



# Громадський Доступ ННS

Авторський рукопис

Нейрофармакологія. Авторський рукопис; доступно в PMC 1 лютого 2020 р.

Опубліковано в остаточній редактованій формі, як:

Нейрофармакологія, лютий 2019 р.; 145 (Pt B): 230–246. doi:10.1016/j.neuropharma.2018.08.004.

## Патофізіологія та лікування набряку головного мозку при черепно-мозковій травмі

Ручира М. Джа<sup>1,2,3,4</sup>, Патрік М. Кочанек<sup>1,4,5</sup>, і Дж. Марк Сімард<sup>6,7,8,\*</sup>

<sup>1</sup>Відділення реанімації та дослідницький центр реанімації Сафар, Медична школа, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсільванія.

<sup>2</sup>Кафедра неврології Медичної школи Піттсбурзького університету, Піттсбург, Пенсільванія.

<sup>3</sup>Кафедра нейрохірургії Медичної школи Піттсбурзького університету, Піттсбург, Пенсільванія.

<sup>4</sup>Інститут клінічної та трансляційної науки, Медична школа, Піттсбурзький університет, Піттсбург, Пенсільванія.

<sup>5</sup>Кафедра анестезіології Піттсбурзького університету, Піттсбург, Пенсільванія.

<sup>6</sup>Кафедра нейрохірургії Медичної школи Університету Меріленда, Балтімор, доктор медичних наук.

<sup>7</sup>Кафедра патології Медичної школи Університету Меріленда, Балтімор, доктор медицини.

<sup>8</sup>Факультет фізіології Медичної школи Університету Меріленда, Балтімор, штат - медичні науки.

### Анотація

Відомо, що набряк мозку (НМ) і, як наслідок, внутрішньочерепна гіпертензія асоціюються з несприятливим прогнозом при черепно-мозковій травмі (ЧМТ). НМ є основною причиною внутрішньолікарняної смертності, яка зустрічається у більше 60% пацієнтів із масивними ураженнями та близько 15% пацієнтів із нормальним початковим скануванням комп'ютерної томографії. Після лікування масивних уражень при важкій ЧМТ важливою метою невідкладної нейрокритичної допомоги стають оцінка та лікування процесу вторинного пошкодження НМ та внутрішньочерепної гіпертензії, що виникає внаслідок цього. Тож, цей огляд зосереджений на сучасному розумінні різних патофізіологічних шляхів, що сприяють розвитку НМ, з подальшим описом потенційних цільових методів лікування. Наразі існує дискусія щодо ідентифікованих клітинних/цитотоксичних факторів, що сприяють розвитку НМ, а також тих механізмів, які впливають на порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ)/вазогенного набряку. Є застереження, що це розрізнення може бути дещо штучним, оскільки молекулярні процеси, які сприяють цим

**Відповідний автор:** Доктор Дж. Марк Сімард, відділення нейрохірургії, 22 South Greene St., Suite S12D, Baltimore MD 21201. Телефон: 410-328-0850; msimard@som.umaryland.edu.

**Конкуруючі інтереси:** усі автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів.

**Застереження видавця:** це PDF-файл невідредагованого рукопису, прийнятого до публікації. Як послугу для наших клієнтів, ми надаємо цю ранню версію рукопису. Рукопис піддається редагуванню, верстці та перегляду отриманого доказу перед тим, як він буде опублікований у своїй остаточній формі для цитування. Будь ласка, зверніть увагу, що під час процесу виробництва можуть бути виявлені помилки, які можуть вплинути на вміст і всі юридичні застереження, що стосуються журналу.

шляхам, є взаємопов'язаними. Хоча вичерпне обговорення всіх шляхів передбачуваного внеску в НМ виходить за рамки цього огляду, ролі деяких ключових учасників тут висвітлюються, а також надаються посилання для отримання додаткової інформації. Потенційні майбутні молекулярні мішені для лікування НМ представлені в огляді на основі патофізіологічних механізмів. Таким чином, ми прагнемо надати трансляційний синопсис теперішніх і майбутніх стратегій, спрямованих на НМ після ЧМТ, у контексті зміни парадигми до точної медицини.

### Ключові слова:

черепно-мозкова травма; набряк головного мозку; цитотоксичний набряк; іонний набряк вазогенний набряк.

## 1. Вступ

Набряк головного мозку (НМ) можна визначити, як збільшення води в мозковій тканині, в тому числі в окремих клітинах та навколишньому інтерстиціальному просторі. Генерація набряку мозку після черепно-мозкової травми - є складним гетерогенним процесом. Механізми, що лежать в основі НМ, можуть відрізнятися залежно від кількох факторів: незмінного характеру первинного ушкодження (етіологія, швидкість, сила, тяжкість, характер кровотечі), характеристик самого пацієнта (вік, стать, генетична схильність, супутні захворювання) та додаткових клінічних ушкоджень (гіпоксія, гіпотензія, гіпертермія, судоми). Всебічне молекулярне розуміння складних мереж, що лежать в основі набряку мозку при ЧМТ, хоча і швидко розвивається, але досі залишається в зародковому стані. Дослідницькі досягнення вказують на наявність кількох фундаментальних патофізіологічних процесів, які сприяють розвитку набряку, включаючи порушення цілісності ГЕБ, регуляцію клітинного об'єму різними іонними насосами, онкотичні градієнти та запальні реакції (Hadass et al., 2013; Jayakumar et al., 2011; Kiening et al., 2002; Kimbler et al., 2012; Kochanek et al., 2015; Laird et al., 2014; Liang et al., 2015; Lopez-Rodriguez et al., 2015; Marmarou et al., 2006; Okuma et al., 2012; Shigemori et al., 2006; Walcott et al., 2011; Yao et al., 2015; Zweckberger et al., 2014) (Мал. 1). Класично НМ після ураження центральної нервової системи (ЦНС) класифікували, як «вазогенний» або «цитотоксичний», але все більше в медичній науці визнається, що ці процеси можуть бути взаємопов'язані (Marmarou, 2007; Simard et al., 2007; Winkler et al., 2016). Якщо не контролювати НМ, він може призвести до внутрішньочерепної гіпертензії та фатальної грижі стовбура мозку. При цьому стратегії лікування, спрямовані на видалення НМ після його формування, можуть бути менш ефективними, ніж ті, які спрямовані на модулювання ступеня та часу активації/інгібування різних шляхів, які безпосередньо сприяють утворенню набряку.

## 2. Набряк мозку та внутрішньочерепна гіпертензія при ЧМТ

Для повноцінного розуміння проблематики, давайте трохи зануримось в історію її виникнення та дослідництва. Важливий зв'язок між набряком мозку, внутрішньочерепною гіпертензією та функціональним результатом черепно-мозкової травми визнається протягом століть. В папірусі Едвіна-Сміта, одному з найважливіших медичних текстів Давнього Єгипту, датованого приблизно 17-им

століттям до н.е., описано використання неврологічних обстежень для класифікації тяжкості травми, виявлення внутрішньочерепної гіпертензії та прогнозування результатів ще в 3000-2500 рр. до н.е. (Helgason, 1987). Використання зовнішніх шлуночкових дренажів для терапевтичного відведення цереброспинальної рідини, про яке вперше повідомлялося ще в 1744 році, було розширено до використання у лікуванні ЧМТ у 1980-х роках - через два століття після розробки з 1783 року доктрини Монро-Келлі (Srinivasan et al., 2014). Доктрина Монро-Келлі пов'язує розвиток НМ з практичним вимірюванням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) – вона стверджує, що тиск у склепінні черепа є функцією об'єму окремих внутрішньочерепних відділів (кров, мозок, спинномозкова рідина), що містяться в твердому черепі/твердій мозковій оболонці (Macintyre, 2014). Таким чином, підвищення внутрішньочерепного тиску після ЧМТ може бути результатом збільшення об'єму внаслідок гематоми/контузії, а також вторинних травм, таких як набряк мозку. Хоча розширення гематоми є основним фактором занепокоєння у перші кілька годин після ЧМТ, коли з ним вдалося впоратися, в свою чергу, НМ - є основним фактором підвищення ВЧТ (Stocchetti та Maas, 2014). Внутрішньочерепна гіпертензія може порушити церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) і церебральний кровотік (ЦКТ), що в кінцевому підсумку може спричинити незворотне ушкодження головного мозку, призвести до грижі та смерті (Stocchetti та Maas, 2014; Winkler et al., 2016). Пацієнти з порушеною церебральною ауторегуляцією можуть бути особливо вразливими, як це часто буває безпосередньо при ЧМТ (Stocchetti та Maas, 2014).

Клінічно внутрішньочерепна гіпертензія, виміряна монітором ВЧТ, служила проксі-сервером для оцінки та лікування набряку мозку, та була в центрі уваги на основі рекомендацій щодо лікування ЧМТ (Carney et al., 2017). Як підвищення ВЧТ, так і рентгенологічні показники НМ при ЧМТ протягом тривалого часу асоціювалися з несприятливим результатом у багатьох когортах (Chesnut et al., 1993; Eisenberg et al., 1990; Feickert et al., 1999; Feldmann et al., 1979; Hudak et al., 2014; Iaccarino et al., 2014; Marmarou et al., 1991; Marshall et al., 1979; Miller et al., 1977; Sauland Ducker, 1982; Stocchetti et al., 2008; Tucker et al., 2017; Vik et al., 2008). Досліджено, що підвищення ВЧТ вище прийнятого порогу 20-22 мм рт. ст. спостерігається у 45-80% пацієнтів із ЧМТ (Marmarou et al., 1991; Narayan et al., 1982; Vik et al., 2008). Схоже, що існує дозозалежний ефект між ВЧТ >20 мм рт.ст. і клінічним результатом після ЧМТ (Vik et al., 2008). Доклінічні дослідження підтверджують цей сильний зв'язок між набряком мозку та несприятливим результатом ЧМТ. Вони також демонструють, що лікування цільових шляхів може зменшити НМ та/або покращити результат (Cao et al., 2016; Donkin et al., 2011; Fukuda et al., 2013; Gao et al., 2016; Hadass et al., 2013; Hou et al., 2018; Ruchira M Jha et al., 2018; Liu et al., 2018; McBride et al., 2014; Patel et al., 2010; Rauen et al., 2013; Shamsi Meymandi et al., 2018; Xu et al., 2016; Yang et al., 2018; Yao et al., 2015; M. Zhang et al., 2016; Zweckberger et al., 2014). Ми маємо констатувати: у людей клінічно немає таргетної (цільової) терапії. Реактивні неспецифічні методи лікування, такі як краніектомія, є інвазивними та спричиняють захворювання (Stiver, 2009; Stocchetti та Maas, 2014). Незважаючи на те, що декомпресійна краніектомія була ефективною для зниження ВЧТ, а також рівня смертності, в останніх великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, вона все ж таки має незрозумілу користь для функціональних результатів (Cooper et al., 2011; Hutchinson et al., 2016). Також існують подібні занепокоєння щодо клінічної користі, незважаючи на зниження ВЧТ за допомогою інших неспецифічних методів лікування, таких як гіпотермія та гіперосмолярна терапія (Andrews et al., 2015; Gottlieb та Bailitz, 2016).

Ймовірно, ВЧТ є неповним відображенням набряку мозку, тому лише узагальнене лікування ВЧТ може не впливати на ключові патофізіологічні механізми (Jha et al., 2018a). Це підкреслює необхідність розробки цільової терапії для розширення арсеналу лікування НМ шляхом зосередження на важливих молекулярних факторах і базових шляхах.

ВЧТ і ЦПТ - є клінічно доступними показниками при черепно-мозковій травмі, з доступними рекомендаціями для інформування про їх лікування (Carney et al., 2017). Майбутні стратегії також можуть включати індивідуальні показники внутрішньочерепної податливості, індекси реактивності тиску (PRx), індекс амплітуди пульсу (РАх) і оптимальний церебральний перфузійний тиск (ЦПТ<sub>ОПТ</sub>), які наразі представляють інтерес для більш докладних досліджень. Й хоча зосередження уваги на цих заходах виходить за рамки цього огляду, нижче надається коротке резюме з посиланнями, доступними для подальшого перегляду.

Відомо, що у доктрині Монро-Келлі чітко не включено концепцію внутрішньочерепної податливості та пружності, які впливають на ступінь підвищення ВЧТ. Хоча це важко виміряти клінічно, але кількісна оцінка індивідуальної церебральної податливості ( $\Delta V/\Delta P$ ) або її зворотного зв'язку, тобто пружності ( $\Delta P/\Delta V$ ), може виявитись корисною для прогнозування загрози кризи ВЧТ та грижі (Czosnyka та Citerio, 2012; Howells et al., 2012). Як описано у *Marmarou et al.*, а саме у котячій моделі - одним із перших показників внутрішньочерепної еластичності був індекс тиску та об'єму (ІТО) (Czosnyka et al., 2012; Marmarou et al., 1975). ІТО – це об'єм (мл), необхідний для підвищення ВЧТ у 10 разів і, зазвичай, становить 20-25 мл ( $\text{ІТО (мл)} = V/\log(P_p/P_o)$ , де  $V$  = об'єм у мл,  $P_p$  = пік ВЧТ і  $P_o$  = ВЧТ до зміни об'єму) (Marmarou et al., 1978; Shapiro et al., 1980). Незважаючи на свою потенційну корисність, ІТО є технічно складним, він несе ризик інфікування та може спровокувати кризи ВЧТ (Hawthorne та Piper, 2014). Тож, дослідницькі зусилля в основному були перенаправлені на непрямі вимірювання церебральної податливості, такі як аналіз форми/амплітуди ВЧТ та кількісне визначення на основі МРТ (Alperin et al., 2000; Atsumi et al., 2014; Czosnyka та Citerio, 2012; Howells et al., 2012). Raksin et al., 2003). Подібним чином показники цереброваскулярної реактивності, такі як PRx, РАх і ЦПТ<sub>ОПТ</sub>, є постійними дослідницькими інтересами з метою остаточного спрямування лікування на основі прецизійної медицини для цільових показників ВЧТ та/або ЦПТ й оптимального кровотоку (Dias et al., 2015; Zeiler et al., 2018, 2017). PRx, динамічний коефіцієнт кореляції (від -1 до +1), отримують із 5-секундного середнього показника впродовж 40 послідовних вимірювань середнього артеріального тиску (САТ) і ВЧТ. При непорушеній ауторегуляції збільшення САТ призводить до вазоконстрикції, знижуючи таким чином ВЧТ (негативний PRx); і, навпаки, відсутність реакції на тиск призводить до пасивного ВЧТ після САТ (позитивний PRx) (Zweifel et al., 2008). ЦПТ<sub>ОПТ</sub> було визначено, як точку найнижчого PRx – значення, яке може відрізнитися не лише між окремими пацієнтами, але й у одного пацієнта в різний час (Steiner et al., 2002). РАх - це індекс амплітуди імпульсу ВЧТ, отриманий за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона між САТ та амплітудою імпульсу ВЧТ (Zeiler et al., 2017). Зазначається, що у міру збільшення внутрішньочерепної еластичності (зменшення комплаєнсу) - збільшується амплітуда імпульсу ВЧТ (Hawthorne та Piper, 2014).

Тут треба зауважити, що у дослідницьких звітах ці показники передбачають наявний результат, і ними можна маніпулювати, однак вони ще мають бути підтвержені безпосередньо для клінічної/настановленої допомоги (Dias et al., 2015; Zeiler et al., 2017; Zweifel et al., 2008).

Резюмуємо: усі заходи, описані вище, є фокусними відображеннями дифузного, багатогранного, неоднорідного та динамічного процесу. У світі прецизійної медицини, що розвивається, було б доцільно доповнити ці заходи іншими формами мультимодального моніторингу, візуалізаційними дослідженнями, фенотипічними та генетичними біомаркерами, аби забезпечити більш детальний і механічний підхід до розуміння та остаточного лікування набряку мозку при черепно-мозковій травмі (Jha та Kochanek, 2017).

### 3. Шляхи, залучені до іонного та клітинного/цитотоксичного набряку (ЦитН)

Цитотоксичний набряк (ЦитН) - він виникає внаслідок відмови іонного насоса або активації вибраних іонних каналів, що призводить до втрати гомеостатичних іонних градієнтів. Це, в свою чергу, спричиняє набряк клітин, коли вода переміщується з інтерстиціального у внутрішньоклітинний простір (Hudak et al., 2014; Winkler et al., 2016). Про таке повідомлялося вже через 1 годину після ЧМТ у людей (Ito et al., 1996). Клітинний набряк може виникнути у всіх типах клітин ЦНС, включаючи астроцити, ендотеліальні клітини та нейрони; його було ретельно охарактеризовано саме в астроцитах (Stokum et al., 2016). Ізольоване клітинне набухання не збільшує загального вмісту води в мозку, оскільки це лише перерозподіл води з інтерстиціального у внутрішньоклітинний простір. Справжнє збільшення вмісту води в мозку вимагає перфузії із зовнішнього джерела рідини, яким, як стверджується, є церебральна васкулатура (керована осмотичними силами) та/або лімфатична система (через посилений приплив або порушення відтоку спинномозкової рідини); в цьому аспекті важливо те, що ці гіпотези не є взаємовиключними (Pliff et al., 2014; Stokum et al., 2016; Thrane et al., 2014). Якщо не стримувати іонну недостатність і, як наслідок, клітинний набряк, то він стає цитотоксичним та призводить до загибелі клітини (Hudak et al., 2014; Simard et al., 2007). Іонний набряк аналогічний цитотоксичному набряку ендотеліальних клітин, але існує полярність транскапілярних потоків іонів і води. Континуум ЦитН, іонного набряку, вазогенного набряку (ВазН) і прогресуючої вторинної кровотечі (ПВК) проілюстровано на *малюнках 2-5* (Simard et al., 2007). Як описано нижче, багато з цих шляхів та їх компонентів взаємопов'язані між собою.

#### 3.1. $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортер (NKCC1)

NKCC1 - є котранспортером  $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  конститутивно вираженим в нейронах, глії, капілярах і ендотеліальних клітинах судинного сплетення (J. Zhang et al., 2017). Зазвичай, у NKCC1 використовується електрохімічний градієнт, створений  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ /АТФазою для забезпечення транспорту іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{X Cl}^-$  (з ко-транспортом води) через плазмалему, регулюючи таким чином об'єм клітини та іонний гомеостаз (J. Zhang et al., 2017). У доклінічних моделях черепно-мозкової травми NKCC1 посилюється вже через 1 годину після травми, та активується різними механізмами, включаючи збільшення позаклітинного  $\text{K}^+$  (після невдачі  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ /АТФази, особливо в астроцитах),  $\text{IL-1}\beta$  і глутамат (*див.* - Розділи 2.5 і 3.1) (Jayakumar et al., 2011; Lu et al., 2006, 2008, 2017; Simard et al., 2010; J. Zhang et al., 2017; M. Zhang et al., 2016).

Активация транспортера після ЧМТ призводить до підвищеного вмісту

внутрішньоклітинних іонів і води, тобто - до цитотоксичного набряку. В ендотеліальних клітинах центральної нервової системи НКСС1 виражається головним чином на внутрішньому боці, таким чином сприяючи навантаженню клітинного набряку  $\text{Na}^+$  у клітини (Simard et al., 2010). Деякі дані *in vivo* (на живому) вказують на зв'язок між цим шляхом і посиленням регуляції АКП4 після контрольованого кортикального впливу (ККВ) (див. - Розділ 2.2), а також виробництво матричної металопротеїнази (ММП)-9 (див.- Розділ 3.5) та цілісність ГЕБ (J. Zhang et al., 2017; M. Zhang et al., 2016). Активація НКСС1 також може ініціювати мітоген-активованій каскад протеїнкінази, чим ще більше посилює набряк мозку та пошкодження нейронів після ЧМТ (Lu et al., 2017, 2008).

### 3.2. Аквапорини (АКП)

Аквапорини, ймовірно, впливають як на клітинні/цитотоксичні, так і на вазогенні набряки при черепно-мозковій травмі. В центральній нервовій системі АКП1 і АКП4 - є найбільш поширеними (Papadopoulos та Verkman, 2013). АКП1, який бере участь у секретії спинномозкової рідини, в основному виражається в зверненій до шлуночків плазмалемі епітелію судинного сплетення. Він відсутній в цереброваскулярному ендотелії (за винятком навколошлуночкових місць, де відсутній ГЕБ) (Papadopoulos та Verkman, 2013). АКП4 локалізується на інтерфейсах мозкової рідини, включаючи периваскулярні кінцівки астроцитів, обмежену глію, базолатеральну мембрану епендимальних клітин і субепендимальні відростки астроцитів. При ЦитН вода потрапляє в центральну нервову систему через АКП4 на периваскулярних астроцитарних ніжках. При ВазН рідина видаляється через АКП4 різними шляхами: через астроцитарні ніжки в кровотік, субпіальні астроцитарні відростки та піальні клітини в субарахноїдальну СМР, а також через субепендимальні астроцитарні відростки та епендимальний ендотелій у шлуночок й глімфатичну систему (Filippidis et al., 2016; Hubbard et al., 2018; Iliff et al., 2014). Ізоформа М23 АКП4 асоціюється з мембранами, як тетрамер, і може агрегувати в ортогональні масиви частинок (супрамолекулярні збірки) (Papadopoulos та Verkman, 2013).

У ЧМТ визначення загального внеску АКП4 у формування набряку порівняно з ліквідацією було складним завданням, оскільки тут існує внесок як від ЦитН, так і від ВазН, і може бути пов'язане з просторовими/часовими моделями експресії. Дослідження показали зниження регуляції АКП4 до 48 годин після ЧМТ (що потенційно збігається з ВазН), деякі з яких відбуваються саме в регіонах з порушенням ГЕБ (Cartagena et al., 2014; Ke et al., 2001; Kiening et al., 2002; Liu et al., 2015; Zhang et al., 2015). Інші ж дослідження показали, що підвищення регуляції АКП4 збігається з розвитком ЦитН протягом 72 годин (Lopez-Rodriguez et al., 2015; Lu et al., 2013; Taуа et al., 2010). До речі, дослідження мишачої закритої черепно-мозкової травми продемонструвало, що, незважаючи на глобальне підвищення експресії АКП4 кортикальної та смугастої тканин (пік - на 7-й день), периваскулярна експресія АКП4 була помітно знижена на 3-й день (зберігалася до 28-го дня) (Ren et al., 2013). Хоча це чітко не зазначено, але свідчить про те, що зміни в локалізації АКП4/втраті поляризації, потенційно погіршуючи ВазН (обмежуючи очищення води), в той же час можуть бути компенсаторним механізмом для протидії/зменшення ЦитН (Ren et al., 2013). Подальше дослідження при помірному ККВ продемонструвало, що набряк астроцитарної ніжки був зменшений у АКП4<sup>-/-</sup> мишей (через зниження ЦитН); однак, з іншого боку, ефекти були меншими, ніж делеція АКП4 у моделях з чистим цитотоксичним набряком, що, ймовірно, є наслідком зниженого АКП4-

залежного кліренсу ВазН (Yao et al., 2015). В ході досліджень повідомлялося про підвищену експресію АКП4 у тканинах травми людини, а рівні спинномозкової рідини виявились значно вищі у пацієнтів із тяжкою ЧМТ порівняно з контрольною групою. Тож в цьому напрямку необхідно провести подальші дослідження для оцінки впливу на набряки (Hu et al., 2005; Lo Pizzo et al., 2013).

### 3.3. Рецептор сульфонілсечовини-1 – член 4 транзитного рецепторного потенціалу (Sur1- Trpm4)

Рецептор сульфонілсечовини-1 (Sur1) спільно збирається з різними пороутворюючими субодиницями (наприклад, Kir6.2, Trpm4), таким чином утворюючи гетерооктамерні канали. Зв'язок Sur1 з неселективним катіонним каналом Trpm4, і зв'язок цього каналу з ЦитН, вперше був описаний при ішемічному інсульті, а потім був охарактеризований при інших захворюваннях ЦНС, включаючи черепно-мозкову травму (Patel et al., 2010; Simard et al., 2006, 2009, 2012b). Унікальний для цього шляху канал Sur1-Trpm4, зазвичай, не виражається в ЦНС, але транскрипційно регулюється внаслідок пошкодження. Це робить його ідеальною мішенню для терапевтичного втручання. На відміну від НКСС1, внутрішньоклітинне виснаження АТФ активує Sur1-Trpm4, що сприяє відкриттю каналів, припливу натрію, деполізації клітин, блебінгута клітинної/цитотоксичної смерті. При черепно-мозковій травмі Sur1 посилюється в ендотеліальних капілярах, астроцитах і нейронах (Patel et al., 2010; Simard et al., 2009). Нейрональне або астроцитарне збільшення Sur1-Trpm4 призводить до ЦитН, а зрештою - до онкотичної смерті цих клітин. Люмінальна експресія Sur1-Trpm4 в ендотеліальних клітинах сприяє іонному набряку, а далі - цитотоксичному/клітинному набряку ендотеліальних клітин. Це додатково сприяє виникненню ВазН, оскільки ендотеліальні клітини продовжують набухати, а щільні з'єднання між ними деградує, перетворюючи таким чином капіляри на так звані «фенестровані» капіляри, які забезпечують екстравазацію білкової рідини (Kurland et al., 2012; Stokum et al., 2016). У крайній формі цілісність капілярів/ГЕБ втрачається, що призводить до ПВК (Мал. 5) (Kurland et al., 2012; Simard et al., 2007). Таким чином, ЦитН, ВазН і ПВК можуть представляти континуум набряку мозку при черепно-мозковій травмі.

Людський Sur1 СМР (рецептор сульфонілсечовини-1 спинномозкової рідини) - підвищений при черепно-мозковій травмі порівняно з контрольною групою, та корелює з НМ (Jha et al., 2017a). Надмірна експресія Sur1 також була продемонстрована в посттравматичних контузіїх людини, зокрема - в нейронах і ендотеліальних клітинах (Martínez-Valverde et al., 2015). Поліморфізми гена Sur1 (ABCC8) були пов'язані з підвищеним ризиком набряку мозку (Jha et al., 2017b; Ruchira Menka Jha et al., 2018b), а це може мати важливі наслідки для стратифікації ризику пацієнтів прецизійної медицини, терапевтичної відповіді та відбору для клінічних випробувань. Недавнє дослідження продемонструвало асоціацію тристороннього комплексу між Sur1 - Trpm4 - АКП4 (Stokum et al., 2018). Хоча це не було продемонстровано при ЧМТ, але має важливі наслідки для патофізіології утворення набряку й взаємозв'язків між додатковими шляхами.

### 3.4. Кислотно-чутливий іонний канал (КЧІК), $\text{Na}^+/\text{H}^+$ обмінник (NHO), $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ – сімейний транспортний канал (NBC)

Кислотно-чутливі іонні канали регулюються та активуються позаклітинним  $\text{H}^+$ , і

вони є відкритими для внутрішнього проведення  $\text{Na}^+$  (деякі субодиниці також проводять  $\text{Ca}^{2+}$ , наприклад, КЧК1а) (Gu et al., 2010; Xiong et al., 2004; Yermolaieva et al., 2004; Yin et al., 2013; Zhao et al., 2008). В ЦНС гетеротрімери КЧК1а та КЧК2 - найбільш широко виражені. У кортикальних нейронах людини рН, необхідний для половини максимальної активації, становить 6,60 (Li et al., 2010). Відкриття каналу та приплив  $\text{Na}^+$  викликає деполяризацію клітин і збільшення вмісту води, в результаті чого клітини набухають. Незалежний від глутаматного рецептора  $\text{Ca}^{2+}$  надходження якого відбувається через ці канали, також сприяє ексайтотоксичності та апоптозу. Інші конститутивно експресовані рН-регульовані канали (NHO, NBC), що активовані інтерстиціальним рН  $\leq 6,8$ , теж опосередковують набряк астроцитів *invitro* (в пробірці); щоправда, їх внесок у цитотоксичний набряк при ЧМТ *invivo* не встановлено (Stokum et al., 2016).

### 3.5. Глутамат

Глутамат – головний медіатор збудження в ЦНС. Після черепно-мозкової травми ексайтотоксичність глутамату має як шкідливий вплив на каскади вторинних ушкоджень (в тому числі НМ), так і пізніше сприятливий вплив на виживання нейронів (Chodobski et al., 2011). Відразу після травми позаклітинні концентрації глутамату можуть перевищувати 200 мкМ (синаптичне вивільнення, лізис клітин/нейронів, розповсюджувана деполяризація) (Stokum et al., 2016); підкреслимо, що навіть 5-50 мкМ може спричинити астроцитарний набряк через конститутивно експресовані канали ТЗАК1/2. У нормальному мозку ТЗАК2 утворює мультипротеїновий комплекс з АКП4 і сприяє поглинанню глутамату та гомеостазу. Однак підвищені рівні глутамату після травми опосередковують його приплив через ТЗАК1/2, що виражається на астроцитах, із супутнім транспортом  $\text{Na}^+$  і води, таким чином індукуючи астроцитарний ЦитН (Stokum et al., 2016). Також глутамат може сприяти цитотоксичному набряку через його іонотропний NMDA-рецептор, що призводить у підсумку до внутрішньоклітинного припливу  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  (Winkler et al., 2016). Експерименти *invitro* показують, що глутамат, діючи через метаботропні рецептори, також може підвищувати проникність ГЕБ (Chodobski et al., 2011; Collard et al., 2002). А ще він здатен індукувати ендотеліальний апоптоз головного мозку через збільшення виробництва оксиду азоту та активних форм кисню, однак, обговорюючи - це суперечливо (Domoki et al., 2008; Parfenova et al., 2006, 2003).

### 3.6. Аргінін вазопресин (АВП)

Аргінін вазопресин (АВП) - нонапептид, що виробляється паравентрикулярним і супраоптичним гіпоталамічними ядрами, - активується після ЧМТ (Krieg et al., 2017; Winkler et al., 2016). Рецептор  $V_{1a}$ , який широко розповсюджений у нейронах, астроцитах та ендотеліальних клітинах, також піддається активній регуляції навколо ураження після пошкодження (Krieg et al., 2017; Marmarou et al., 2014; Pascale et al., 2006). Інгібування в моделях ЧМТ, як генетичне, так і фармакологічне, успішно зменшило цитотоксичний набряк (Kleindienst et al., 2013; Krieg et al., 2017, 2015; Pascale et al., 2006; Rauen et al., 2013). Механізм  $V_{1a}$ -опосередкованого ЦитН - невідомий, але передбачається, що він пов'язаний з модуляцією регуляції паренхіматозної вазопресинової експресії та функції АКП4 (Filippidis et al., 2014). Модуляція  $V_{1a}$ - у щурів продемонструвала вплив на позаклітинні концентрації  $\text{Na}^+$  мозку та ВЧТ. Однак, треба визнати - це не було продемонстровано на людях (Allen et al., 2018; Filippidis et al., 2014).



### 3.7. Коментар щодо молекулярних кандидатів, які сприяють цитотоксичному набряку

Сьогодні спостерігається експоненціальне зростання кількості літературних джерел, які ідентифікують різноманітні шляхи розвитку різних підтипів набряку головного мозку. Кандидати, які обговорюються в цьому підрозділі щодо іонних і цитотоксичних набряків, були відібрані для включення на основі проведених досліджень і зібраних доказів саме при черепно-мозковій травмі. Причому, найбільш перспективні кандидати представлені на основі багатьох досліджень, проведених більш ніж однією групою лабораторій. Враховуючи сполучену мережу між багатьма з цих молекулярних мішеней, таких як NKCC1, глутамат, АКП4 та Sur1-Trpm4 (Stokum et al., 2018; J. Zhang et al., 2017; M. Zhang et al., 2016), важко виділити вибірково ієрархію важливості серед них, маючи на увазі інформацію, доступну на цьому етапі. Існує також збіг між деякими з цих молекулярних компонентів і тими, що беруть участь у ВазН (наприклад, ММП-9; *див.* - Підрозділ 4). Ідентифікація цілей, які є взаємопов'язаними між собою (або навіть взаємозалежними), свідчить про їхню відносну важливість у патофізіології набряку мозку порівняно з більш очевидно ізольованими мішенями, такими як вазопресин, ННО, NBC. Дійсно, цілком можливо, що багатоцільовий підхід може в кінцевому підсумку виявитися найбільш корисним, і тоді його слід оцінювати в доклінічних і клінічних дослідженнях.

Хоч упередження авторів щодо NKCC1, АКП4, Sur1-Trpm4 та ММП-9 базуються на наявних доказах, як з точки зору окремих досліджень, так і з точки зору їх потенційного взаємозв'язку, все ж важливо залишатися обережним, оскільки зв'язки між шляхами та іншими молекулярними цілями можуть, звичайно, існувати, але наразі вони невідомі. Як обговорювалося в підрозділі 5, єдиний із зазначених цілей, який на сьогоднішній день наочно показав перспективу в проспективному рандомізованому дослідженні ЧМТ на людях - це Sur1-Trpm4, де глібенкламід зменшував розширення контузії (Khalili et al., 2017); до речі, результати іншого клінічного дослідження, що оцінює глібенкламід (NCT01454154), вже очікуються. В свою чергу, стратегії навколо АКП4 і NKCC1, незважаючи на те, що вони є багатообіцяючими, ще не були оцінені на предмет клінічної значущості в дослідженнях черепно-мозкової травми на людях.

### 4. Шляхи, залучені до порушення ГЕБ і вазогенного набряку

Одним із перших чинників руйнування ГЕБ при черепно-мозковій травмі є негайне механічне руйнування після первинної травми (*Мал. 1*). Контузійний набряк виникає внаслідок осмотичного потенціалу в центральній некротичній тканині (висока осмоляльність) та навколишньому мозку (Katayama et al., 1998; Katayama та Kawamata, 2003). Katayama *et al.* спочатку охарактеризували цю модель набряку у тварин. Вони це зробили шляхом вимірювання контузії та периконтузійної осмоляльності й вмісту води (Katayama et al., 1998). Далі дослідники підтвердили це у пацієнтів за допомогою візуалізації уявного коефіцієнта дифузії (Ito et al., 1996; Katayama et al., 1998; Katayama та Kawamata, 2003). Механічне руйнування, хоч і є безпосередньою причиною, але не є єдиною етіологією руйнування ГЕБ. Каскади вторинних месенджерів, серед яких прозапальні цитокіни/нейрозапалення, ангіогенні фактори, деградація щільного з'єднання, молекули адгезії/фактори, що сприяють екстравазації білка, та цитоскелетні перебудови - є одними з додаткових факторів, що сприяють витоку ендотелію/ВазН, та який може досягти піку між 6-24 годинами (*Мал.*

2) (Winkler et al., 2016). Білкова рідина, що просочується в інтерстиціальний простір, може ще більше збільшити онкотичний тиск оклюзувати дрібні судини, викликаючи місцеву гіперперфузію/ішемію, яка може посилити іонну недостатність/ЦитН (Stocchetti та Maas, 2014; Winkler et al., 2016). Максимальна проникність ГЕБ була відзначена протягом перших кількох годин після травми в різних моделях ЧМТ й може зберігатися протягом 3-4 днів (Readnower et al., 2010; Shetty et al., 2014; Tanno et al., 1992; Whalen et al., 2000b; Yeoh et al., 2013). Другий пік розпаду ГЕБ може відбутися через 5 днів, що, як вважають дослідники, опосередковується активацією мікроглії (Readnower et al., 2010; Winkler et al., 2016).

Історично вважалось, що набряк мозку при ЧМТ, в основному, вазогенний, але зараз було доведено, що цитотоксичний набряк є значним фактором (Barzó et al., 1997; Hudak et al., 2014; Marmarou et al., 2006; Winkler et al., 2016). У той час, як раннє дослідження (за участі 44 суб'єктів) виявило переважання клітинного набряку після ЧМТ, то нещодавнє дослідження (брали участь вже 97 суб'єктів) показало більш рівномірний розподіл: 46% пацієнтів демонстрували переважно ЦитН та 54% - переважно ВазН (Hudak et al., 2014; Marmarou et al., 2006). Отже, переважаючий тип набряку дійсно може сильно залежати від окремого пацієнта на основі фенотипу травми, генетики, а також вторинних ушкоджень і запропонованого лікування.

#### 4.1. Запальні цитокіни

Нейрозапалення після ЧМТ - це багатогранний процес, пов'язаний як із вторинною травмою, так і з виправленням/відновленням (Jassam et al., 2017; Simon et al., 2017). Як первинне, так і вторинне пошкодження призводять до вивільнення молекулярних структур, пов'язаних з пошкодженням (ВМСПП), які, у свою чергу, активують мережі клітин (глія, нейрони, ендотеліальні клітини, лейкоцити), щоб індукувати експресію запального гена, керуючи подальшою імунною відповіддю (Jassam et al. in., 2017). Це включає посилення регуляції та вивільнення цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкіни (ІЛ) - 6 і 1 $\beta$  - вони є ранніми медіаторами посттравматичного запалення (Simon et al., 2017). Існує багато механізмів, за допомогою яких прозапальні цитокіни індукують дисфункцію ГЕБ, і вони все ще з'ясовуються. Відомі шляхи включають підвищену експресію ММП (Alluri et al., 2016; Guilfoyle et al., 2015; Nadass et al., 2013; Rosenberg та Yang, 2007), рекрутинг лейкоцитів/нейтрофілів з подальшою втратою щільних контактів (Bolton et al., 1998), виробництво молекул, які підвищують проникність (брадикінін, речовина Р) (Walker et al., 1995), посилений синтез хемокінів, експресія молекул адгезії запальних клітин (молекула внутрішньоклітинної адгезії (МВКА)/молекула адгезії судинних клітин) і залучення інших системних запальних клітин (Chodobski et al., 2011; Winkler et al., 2016). Один зареєстрований каскад включає зв'язування В1ВМГ з TLR4, що підвищує регуляцію ІЛ-6; а це, у свою чергу, призводить до астроцитарної регуляції АКП4 і вазогенного набряку (Laird et al., 2014). Щоправда, хоч й існує певна підтримка цього шляху впливу на результат у людей, все ж таки його роль у розвитку набряку мозку ще належить охарактеризувати (Au et al., 2012). Було продемонстровано, що інший ключовий прозапальний цитокін - ФНП - сприяє утворенню актинових стресових волокон з подальшою ретракцією ендотеліальних клітин (та утворенням внутрішньоклітинних розривів, опосередкованих кіназою легкого ланцюга міозину КЛЛМ), а також він знижує регуляцію білка щільного з'єднання, оклюдину (Bolton et al., 1998; Chodobski et al., 2011; Mankertz et al., 2000; Wójciak-Stothard et al., 1998). Але знов таки - ці дії ще мають бути продемонстровані на моделях ЧМТ.

Також доведено, що хоча ранні прозапальні цитокіни самі по собі пов'язані з руйнуванням ГЕБ, вони індують додаткові цитокіни, такі як фактор росту пухлини (ФРП)  $\beta$ , який ще більше порушує цілісність ГЕБ (Morganti-Kossmann et al., 1999). Дослідження *invitro* продемонстрували залежний від дози ефект підвищення рівнів ФРП- $\beta$ , а саме напарацелюлярну проникність ендотеліальних моношарів головного мозку. Це, як вважають, пов'язане зі зниженою експресією VE-кадгерину та білка щільного з'єднання - клаудіна-5 (Shen et al., 2011). У 22-х пацієнтів підвищений рівень ФРП- $\beta$  у спинномозковій рідині був пов'язаний із збільшенням проникності ГЕБ (Morganti-Kossmann et al., 1999). IL-8 - це ще один активований цитокін у глії та ендотеліальних клітинах, він підвищував проникність ГЕБ у дослідженнях на тваринах і людях. У дітей високі рівні IL-8 у спинномозковій рідині були пов'язані зі смертністю; а ось у дорослих це було пов'язано не зі смертністю, а з проникністю ГЕБ. (Buttram et al., 2007; Helmy et al., 2011; Maier et al., 2001; Whalen et al., 2000a). Підвищені рівні комплементу в лікворі (C3 і фактор В), що досягають максимуму через 24 години після травми та знижуються на 2-7 день, також були пов'язані з дисфункцією ГЕБ після черепно-мозкової травми (Kossmann et al., 1997; Stahel et al., 2001).

#### 4.2. Хемокіни

Зазначимо, що підвищені рівні хемокінів були продемонстровані на багатьох моделях ЧМТ (Woodcock et al., 2017). Відразу після травми хемокіни, здається, синтезуються астроцитами та ендотелієм судин головного мозку, з подальшим внеском інвазії нейтрофілів і моноцитів (Chodobski et al., 2011). Зазвичай, досліджувані хемокіни при ЧМТ включають ліганди хемокінів (мотив СХС) ЛСХС1 та ЛСХС2 (аттрактанти нейтрофілів) і ліганд ЛСС2 (мотив СС), який індукує хемотаксичну відповідь у макрофагах, моноцитах і мікроглії (Woodcock et al., 2017). На додаток до залучення лейкоцитів після черепно-мозкової травми, хемокіни також можуть підвищувати проникність ГЕБ за допомогою механізмів, подібних до цитокінів. Наприклад, ЛСС2 індукує утворення актинових стресових волокон, і спричиняє перерозподіл клаудину-5, оклюдину та замикаючих контактів (ЗК) 1 і 2 (Chodobski et al., 2011; Stamatovic et al., 2003; Woodcock et al., 2017). Як і у випадку з балансом у нейрозапальних процесах між про/протизапальними цитокінами, атипові хемокіни (наприклад, АСКР2) також служать поглиначами, які інтерналізують і сприяють деградації прозапальних хемокінів (Woodcock et al., 2017).

#### 4.3. Запальні клітини

Треба визнати, що міграція периферичних і резидентних запальних клітин мозку до місця пошкодження при ЧМТ може бути як корисною, так і дезадаптивною (Corrigan et al., 2016; Simon et al., 2017). При вогнищевому пошкодженні у пацієнта спостерігається рання реакція мікроглії та нейтрофільна інфільтрація в місці пошкодження (Jassam et al., 2017; Simon et al., 2017). Міграція моноцитів, лімфоцитів і астроцитів відбувається пізніше (Corrigan et al., 2016). При дифузному пошкодженні спостерігається мінімальна інфільтрація нейтрофілів, а рання клітинна відповідь (яка помічена, в основному, в трактах білої речовини) складається з мікроглії та астроцитів (Corrigan et al., 2016). На тваринних моделях цереброваскулярний ендотелій у пошкодженій півкулі збільшував експресію нейтрофільних молекул судинної адгезії (E-селектин, МВКА-1) протягом 4 годин, тим самим полегшуючи міграцію цих периферичних імунних клітин за межі ГЕБ (Simon et al., 2017). Було

продемонстровано, що при інсульті нейтрофільне вивільнення еластази та ММП порушує цілісність ГЕБ та призводить до набряку мозку (Ikegame et al., 2010; Kenne et al., 2012; Morancho et al., 2010). Хоча цей ефект нейтрофілів при ЧМТ залишається суперечливим, проте останні дані в ККВ свідчать, що деплеція нейтрофілів знижує НМ, активацію мікроглії та каспазу-3 (Jassam et al., 2017; Kenne et al., 2012). Антагонізм еластази нейтрофілів був корисним для ослаблення ВазН, а також загибелі клітин при ККВ (Semple et al., 2015b). Вважається, що активація М1-подібної мікроглії прозапальними цитокінами та хемокінами збільшує проникність ГЕБ шляхом активації ММП та модулювання білків, необхідних для формування щільного з'єднання (Cottigan et al., 2016; daFonseca et al., 2014).

#### 4.4. Фактор росту судинного ендотелію А (ФРСЕ-А)

ФРСЕ-А - секретований глікопротеїн. Він має вирішальне значення для ангиогенезу, а також підвищує мікросудинну проникність (Chodobski et al., 2011). Зазвичай, він виражається в нейронах, астроцитах, епендимальних клітинах і піальної/гліальної оболонці. ФРСЕ-А зв'язується з двома основними рецепторами: ФРСЕ-рецептором (Р)-1 (тирозинкіназа) і ФРСЕР-2 (рецептором вставки домену кінази). ФРСЕ-А після черепно-мозкової травми швидко регулюється в астроцитах і ендотелії цереброваскулярних судин на доклінічних моделях і в тканинах людини (Chodobski et al., 2003; Suzuki et al., 2003). *In vitro* (мозкові та ендотеліальні клітини) доведено: залежне від ФРСЕ-А підвищення проникності ендотеліальних клітин мозку опосередковується ФРСЕР1; описані механізми включають зниження регуляції та/або убіквінацію білків щільного з'єднання, оклюдину та клаудину-5 (Argawet al., 2009; Murakami et al., 2009; Wang et al., 2001). Як в ММП-9 (див. - Розділ 3.5) і у багатьох інших медіаторів проникності ГЕБ, ФРСЕ також відіграє роль у нейрогенезі та відновленні. Було доведено, що лікування екзогенним ФРСЕ після черепно-мозкової травми зменшує об'єм ураження та покращує функціональні результати (Thau-Zuchman et al., 2010). Додамо, що ці ефекти можуть відрізнятися в часі, через що рання експресія ФРСЕ порушує ГЕБ, але пізніше вона необхідна для нервового відновлення. Слід зазначити, що ММП-9 обробляє та активує про-ФРСЕ, і зв'язаний з матрицею ФРСЕ - це один із багатьох прикладів, які наочно показують, що шляхи набряку мозку часто предстають сильно взаємопов'язаними мережами, а не лише окремими мішенями (Zhao et al., 2006).

#### 4.5. Матрична металопротеїназа (ММП)

Матрична металопротеїназа - сімейство зимогенів, що були широко залучені в патофізіологію ГЕБ через їхню роль у деградації позаклітинного матриксу, а також регуляції (та індукції) цитокінів і хемокінів. При черепно-мозковій травмі ММП можуть бути активовані окисним стресом, цитокінами, хемокінами, інфільтруючими або резидентними запальними клітинами, нейронами та ендотеліальними клітинами (Winkler et al., 2016). Вони регулюються ендогенними інгібіторами (тканинними інгібіторами металопротеїназ) (Chodobski et al., 2011). ММП-2 і ММП-9 - виражені більше за інших матричних металопротеїназів центральної нервової системи, та були, звісно, найбільш досліджені щодо їх впливу на цілісність ГЕБ. Невелике проспективне дослідження тяжкої ЧМТ у людини показало, що найбільш рання поява ММП 8 і 9 спостерігалася через 12-18 годин, а потім з'являлась ММП-2 (виявлення через 30-35 годин, пік - 42-48 годин) (Roberts et al., 2013).

ММП-2 - це желатиназа (колагеназа типу IV), яка переважно виражається в нормальних астроцитах (Sharma et al., 2017). Вона прив'язана до поверхні клітини, й таким чином обмежена у своєму протеолітичному досягненні (S. Zhang et al., 2016). Підвищення регуляції ММП-2 після травми було відмічено протягом 72 годин у дослідженнях на тваринах і людях, та пов'язане з ультраструктурними змінами в ендотеліальних клітинах і периваскулярним крововиливом, що відображає порушення ГЕБ (Guilfoyle et al., 2015; Vajtr et al., 2009; Vilalta et al., 2008; S. Zhang et al., 2016).

Стосовно ММП-9 треба сказати наступне: вивільняється у позаклітинний простір, і може мати ефект на віддалених позиціях від місця вивільнення (S. Zhang et al., 2016). Нейтрофіли є основним джерелом ММП-9, але той виражається в інших лейкоцитах, ендотеліальних клітинах, а також слабо в астроцитах і нейронах (Chodobski et al., 2011; Zhao et al., 2006). Дослідження за участю 12-ти пацієнтів продемонструвало підвищення рівнів мікродіалізату ММП-9 у периконтузійній тканині через  $\leq 72$  години. Жодних відмінностей у будь-якому з інших досліджених ММП (1, 2, 7, 10) не було помічено між ушкодженим і «нормальним»/контралатеральним мозком. Це, у поєднанні з попередніми повідомленнями про рівні ММП-9 у лікворі, яскраво свідчить про його потенційну корисність, як біомаркера (Guilfoyle et al., 2015; Nwachuku et al., 2016; Roberts et al., 2013). У дослідженнях інсульту на людях рівні ММП-9 у сироватці корелюють із порушенням ГЕБ та злякисним набряком (Jha et al., 2014; Kimberly et al., 2014; Serena et al., 2005; Sheth et al., 2016; Simard et al., 2012a). У нещодавньому клінічному дослідженні інсульту рівні ММП-9 були нижчими у суб'єктів, які отримували глібенкламід, та у яких також спостерігався менший рентгенографічний зсув середньої лінії - показник набряку мозку (Sheth et al., 2016). Зазначимо: глібенкламід інгібує Sur1-Trpm4, а також він є непрямим інгібітором ММП-9 (Simard et al., 2012a).

#### 4.6. Речовина Р (PP)

PP - тахікінін, що виступає потужним фактором нейрогенного запалення через його зв'язок із підвищеною проникністю судин, сприянням хемотаксису лейкоцитів та активацією астроцитів і мікроглії для виробництва за допомогою ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (ЯФ- $\kappa\text{B}$ ) прозапальних цитокінів - усіх, які збільшують порушення ГЕБ (Corrigan et al., 2016; Donkin et al., 2009; Lorente et al., 2015). В ЦНС він міститься в сенсорних нервових волокнах (щільно оточуючих мозкові артерії) (Corrigan et al., 2016). Ефекти PP переважно опосередковуються рецепторами тахікініну - нейрокініну; NK (переважно NK1, що виражається на ендотеліальних клітинах, астроцитах, мікроглії та інших імунних клітинах). Це рецептори G-білка, які регулюють іонні канали та активність ферментів, а також експресію генів (Corrigan et al., 2016). У доклінічних і клінічних дослідженнях черепно-мозкової травми рівень PP підвищується на ранніх стадіях і виявляється в плазмі (Donkin et al., 2009; Lorente et al., 2015; Zacest et al., 2010). Одне дослідження ЧМТ на людях (в якому прийняли участь 23 особи) продемонструвало підвищену імунореактивність PP периваскулярно та в нейронах і астроцитах (Zacest et al., 2010). Друге дослідження (участь взяли 100 суб'єктів) продемонструвало кореляцію між підвищенням PP у плазмі та несприятливим результатом і смертністю, але не з ВЧТ (Lorente et al., 2015).

#### 4.7. Коментар щодо молекулярних кандидатів, які сприяють вазогенному набряку

Подібно до обговорення в підрозділі 3.7 щодо кандидатів, які сприяють ЦитН, тут також важко визначити відносну важливість окремих цілей/шляхів ВазН, особливо з огляду на брак доказів щодо черепно-мозкової травми. Тим не менш, це доречна сфера для майбутніх досліджень. Можемо припустити, що кандидати з доказами взаємозв'язку з іншими цілями та різними шляхами, ймовірно, матимуть більш значний вплив на генерацію НМ. Багато з представлених тут кандидатів відповідають цьому критерію. Наприклад, Sur1-Trpm4 і АКП4 мають взаємозв'язок; обидва сприяють ЦитН і ВазН та, здається, перетинаються з шляхами, що включають ММП-9 (Amtul et al., 2018; Gerzanich et al., 2018; Lee et al., 2014; Sheth et al., 2016; Stokum et al., 2018). Прозапальні цитокіни та хемокіни активують ММП-9, який, у свою чергу, модулює ФРСЕ (Corrigan et al., 2016; daFonseca et al., 2014; Zhao et al., 2006). Усі вони також незалежно пов'язані з порушенням ГЕБ та ВазН. Таким чином, можливо, що аналогічно до різних хімотерапевтичних схем, багатосторонній підхід до лікування, націлений комплексно на Sur1-Trpm4, АКП4, ФРСЕ і ММП-9, може бути більш ефективним, ніж одноцільовий підхід. Такі питання мають бути корисними для вивчення в різних моделях ЧМТ, особливо з точки зору оптимізації часу та дози різних терапій, а також оцінки комбінованих профілів токсичності.

## 5. Спрямування на набряк головного мозку при ЧМТ

Як доводить практика, сучасне клінічне лікування набряку головного мозку спрямоване на зниження ВЧТ (внутрішньочерепного тиску) і підтримку церебрального перфузійного тиску, що прямо зазначено в рекомендаціях Brain Trauma Foundation (Carney et al., 2017). Але будемо відвертими - ці методи лікування (такі як гіперосмолярне лікування, седация, нервово-м'язова блокада, гіпотермія та краніектомія) є нецільовими, реактивними та мають значні побічні ефекти. Тож у цьому розділі обговоримо деякі перспективні молекулярні кандидати, націлені на основну патофізіологію НМ, представлену раніше, що в разі успіху може дозволити клініцистам обмежити використання нецільової терапії.

### 5.1. Фармакологічні засоби, спрямовані на набряк клітин

Чи є клітинний набряк цитотоксичним, чи захисним при ЧМТ? Відповідь на це питання залишається незрозумілим, адже обидва фактори можуть лежати в одному континуумі, залежно від ступеня, часу та місця розташування. Очевидно, що цей процес відіграє значну, можливо навіть, домінуючу роль у багатьох пацієнтів із ЧМТ (Hudak et al., 2014; Marmarou et al., 2006). У цьому розділі коротко наведено багато перспективних стратегій, орієнтованих на шляхи, розглянуті в розділі 2, які знаходяться на різних стадіях розробки (Таблиця 1). Багато одних й тих самих молекул впливають як на набряк клітин, так і на руйнування ГЕБ.

**5.1.1. Буметанід** - інгібує NKCC1 та зменшує набряк астроцитів *invitro* після ударної травми рідиною (УТР) (Jayakumar et al., 2018, 2011). Моделі ЧМТ *invivo* продемонстрували зменшення клітинного набряку та руйнування ГЕБ (Lu et al., 2006, 2008, 2017; Simard et al., 2010; J. Zhang et al., 2017; M. Zhang et al., 2016). Враховуючи механічні та часові відмінності у внеску NKCC1 і Sur1-Trpm4 у набряк мозку (*див.* - Розділи 2.1 і 2.3), було запропоновано терапевтичний синергізм між буметанідом і глібенкламідом (Simard et al., 2010). На даний момент немає досліджень щодо застосування цього препарату при ЧМТ у людини, але наразі його оцінюють при судамах у новонароджених (ClinicalTrials.gov NCT00830531).

**5.1.2. AER-271 і аквапорумаб.** Інгібування АКП4 *in vivo* (нокаут, РНК-інтерференція) принесло неоднозначні результати: багато досліджень показали полегшення набряку, а деякі показали відсутність ефекту/можливе погіршення (Chen et al., 2016; Fukuda et al., 2013; Higashida et al., 2011; Kiening et al., 2002; Ren et al., 2013; Yao et al., 2015). У мишей АКП4<sup>-/-</sup> зменшився набряк, а саме - у моделях із відносно чистим ЦитН (церебральна ішемія, водна інтоксикація), що свідчить про роль АКП4 у виробленні цитотоксичного набряку. З іншого боку, гірший набряк виявився у моделях із переважно ВазН (пухлини, субарахноїдальний крововилив, абсцеси) (Manley et al., 2000; Papadopoulos et al., 2004; Papadopoulos та Verkman, 2013), що вказує на потенційну важливість АКП4 для усунення вазогенного набряку (Filippidis et al., 2016; Hubbard et al., 2018; Piff et al., 2014). Неушкоджені миші АКП<sup>-/-</sup> мають нормальний ВЧТ і мінімально підвищений вміст води в мозку. Це свідчить про те, що повільні потоки води можуть відбуватися незалежно від АКП4 (Papadopoulos та Verkman, 2013). AER-271 - є селективним антагоністом АКП4, який продемонстрував тенденцію до зниження ВЧТ у комбінованій моделі ХСН та геморагічного шоку. Однак дивно що це не зменшило мозкову воду (Wallisch et al., 2015). Стосовно аквапорумабу, то це моноклональне АКП4-специфічне антитіло, він використовувався для зменшення патології зорового нейромієліту *in vivo*, але не оцінювався при ЧМТ (Papadopoulos та Verkman, 2013). Про дослідження на людях взагалі не повідомлялося.

**5.1.3. Глібенкламід (глібурид).** Глібенкламід зв'язується з Sur1 (EC50 48 нМ при рН 7,4) і блокує канал Sur1-Trpm4, подовжуючи та збільшуючи ймовірність тривалого закритого стану каналу, не впливаючи на провідність (Chen et al., 2003; Simard et al., 2014). Його активність збільшується у вісім разів у кислому середовищі (рН 6,8), що може виникнути в станах травми через молочнокислий ацидоз. У кислому середовищі здатність глібенкламїду проникати через ГЕБ також посилюється, тобто, таким чином він може вибірково поглинатися в проблемних мікросередовищах центральної нервової системи (Simard et al., 2014). У доклінічних моделях ЧМТ глібенкламід (у різних дозах/тривалості) зменшував регіонарний набряк, ВЧТ, ПБК, порушення ГЕБ та неврологічну дисфункцію (R. Jha et al., 2015; R M Jha et al., 2015; Patel et al., 2010; Simard et al., 2009; Xu et al., 2016; Zweckberger et al., 2014). Наразі глібенкламід оцінюється в клінічному дослідженні ЧМТ (ClinicalTrials.gov NCT01454154, результати очікуються). Відомо, що дослідження II фази інсульту показало багатообіцяючі результати, адже зменшився набряк, вимірний за зміщенням середньої лінії. У нещодавньому РКД (брали участь 40 пацієнтів) глібенкламід покращив результати після помірною та тяжкого дифузного аксонального ушкодження; однак вплив безпосередньо на набряк не оцінювався (Zafardoost et al., 2016). Інше РКД (66 суб'єктів-учасників) продемонструвало, що глібенкламід зменшив розширення контузії, але при цьому не вплинув на клінічний результат при помірній та тяжкій ЧМТ (Khalili et al., 2017).

**5.1.4. Амілорид** - інгібує NHO-1 та КЧК1а і був нейропротекторним у доклінічному дослідженні ЧМТ, а також в інших неврологічних захворюваннях (Arun et al., 2013; Durham-Lee et al., 2011; Stankowska et al., 2018; Tai та Truong, 2013; Zhao et al., 2008). Його вплив на набряки вивчено недостатньо добре, але в одному звіті про моделі зниження ваги говорилося про покращувальний ефект (Vaz et al., 1998). Про

дослідження на людях не повідомлялося.

**5.1.5. SR 49059, V1880, коніваптан і вазопресин.** *Генетичне та фармакологічне інгібування рецепторів  $V_{1a}$  знижує цитотоксичний набряк *in vivo* (Kleindienst et al., 2013; Krieg et al., 2017, 2015; Pascale et al., 2006; Rauен et al., 2013). SR 49059 є маломолекулярним селективним антагоністом рецептора  $V_{1a}$ , а V1880 - пептидний селективний антагоніст рецептора  $V_1$ . Обидва препарати знижують ЦитН та внутришньочерепний тиск (ВЧТ) у доклінічних моделях ЧМТ (Krieg et al., 2017, 2015; Marmarou et al., 2014; Rauен et al., 2013). У пілотному РКД (за участі 10 суб'єктів) із рандомізацією на коніваптан (антагоніст  $V_{1a}$  та  $V_2$ ) порівняно зі стандартним лікуванням ВЧТ був нижчим у групі лікування ( $p=0,046$ ) із супутнім підвищенням  $Na^+$  у сироватці крові ( $p=0,02$ ) (Galton et al., 2011). Та навпаки, дослідження на людях, які оцінювали вазопресин (агоніст АВП) при тяжкій черепно-мозковій травмі, не показали підвищення ВЧТ або загострення набряку мозку (Allen et al., 2018; Van Haren et al., 2013).*

## 5.2. Фармакологічні засоби, спрямовані на порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ)

Підтримання та/або відновлення цілісності ГЕБ після травми, ймовірно, є важливими для захисту як від ВазН, так і від прогресуючої вторинної кровотечі. Однак еволюційно порушення ГЕБ (й вазогенного набряку теж) може бути навіть необхідним для полегшення процесу відновлення та регенерації нервової системи. Ключ до належного управління може полягати в підтримці тонкого балансу між забезпеченням нейропротекції/відновленні при одночасному запобіганні згубного впливу процесу. Але проблема полягає у визначенні того, де знаходиться цей перемикач, і як його контролювати. І хоч препарат не схвалений для клінічного застосування, однак в даний час проводиться оцінка декількох цільових стратегій з його використання (Таблиця 2).

**5.2.1. ML-7** - є інгібітором КЛЛМ, який зменшує опосередковане міозином скорочення ендотеліальних клітин, зменшуючи таким чином проникність ГЕБ. У доклінічних ККВ ML-7 знижував набряк мозку, а також покращував рухові та когнітивні функції (Luh et al., 2010; Rossi et al., 2013). Оговоримось, що цю стратегію на людях не застосовували. Враховуючи широке розповсюдження КЛЛМ, можуть існувати значні побічні ефекти, а значить, вивчення цього інгібітора вимагає подальших доклінічних досліджень дози/часу введення перед трансляцією.

**5.2.2. Фенофібрат, піоглітазон і розиглітазон - рецептор, активований проліфератором пероксисом (РАПП).** Він має протизапальні властивості, включаючи зниження регуляції цитокінів (ФНП, ІЛ-1 $\beta$ ), ЯФ-кВ, експресію МВКА-1 і ММП-9 від димеризації РАПП з ретиноїдними X-рецепторами (Thal та Neuhaus, 2014; Winkler et al., 2016). Фенофібрат (агоніст РАПП- $\alpha$ ) стабілізував цілісність гематоенцефалічного бар'єру *in vitro* та знизив проникність ГЕБ та НМ в моделі УТР *in vivo* (Besson et al., 2005; Chen et al., 2007; Thal та Neuhaus, 2014). В ході досліджень повідомлялося, що механічно це відбувається через зниження рівня МВКА-1, іNOS (NOS2), ММП-9 та маркерів окисного стресу (наприклад, втрати глутатіону, коефіцієнта окиснення глутатіону) (Besson et al., 2005; Chen et al., 2007; Winkler et al., 2016). Піоглітазон і розиглітазон (агоністи РАПП- $\gamma$ ) також продемонстрували багатообіцяючі попередні результати щодо ККВ зі зменшенням розміру ураження, експресії прозапальних цитокінів і апоптозу



нейронів, але не оцінювалися щодо порушення НМ/ГЕБ (Sauerbeck et al., 2011; Yi et al., 2008). Одне дослідження в ККВ показало, що піоглітазон також може мати незалежні від РАПП-γ ефекти, оскільки інгібування РАПП-γ не скасовує його сприятливого впливу на об'єм контузії (Thal et al., 2011). Зрештою, потрібні додаткові дані для визначення впливу цих агентів на проникність ГЕБ та результат ЧМТ.

**5.2.3. SB-3CT і глібенкламід.** Інгібування ММП-9 залишається активною областю досліджень для зменшення руйнування гематоенцефалічного бар'єру. Миші ММП-9<sup>-/-</sup> продемонстрували покращену цілісність ГЕБ, зниження проникності судин, обмежену деградацію ЗК-1, зменшення об'єму ураження та, в той же час, суперечливий вплив на результат після черепно-мозкової травми (Muradashvili et al., 2015; Semple et al., 2015a; Van et al., 2000). SB-3CT - це високоселективний інгібітор ММП-2 і ММП-9. При інсульті SB-3CT зменшує деградацію ламініну та додатково послаблює пошкодження ГЕБ шляхом зменшення втрати оклюдину та перерозподілу клаудину-5 (Cui et al., 2012; Liu et al., 2012). SB-3CT також продемонстрував багатообіцяючі результати на доклінічних моделях ЧМТ (УТР, ККВ), зі зниженням активності ММП-9, об'єму ураження, активації мікроглії та астрогліозу, а також довгострокового (30-денного) захисту від пошкодження кори головного мозку та гіпокампу. (Hadass et al., 2013; Jia et al., 2014). На даний момент немає досліджень цілеспрямованого інгібування при черепно-мозковій травмі на людях. Глібенкламід - непрямий інгібітор ММП-9 - продемонстрував зниження рівня ММП-9 і зменшення середнього зсуву в клінічних дослідженнях інсульту (Kimberly et al., 2014; Sheth et al., 2016). Хоча цільове інгібування ММП-9 виглядає перспективним шляхом для майбутніх досліджень, важливо також підкреслити, що матричні металопротеїнази, включаючи ММП-9, значно сприяють нейроваскулярному ремодельованню та відновленню, роблячи час і ступінь модуляції ММП-9 таким чином критичними у визначенні корисних і побічних ефектів (Chodobski et al., 2011; Zhao et al., 2006).

**5.2.4. Інгібітор росту судинного ендотелію і бевацизумаб.** Інгібітор росту судинного ендотелію (ІРСЕ), також відомий, як фактор некрозу пухлин суперсімейства-15, є цитокином, що модулює антиангіогенез і протизапальний процес, і який збалансований з ФРСЕ для підтримки гомеостазу. В одному дослідженні УТР лікування екзогенним ІРСЕ зменшило втрату тканини, мікрогліоз, а також посилило регуляцію білків щільного з'єднання, в тому числі клаудин-5, ЗК-1 і оклюдин, таким чином захищаючи ГЕБ (Gao et al., 2015). Проте було також продемонстровано, що екзогенний ФРСЕ покращує нейрогенез і результат при ЧМТ, тоді як пригнічення ФРСЕ може бути шкідливим (Lee and Agoston, 2010; Sköld et al., 2006; Thau-Zuchman et al., 2010). Таким чином, як і багато інших медіаторів цілісності НМ та ГЕБ, існує важливий баланс між перевагами та шкідливими ефектами зміщення гомеостазу в бік одного конкретного шляху (тобто ІРСЕ проти ФРСЕ). При цьому час модуляції може бути ключовим фактором: у дослідженні людських біомаркерів (прийняли участь 40 суб'єктів, 30 осіб контролю) підвищення рівня ІРСЕ асоціювалося з покращенням результатів, тоді як рівні ФРСЕ спочатку асоціювалися з побічними ефектами на ранніх стадіях після черепно-мозкової травми (4-14 днів), але згодом були пов'язані з одужанням (14-21 день); співвідношення ФРСЕ/ІРСЕ на 7-й день >2,366 асоціювалося з вищою лікарняною смертністю (M. Lietai., 2016).

Бевацизумаб - антитіло проти ФРСЕ з антиангіогенними ефектами - було вивчено на предмет його сприятливого впливу на руйнування ГЕБ, перипухлинний набряк і виживання без прогресування при мультиформній гліобластомі (Khasraw et al., 2014). Але відразу зробимо ремарку: на сьогодні немає досліджень на людях, які б оцінювали бевацизумаб. В одному доклінічному дослідженні бевацизумабу в ККВ було продемонстровано, що одноразова внутрішньовенна ін'єкція 10 мг/кг (раніше вказувалося, що вона зберігалася протягом  $17 \pm 4,7$  днів у щурів) не впливала на проникність ГЕБ або вміст води, але, з іншого боку, значно погіршувала неврологічний дефіцит і об'єм контузії. Хоча автори прийшли до висновку, що експресія ФРСЕ не сприяє набряку після ККВ, вона може мати нейропротекторну дію, можливо (навіть імовірно), що баланс між шкідливим і захисним ефектами напряму залежить від дози та часу. Тож для отримання більш точних даних необхідна подальша доклінічна робота з метою інформування потенційних майбутніх досліджень на людях екзогенної модуляції/активації/інгібування РСЕ або ФРСЕ.

**5.2.5. Куркумін.** Він є активним інгредієнтом куркуми, має протизапальну, антиканцерогенну, антиоксидантну й нейропротекторну дію при багатьох неврологічних захворюваннях (W. Li et al., 2016; Qureshi et al., 2018; Reddy et al., 2018; Rodriguez et al., 2016; Yuan et al., 2017; Z.-Y. Zhanget al., 2017). При інсульті та субарахноїдальних крововиливах протинабряковий/ГЕБ-захисний ефект куркуміну опосередковується різними механізмами. До них входять: запобігання руйнуванню білків щільного з'єднання (ЗК-1, оклюдин, клаудин-5), регуляція глутаматного транспортера-1, інгібування МВКА-1/МАСК-1 та запальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП, ЯФ-кВ), зниження регуляції АКП4, зниження експресії ММП-9 та інгібування активації мікроглії (W. Li et al., 2016; Wang et al., 2013; Yu et al., 2012; Yuan et al., 2017; Z.-Y. Zhang et al., 2017). Попередні доклінічні дослідження черепно-мозкової травми були зосереджені на потенційних протизапальних і нейропротекторних ефектах куркуміну (Ashbaugh and McGrew, 2016; Gao et al., 2017, 2016; Samini et al., 2013; Wu et al., 2011; Zhu et al., 2014). В одному з досліджень ККВ було виявлено, що куркумін значно знижує вміст води в мозку, послаблює експресію ІЛ-1 $\beta$  і АКП4, але не оцінює ГЕБ; тож стосовно куркуміну теж необхідні додаткові дослідження для подальшої оцінки цих результатів (Laird et al., 2010).

**5.2.6. N-ацетил-L-триптофан.** N-ацетил-L-триптофан (NAT) є антагоністом рецептора тахікініну NK1 з обнадійливими результатами щодо послаблення проникності ГЕБ, набряку мозку та функціонального дефіциту при черепно-мозковій травмі (Ameliorate et al., 2017; Donkin et al., 2011, 2009; Gabrielian et al., 2013; Vink et al., 2017). У моделях на гризунах ці сприятливі ефекти спостерігалися при лікуванні NAT через 30 хвилин після ЧМТ, але терапевтичне вікно подовжилося до 12 годин із ознаками дозозалежності (Corrigan et al., 2012; Donkin et al., 2011, 2009). Ці знахідки були відтворені на моделі дифузної травми великих тварин (на вівцях). Введення NAT через 30 хвилин після травми було пов'язане зі значним і тривалим зниженням внутрішньочерепного тиску з майже нормалізацією через 4 години (порівняно зі збільшенням на 36% у тварин, які отримували носій) (Gabrielian et al., 2013). З огляду на це, такі результати виглядають перспективним терапевтичним підходом, та, безумовно, вимагають подальших досліджень в цьому напрямку.

## 6. Висновки

Відверто кажучи, складність набряку головного мозку після черепно-мозкової травми принизлива. Протягом останніх кількох десятиліть основна увага науковців у галузі нейрохірургії при важкій ЧМТ була зосереджена на загибелі нейронів, пошкодженні аксонів та інших вторинних механізмах, а не на самому набряку мозку. Однак в наш час особлива увага до НМ стає критичною потребою, враховуючи значні клінічні ресурси, виділені на цей стан. У цьому огляді обговорюються деякі відомі патофізіологічні фактори та перспективи цільового лікування, але, ймовірно, ще багато інших нам належить відкрити. Важливим кроком уперед може бути визначення кількісного внеску цих різних молекулярних учасників у різні фенотипи ЧМТ та/або ділянки мозку. Поєднання фізіологічних молекулярних інструментів і засобів візуалізації при цьому може бути важливим для досягнення такої мети. Варто відзначити, що поточні методи лікування, такі як гіпертонічний сольовий розчин, маніт або декомпресійна краніектомія, хоча й ефективні для зниження внутрішньочерепної гіпертензії, але мають неясний вплив на результат, одночасно підкреслюючи невлесний, але суттєвий баланс між адаптивним і патологічним набряком. Цей баланс, а також механізми, що лежать в його основі та сприяють досягненню НМ й клінічних цільових показників ВЧТ, можуть відрізнятися між пацієнтами залежно від різноманітних характеристик, включаючи їхній вік, стать, характеристики травми та генетику. Подібно до галузі онкології, яка стала піонером у терапії на основі молекулярної сигналізації та точної медицини, майбутнє лікування набряку мозку після черепно-мозкової травми може вимагати цільового лікування на основі патофізіології. Поточні відкриття продовжують виявляти нові захоплюючі мішені. Цей рух вперед призводить до подальших досліджень потенційної терапії, а також до значного фенотипування рентгенологічних маркерів (що відрізняють набряк клітин від руйнування ГЕБ), біомаркерів (що ідентифікують основні шляхи активації/інгібування) та аналізу даних мультимодального моніторингу (наприклад, форми сигналів ВЧТ, відповідність, авторегуляція). Незважаючи на те, що вони не зосереджені конкретно на набряку головного мозку, надзвичайно важливо доповнювати багаточентрові ініціативи, такі як «Трансформація досліджень і клінічних знань у ЧМТ» та «Спільне європейське дослідження ефективності нейротравми в ЧМТ», суворими доклінічними консорціумами, наприклад, Operation Brain Trauma Therapy (Kochanek et al., 2016; Maas et al. in., 2015; Yue et al., 2013). А зараз маємо констатувати: інструменти для впровадження підходу прецизійної медицини до набряку головного мозку після черепно-мозкової травми все ще знаходяться на ранніх стадіях, і потребують значної фінансової та спільної підтримки. Але, тим не менш, зміна парадигми почалася.

## Подяки

Фінансування

RMJ підтримується грантами Національного інституту неврологічних розладів та інсульту (NINDS) (K23NS101036) та премією фонду UPP. РМК підтримується грантами NINDS (R01NS087978), грантом Міністерства оборони США WH81XWH-14-2-0018 та Національним інститутом дитячого здоров'я та розвитку людини Юніс Кеннеді Шрайвер (T32HD040686). JMS підтримується грантами Міністерства у справах ветеранів (I01BX002889), Міністерства оборони (SC1170199), Національного інституту серця, легенів та крові (R01HL082517) та NINDS (r01ns060801; R01NS102589; R01NS105633).

**Скорочення:**

<b>АКП</b>	аквапорин
<b>КЧК</b>	кислотно-чутливий іонний канал
<b>АТФ</b>	аденозинтрифосфат
<b>АВП</b>	аргінін вазопресин
<b>ГЕБ</b>	гематоенцефалічний бар'єр
<b>ККВ</b>	контрольований кортикальний вплив
<b>ЛСС</b>	ліганд хемокіну (С-С мотив)
<b>ЦНС</b>	центральна нервова система
<b>ЦПТ</b>	церебральний перфузійний тиск
<b>СМР</b>	спинномозкова рідина
<b>ЛСХС</b>	ліганд хемокіну (СХС мотив).
<b>ЦитН</b>	цитотоксичний набряк
<b>ТЗАК</b>	транспортер збудливих амінокислот
<b>УТР</b>	ударна травма рідиною
<b>Glu</b>	глутамат
<b>H<sup>+</sup></b>	іон водню
<b>K<sup>+</sup></b>	іон калію
<b>В1ВМГ</b>	бокс-1 високомобільної групи
<b>МВКА</b>	молекула внутрішньоклітинної адгезії
<b>ВЧТ</b>	внутрішньочерепний тиск
<b>ІЛ</b>	інтерлейкін
<b>КЛІМ</b>	кіназа легких ланцюгів міозину
<b>ММП</b>	матрична металопротеїназа
<b>МРТ</b>	магнітно-резонансна томографія
<b>Na<sup>+</sup></b>	іон натрію
<b>НАТ</b>	N-ацетил-L-триптофан
<b>NBC</b>	Na <sup>+</sup> /CO <sub>3</sub> <sup>-</sup> сімейний транспортний канал
<b>ЯФ-кВ</b>	ядерний фактор кВ

<b>NHO</b>	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> обмінник
<b>NK</b>	нейрокінін
<b>NKCC1</b>	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> котранспортер
<b>NMDA</b>	N-метил-D-аспаратат
<b>NO</b>	оксид азоту
<b>ПМЯ</b>	поліморфноядерні лейкоцити/нейтрофіли
<b>РАПП</b>	рецептор, активований проліфератором пероксисом
<b>ПВК</b>	прогресуюча вторинна кровотеча
<b>РКД</b>	рандомізоване контрольоване дослідження
<b>РР</b>	речовина Р
<b>Sur1</b>	рецептор сульфонілсечовини-1
<b>ЧМТ</b>	черепно-мозкова травма
<b>ФРП-β</b>	фактор росту пухлини β
<b>TLR4</b>	толл-подібний рецептор-4
<b>ФНП</b>	фактор некрозу пухлини
<b>Trpm4</b>	катіонний канал, що діє за механізмом транзиторного рецепторного потенціалу, підродина М, член 4
<b>ВазН</b>	вазогенний набряк
<b>МАСК</b>	молекула адгезії судинних клітин
<b>ФРСЕ</b>	фактор росту судинного ендотелію
<b>ІРСЕ</b>	інгібітор росту судинного ендотелію
<b>ЗК</b>	замикаючий контакт

## Бібліографія

- Allen CJ, Subhawong TK, Hanna MM, Chelala L, Bullock MR, Schulman CI, Proctor KG, 2018 Does Vasopressin Exacerbate Cerebral Edema in Patients with Severe Traumatic Brain Injury? *Am. Surg* 84, 43–50. [PubMed: 29428027]
- Alluri H, Wilson RL, Anasooya Shaji C, Wiggins-Dohlvik K, Patel S, Liu Y, Peng X, Beeram MR, Davis ML, Huang JH, Tharakan B, 2016 Melatonin Preserves Blood-Brain Barrier Integrity and Permeability via Matrix Metalloproteinase-9 Inhibition. *PLoS One* 11, e0154427. doi:10.1371/journal.pone.0154427 [PubMed: 27152411]
- Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T, 2000 MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology* 217, 877–885. doi:10.1148/radiology.217.3.r00dc42877 [PubMed: 11110957]
- Ameliorate JL, Ghabriel MN, Vink R, 2017 Magnesium enhances the beneficial effects of NK1 antagonist administration on blood-brain barrier permeability and motor outcome after traumatic

- brain injury. *Magnes. Res* 30, 88–97. doi:10.1684/mrh.2017.0427 [PubMed: 29256408]
- Amtul Z, Yang J, Nikolova S, Lee T-Y, Bartha R, Cechetto DF, 2018 The Dynamics of Impaired Blood-Brain Barrier Restoration in a Rat Model of Co-morbid Injury. *Mol. Neurobiol* doi:10.1007/s12035-018-0904-4
- Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JKJ, Murray GD, Eurotherm 3235 Trial Collaborators, 2015 Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N. Engl. J. Med* 373, 2403–2412. doi: 10.1056/NEJMoa1507581 [PubMed: 26444221]
- Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR, 2009 VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 1977–1982. doi: 10.1073/pnas.0808698106 [PubMed: 19174516]
- Arun T, Tomassini V, Sbardella E, de Ruyter MB, Matthews L, Leite MI, Gelineau-Morel R, Cavey A, Vergo S, Craner M, Fugger L, Rovira A, Jenkinson M, Palace J, 2013 Targeting ASIC1 in primary progressive multiple sclerosis: evidence of neuroprotection with amiloride. *Brain* 136, 106–115. doi: 10.1093/brain/aws325 [PubMed: 23365093]
- Ashbaugh A, McGrew C, 2016 The role of nutritional supplements in sports concussion treatment. *Curr. Sports Med. Rep* 15, 16–19. doi:10.1249/JSR.0000000000000219 [PubMed: 26745164]
- Atsumi H, Matsumae M, Hirayama A, Kuroda K, 2014 Measurements of intracranial pressure and compliance index using 1.5-T clinical MRI machine. *Tokai J Exp Clin Med* 39, 34–43. [PubMed: 24733596]
- Au AK, Aneja RK, Bell MJ, Bayir H, Feldman K, Adelson PD, Fink EL, Kochanek PM, Clark RSB, 2012 Cerebrospinal fluid levels of high-mobility group box 1 and cytochrome C predict outcome after pediatric traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 29, 2013–2021. doi: 10.1089/neu.2011.2171 [PubMed: 22540160]
- Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F, 1997 Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J. Neurosurg* 87, 900–907. doi:10.3171/jns.1997.87.6.0900 [PubMed: 9384402]
- Besson VC, Chen XR, Plotkine M, Marchand-Verrecchia C, 2005 Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, exerts neuroprotective effects in traumatic brain injury. *Neurosci. Lett* 388, 7–12. doi:10.1016/j.neulet.2005.06.019 [PubMed: 16087294]
- Bolton SJ, Anthony DC, Perry VH, 1998 Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo. *Neuroscience* 86, 1245–1257. doi:10.1016/S0306-4522(98)00058-X [PubMed: 9697130]
- Buttram SDW, Wisniewski SR, Jackson EK, Adelson PD, Feldman K, Bayir H, Berger RP, Clark RSB, Kochanek PM, 2007 Multiplex assessment of cytokine and chemokine levels in cerebrospinal fluid following severe pediatric traumatic brain injury: effects of moderate hypothermia. *J. Neurotrauma* 24, 1707–1717. doi:10.1089/neu.2007.0349 [PubMed: 18001201]
- Cao F, Jiang Y, Wu Y, Zhong J, Liu J, Qin X, Chen L, Vitek MP, Li F, Xu L, Sun X, 2016 Apolipoprotein E-Mimetic COG1410 Reduces Acute Vasogenic Edema following Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 33, 175–182. doi:10.1089/neu.2015.3887 [PubMed: 26192010]
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J, 2017 Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 80, 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432 [PubMed: 27654000]
- Cartagena CM, Phillips KL, Tortella FC, Dave JR, Schmid KE, 2014 Temporal alterations in aquaporin and transcription factor HIF1 $\alpha$  expression following penetrating ballistic-like brain injury (PBBI). *Mol. Cell. Neurosci* 60, 81–87. doi:10.1016/j.mcn.2014.04.005 [PubMed: 24769105]
- Chen J-Q, Zhang C-C, Jiang S-N, Lu H, Wang W, 2016 Effects of aquaporin 4 knockdown on brain edema of the uninjured side after traumatic brain injury in rats. *Med. Sci. Monit* 22, 4809–4819. doi:10.12659/MSM.898190 [PubMed: 27930615]
- Chen M, Dong Y, Simard JM, 2003 Functional coupling between sulfonyleurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain. *J. Neurosci* 23, 8568–8577. [PubMed: 13679426]
- Chen XR, Besson VC, Palmier B, Garcia Y, Plotkine M, Marchand-Leroux C, 2007 Neurological recovery-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects afforded by fenofibrate, a PPAR alpha agonist, in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24, 1119–1131. doi:10.1089/neu.2006.0216 [PubMed: 17610352]
- Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA, 1993 The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma* 34, 216–222. [PubMed: 8459458]
- Chodobski A, Chung I, Kozniewska E, Ivanenko T, Chang W, Harrington JF, Duncan JA, Szymdynger-

- Chodobska J, 2003 Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury. *Neuroscience* 122, 853–867. doi:10.1016/j.neuroscience.2003.08.055 [PubMed: 14643756]
- Chodobski A, Zink BJ, Szmydynger-Chodobska J, 2011 Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Transl. Stroke Res* 2, 492–516. doi:10.1007/s12975-011-0125-x [PubMed: 22299022]
- Collard CD, Park KA, Montalto MC, Alapati S, Buras JA, Stahl GL, Colgan SP, 2002 Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. *J. Biol. Chem* 277, 14801–14811. doi:10.1074/jbc.M110557200 [PubMed: 11847215]
- Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, Kossmann T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R, DECRA Trial Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, 2011 Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med* 364, 1493–1502. doi:10.1056/NEJMoal102077 [PubMed: 21434843]
- Corrigan F, Leonard A, Ghabriel M, Van Den Heuvel C, Vink R, 2012 A substance P antagonist improves outcome in female Sprague Dawley rats following diffuse traumatic brain injury. *CNS Neurosci Ther* 18, 513–515. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00332.x [PubMed: 22672307]
- Corrigan F, Mander KA, Leonard AV, Vink R, 2016 Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *J. Neuroinflammation* 13, 264. doi:10.1186/s12974-016-0738-9 [PubMed: 27724914]
- Cui J, Chen S, Zhang C, Meng F, Wu W, Hu R, Hadass O, Lehmidi T, Blair GJ, Lee M, Chang M, Mobashery S, Sun GY, Gu Z, 2012 Inhibition of MMP-9 by a selective gelatinase inhibitor protects neurovasculature from embolic focal cerebral ischemia. *Mol. Neurodegener* 7, 21. doi: 10.1186/1750-1326-7-21 [PubMed: 22587708]
- Czosnyka M, Citerio G, 2012 Brain compliance: the old story with a new “et cetera”. *Intensive Care Med* 38, 925–927. doi:10.1007/s00134-012-2572-6 [PubMed: 22527086]
- Czosnyka M, Czosnyka Z, Agarwal-Harding KJ, Pickard JD, 2012 Modeling of CSF dynamics: legacy of Professor Anthony Marmarou. *Acta Neurochir. Suppl* 113, 9–14. doi: 10.1007/978-3-7091-0923-6\_2 [PubMed: 22116414]
- da Fonseca ACC, Matias D, Garcia C, Amaral R, Geraldo LH, Freitas C, Lima FRS, 2014 The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front. Cell Neurosci* 8, 362. doi: 10.3389/fncel.2014.00362 [PubMed: 25404894]
- Dias C, Silva MJ, Pereira E, Monteiro E, Maia I, Barbosa S, Silva S, Honrado T, Cerejo A, Aries MJH, Smielewski P, Paiva J-A, Czosnyka M, 2015 Optimal Cerebral Perfusion Pressure Management at Bedside: A Single-Center Pilot Study. *Neurocrit. Care* 23, 92–102. doi:10.1007/s12028-014-0103-8 [PubMed: 25566826]
- Domoki F, Kis B, Gáspár T, Bari F, Busija DW, 2008 Cerebromicrovascular endothelial cells are resistant to L-glutamate. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol* 295, R1099–108. doi: 10.1152/ajpregu.90430.2008 [PubMed: 18667711]
- Donkin JJ, Cernak I, Blumbergs PC, Vink R, 2011 A substance P antagonist reduces axonal injury and improves neurologic outcome when administered up to 12 hours after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 28, 217–224. doi:10.1089/neu.2010.1632 [PubMed: 21175297]
- Donkin JJ, Nimmo AJ, Cernak I, Blumbergs PC, Vink R, 2009 Substance P is associated with the development of brain edema and functional deficits after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 29, 1388–1398. doi:10.1038/jcbfm.2009.63 [PubMed: 19436311]
- Durham-Lee JC, Mokkapatil VUL, Johnson KM, Nestic O, 2011 Amiloride improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 28, 1319–1326. doi:10.1089/neu.2011.1921 [PubMed: 21534729]
- Eisenberg HM, Gary HE, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF, Young HF, 1990 Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J. Neurosurg* 73, 688–698. doi:10.3171/jns.1990.73.5.0688 [PubMed: 2213158]
- Feickert HJ, Drommer S, Heyer R, 1999 Severe head injury in children: impact of risk factors on outcome. *The Journal of trauma* 47, 33–38. [PubMed: 10421183]
- Feldmann H, Klages G, Gartner F, Scharfenberg J, 1979 The prognostic value of intracranial pressure monitoring after severe head injuries. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 28, 74–77. [PubMed: 290191]
- Filippidis AS, Carozza RB, Reikate HL, 2016 Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions. *Int. J. Mol. Sci* 18. doi:10.3390/ijms18010055
- Filippidis AS, Liang X, Wang W, Parveen S, Baumgarten CM, Marmarou CR, 2014 Real-time monitoring of changes in brain extracellular sodium and potassium concentrations and intracranial pressure after selective vasopressin-1a receptor inhibition following focal traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma* 31, 1258–1267. doi:10.1089/neu.2013.3063 [PubMed: 24635833]

- Fukuda AM, Adami A, Pop V, Bellone JA, Coats JS, Hartman RE, Ashwal S, Obenaus A, Badaut J, 2013 Posttraumatic reduction of edema with aquaporin-4 RNA interference improves acute and chronic functional recovery. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 33, 1621–1632. doi:10.1038/jcbfm.2013.118 [PubMed: 23899928]
- Gabrielian L, Helps SC, Thornton E, Turner RJ, Leonard AV, Vink R, 2013 Substance P antagonists as a novel intervention for brain edema and raised intracranial pressure. *Acta Neurochir. Suppl* 118, 201–204. doi:10.1007/978-3-7091-1434-6\_37 [PubMed: 23564132]
- Galton C, Deem S, Yanez ND, Souter M, Chesnut R, Dagal A, Treggiari M, 2011 Open-label randomized trial of the safety and efficacy of a single dose conivaptan to raise serum sodium in patients with traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 14, 354–360. doi:10.1007/s12028-011-9525-8 [PubMed: 21409494]
- Gao W, Zhao Z, Yu G, Zhou Z, Zhou Y, Hu T, Jiang R, Zhang J, 2015 VEGI attenuates the inflammatory injury and disruption of blood-brain barrier partly by suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *Brain Res* 1622, 230–239. doi:10.1016/j.brainres.2015.04.035 [PubMed: 26080076]
- Gao Y, Li J, Wu L, Zhou C, Wang Q, Li X, Zhou M, Wang H, 2016 Tetrahydrocurcumin provides neuroprotection in rats after traumatic brain injury: autophagy and the PI3K/AKT pathways as a potential mechanism. *J. Surg. Res* 206, 67–76. doi:10.1016/j.jss.2016.07.014 [PubMed: 27916377]
- Gao Y, Zhuang Z, Gao S, Li X, Zhang Z, Ye Z, Li L, Tang C, Zhou M, Han X, Li J, 2017 Tetrahydrocurcumin reduces oxidative stress-induced apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway by modulating autophagy in rats after traumatic brain injury. *Am J Transl Res* 9, 887–899. [PubMed: 28386319]
- Gerzanich V, Kwon MS, Woo SK, Ivanov A, Simard JM, 2018 SUR1-TRPM4 channel activation and phasic secretion of MMP-9 induced by tPA in brain endothelial cells. *PLoS One* 13, e0195526. doi:10.1371/journal.pone.0195526 [PubMed: 29617457]
- Gottlieb M, Bailitz J, 2016 Does mannitol reduce mortality from traumatic brain injury? *Ann. Emerg. Med* 67, 83–85. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.06.027 [PubMed: 26210383]
- Gu L, Liu X, Yang Y, Luo D, Zheng X, 2010 ASICs aggravate acidosis-induced injuries during ischemic reperfusion. *Neurosci. Lett* 479, 63–68. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.029 [PubMed: 20478356]
- Guilfoyle MR, Carpenter KLH, Helmy A, Pickard JD, Menon DK, Hutchinson PJA, 2015 Matrix metalloproteinase expression in confusional traumatic brain injury: A paired microdialysis study. *J. Neurotrauma* 32, 1553–1559. doi:10.1089/neu.2014.3764 [PubMed: 25858502]
- Hadass O, Tomlinson BN, Gooyit M, Chen S, Purdy JJ, Walker JM, Zhang C, Giritharan AB, Purnell W, Robinson CR, Shin D, Schroeder VA, Suckow MA, Simonyi A, Sun GY, Mobashery S, Cui J, Chang M, Gu Z, 2013 Selective inhibition of matrix metalloproteinase-9 attenuates secondary damage resulting from severe traumatic brain injury. *PLoS One* 8, e76904. doi:10.1371/journal.pone.0076904 [PubMed: 24194849]
- Hawthorne C, Piper I, 2014 Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Front. Neurol* 5, 121. doi:10.3389/fneur.2014.00121 [PubMed: 25076934]
- Helgason CM, 1987 Commentary on the significance for modern neurology of the 17th century B.C. *Surgical Papyrus. Can J Neurol Sci* 14, 560–563. [PubMed: 3319119]
- Helmy A, Carpenter KLH, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJA, 2011 The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 31, 658–670. doi:10.1038/jcbfm.2010.142 [PubMed: 20717122]
- Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, Peng C, Schafer S, Schafer P, Ding JY, Dornbos D, Li X, Guthikonda M, Rossi NF, Ding Y, 2011 The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury. *J. Neurosurg* 114, 92–101. doi:10.3171/2010.6.JNS10207 [PubMed: 20617879]
- Hou Z, Tian R, Han F, Hao S, Wu W, Mao X, Tao X, Lu T, Dong J, Zhen Y, Liu B, 2018 Decompressive craniectomy protects against hippocampal edema and behavioral deficits at an early stage of a moderately controlled cortical impact brain injury model in adult male rats. *Behav. Brain Res* 345, 1–8. doi:10.1016/j.bbr.2018.02.010 [PubMed: 29452194]
- Howells T, Lewén A, Sköld MK, Ronne-Engström E, Enblad P, 2012 An evaluation of three measures of intracranial compliance in traumatic brain injury patients. *Intensive Care Med* 38, 1061–1068. doi:10.1007/s00134-012-2571-7 [PubMed: 22527085]
- Hu H, Yao H, Zhang W, Zhang L, Ding W, Zhang S, Chen Z, Wei E, 2005 Increased expression of aquaporin-4 in human traumatic brain injury and brain tumors. *J Zhejiang Univ Sci B* 6, 33–37. doi:10.1631/jzus.2005.B0033 [PubMed: 15593389]
- Hubbard JA, Szu JI, Binder DK, 2018 The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain Res. Bull* 136, 118–129. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.011 [PubMed: 29452194]



28274814]

- Hudak AM, Peng L, Marquez de la Plata C, Thottakara J, Moore C, Harper C, McColl R, Babcock E, Diaz-Arrastia R, 2014 Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging. *Brain Inj* 28, 1602–1609. doi: 10.3109/02699052.2014.936039 [PubMed: 25058428]
- Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, Anderson I, Bulters DO, Belli A, Eynon CA, Wadley J, Mendelow AD, Mitchell PM, Wilson MH, Critchley G, Sahuquillo J, Unterberg A, Servadei F, Teasdale GM, Pickard JD, Menon DK, Murray GD, Kirkpatrick PJ, RESCUEicp Trial Collaborators, 2016 Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N. Engl. J. Med* 375, 1119–1130. doi:10.1056/NEJMoal605215 [PubMed: 27602507]
- Iaccarino C, Schiavi P, Picetti E, Goldoni M, Cerasti D, Caspani M, Servadei F, 2014 Patients with brain contusions: predictors of outcome and relationship between radiological and clinical evolution. *J. Neurosurg* 120, 908–918. doi:10.3171/2013.12.JNS131090 [PubMed: 24506250]
- Ikegame Y, Yamashita K, Hayashi S, Yoshimura S, Nakashima S, Iwama T, 2010 Neutrophil elastase inhibitor prevents ischemic brain damage via reduction of vasogenic edema. *Hypertens Res* 33, 703–707. doi:10.1038/hr.2010.58 [PubMed: 20485441]
- Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M, 2014 Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci* 34, 16180–16193. doi:10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014 [PubMed: 25471560]
- Ito J, Marmarou A, Barzó P, Fatouros P, Corwin F, 1996 Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J. Neurosurg* 84, 97–103. doi:10.3171/jns.1996.84.1.0097 [PubMed: 8613843]
- Jassam YN, Izzy S, Whalen M, McGavern DB, El Khoury J, 2017 Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift. *Neuron* 95, 1246–1265. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.010 [PubMed: 28910616]
- Jayakumar AR, Panickar KS, Curtis KM, Tong XY, Moriyama M, Norenberg MD, 2011 Na-K-Cl cotransporter-1 in the mechanism of cell swelling in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J. Neurochem* 117, 437–448. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07211.x [PubMed: 21306384]
- Jayakumar AR, Taherian M, Panickar KS, Shamaladevi N, Rodriguez ME, Price BG, Norenberg MD, 2018 Differential Response of Neural Cells to Trauma-Induced Swelling In Vitro. *Neurochem. Res* 43, 397–406. doi:10.1007/s11064-017-2434-2 [PubMed: 29150743]
- Jha R, Battey TWK, Pham L, Lorenzano S, Furie KL, Sheth KN, Kimberly WT, 2014 Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity correlates with matrix metalloproteinase-9 level and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 45, 1040–1045. doi:10.1161/STROKEAHA.113.004627 [PubMed: 24619394]
- Jha R, Molyneaux B, Jackson T, Wallisch J, Vagni V, Poloyac S, Dixon CE, Kochanek P, 2015 Glibenclamide Reduces Diffuse Cerebral Edema In A Combined Model of Traumatic Brain Injury And Shock. *Crit. Care Med* 43, 124.
- Jha RuchiraMenka, Elmer J, Zusman B, Puccio A, Okonkwo D, Shutter L, Wallisch J, Conley Y, Kochanek P, 2018a Intracranial Pressure Trajectories: a novel tool to inform severe TBI phenotypes. *Crit. Care Med* In Press.
- Jha RM, Kochanek PM, 2017 Adding insight to injury: a new era in neurotrauma. *Lancet Neurol* 16, 578–580. doi:10.1016/S1474-4422(17)30225-9 [PubMed: 28721915]
- Jha RuchiraMenka, Koleck TA, Puccio AM, Okonkwo DO, Park S-Y, Zusman BE, Clark RSB, Shutter LA, Wallisch JS, Empey PE, Kochanek PM, Conley YP, 2018b Regionally clustered ABCC8 polymorphisms in a prospective cohort predict cerebral oedema and outcome in severe traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp-2017-317741
- Jha, Ruchira M, Molyneaux BJ, Jackson TC, Wallisch JS, Park S-Y, Poloyac S, Vagni VA, Janesko-Feldman KL, Hoshitsuki K, Minnigh MB, Kochanek PM, 2018 Glibenclamide Produces Region-Dependent Effects on Cerebral Edema in a Combined Injury Model of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock in Mice. *J. Neurotrauma*. doi: 10.1089/neu.2016.4696
- Jha RM, Puccio AM, Chou SH-Y, Chang C-CH, Wallisch JS, Molyneaux BJ, Zusman BE, Shutter LA, Poloyac SM, Janesko-Feldman KL, Okonkwo DO, Kochanek PM, 2017a Sulfonylurea Receptor-1: A Novel Biomarker for Cerebral Edema in Severe Traumatic Brain Injury. *Crit. Care Med* 45, e255–e264. doi:10.1097/CCM.0000000000002079 [PubMed: 27845954]
- Jha RM, Puccio AM, Okonkwo DO, Zusman BE, Park S-Y, Wallisch J, Empey PE, Shutter LA, Clark RSB, Kochanek PM, Conley YP, 2017b ABCC8 Single Nucleotide Polymorphisms are Associated with Cerebral Edema in Severe TBI. *Neurocrit. Care* 26, 213–224. doi:10.1007/s12028-016-0309-z
- Jha RM, Yan H, Dixon CE, Poloyac S, Jackson T, Hoshitsuki K, Ma X, Henchir J, Kochanek PM, 2015 Evaluation of Glibenclamide in the Pittsburgh Controlled Cortical Impact Model of Traumatic

- Brain Injury: An OBTT Consortium Study. *Journal of neurotrauma* 32, 119-A–152.
- Jia F, Yin YH, Gao GY, Wang Y, Cen L, Jiang J-Y, 2014 MMP-9 inhibitor SB-3CT attenuates behavioral impairments and hippocampal loss after traumatic brain injury in rat. *J. Neurotrauma* 31, 1225–1234. doi:10.1089/neu.2013.3230 [PubMed: 24661104]
- Katayama Y, Kawamata T, 2003 Edema fluid accumulation within necrotic brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patients. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 86, 323–327.
- Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kawamata T, 1998 Pathogenesis of the mass effect of cerebral contusions: rapid increase in osmolality within the contusion necrosis. *Acta Neurochir. Suppl* 71, 289–292. [PubMed: 9779210]
- Ke C, Poon WS, Ng HK, Pang JC, Chan Y, 2001 Heterogeneous responses of aquaporin-4 in oedema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats. *Neurosci. Lett* 301, 21–24. [PubMed: 11239707]
- Kenne E, Erlandsson A, Lindbom L, Hillered L, Clausen F, 2012 Neutrophil depletion reduces edema formation and tissue loss following traumatic brain injury in mice. *J. Neuroinflammation* 9, 17. doi:10.1186/1742-2094-9-17 [PubMed: 22269349]
- Khalili H, Derakhshan N, Niakan A, Ghaffarpasand F, Salehi M, Eshraghian H, Shakibafard A, Zahabi B, 2017 Effects of Oral Glibenclamide on Brain Contusion Volume and Functional Outcome of Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injuries: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *World Neurosurg* 101, 130–136. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.103 [PubMed: 28185976]
- Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N, 2014 Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008218. doi:10.1002/14651858.CD008218.pub3
- Kiening KL, van Landeghem FKH, Schreiber S, Thomale UW, von Deimling A, Unterberg AW, Stover JF, 2002 Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats. *Neurosci. Lett* 324, 105–108. doi:10.1016/S0304-3940(02)00180-5 [PubMed: 11988338]
- Kimberly WT, Battey TWK, Pham L, Wu O, Yoo AJ, Furie KL, Singhal AB, Elm JJ, Stern BJ, Sheth KN, 2014 Glyburide is associated with attenuated vasogenic edema in stroke patients. *Neurocrit. Care* 20, 193–201. doi:10.1007/s12028-013-9917-z [PubMed: 24072459]
- Kimble DE, Shields J, Yanasak N, Vender JR, Dhandapani KM, 2012 Activation of P2X7 promotes cerebral edema and neurological injury after traumatic brain injury in mice. *PLoS One* 7, e41229. doi:10.1371/journal.pone.0041229 [PubMed: 22815977]
- Kleindienst A, Dunbar JG, Glisson R, Marmarou A, 2013 The role of vasopressin V1A receptors in cytotoxic brain edema formation following brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)* 155, 151–164. doi:10.1007/s00701-012-1558-z [PubMed: 23188468]
- Kochanek PM, Bramlett HM, Dixon CE, Shear DA, Dietrich WD, Schmid KE, Mondello S, Wang KKW, Hayes RL, Povlishock JT, Tortella FC, 2016 Approach to Modeling, Therapy Evaluation, Drug Selection, and Biomarker Assessments for a Multicenter Pre-Clinical Drug Screening Consortium for Acute Therapies in Severe Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J. Neurotrauma* 33, 513–522. doi:10.1089/neu.2015.4113 [PubMed: 26439468]
- Kochanek PM, Jackson TC, Ferguson NM, Carlson SW, Simon DW, Brockman EC, Ji J, Bayir H, Poloyac SM, Wagner AK, Kline AE, Empey PE, Clark RSB, Jackson EK, Dixon CE, 2015 Emerging therapies in traumatic brain injury. *Semin Neurol* 35, 83–100. doi:10.1055/s-0035-1544237 [PubMed: 25714870]
- Kossmann T, Stahel PF, Morganti-Kossmann MC, Jones JL, Barnum SR, 1997 Elevated levels of the complement components C3 and factor B in ventricular cerebrospinal fluid of patients with traumatic brain injury. *J. Neuroimmunol* 73, 63–69. [PubMed: 9058760]
- Krieg SM, Sonanini S, Plesnila N, Trabold R, 2015 Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice. *J. Neurotrauma* 32, 221–227. doi:10.1089/neu.2013.3274 [PubMed: 25111427]
- Krieg SM, Trabold R, Plesnila N, 2017 Time-Dependent Effects of Arginine-Vasopressin V1 Receptor Inhibition on Secondary Brain Damage after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 34, 1329–1336. doi:10.1089/neu.2016.4514 [PubMed: 27762660]
- Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM, 2012 Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *J. Neurotrauma* 29, 19–31. doi:10.1089/neu.2011.2122 [PubMed: 21988198]
- Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh S, Kimble DE, Fessler RD, Shakir B, Youssef P, Yanasak N, Vender JR, Dhandapani KM, 2014 High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4. *Glia* 62, 26–38. doi:10.1002/glia.

22581 [PubMed: 24166800]

- Laird MD, Sukumari-Ramesh S, Swift AEB, Meiler SE, Vender JR, Dhandapani KM, 2010 Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4? *J. Neurochem* 113, 637–648. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06630.x [PubMed: 20132469]
- Lee C, Agoston DV, 2010 Vascular endothelial growth factor is involved in mediating increased de novo hippocampal neurogenesis in response to traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 27, 541–553. doi:10.1089/neu.2009.0905 [PubMed: 20001687]
- Lee JY, Choi HY, Na WH, Ju BG, Yune TY, 2014 Ghrelin inhibits BSCB disruption/hemorrhage by attenuating MMP-9 and SUR1/TrpM4 expression and activation after spinal cord injury. *Biochim. Biophys. Acta* 1842, 2403–2412. doi:10.1016/j.bbadis.2014.09.006 [PubMed: 25261791]
- Li M, Inoue K, Branigan D, Kratzer E, Hansen JC, Chen JW, Simon RP, Xiong Z-G, 2010 Acid-sensing ion channels in acidosis-induced injury of human brain neurons. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 30, 1247–1260. doi:10.1038/jcbfm.2010.30 [PubMed: 20216553]
- Li M, Jia Q, Chen T, Zhao Z, Chen J, Zhang J, 2016 The role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth inhibitor in clinical outcome of traumatic brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg* 144, 7–13. doi:10.1016/j.clineuro.2016.02.032 [PubMed: 26945876]
- Li W, Suwanwela NC, Patumraj S, 2016 Curcumin by down-regulating NF- $\kappa$ B and elevating Nrf2, reduces brain edema and neurological dysfunction after cerebral I/R. *Microvasc. Res* 106, 117–127. doi:10.1016/j.mvr.2015.12.008 [PubMed: 26686249]
- Liang F, Luo C, Xu G, Su F, He X, Long S, Ren H, Liu Y, Feng Y, Pei Z, 2015 Deletion of aquaporin-4 is neuroprotective during the acute stage of micro traumatic brain injury in mice. *Neurosci. Lett* 598, 29–35. doi:10.1016/j.neulet.2015.05.006 [PubMed: 25957560]
- Liu H, Qiu G. ping, Zhuo F, Yu W. hua, Sun S. quan, Li F. hong, Yang M, 2015 Lost Polarization of Aquaporin4 and Dystroglycan in the Core Lesion after Traumatic Brain Injury Suggests Functional Divergence in Evolution. *Biomed Res. Int* 2015, 471631. doi:10.1155/2015/471631 [PubMed: 26583111]
- Liu J, Jin X, Liu KJ, Liu W, 2012 Matrix metalloproteinase-2-mediated occluding degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage. *J. Neurosci* 32, 3044–3057. doi:10.1523/JNEUROSCI.6409-11.2012 [PubMed: 22378877]
- Liu Y-L, Yuan F, Yang D, Xu Z-M, Jing Y, Yang G-Y, Geng Z, Xia W-L, Tian H-L, 2018 Adjudinattenuates cerebral edema and improves neurological function in mice with experimental traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2017.5397
- Lo Pizzo M, Schiera G, Di Liegro I, Di Liegro CM, Pál J, Czeiter E, Sulyok E, Doczi T, 2013 Aquaporin-4 distribution in control and stressed astrocytes in culture and in the cerebrospinal fluid of patients with traumatic brain injuries. *Neurol. Sci* 34, 1309–1314. doi:10.1007/s10072-012-1233-4 [PubMed: 23143012]
- Lopez-Rodriguez AB, Acaz-Fonseca E, Viveros M-P, Garcia-Segura LM, 2015 Changes in cannabinoid receptors, aquaporin 4 and vimentin expression after traumatic brain injury in adolescent male mice. Association with edema and neurological deficit. *PLoS One* 10, e0128782. doi:10.1371/journal.pone.0128782 [PubMed: 26039099]
- Lorente L, Martín MM, Almeida T, Hernández M, Ramos L, Argueso M, Cáceres JJ, Solé-Violán J, Jiménez A, 2015 Serum substance P levels are associated with severity and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care* 19, 192. doi: 10.1186/s13054-015-0911-z [PubMed: 25928056]
- Lu H, Lei X-Y, Hu H, He Z-P, 2013 Relationship between AQP4 expression and structural damage to the blood-brain barrier at early stages of traumatic brain injury in rats. *Chin. Med. J* 126, 4316–4321. [PubMed: 24238521]
- Lu K-T, Cheng N-C, Wu C-Y, Yang Y-L, 2008 NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit. Care Med* 36, 917–922. doi: 10.1097/CCM.0B013E31816590C4 [PubMed: 18431281]
- Lu K-T, Huang T-C, Tsai Y-H, Yang Y-L, 2017 Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury. *J. Neurochem* 140, 718–727. doi:10.1111/jnc.13920 [PubMed: 27926982]

- Lu K-T, Wu C-Y, Cheng N-C, Wo Y-YP, Yang J-T, Yen H-H, Yang Y-L, 2006 Inhibition of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter in choroid plexus attenuates traumatic brain injury-induced brain edema and neuronal damage. *Eur. J. Pharmacol* 548, 99–105. doi:10.1016/j.ejphar.2006.07.048 [PubMed: 16962576]
- Luh C, Kuhlmann CR, Ackermann B, Timaru-Kast R, Luhmann HJ, Behl C, Werner C, Engelhard K, Thal SC, 2010 Inhibition of myosin light chain kinase reduces brain edema formation after traumatic brain injury. *J. Neurochem* 112, 1015–1025. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06514.x [PubMed: 19943851]
- Maas AIR, Menon DK, Steyerberg EW, Citerio G, Lecky F, Manley GT, Hill S, Legrand V, Sorgner A, CENTER-TBI Participants and Investigators, 2015 Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery* 76, 67–80. doi:10.1227/NEU.0000000000000575 [PubMed: 25525693]
- Macintyre I, 2014 A hotbed of medical innovation: George Kellie (1770-1829), his colleagues at Leith and the Monro-Kellie doctrine. *J Med Biogr* 22, 93–100. doi:10.1177/0967772013479271 [PubMed: 24585579]
- Maier B, Schwerdtfeger K, Mautes A, Holanda M, Muller M, Steudel WI, Marzi I, 2001 Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. *Shock* 15, 421–426. [PubMed: 11386612]
- Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD, 2000 Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J. Cell Sci* 113 (Pt 11), 2085–2090. [PubMed: 10806119]
- Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS, 2000 Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat. Med* 6, 159–163. doi:10.1038/72256 [PubMed: 10655103]
- Marmarou A, 2007 A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg. Focus* 22, E1.
- Marmarou A, L Anderson R, D Ward J, C Choi S, F Young H, M Eisenberg H, A Foulkes M, F Marshall L, A Jane J, 1991 Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg* 75, S59–S66.
- Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J, 1975 Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J. Neurosurg* 43, 523–534. doi:10.3171/jns.1975.43.5.0523 [PubMed: 1181384]
- Marmarou A, Shulman K, Rosende RM, 1978 A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J. Neurosurg* 48, 332–344. doi:10.3171/jns.1978.48.3.0332 [PubMed: 632857]
- Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, Portella G, Aygok GA, Bullock MR, 2006 Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J. Neurosurg* 104, 720–730. doi:10.3171/jns.2006.104.5.720 [PubMed: 16703876]
- Marmarou CR, Liang X, Abidi NH, Parveen S, Taya K, Henderson SC, Young HF, Filippidis AS, Baumgarten CM, 2014 Selective vasopressin-1a receptor antagonist prevents brain edema, reduces astrocytic cell swelling and GFAP, V1aR and AQP4 expression after focal traumatic brain injury. *Brain Res* 1581, 89–102. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.005 [PubMed: 24933327]
- Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM, 1979 The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J. Neurosurg* 50, 20–25. doi: 10.3171/jns.1979.50.1.0020 [PubMed: 758374]
- Martínez-Valverde T, Vidal-Jorge M, Martínez-Saez E, Castro L, Arikan F, Cordero E, Rádoi A, Poca M-A, Simard JM, Sahuquillo J, 2015 Sulfonylurea Receptor 1 in Humans with Post-Traumatic Brain Contusions. *J. Neurotrauma* 32, 1478–1487. doi:10.1089/neu.2014.3706 [PubMed: 26398596]
- McBride DW, Szu JI, Hale C, Hsu MS, Rodgers VGJ, Binder DK, 2014 Reduction of cerebral edema after traumatic brain injury using an osmotic transport device. *J. Neurotrauma* 31, 1948–1954. doi:10.1089/neu.2014.3439 [PubMed: 24959845]
- Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ, 1977 Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J. Neurosurg* 47, 503–516. doi:10.3171/jns.1977.47.4.0503 [PubMed: 903804]
- Morancho A, Rosell A, Garcia-Bonilla L, Montaner J, 2010 Metalloproteinase and stroke infarct size: role for anti-inflammatory treatment? *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1207, 123–133. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05734.x [PubMed: 20955435]

- Morganti-Kossmann MC, Hans VH, Lenzlinger PM, Dubs R, Ludwig E, Trentz O, Kossmann T, 1999 TGF-beta is elevated in the CSF of patients with severe traumatic brain injuries and parallels blood-brain barrier function. *J. Neurotrauma* 16, 617–628. doi: 10.1089/neu.1999.16.617 [PubMed: 10447073]
- Muradashvili N, Benton RL, Saatman KE, Tyagi SC, Lominadze D, 2015 Ablation of matrix metalloproteinase-9 gene decreases cerebrovascular permeability and fibrinogen deposition post traumatic brain injury in mice. *Metab. Brain Dis* 30, 411–426. doi:10.1007/s11011-014-9550-3 [PubMed: 24771110]
- Murakami T, Felinski EA, Antonetti DA, 2009 Occludin phosphorylation and ubiquitination regulate tight junction trafficking and vascular endothelial growth factor-induced permeability. *J. Biol. Chem* 284, 21036–21046. doi:10.1074/jbc.M109.016766 [PubMed: 19478092]
- Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, Domingues Da Silva A, Lipper MH, Choi SC, Mayhall CG, Lutz HA, Young HF, 1982 Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J. Neurosurg* 56, 650–659. doi:10.3171/jns.1982.56.5.0650 [PubMed: 7069477]
- Nwachuku EL, Puccio AM, Adeboye A, Chang Y-F, Kim J, Okonkwo DO, 2016 Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg* 149, 1–5. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.06.009 [PubMed: 27450760]
- Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Otani N, Tomura S, Shima K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M, 2012 Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. *Ann. Neurol* 72, 373–384. doi: 10.1002/ana.23602 [PubMed: 22915134]
- Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS, 2004 Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18, 1291–1293. [PubMed: 15208268]
- Papadopoulos MC, Verkman AS, 2013 Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci* 14, 265–277. doi:10.1038/nrn3468
- Parfenova H, Basuroy S, Bhattacharya S, Tcheranova D, Qu Y, Regan RF, Leffler CW, 2006 Glutamate induces oxidative stress and apoptosis in cerebral vascular endothelial cells: contributions of HO-1 and HO-2 to cytoprotection. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 290, C1399–410. doi:10.1152/ajpcell.00386.2005 [PubMed: 16371440]
- Parfenova H, Fedinec A, Leffler CW, 2003 Ionotropic glutamate receptors in cerebral microvascular endothelium are functionally linked to heme oxygenase. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 23, 190–197. doi:10.1097/01.WCB.000004823561824.C4 [PubMed: 12571450]
- Pascale CL, Szmydynger-Chodobska J, Sarri JE, Chodobski A, 2006 Traumatic brain injury results in a concomitant increase in neocortical expression of vasopressin and its V1a receptor. *J. PhysiolPharmacol* 57 Suppl 11, 161–167. [PubMed: 17244947]
- Patel AD, Gerzanich V, Geng Z, Simard JM, 2010 Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 69, 1177–1190. doi:10.1097/NEN.0b013e3181fbf6d6 [PubMed: 21107131]
- Qureshi M, Al-Suhaimi EA, Wahid F, Shehzad O, Shehzad A, 2018 Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis. *Neurol. Sci* 39, 207–214. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5 [PubMed: 29079885]
- Raksin PB, Alperin N, Sivaramakrishnan A, Surapaneni S, Lichter T, 2003 Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurg. Focus* 14, e4.
- Rauen K, Trabold R, Brem C, Terpolilli NA, Plesnila N, 2013 Arginine vasopressin V1a receptor-deficient mice have reduced brain edema and secondary brain damage following traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 30, 1442–1448. doi:10.1089/neu.2012.2807 [PubMed: 23441636]
- Readnower RD, Chavko M, Adeeb S, Conroy MD, Pauly JR, McCarron RM, Sullivan PG, 2010 Increase in blood-brain barrier permeability, oxidative stress, and activated microglia in a rat model of blast-induced traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res* 88, 3530–3539. doi:10.1002/jnr.22510 [PubMed: 20882564]
- Reddy PH, Manczak M, Yin X, Grady MC, Mitchell A, Tonk S, Kuruva CS, Bhatti JS, Kandimalla R, Vijayan R, Kumar S, Wang R, Pradeepkiran JA, Ogunmokun G, Thamarai K, Quesada K, Boles A, Reddy AP, 2018 Protective Effects of Indian Spice Curcumin Against Amyloid-β in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis* 61, 843–866. doi:10.3233/JAD-170512 [PubMed: 29332042]
- Ren Z, Iliff JJ, Yang L, Yang J, Chen X, Chen MJ, Giese RN, Wang B, Shi X, Nedergaard M, 2013

“Hit & Run” model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 33, 834–845. doi:10.1038/jcbfm.2013.30 [PubMed: 23443171]

- Roberts DJ, Jenne CN, Léger C, Kramer AH, Gallagher CN, Todd S, Parney IF, Doig CJ, Yong VW, Kubes P, Zygun DA, 2013 A prospective evaluation of the temporal matrix metalloproteinase response after severe traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma* 30, 1717–1726. doi:10.1089/neu.2012.2841 [PubMed: 23725031]
- Rodriguez GA, Shah AH, Gersey ZC, Shah SS, Bregy A, Komotar RJ, Graham RM, 2016 Investigating the therapeutic role and molecular biology of curcumin as a treatment for glioblastoma. *Ther Adv Med Oncol* 8, 248–260. doi:10.1177/1758834016643518 [PubMed: 27482284]
- Rosenberg GA, Yang Y, 2007 Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg. Focus* 22, E4.
- Rossi JL, Todd T, Bazan NG, Belayev L, 2013 Inhibition of Myosin light-chain kinase attenuates cerebral edema after traumatic brain injury in postnatal mice. *J. Neurotrauma* 30, 1672–1679. doi:10.1089/neu.2013.2898 [PubMed: 23984869]
- Samini F, Samarghandian S, Borji A, Mohammadi G, bakaian M, 2013 Curcumin pretreatment attenuates brain lesion size and improves neurological function following traumatic brain injury in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav* 110, 238–244. doi:10.1016/j.pbb.2013.07.019 [PubMed: 23932920]
- Sauerbeck A, Gao J, Readnower R, Liu M, Pauly JR, Bing G, Sullivan PG, 2011 Pioglitazone attenuates mitochondrial dysfunction, cognitive impairment, cortical tissue loss, and inflammation following traumatic brain injury. *Exp. Neurol* 227, 128–135. doi:10.1016/j.expneurol.2010.10.003 [PubMed: 20965168]
- Saul TG, Ducker TB, 1982 Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J. Neurosurg* 56, 498–503. doi:10.3171/jns.1982.56.4.0498 [PubMed: 6801218]
- Semple BD, Noble-Haesslein LJ, Gooyit M, Tercovich KG, Peng Z, Nguyen TT, Schroeder VA, Suckow MA, Chang M, Raber J, Trivedi A, 2015a Early Gelatinase Activity Is Not a Determinant of Long-Term Recovery after Traumatic Brain Injury in the Immature Mouse. *PLoS One* 10, e0143386. doi:10.1371/journal.pone.0143386 [PubMed: 26588471]
- Semple BD, Trivedi A, Gimlin K, Noble-Haesslein LJ, 2015b Neutrophil elastase mediates acute pathogenesis and is a determinant of long-term behavioral recovery after traumatic injury to the immature brain. *Neurobiol. Dis* 74, 263–280. doi:10.1016/j.nbd.2014.12.003 [PubMed: 25497734]
- Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y, Vivancos J, Moro MA, Leira R, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A, 2005 The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke* 36, 1921–1926. doi:10.1161/01.STR.0000177870.14967.94 [PubMed: 16100032]
- Shamsi Meymandi M, Soltani Z, Sepehri G, Amiresmaili S, Farahani F, MoeiniAghtaei M, 2018 Effects of pregabalin on brain edema, neurologic and histologic outcomes in experimental traumatic brain injury. *Brain Res. Bull* 140, 169–175. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.001 [PubMed: 29730418]
- Shapiro K, Marmarou A, Shulman K, 1980 Characterization of clinical CSF dynamics and neural axis compliance using the pressure-volume index: I. The normal pressure-volume index. *Ann. Neurol* 7, 508–514. doi:10.1002/ana.410070603 [PubMed: 7436357]
- Sharma R, Rosenberg A, Bennett ER, Laskowitz DT, Acheson SK, 2017 A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury. *PLoS One* 12, e0173798. doi:10.1371/journal.pone.0173798 [PubMed: 28355230]
- Shen W, Li S, Chung SH, Zhu L, Stayt J, Su T, Couraud P-O, Romero IA, Weksler B, Gillies MC, 2011 Tyrosine phosphorylation of VE-cadherin and claudin-5 is associated with TGF- $\beta$ 1-induced permeability of centrally derived vascular endothelium. *Eur. J. Cell Biol* 90, 323–332. doi:10.1016/j.ejcb.2010.10.013 [PubMed: 21168935]
- Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, Hinson H, Beslow LA, Sze GK, Ostwaldt A-C, Del Zoppo GJ, Simard JM, Jacobson S, Kimberly WT, 2016 Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15, 1160–1169. doi:10.1016/S1474-4422(16)30196-X [PubMed: 27567243]
- Shetty AK, Mishra V, Kodali M, Hattiangady B, 2014 Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves. *Front. Cell Neurosci* 8, 232. doi:10.3389/fncel.2014.00232 [PubMed: 25165433]
- Shigemori Y, Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kawamata T, 2006 Matrix metalloproteinase-9 is

associated with blood-brain barrier opening and brain edema formation after cortical contusion in rats. *Acta neurochirurgica. Supplement* 96, 130–133.

- Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, Tsymbalyuk N, West GA, Gerzanich V, 2006 Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat. Med* 12, 433–440. doi:10.1038/nm1390 [PubMed: 16550187]
- Simard JM, Geng Z, Silver FL, Sheth KN, Kimberly WT, Stern BJ, Colucci M, Gerzanich V, 2012a Does inhibiting Sur1 complement rt-PA in cerebral ischemia? *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1268, 95–107. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06705.x [PubMed: 22994227]
- Simard JM, Kahle KT, Gerzanich V, 2010 Molecular mechanisms of microvascular failure in central nervous system injury--synergistic roles of NKCC1 and SUR1/TRPM4. *J. Neurosurg* 113, 622–629. doi:10.3171/2009.11.JNS081052 [PubMed: 20035575]
- Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V, 2007 Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 6, 258–268. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8 [PubMed: 17303532]
- Simard JM, Kilbourne M, Tsymbalyuk O, Tosun C, Caridi J, Ivanova S, Keledjian K, Bochicchio G, Gerzanich V, 2009 Key role of sulfonyleurea receptor 1 in progressive secondary hemorrhage after brain contusion. *J. Neurotrauma* 26, 2257–2267. doi:10.1089/neu.2009.1021 [PubMed: 19604096]
- Simard JM, Sheth KN, Kimberly WT, Stern BJ, del Zoppo GJ, Jacobson S, Gerzanich V, 2014 Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke. *Neurocrit. Care* 20, 319–333. doi:10.1007/s12028-013-9923-1
- Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, Gerzanich V, 2012b Sulfonyleurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 32, 1699–1717.
- Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, Clark RSB, Loane DJ, Kochanek PM, 2017 The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol* 13, 171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13 [PubMed: 28186177]
- Sköld MK, Risling M, Holmin S, 2006 Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2 activity in experimental brain contusions aggravates injury outcome and leads to early increased neuronal and glial degeneration. *Eur. J. Neurosci* 23, 21–34. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04527.x [PubMed: 16420412]
- Srinivasan VM, O'Neill BR, Jho D, Whiting DM, Oh MY, 2014 The history of external ventricular drainage. *J. Neurosurg* 120, 228–236. doi:10.3171/2013.6.JNS121577 [PubMed: 23889138]
- Stahel PF, Morganti-Kossmann MC, Perez D, Redaelli C, Gloor B, Trentz O, Kossmann T, 2001 Intrathecal levels of complement-derived soluble membrane attack complex (sC5b-9) correlate with blood-brain barrier dysfunction in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 18, 773–781. doi:10.1089/089771501316919139 [PubMed: 11526983]
- Stamatovic SM, Keep RF, Kunkel SL, Andjelkovic AV, 2003 Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction “opening”: signaling via Rho and Rho kinase. *J. Cell Sci* 116, 4615–4628. doi: 10.1242/jcs.00755 [PubMed: 14576355]
- Stankowska DL, Mueller BH, Oku H, Ikeda T, Dibas A, 2018 Neuroprotective effects of inhibitors of Acid-Sensing ion channels (ASICs) in optic nerve crush model in rodents. *Curr Eye Res* 43, 84–95. doi:10.1080/02713683.2017.1383442 [PubMed: 29111855]
- Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, Pickard JD, 2002 Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit. Care Med* 30, 733–738. [PubMed: 11940737]
- Stiver SI, 2009 Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Neurosurg. Focus* 26, E7. doi:10.3171/2009.4.FOCUS0965
- Stocchetti N, Maas AIR, 2014 Traumatic intracranial hypertension. *N. Engl. J. Med* 370, 2121–2130. doi:10.1056/NEJMr1208708 [PubMed: 24869722]
- Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, Zanier ER, Canavesi K, 2008 Refractory intracranial hypertension and “second-tier” therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 34, 461–467. doi:10.1007/s00134-007-0948-9 [PubMed: 18066523]
- Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM, 2016 Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 36, 513–538. doi:10.1177/0271678X15617172 [PubMed: 26661240]
- Stokum JA, Kwon MS, Woo SK, Tsymbalyuk O, Vennekens R, Gerzanich V, Simard JM, 2018 SUR1-TRPM4 and AQP4 form a heteromultimeric complex that amplifies ion/water osmotic coupling and drives astrocyte swelling. *Glia* 66, 108–125. doi:10.1002/glia.23231 [PubMed: 28906027]
- Suzuki R, Fukai N, Nagashijima G, Asai JI, Itokawa H, Nagai M, Suzuki T, Fujimoto T, 2003 Very early expression of vascular endothelial growth factor in brain oedema tissue associated with brain

- contusion. *Acta Neurochir. Suppl* 86, 277–279. [PubMed: 14753452]
- Tai KK, Truong DD, 2013 Amiloride but not memantine reduces neurodegeneration, seizures and myoclonic jerks in rats with cardiac arrest-induced global cerebral hypoxia and reperfusion. *PLoS One* 8, e60309. doi:10.1371/journal.pone.0060309 [PubMed: 23593189]
- Tanno H, Nockels RP, Pitts LH, Noble LJ, 1992 Breakdown of the blood-brain barrier after fluid percussive brain injury in the rat. Part 1: Distribution and time course of protein extravasation. *J. Neurotrauma* 9, 21–32. doi:10.1089/neu.1992.9.21 [PubMed: 1619673]
- Taya K, Marmarou CR, Okuno K, Prieto R, Marmarou A, 2010 Effect of secondary insults upon aquaporin-4 water channels following experimental cortical contusion in rats. *J. Neurotrauma* 27, 229–239. doi:10.1089/neu.2009.0933 [PubMed: 19705963]
- Thal SC, Heinemann M, Luh C, Pieter D, Werner C, Engelhard K, 2011 Pioglitazone reduces secondary brain damage after experimental brain trauma by PPAR- $\gamma$ -independent mechanisms. *J. Neurotrauma* 28, 983–993. doi:10.1089/neu.2010.1685 [PubMed: 21501066]
- Thal SC, Neuhaus W, 2014 The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch Med Res* 45, 698–710. doi:10.1016/j.arcmed.2014.11.006 [PubMed: 25446615]
- Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, Leker RR, 2010 Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 30, 1008–1016. doi:10.1038/jcbfm.2009.271 [PubMed: 20068579]
- Thrane AS, Rangroo-Thrane V, Nedergaard M, 2014 Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci* 37, 620–628. doi:10.1016/j.tins.2014.08.010 [PubMed: 25236348]
- Tucker B, Aston J, Dines M, Caraman E, Yacyshyn M, McCarthy M, Olson JE, 2017 Early Brain Edema is a Predictor of In-Hospital Mortality in Traumatic Brain Injury. *J. Emerg. Med* 53, 18–29. doi:10.1016/j.jemermed.2017.02.010 [PubMed: 28343797]
- Vajtr D, Benada O, Kukacka J, Průša R, Houstava L, Toupalik P, Kizek R, 2009 Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of BBB leakage and inflammatory response. *Physiol. Res* 58, 263–268. [PubMed: 18380546]
- Van Haren RM, Thorson CM, Ogilvie MP, Valle EJ, Guarch GA, Jouria JA, Busko AM, Harris LT, Bullock MR, Jagid JR, Livingstone AS, Proctor KG, 2013 Vasopressin for cerebral perfusion pressure management in patients with severe traumatic brain injury: preliminary results of a randomized controlled trial. *J. Trauma Acute Care Surg* 75, 1024–30; discussion 1030. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a99d48 [PubMed: 24256677]
- Vaz R, Sarmiento A, Borges N, Cruz C, Azevedo I, 1998 Effect of mechanogated membrane ion channel blockers on experimental traumatic brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 140, 371–4; discussion 375. [PubMed: 9689329]
- Vik A, Nag T, Fredriksli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Manley GT, 2008 Relationship of “dose” of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg* 109, 678–684. doi:10.3171/JNS/2008/109/10/0678 [PubMed: 18826355]
- Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca MA, Riveiro M, Montaner J, 2008 Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intensive Care Med* 34, 1384–1392. doi:10.1007/s00134-008-1056-1 [PubMed: 18350273]
- Vink R, Gabrielian L, Thornton E, 2017 The Role of Substance P in Secondary Pathophysiology after Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol* 8, 304. doi:10.3389/fneur.2017.00304 [PubMed: 28701994]
- Walcott BP, Kahle KT, Simard JM, 2011 Novel Treatment Targets for Cerebral Edema. *Neurotherapeutics* 9, 65–72.
- Walker K, Perkins M, Dray A, 1995 Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochem. Int* 26, 1–16; discussion 17. doi:10.1016/0197-0186(94)00114-A [PubMed: 7787759]
- Wallisch J, Jha R, Vagni V, Feldman K, Dixon C, Farr G, Kochanek P, 2015 Effect of the novel aquaporin-4 antagonist AER-271 in combined TBI plus hemorrhagic shock in mice. *Crit. Care Med* 43, 6–7. doi:10.1097/01.ccm.0000473851.20338.3b
- Wang W, Dentler WL, Borchardt RT, 2001 VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 280, H434–40. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.1.H434 [PubMed: 11123261]
- Wang X, Jung J, Asahi M, Chwang W, Russo L, Moskowitz MA, Dixon CE, Fini ME, Lo EH, 2000 Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on morphological and motor outcomes after traumatic brain injury. *J. Neurosci* 20, 7037–7042. [PubMed: 10995849]
- Wang Y, Gu Y, Qin G, Zhong L, Meng Y, 2013 Curcumin ameliorates the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia by upregulating heme oxygenase-1 expression in brain microvascular endothelial cells. *J. Mol. Neurosci* 51, 344–351. doi: 10.1007/s12031-013-9989-4 [PubMed:



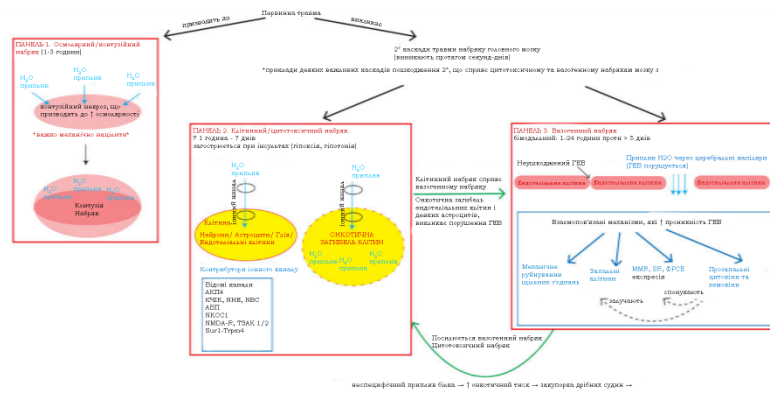
23494637]

- Whalen MJ, Carlos TM, Kochanek PM, Wisniewski SR, Bell MJ, Clark RS, DeKosky ST, Marion DW, Adelson PD, 2000a Interleukin-8 is increased in cerebrospinal fluid of children with severe head injury. *Crit. Care Med* 28, 929–934. [PubMed: 10809261]
- Whalen MJ, Carlos TM, Wisniewski SR, Clark RS, Mellick JA, Marion DW, Kochanek PM, 2000b Effect of neutropenia and granulocyte colony stimulating factor-induced neutrophilia on blood-brain barrier permeability and brain edema after traumatic brain injury in rats. *Crit. Care Med* 28, 3710–3717. [PubMed: 11098978]
- Winkler EA, Minter D, Yue JK, Manley GT, 2016 Cerebral edema in traumatic brain injury: pathophysiology and prospective therapeutic targets. *Neurosurg. Clin. N. Am* 27, 473–488. doi: 10.1016/j.nec.2016.05.008 [PubMed: 27637397]
- Wójciak-Stothard B, Entwistle A, Garg R, Ridley AJ, 1998 Regulation of TNF-alpha-induced reorganization of the actin cytoskeleton and cell-cell junctions by Rho, Rac, and Cdc42 in human endothelial cells. *J. Cell Physiol* 176, 150–165. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199807)176:1<150::AID-JCP17>3.0.CO;2-B [PubMed: 9618155]
- Woodcock TM, Frugier T, Nguyen TT, Semple BD, Bye N, Massara M, Savino B, Besio R, Sobacchi C, Locati M, Morganti-Kossmann MC, 2017 The scavenging chemokine receptor ACKR2 has a significant impact on acute mortality rate and early lesion development after traumatic brain injury. *PLoS One* 12, e0188305. doi:10.1371/journal.pone.0188305 [PubMed: 29176798]
- Wu A, Ying Z, Schubert D, Gomez-Pinilla F, 2011 Brain and spinal cord interaction: a dietary curcumin derivative counteracts locomotor and cognitive deficits after brain trauma. *Neurorehabil. Neural Repair* 25, 332–342. doi:10.1177/1545968310397706 [PubMed: 21343524]
- Xiong Z-G, Zhu X-M, Chu X-P, Minami M, Hey J, Wei W-L, MacDonald JF, Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ, Simon RP, 2004 Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell* 118, 687–698. doi: 10.1016/j.cell.2004.08.026 [PubMed: 15369669]
- Xu Z-M, Yuan F, Liu Y-L, Ding J, Tian H-L, 2016 Glibenclamide Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in Adult Mice after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 34, 925–933. doi: 10.1089/neu.2016.4491 [PubMed: 27297934]
- Yang Lijun, Wang F, Yang Liang, Yuan Y, Chen Y, Zhang G, Fan Z, 2018 HMGB1 a-Box Reverses Brain Edema and Deterioration of Neurological Function in a Traumatic Brain Injury Mouse Model. *Cell Physiol. Biochem* 46, 2532–2542. doi: 10.1159/000489659 [PubMed: 29742510]
- Yao X, Uchida K, Papadopoulos MC, Zador Z, Manley GT, Verkman AS, 2015 Mildly Reduced Brain Swelling and Improved Neurological Outcome in Aquaporin-4 Knockout Mice following Controlled Cortical Impact Brain Injury. *J. Neurotrauma* 32, 1458–1464. doi:10.1089/neu.2014.3675 [PubMed: 25790314]
- Yeoh S, Bell ED, Monson KL, 2013 Distribution of blood-brain barrier disruption in primary blast injury. *Ann. Biomed. Eng* 41, 2206–2214. doi:10.1007/s10439-013-0805-7 [PubMed: 23568152]
- Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, Abboud FM, Welsh MJ, 2004 Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 6752–6757. doi:10.1073/pnas.0308636100 [PubMed: 15082829]
- Yi J-H, Park S-W, Brooks N, Lang BT, Vemuganti R, 2008 PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Res* 1244, 164–172. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.074 [PubMed: 18948087]
- Yin T, Lindley TE, Albert GW, Ahmed R, Schmeiser PB, Grady MS, Howard MA, Welsh MJ, 2013 Loss of Acid sensing ion channel-1a and bicarbonate administration attenuate the severity of traumatic brain injury. *PLoS One* 8, e72379. doi :10.1371/journal.pone.0072379 [PubMed: 23991103]
- Yu L, Yi J, Ye G, Zheng Y, Song Z, Yang Y, Song Y, Wang Z, Bao Q, 2012 Effects of curcumin on levels of nitric oxide synthase and AQP-4 in a rat model of hypoxia-ischemic brain damage. *Brain Res* 1475, 88–95. doi:10.1016/j.brainres.2012.07.055 [PubMed: 22902770]
- Yuan J, Liu W, Zhu H, Zhang X, Feng Y, Chen Y, Feng H, Lin J, 2017 Curcumin attenuates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice. *J. Surg. Res* 207, 85–91. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.090 [PubMed: 27979493]
- Yue JK, Vassar MJ, Lingsma HF, Cooper SR, Okonkwo DO, Valadka AB, Gordon WA, Maas AIR, Mukherjee P, Yuh EL, Puccio AM, Schnyer DM, Manley GT, TRACK-TBI Investigators, 2013 Transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury pilot: multicenter implementation of the common data elements for traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 30, 1831–1844. doi:10.1089/neu.2013.2970 [PubMed: 23815563]
- Zacest AC, Vink R, Manavis J, Sarvestani GT, Blumbergs PC, 2010 Substance P immunoreactivity increases following human traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl* 106, 211–216. doi: 10.1007/978-3-211-98811-4\_39 [PubMed: 19812951]

- Zafardoost P, Ghasemi AA, Salehpour F, Piroti C, Ziaei E, 2016 Evaluation of the effect of glibenclamide in patients with diffuse axonal injury due to moderate to severe head trauma. *Trauma Mon* 21, e25113. doi:10.5812/traumamon.25113 [PubMed: 28184360]
- Zeiler FA, Donnelly J, Menon DK, Smielewski P, Hutchinson PJA, Czosnyka M, 2018 A Description of a New Continuous Physiological Index in Traumatic Brain Injury Using the Correlation between Pulse Amplitude of Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure. *J. Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2017.5241
- Zeiler FA, Donnelly J, Smielewski P, Menon D, Hutchinson PJ, Czosnyka M, 2017 Critical Thresholds of ICP Derived Continuous Cerebrovascular Reactivity Indices for outcome prediction in Non-Craniectomized TBI Patients: PRx, PAx and RAC. *J. Neurotrauma*. doi: 10.1089/neu.2017.5472
- Zhang C, Chen J, Lu H, 2015 Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep* 12, 7351–7357. doi:10.3892/mmr.2015.4372 [PubMed: 26459070]
- Zhang J, Pu H, Zhang H, Wei Z, Jiang X, Xu M, Zhang L, Zhang W, Liu J, Meng H, Stetler RA, Sun D, Chen J, Gao Y, Chen L, 2017 Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurochem. Int* 111, 23–31. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.020 [PubMed: 28577991]
- Zhang M, Cui Z, Cui H, Cao Y, Zhong C, Wang Y, 2016 Astaxanthin alleviates cerebral edema by modulating NKCC1 and AQP4 expression after traumatic brain injury in mice. *BMC Neurosci* 17, 60. doi:10.1186/s12868-016-0295-2 [PubMed: 27581370]
- Zhang S, Kojic L, Tsang M, Grewal P, Liu J, Namjoshi D, Wellington CL, Tetzlaff W, Cynader MS, Jia W, 2016 Distinct roles for metalloproteinases during traumatic brain injury. *Neurochem. Int* 96, 46–55. doi:10.1016/j.neuint.2016.02.013 [PubMed: 26939762]
- Zhang Z-Y, Jiang M, Fang J, Yang M-F, Zhang S, Yin Y-X, Li D-W, Mao L-L, Fu X-Y, Hou Y-J, Fu X-T, Fan C-D, Sun B-L, 2017 Enhanced Therapeutic Potential of Nano-Curcumin Against Subarachnoid Hemorrhage-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Through Inhibition of Inflammatory Response and Oxidative Stress. *Mol. Neurobiol* 54, 1–14. doi:10.1007/s12035-015-9635-y [PubMed: 26708209]
- Zhao B-Q, Wang S, Kim H-Y, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ, Wang X, Lo EH, 2006 Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat. Med* 12, 441–445. doi: 10.1038/nm1387 [PubMed: 16565723]
- Zhao X, Gorin FA, Berman RF, Lyeth BG, 2008 Differential hippocampal protection when blocking intracellular sodium and calcium entry during traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma* 25, 1195–1205. doi:10.1089/neu.2008.0635 [PubMed: 18847376]
- Zhu H, Bian C, Yuan J, Chu W, Xiang X, Chen F, Wang C, Feng H, Lin J-K, 2014 Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-KB signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation* 11, 59. doi: 10.1186/1742-2094-11-59 [PubMed: 24669820]
- Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, Hertle DN, Kiening KL, Unterberg AW, Sakowitz OW, 2014 Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience* 272, 199–206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.040 [PubMed: 24792709]
- Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, Hiler M, Balestreri M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Hutchinson P, Czosnyka M, 2008 Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus* 25, E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E2

### Основні моменти

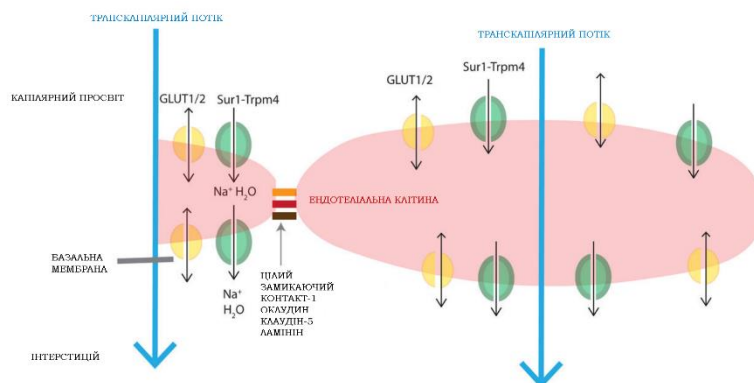
- набряк мозку є основною причиною несприятливого результату ЧМТ.
- набряк мозку при ЧМТ зумовлений комбінованим масовим впливом екстравазованої крові, клітинного (цитотоксичного) набряку, вазогенного набряку та набряку, викликаного осмолітами.
- Наше розуміння молекулярних механізмів утворення набряку знаходиться в зародковому стані.
- Тут ми розглядаємо 12 шляхів, пов'язаних з утворенням набряку, і 11 препаратів, які потенційно можуть бути корисними для лікування набряку при ЧМТ.



**Малюнок 1. Схема деяких ключових факторів внутрішньочерепного набряку після ЧМТ**

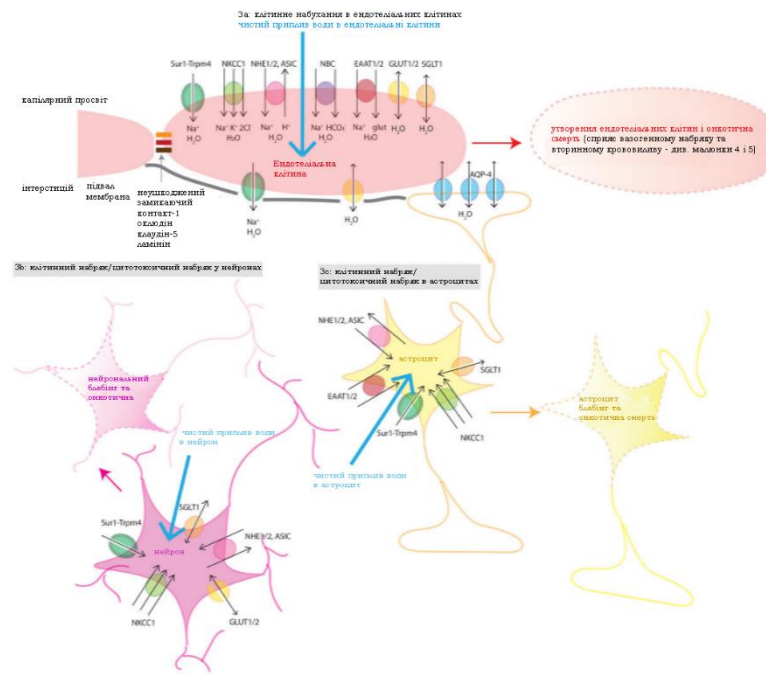
На цій схемі показані різні шляхи, які сприяють внутрішньочерепному набряку та набряку мозку (НМ). Панель 1: одразу після первинної травми може бути осмолярний/контузійний набряк. Як описано Katayama et al. (1992), некротична серцевина контузії має високу осмолярність, яка забезпечує рух води вздовж цього градієнта (напрямок руху води показано світло-блакитними стрілками). Це призводить до гострого набряку контузії. Первинне пошкодження одночасно викликає багато каскадів вторинних пошкоджень, в тому числі клітинний/цитотоксичний набряк (ЦитН, панель 2) і вазогенний набряк (ВазН, панель 3). Деякі важливі приклади ЦитН (панель 2) включають активацію/підвищення регуляції різних іонних каналів (деякі відомі канали включають АКП4, КЧІК, ННО, NBC, АВП, NKCC1, NMDA-R, Sur1-Trpm4). Ці канали дозволяють воді надходити в різні типи клітин залежно від експресії клітини відповідного каналу. Надмірний приплив води, пов'язаний з іонними каналами (світло-блакитна стрілка), у клітину (жовтий овал) може призвести до її онкотичної загибелі. Це відбувається в нейронах/астроцитах/глії та може статися протягом 1 години - 7 днів. Коли цей процес відбувається в клітинах, що сприяють цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), як-от ендотеліальні клітини/деякі астроцити, він викликає ВазН (пряма зелена стрілка, що показує зв'язок між ЦитН на панелі 2 та ВазН на панелі 3). Каскади вторинного пошкодження також включають додаткові процеси, які порушують ГЕБ, призводять до руху води через пошкоджені капіляри ГЕБ (світло-блакитні стрілки) і, згодом, викликають ВазН (панель 3). Ці каскади включають механічне руйнування, вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів, які залучають міграцію/активацію запальних клітин, посилення експресії та вивільнення факторів (таких як ММП, РР, ФРСЕ), що порушують щільні з'єднання та білки базальної мембрани. ВазН з припливом білкової рідини може ще більше підвищити онкотичний тиск в інтерстиції, закупорюючи дрібні судини, спричиняючи місцеву гіперперфузію. Це, у свою чергу, може ще більше загострювати розвиток ЦитН та регуляцію іонних каналів, таких як Sur1-Trpm4 (таке співвідношення показано вигнутою зеленою стрілкою між панелями 2 і 3).

АКП4 = аквапорин-4, КЧІК = кислотно-чутливий іонний канал, ННО =  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ обмінник, NBC =  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ сімейний транспортний канал, АВП = аргінін вазопресин, NKCC1 =  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  котранспортер, Sur1 = рецептор сульфонілсечовини-1, Trpm4 = транзиторий потенційний катіонний канал підродина М, член 4, ММП = матрична металопротеїназа, РР = речовина Р, ФРСЕ = фактор росту судинного ендотелію.



## Малюнок 2. Механізми, що сприяють іонному набряку після ЧМТ

Діаграма орієнтована таким чином, що просвіт капіляра знаходиться вище ендотеліальної клітини, а інтерстицій і нейрональна/гліальна тканина є нижньою. Іонний набряк охоплює транскапілярний чистий потік води (велика світло-блакитна стрілка) від просвіту капілярів до інтерстицію головного мозку без порушення ГЕБ або базальної мембрани. Подібно до клітинного/цитотоксичного набряку (ЦитН), вода транспортується через люмінальні іонні канали (наприклад, GLUT1/2 (показано жовтим), Sur1-Trpm4 (показано зеленим), NKCC1, NHE1/2, KЧІК, NBC, TЗАК1/2, SGLT1) в ендотеліальну клітину. Вода згодом транспортується з ендотеліальних клітин за допомогою каналів, що експресуються аблюмінально (GLUT1/2 (жовтий), Sur1-Trpm4 (зелений) головним чином завдяки осмотичному градієнту, створеному ЦитН. Одинарні стрілки (чорні) використовуються для спільного транспортування води, подвійні стрілки - для пасивного руху води через пори каналу.

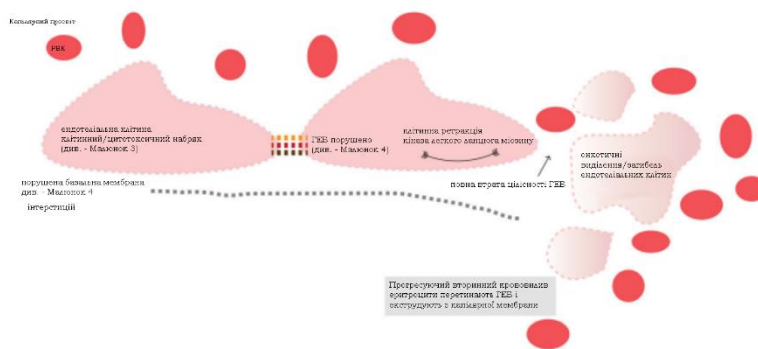


**Малюнок 3. Механізми, що сприяють клітинному/цитотоксичному набряку після ЧМТ**  
**Набухання клітин ендотелію (світло-рожеві клітини) 3a є результатом чистого притоку води (велика світло-блакитна стрілка) в ендотеліальну клітину, керованого іонними компонентами, включаючи GLUT1/2 (жовтий канал), Sur1-Trt4 (зелений канал), NKCC1 (світло-зелений канал), NHE1/2 (рожевий канал), КЧІК (рожевий канал), NBC (фіолетовий канал), ТЗАК1/2 (червоний канал) та SGLT1 (помаранчевий канал). Sur1-Trt4 співтранспортує  $\text{Na}^+$  з водою в клітину, NKCC1 транспортує  $1 \text{ Na}^+$ ,  $1 \text{ K}^+$ ,  $2 \text{ Cl}^-$  з 1-ю молекулою води в клітину, NHE1/2 транспортує  $\text{Na}^+$  в клітину (з 1-ю молекулою води) і  $\text{H}^+$  поза камеру. NBC транспортує  $\text{Na}^+$  + і  $\text{HCO}_3^-$  в камеру. ТЗАК1/2 транспортують  $1 \text{ Na}^+$  і  $1$  глутамат в клітину з 1-ю молекулою води. GLUT1/2 і SGLT1 транспортують глюкозу і  $\text{Na}^+$  у клітину відповідно з пасивною наступною водою. На цьому етапі цільні з'єднання неушкоджені (суцільні помаранчеві/червоні/коричневі ланки між ендотеліальними клітинами), як і базальна мембрана (суцільна сіра лінія під ендотеліальним шаром). Набухання клітин/ЦитН у нейронах (темно-рожеві клітини, 3b) та астроцитах (жовті клітини, 3c) відбувається за однаковими механізмами з однаковими іонними насосами та каналами, що призводить до  $\text{Na}^+$  і потрапляння води в клітини, а це, в свою чергу, спричиняє клітинний набряк (великі світло-блакитні стрілки). Згодом цей клітинний набряк стає цитотоксичним і спричиняє утворення бульбашок та онкотичну смерть - це проілюстровано за допомогою освітлених кольорів і пунктирних контурів мембрани. Кінцеві лапки астроцитів також експресують АКП4 на з'єднаннях «кров-мозок» і «кров-ліквор», що забезпечує пасивний транспорт води, керований осмотичним градієнтом або градієнтом тиску. Під час набухання клітин цей градієнт може спрямовувати воду всередину. Однак під час вазогенного набряку ці канали можуть бути важливими для виходу води з клітин, як показано на малюнку 4. Одинарні стрілки (чорні) використовуються для спільного транспортування води, подвійні стрілки - для пасивного руху води через пори каналу.**



позначені та кодовані кольором на малюнку: ендотеліальні клітини (світло-червоні), астроцити (жовті), нейрони (сині), поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯ, фіолетові), мікроглія (зелені). Одинарні стрілки (чорні) використовуються для спільного транспортування води, подвійні стрілки - для пасивного руху води через пори каналу.





### Малюнок 5. Прогресуюча вторинна кровотеча

На цьому малюнку показані наслідки руйнування гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) з втратою щільних з'єднань (перервані помаранчеві/червоні/коричневі зв'язки між ендотеліальними клітинами), руйнуванням базальної мембрани, ретракцією ендотеліальних клітин та їх онкотичним блебінгом/загибеллю. Це остаточно руйнує всю цілісність ГЕБ, дозволяючи екстравазацію компонентів крові через капілярну мембрану, що в кінцевому підсумку призводить до прогресуючої вторинної кровотечі (ПВК). Деталі механізмів попередника ЦитН і ВазН, які призводять до цих процесів, а також ПВК, описані на малюнках 3 і 4.

Таблиця 1.

Фармакологічні засоби, спрямовані на набряк клітин

<i>Агент</i>	<i>Цільова</i>	<i>Доклінічні моделі ЧМТ</i>	<i>Дослідження людини</i>
Буметанід	Інгібітор NKCC1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Клітинний набряк</li> <li>● ↓Порушення ГЕБ (? через MMP-9, посилення АКП4)</li> </ul>	NCT00830531 (Неонатальні судоми)
АЕР-271	Інгібітор АКП4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ВЧТ в ППП + ГС</li> <li>● Не впливає на мозкову воду</li> </ul>	-
Аквапорумаб	Моноклональне антитіло АКП4	-	-
Глібенкламід	Інгібітор Sur1-Trpm4	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Регіонарний набряк</li> <li>● ↓ВЧТ</li> <li>● ↓ПВК</li> <li>● ↓Порушення ГЕБ</li> <li>● Покращити функціональний результат</li> </ul>	NCT01454154 (ЧМТ) GAMES-RP (Ішемічний інсульт, Lancet Neurol, 2016)
Амілорид	ННО-1 КЧК1а	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Мозок-вода (падіння ваги)</li> </ul>	-
SR 49059	Антагоніст рецептора V1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ВЧТ</li> <li>● ↓ Мозкова вода</li> <li>● ↓ Об'єм контузії</li> </ul>	-
V1880	Антагоніст рецептора V1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ВЧТ</li> <li>● ↓Об'єм контузії</li> </ul>	-

Таблиця 2.

Фармакологічні засоби, спрямовані на порушення гематоенцефалічного бар'єру

Агент	Цільова	Доклінічні моделі ЧМТ	Дослідження людини
ML-7	Інгібітор КЛІМ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Порушення ГЕБ</li> <li>● Покращена моторна/когнітивна функція</li> </ul>	-
Фенофібрат	Агоніст РАПП- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Проникність ГЕБ (УТР)</li> </ul>	-
Піоглітазон/розіглітазон	Агоніст РАПП- $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Об'єм контузії</li> <li>● ↓Експресія прозапальних цитокінів</li> <li>● ↓Апоптоз нейронів</li> </ul>	-
SB-3СТ	Інгібітор ММП-2/9	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Порушення ГЕБ</li> <li>● ↓Обсяг ураження</li> <li>● ↓Активіація мікроглії та астрогліоз</li> <li>● ↓Пошкодження кори та гіпокампу</li> </ul>	-
IPCE	IPCE	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Втрата тканини</li> <li>● ↓ Клаудін-5, ЗК-1, оклюдин</li> </ul>	-
Бевацизумаб	Антитіло до ФРСЕ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Не впливає на ВЧД/мозкову воду</li> <li>● Гірший функціональний результат</li> </ul>	Ефективний при мультиформній гліобластомі людини
Куркумін	Невід. (кілька потенційних)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Запалення</li> <li>● ↓Вміст води в мозку</li> </ul>	
NAT	Антагоніст рецепторів NK1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓Проникність ГЕБ</li> <li>● ↓Мозкова вода</li> <li>● ↓ВЧТ</li> </ul>	