal.* 19, 836-853. doi: 10.1089/ars.2012.4981
- Dai, J.-X., Ma, Y.-B., Le, N.-Y., Cao, J. and Wang, Y. (2018). Тваринні моделі великих тварин з черепно-мозковою травмою. *Int. J. Neurosci.* 128, 243-254. doi: 10.1080/00207454.2017.1380008
- d'Avila, J. C., Lam, T. I., Bingham, D., Shi, J., Won, S. J., Kauppinen, T. M., et al. (2012). Активність мікроглії, викликана травмою головного мозку, пригнічується посттравматичним лікуванням за допомогою інгібітора PARP. *J. Neuroinflammation* 9:31. doi: 10.1186/1742-2094-9-31
- Demakis, G. J. and Rimland, C. A. (2010). Нелікована легка форма черепно-мозкової травми у молоді. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 25, 191-196. doi: 10.1093/arclin/acq004
- Dempsey, R. J. and Raghavendra Rao, V. L. (2003). Лікування титидиндифосфохоліном для зменшення травматичного ушкодження головного мозку, спричиненого загальним нейронам гіпокампу, об'єму контузії кори та неврологічної дисфункції у щурів. *J. Neurosurg.* 98, 867-873. doi: 10.3171/jns.2003.98.4.0867
- Diaz-Arastia, R., Kochanek, P. M., Bergold, P., Kenney, K., Marx, C. E., Grimes, C. J., et al. (2014). Фармакотерапія черепно-мозкової травми: стан науки та шлях вперед: доповідь робочої групи відділу фармакології оборонної нейротравми. *J. Neurotrauma* 31, 135-158. doi: 10.1089/neu.2013.3019
- Dixon, C. E., Ma, X. and Marion, D. W. (1997). Вплив лікування CDP-холіном на нейроповедінковий дефіцит після ЧМТ та на вивільнення ацетилхоліну в гіпокампі та неокортикальній частині кори. *J. Neurotrauma* 14, 161-169. doi: 10.1089/neu.1997.14.161
- Dixon, K. J. (2017). Патолофізіологія черепно-мозкової травми. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 28, 215-225. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.001
- Farmer, C. M., Krull, H., Concannon, T. W., Simmons, M., Pillemer, E., Ruder, T., et al. (2017). Розуміння лікування легкої форми черепно-мозкової травми в системі медичного обслуговування військовослужбовців. *Rand Health Q.* 6:11.
- Garrido-Mesa, N., Zarzuelo, A. and Galvez, J. (2013). Міноциклін: далеко за межі антибіотики. *Br. J. Pharmacol.* 169, 337-352. doi: 10.1111/bph.12139
- Grin'kina, N. M., Abdel-Baki, S. G. and Bergold, P. J. (2013). Оборотні порушення поведінки у щурів під час циклу демієлінізації-ремієлінізації фібрії. *PLoS One* 8:e53775. doi: 10.1371/journal.pone.0053775
- Grin'kina, N. M., Li, Y., Haber, M., Sangobowale, M., Nikulina, E., Le'pre, C., et al. (2016). Рефлекс випрямлення передбачає довгострокові гістологічні та поведінкові результати в моделях закритої травми голови при черепно-мозковій травмі. *PLoS One* 11:e0161053. doi: 10.1371/journal.pone.0161053
- Guerrero, R. M., Giza, C. C. and Rotenberg, A. (2015). Дисбаланс глутамату та гамма-аміномасляної кислоти після черепно-мозкової травми. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 15:27. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1
- Heath, D. L. and Vink, R. (1999). Покращений руховий результат у відповідь на терапію магнієм, отриману протягом 24 годин після травматичного дифузного аксонального ушкодження головного мозку у щурів. *J. Neurosurg.* 90, 504-509. doi: 10.3171/jns.1999.90.3.0504
- Hill, R. L., Singh, I. N., Wang, J. A. and Hall, E. D. (2017). Часові курси мітохондріального окисного пошкодження та респіраторної дисфункції та деградації цитоскелету нейронів у моделі фокальної черепно-мозкової травми у щурів. *Neurochem. Int.* 111, 45-56. doi: 10.1016/j.neuint.2017.03.015
- Hinson, H. E., Rowell, S. and Schreiber, M. (2015). Клінічні докази запалення, що спричиняє вторинне ушкодження головного мозку: систематичний огляд. *J. Trauma Acute Care Surg.* 78, 184-191. doi: 10.1097/TA.0000000000000468
- Hoane, M. R., Pierce, J. L., Holland, M. A. and Anderson, G. D. (2008a). Лікування нікотинамідом викликає відновлення поведінки при введенні до 4 годин після травми кортикальної контузії у щурів. *Neuroscience* 154, 861-868. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.044
- Hoane, M. R., Pierce, J. L., Kaufman, N. A. and Beare, J. E. (2008b). Варіації в систематичному лікуванні нікотинамідом після черепно-мозкової травми можуть змінити елементи функціонального відновлення незалежно від гістологічного пошкодження. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 1, 46-53.
- Huie, J. R., Diaz-Arastia, R., Yue, J. K., Sorani, M., Puccio, A., Okonkwo, D. O., et al. (2018). Тестування багатоваріантної протеомної панелі для виявлення біомаркерів ЧМТ: пілотне дослідження track-Tbi. *J. Neurotrauma* doi: 10.1089/neu.2017.5449 [Epub ahead of print].
- Hutchinson, P. J. (2005). Мікродіаліз при черепно-мозкових травмах - методика та патофізіологія. *Acta Neurochir. Suppl.* 95, 441-445. doi: 10.1007/3-211-32318-X_91
- Irvine, K., Bishop, R., Won, S. J., Xu, J., Hamel, K., Coppes, V., et al. (2017). Вплив величарів на активацію мікроглії та функціональні результати після черепно-мозкової травми у щурів та свиней. *J. Neurotrauma* doi: 10.1089/neu.2017.5044 [Epub ahead of print].
- Johnson, V. E., Meaney, D. E., Cullen, D. K. and Smith, D. H. (2015). Тваринні моделі черепно-мозкової травми. *Handb. Clin. Neurol.* 127, 115-128. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00008-8
- Klur, S., Muller, C., Pereira de Vasconcelos, A., Ballard, T., Lopez, J., Galani, R., et al. (2009). Залежні від гіпокампу функції просторової пам'яті можуть бути латералізовані у щурів: підхід, що поєднує профілювання експресії генів і оборотну інактивацию. *Hippocampus* 19, 800-816. doi: 10.1002/hipo.20562
- Korley, F. K., Yue, J. K., Wilson, D. H., Hrusovsky, K., Diaz-Arastia, R., Ferguson, A. R., et al. (2018). Оцінка продуктивності мультиплексного аналізу для одночасного виявлення чотирьох клінічно значущих біомаркерів черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* doi: 10.1089/neu.2017.5623 [Epub ahead of print].
- Kovsdi, E., Kamnakh, A., Wingo, D., Ahmed, F., Grunberg, N. E., Long, J. B., et al. (2012). Гостра терапія міноцикліном пом'якшує симптоми легкої форми черепно-мозкової травми, викликаної сильним ударом. *Front. Neurol.* 3:111. doi: 10.3389/fneur.2012.00111
- Kupina, N. C., Detloff, M. R., Dutta, S. and Hall, E. D. (2002). Нейроімуніфіліновий ліганд V-10,367 є нейропротекторним після 24-годинного відкладеного введення в мишачій моделі дифузної черепно-мозкової травми. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22, 1212-1221. doi: 10.1097/01.wbc.0000037994.34930.bc
- LaPlaca, M. C., Raghupathi, R., Verma, A., Pieper, A. A., Saatman, K. E., Snyder, S. H., et al. (1999). Тимчасові закономірності активації полі (АДФ-рибоз) полімерази в корі головного мозку після експериментальної травми головного мозку у щурів. *J. Neurochem.* 73, 205-213. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0730205.x

- Liu, F., Liao, F., Li, W., Han, Y. and Liao, D. (2014). Прогестерон змінює експресію Nogo-A, GFAP і GAP-43 у щурячої моделі черепно-мозкової травми. *Mol. Med. Rep.* 9, 1225-1231. doi: 10.3892/mmr.2014.1967
- Malik, A. S., Narayan, R. K., Wendling, W. W., Cole, R. W., Pashko, L. L., Schwartz, A. G., et al. (2003). Новий аналог дегідропіандростерону покращує функціональне відновлення в моделі щура з черепно-мозковою травмою щурів. *J. Neurotrauma* 20, 463-476. doi: 10.1089/089771503765355531
- Margulies, S., Anderson, G., Atif, F., Badaut, J., Clark, R., Empey, P., et al. (2016). Комбінована терапія черепно-мозкової травми: ретроспективні міркування. *J. Neurotrauma* 33, 101-112. doi: 10.1089/neu.2014.3855
- Markgraf, C. G., Clifton, G. L. and Moody, M. R. (2001). Інтервал лікування для гіпотермії при черепно-мозковій травмі. *J. Neurosurg.* 95, 979-983. doi: 10.3171/jns.2001.95.6.0979
- D. J., Simpson, J. R. and Silver, S. (2011). Безпека тромболізу при гострому ішемічному інсульті: огляд ускладнень, факторів ризику та новітніх технологій. *Neurohospitalist* 1, 138-147. doi: 10.1177/1941875211408731
- Mondello, S., Shear, D. A., Bramlett, H. M., Dixon, C. E., Schmid, K. E., Dietrich, W. D., et al. (2016). Розгляд доклінічних моделей черепно-мозкової травми з використанням біомаркерів циркулюючого пошкодження головного мозку: операція, терапія черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* 33, 595-605. doi: 10.1089/neu.2015.4132
- Mustafa, A. G., Wang, J. A., Carrico, K. M., and Hall, E. D. (2011). Фармакологічне інгібування перекисного окислення ліпідів послаблює опосередковану кальпаїном деградацію цитоскелета після черепно-мозкової травми. *J. Neurochem.* 117, 579-588. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07228.x
- Narayana, P. A. (2017). Зміни білої речовини у пацієнтів з черепно-мозковою травмою легкого ступеня: перспектива МРТ. *Concussion* 2:CNC35. doi: 10.2217/cnc-2016-0028
- Palmer, A. M., Marion, D. W., Botscheller, M. L., Swedlow, P. E., Styren, S. D. and Dekosky, S. T. (1993). Ексайтотоксичність, викликана черепно-мозковою травмою, оцінена на моделі контрольованого кортикального пошкодження. *J. Neurochem.* 61, 2015-2024. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb07437.x
- Pandya, J. D., Pauly, J. R. and Sullivan, P. G. (2009). Оптимальне дозування та інтервал можливостей для підтримки мітохондріального гомеостазу після черепно-мозкової травми за допомогою роз'єднувача FCCP. *Exp. Neurol.* 218, 381-389. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.05.023
- Peterson, T. C., Anderson, G. D., Kantor, E. D. and Hoane, M. R. (2012). Порівняння ефектів нікотинамідю та прогестерону на функціональне відновлення когнітивної поведінки після травми кортикального забою у щурів. *J. Neurotrauma* 29, 2823-2830. doi: 10.1089/neu.2012.2471
- Peterson, T. C., Hoane, M. R., Mccormy, K. S., Farin, F. M., Bammler, T. K., Macdonald, J. W., et al. (2015). Комбінована терапія нікотинамідом і прогестероном покращує функціональне відновлення після черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* 32, 765-779. doi: 10.1089/neu.2014.3530
- Phulwani, N. K. and Kielian, T. (2008). Полі (АДФ-рибоз) полімерази (PARP) 1-3 регулюють активацію астроцитів. *J. Neurochem.* 106, 578-590. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05403.x
- Price, L., Wilson, C. and Grant, G. (2016). «Патофізіологія гематоенцефалічного бар'єру після черепно-мозкової травми» в Поступальному дослідженні черепно-мозкової травми, eds D. Laskowitz and G. Grant (Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor and Francis Group).
- Rau, T., Ziemniak, J. and Poulsen, D. (2016). Нейропротекторний потенціал малих доз метамфетаміну в доклінічних моделях інсульту та черепно-мозкової травми. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 64, 231-236. doi: 10.1016/j.pnpb.2015.02.013
- Rau, T. F., Kothiwala, A. S., Rova, A. R., Brooks, D. M. and Poulsen, D. J. (2012). Лікування малими дозами метамфетаміну покращує поведінкові та когнітивні функції після тяжкої форми черепно-мозкової травми. *J. Trauma Acute Care Surg.* 73, S165-S172. doi: 10.1097/TA.0b013e318260896a
- Rau, T. F., Kothiwala, A. S., Rova, A. R., Brooks, D. M., Rhoderick, J. F., Poulsen, A. J., et al. (2014). Введення малих доз метамфетаміну через 12 годин після тяжкої черепно-мозкової травми запобігає неврологічній дисфункції та когнітивним порушенням у щурів. *Exp. Neurol.* 253, 31-40. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.12.001
- Sangobowale, M., Nikulina, E. and Bergold, P. J. (2018). Міноциклін плюс N-ацетилцистеїн захищають олігодендроцити при першому введенні через 12 годин після закритої травми голови у мишей. *Neurosci. Lett.* 682, 16-20. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.010
- Sangobowale, M. A., Grin'kina, N. M., Whitney, K., Nikulina, E., St Laurent- Ariot, K., Ho, J. S., et al. (2018). Міноциклін плюс N-ацетилцистеїн зменшують порушення поведінки та покращують гістологію за допомогою клінічно корисного часового інтервалу. *J. Neurotrauma* doi: 10.1089/neu.2017.5348 [Epub ahead of print].
- Shahjoui, S., Sadeghi-Naini, M., Yang, Z., Kobeissy, F., Rathore, D., Shokraneh, F., et al. (2018). Діагностичні значення UCH-L1 при черепно-мозковій травмі: мета-аналіз. *Brain Inj.* 32, 1-17. doi: 10.1080/02699052.2017.1382717
- Shinohara, Y., Hosoya, A., Yamasaki, N., Ahmed, H., Nattori, S., Eguchi, M., et al. (2012). Правопівкульне домінування просторової пам'яті мишей при розділенні правої та лівої півкуль мозку. *Hippocampus* 22, 117-121. doi: 10.1002/hipo.20886
- Shohami, E. and Biegon, A. (2013). Новий підхід до ролі рецепторів NMDA при черепно-мозкових травмах. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13, 567-573. doi: 10.2174/18715273113126660196
- Skolnick, B. E., Maas, A. I., Narayan, R. K., Van Der Hoop, R. G., Macallister, T., Ward, J. D., et al. (2014). Клінічне випробування прогестерону при важкій черепно-мозковій травмі. *N. Engl. J. Med.* 371, 2467-2476. doi: 10.1056/NEJMoa1411090
- Sosin, D. M., Sniezek, J. E. and Thurman, D. J. (1996). Частота травм головного мозку легкої та середньої тяжкості в Сполучених Штатах, 1991. *Brain Inj.* 10, 47-54. doi: 10.1080/026990596124719
- Sta Maria, N. S., Reger, M. L., Cai, Y., Baquing, M. A. T., Buen, F., Ponnaluri, A., et al. (2017). D-циклосерин відновлює нейропластичність після черепно-мозкової травми в мозку щурів, що розвивається. *J. Neurotrauma* 34, 16921702. doi: 10.1089/neu.2016.4747
- Stein, D. G. and Sayeed, I. (2018). Перепрофілювання та репозиціонування нейростероїдів у лікуванні черепно-мозкової травми: звіт з окупів. *Neuropharmacology* doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.006 [Epub ahead of print].
- Stoica, B. A., Loane, D. J., Zhao, Z., Kabadi, S. V., Hanscom, M., Byrnes, K. R., et al. (2014). Інгібування PARP-1 послаблює втрату нейронів, активацію мікроглії та неврологічний дефіцит після черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* 31, 758-772. doi: 10.1089/neu.2013.3194
- Sullivan, P. G., Rabchevsky, A. G., Hicks, R. R., Gibson, T. R., Fletcher-Turner, A. and Scheff, S. W. (2000). Крива «доза-відповідь» та оптимальний режим дозування циклоспорину А після черепно-мозкової травми у щурів. *Neuroscience* 101, 289-295. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00380-8
- Sullivan, P. G., Sebastian, A. H. and Hall, E. D. (2011). Аналіз лікувального часового інтервалу нейропротекторного впливу циклоспорину А після черепно-мозкової травми. *J. Neurotrauma* 28, 311-318. doi: 10.1089/neu.2010.1646
- Tanielian, T. and Jaycox, L. H. (eds). (2008). Невидимі рани війни: психологічні та когнітивні травми, їх наслідки та послуги для допомоги у відновленні. *Santa Monica, CA: RAND Corporation.*
- Temple, M. D. and Hamm, R. J. (1996). Хронічне, посттравматичне застосування D-циклосерину, часткового агоністу NMDA покращує когнітивні функції після експериментальної травми мозку. *Brain Res.* 741, 246-251. doi: 10.1016/S0006-8993(96)00940-7
- Vespa, P., Prins, M., Ronne-Engstrom, E., Caron, M., Shalmon, E., Hovda, D. A., et al. (1998). Збільшення позаклітинного глутамату, викликане зниженням церебрального перфузійного тиску і судами після черепно-мозкової травми людини: дослідження мікродіалізу. *J. Neurosurg.* 89, 971-982. doi: 10.3171/jns.1998.89.6.0971
- Vink, R. (2018). Тваринні моделі великих тварин з черепно-мозковою травмою. *J. Neurosci. Res.* 96, 527-535. doi: 10.1002/jnr.24079
- Weber, J. T. (2012). Змінена кальцієва сигналізація після черепно-мозкової травми. *Front. Pharmacol.* 3:60. doi: 10.3389/fphar.2012.00060
- Wright, D. W., Yeatts, S. D., Silbergleit, R., Palesch, Y. Y., Hertzberg, V. S., Frankel, M., et al. (2014). Дуже раннє введення прогестерону при гострій черепно-мозковій травмі. *N. Engl. J. Med.* 371, 2457-2466. doi: 10.1056/NEJMoa1404304
- Xiong, Y., Mahmood, A. and Chopp, M. (2013). Тваринні моделі черепно-мозкової травми. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 128-142. doi: 10.1038/nrn3407
- Xiong, Y., Zhang, Y., Mahmood, A., Meng, Y., Zhang, Z. G., Morris, D. C., et al. (2012). Нейропротекторний та нейровідновлювальний ефекти лікування тимозином бета 4, розпочатого через 6 годин після черепно-мозкової травми у щурів. *J. Neurosurg.* 116, 1081-1092. doi: 10.3171/2012.1.JNS.111729
- Yousuf, S., Sayeed, I., Atif, F., Tang, H., Wang, J. and Stein, D. G. (2014). Пізнє лікування прогестероном зменшує інфаркт мозку та покращує функціональні результати після ішемічного інсульту: дослідження часового інтервалу на щурах середнього віку. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 34, 297-306. doi: 10.1038/jcbfm.2013.198
- Zafonte, R. D., Bagiella, E., Ansel, B. M., Novack, T. A., Friedewald, W. T., Hesdorffer, D. C., et al. (2012). Вплив цитиколіну на функціональний і когнітивний статус пацієнтів із черепно-мозковою травмою: дослідження лікування травми головного мозку цитиколіном (COBRIT). *JAMA* 308, 1993-2000. doi: 10.1001/jama.2012.13256
- Zhao, W. Y., Chen, S. B., Wang, J. J., Xu, C., Zhao, M. L., Dong, H. J., et al. (2017). Встановлення моделі ідеального часового інтервалу в гіпотермічному цільовому контролі температури після черепно-мозкової травми у щурів. *Brain Res.* 1669, 141-149. doi: 10.1016/j.brainsres.2017.06.006

Заява про конфлікт інтересів. Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які можна було б витлумачити, як потенційний конфлікт інтересів.

Авторське право © 2019 Mohamadpour, Whitney and Bergold. Це стаття відкритого доступу, яка розповсюджується на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License (CC BY). Використання, розповсюдження або відтворення на інших форумах дозволено за умови вказівки оригінальних авторів і власників авторських прав, а також посилання на оригінальну публікацію в цьому журналі відповідно до прийнятої академічної практики. Заборонено використання, розповсюдження або відтворення, яке не відповідає цим умовам.