

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Сейвальд Я.Е., Калинин А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

Сейвальд Яна Евгеньевна, студентка 613 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Калинин А.Г. Алексей Геннадьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры Неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Автор, ответственный за переписку:

Сейвальд Яна Евгеньевна, студентка 613 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644111, г. Омск ул., Березовая, 3, nevro.neiro.osma@yandex.ru.

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-69-81

Тяжелая черепно-мозговая травма (тЧМТ) приводит к каскаду клеточных реакций за счет митохондриальной дисфункции и частично благодаря активации микроглии. Одновременно происходит нарушение структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Понимание молекулярных механизмов, контролирующих функции и целостность нейронов, микроглии и элементов стенки сосудов в норме является необходимым условием для поиска новых терапевтических мишеней при тЧМТ. Митохондриальная дисфункция как основной фактор развития вторичных повреждений головного мозга после тЧМТ запускает каскад следующих событий: окислительный стресс, апоптоз, аутофагию, локальное нарушение кровоснабжения и ГЭБ, глиальную дисфункцию, отек клеток и воспалительные реакции микроглии и астроцитов. Важно выявление роли не одного конкретного молекулярного механизма, а нескольких, что позволит провести параллель между ними и найти общие точки приложения. Каспазы играют роль в апоптозе клеток, что затрагивает сигнальный путь *Nippro*. Формируется антиапоптозный путь *PCMT1/ Mst1*, который повышает экспрессию *Bax*, но снижает экспрессию *Bcl2*, все это приводит к активации каспазы-3 и провоцирует усиление запуска апоптоза по митохондриальному пути. *MiR-21* наоборот повышает экспрессию *Bcl2*, но ингибирует экспрессии *Bax* и каспазы-3. Таким образом подавляется апоптоз и увеличивается время терапевтически потенциального лекарственного препарата и возможность ускорить восстановительные механизмы вторичного повреждения клеток после тЧМТ. *p53* и мРНК повышаются после воздействия тЧМТ. *Nippro* напрямую действуют через *p53* и мРНК для контроля пролиферации и экспрессии проапоптических генов, что поможет контролировать все перечисленные выше процессы. Отдельный интерес вызывает микроглия, а точнее идентификация ее морфологических вариантов. В настоящее время выделяют три варианта: разветвленная, активированная (дерамифицированная) и амёбовидная. Особняком стоит палочковая микроглия, которую некоторые авторы рассматривают как специальную морфологию активированной микроглии. Точная идентификация популяций микроглии является ключом к пониманию терапевтических подходов, которые изменяют реакцию микроглии на тЧМТ и улучшают показатели долгосрочных результатов. Важным является определение, какие маркеры или их комбинации задействует каждый вариант микроглии. Последняя исторически была классифицирована аналогично макрофагам по профилям активации *M1* и *M2*. Но все больше данных

свидетельствуют о том, что отдельные морфологические варианты микроглии экспрессируют специфические маркеры, активация которых реализуется в иные временные рамки в отличие от M1 и M2. Одной из важных патофизиологических характеристик после тяжелой ЧМТ и трудноразрешимой клинической проблемой считается отек. В данном обзоре мы описали влияние на отек нескольких представителей мРНК, включая циркулярные РНК, и АQP.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, митохондриальная дисфункция, микроглия, гематоэнцефалический барьер, отек.

PATHOPHYSIOLOGIC MOLECULAR MECHANISMS AS POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS FOR PREVENTION AND CORRECTION OF SECONDARY BRAIN DAMAGE IN SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Seyvald Y.E., Kalinichev A.G.

Omsk State Medical University

Severe craniocerebral trauma (SCT) leads to a cascade of cellular reactions due to mitochondrial dysfunction and partly due to microglia activation. Simultaneously, the structure of the blood-brain barrier (BBB) is disrupted. Understanding the molecular mechanisms that control the function and integrity of neurons, microglia, and vascular wall elements in the norm is a prerequisite for finding new therapeutic targets in PMT. Mitochondrial dysfunction as a major factor in the development of secondary brain damage after PMT triggers a cascade of the following events: oxidative stress, apoptosis, autophagy, local disruption of blood supply and GEB, glial dysfunction, cell edema and inflammatory reactions of microglia and astrocytes. It is important to identify the role of more than one specific molecular mechanism to allow paralleling between them and finding common points of application. Caspases play a role in cell apoptosis, which affects the Hippo signaling pathway. The anti-apoptosis pathway RSMT1/ Mst1 is formed, which increases Bax expression but decreases Bcl2 expression, all of which leads to caspase-3 activation and provokes enhanced triggering of apoptosis via the mitochondrial pathway. Conversely, miR-21 increases Bcl2 expression but inhibits Bax and caspase-3 expression. Thus suppressing apoptosis and increasing the time of therapeutically potent drug and the ability to accelerate repair mechanisms of secondary cellular damage after tCMT. P53 and mRNA are upregulated after exposure to PMT. Hippo directly acts through p53 and mRNA to control proliferation and expression of pro-apoptotic genes, which will help control all of the above processes. Microglia, or rather the identification of its morphological variants, is of particular interest. Currently, three variants are distinguished: branched, activated (deramified) and amoeba-like. The bacillary microglia, which some authors consider as a special morphology of activated microglia, stands apart. Accurate identification of microglia populations is key to understanding therapeutic approaches that modify the microglial response to PMT and improve long-term outcome measures. Determining which markers or combinations of markers each microglia variant engages is important. The latter has historically been categorized similarly to macrophages by M1 and M2 activation profiles. But there is increasing evidence that individual morphological variants of microglia express specific markers whose activation is realized in a different time frame from M1 and M2. Edema is considered to be one of the important patho-physiological characteristics after severe traumatic injury and an intractable clinical problem. In this review, we described the effects of non-mRNA representatives, including circular RNAs, and AQP on edema.

Key words: brain injury, mitochondrial dysfunction, microglia, blood-brain barrier, edema.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из основных причин смертности от травматизма во всем мире, и частота ее возникновения возрастает. В последние десятилетия достигнут прогресс в прояснении патофизиологических механизмов, объясняющих первичные и вторичные нарушения тЧМТ. Первичные повреждения представляют собой механические силы, которые разрушают клеточные мембраны, растягивают аксоны, деформируют ткань, нарушают движения ионов, высвобождают нейротрансмиттеры и истощают запасы энергии мозга, поскольку клетки реагируют на стрессовое воздействие [3, 8]. А вторичные повреждения приводят к сложной серии патологических событий, включая окислительный стресс, апоптоз клеток, локальное нарушение кровоснабжения и ГЭБ, глиальную дисфункцию, отек клеток и воспалительные реакции микроглии и астроцитов [31]. Для улучшения исходов тЧМТ необходимо эффективно корректировать вторичные нарушения, а по возможности профилактировать их развитие.

Основная часть

Митохондриальная дисфункция, как основной фактор развития вторичных повреждений, запускает каскад всех. Одним из модуляторов активности р38 MAPK-пути считают SIRT1 - сиртуин семейства NAD⁺-зависимых деацетилаз, устойчивых к окислительному стрессу. На молекулярном уровне несколько сигнальных путей вовлечены в нейропротекцию, которая обеспечивается активацией SIRT1. Сверхэкспрессия SIRT1 блокирует LPS- и никотин-индуцированную активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), р38, JNK, ERK, протеинкиназы С (PKC) и ядерного фактора каппа В (NF-κB) [2]. Р38 MAPK активируется через 6-12 ч после стрессовой реакции головного мозга на травму. SIRT1 активировался в те же временные рамки, что и р38 MAPK.

последующих патофизиологических событий. В нормальных условиях митохондрии выполняют важную функцию поддержания метаболического гомеостаза нейронов. Поэтому повреждение митохондрий в первую очередь приводит к окислительному стрессу, последующему апоптозу и снижению выработки клеточной энергии, о чем сообщалось в исследованиях на животных моделях [4,15].

Yang H. et al. (2017) показали, что повреждение митохондрий и апоптоз достигают пика через 12 часов после тЧМТ [55]. Авторы описывали роль митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), которые участвуют в ряде клеточных процессов, включая ответ клетки на стрессовый фактор и апоптоз. Выявлено, что один из хорошо изученных представителей семейства МАРК - р38 МАРК, преимущественно активируется различными стрессовыми факторами окружающей среды [35]. Wang W. et al. (2015) установили, что повышенная активность р38 МАРК играет ведущую роль в гибели нейронов в ответ на стрессовые стимулы [48]. Ингибирование р38 МАРК в эксперименте Liu X.W. et al. (2015) уменьшает ишемическое повреждение головного мозга и приводит к нейропротекции *in vitro* и *in vivo* [36].

Тяжелая ЧМТ вызывает повреждение митохондрий в нейронах травмированной коры головного мозга, что приводит к апоптозу путем его запуска по митохондриальному пути. Ключевыми активационными белками в митохондриальном пути апоптоза являются эффекторная каспаза-3 и индуктор запуска эффекторных каспаз – каспаза-9. Bai X. et al. (2015) указали, что каспаза-9 является критическим фактором в митохондриальном пути апоптоза, а каспаза-3 играет ключевую роль в апоптотической гибели клеток [2]. Hong Y. et al. (2017) доказали значительное увеличение после тЧМТ как расщепленной каспазы-9, так и

расщепленной каспазы-3, что свидетельствует об усилении апоптоза в мозге [27].

Анализируя роль каспаз, нельзя не упомянуть о сигнальном пути **Nippo**, как о важном регуляторе клеточной пролиферации и апоптоза. Данный путь включает несколько компонентов, но особое внимание уделяется **Mst1** – стерильной киназе 20-го типа [12]. Сейчас известно, что **Mst1** участвует во множестве регуляторных механизмов, таких как апоптоз, клеточный рост и реакция на стрессовые факторы. **Feng L. et al.** в своей работе при помощи двойного иммунофлуоресцентного окрашивания выяснили, что **Mst1** совмещен в нейронах с **PCMT1**. Последний является ферментом, восстанавливающим поврежденные остатки L-изоаспартила в белках, образуя с **Mst1** нейрональный антиапоптотический **PCMT1/Mst1** путь. Увеличения экспрессии **PCMT1** и последующего ингибирования **Mst1** приводят к изменению экспрессии нижестоящих апоптотических белков **Mst1**, включая **Bax** и **Bcl-2**. Экспрессия **Bax** увеличивается, а экспрессия **Bcl-2** значительно снижается через 24 часа после тЧМТ, что в свою очередь ведет к активации каспазы-3 и апоптозу клеток [12].

Доказана роль белка кластерина в изменении путей митохондриального апоптоза через его взаимодействие с **Bax**, **Ku70** и **Bcl-xl**. **Shalini D. G. et al. (2019)** наблюдали высокую плотность диффузного точечного кластерина в ипсилатеральном таламусе, а также рядом и вокруг меченых микроглиальных маркеров **CD68** и **OX42** и самого митохондриального маркера **MT-CO1**. Это исследование показывает, что экспрессия кластерина не находится в клеточных компартментах, а является внеклеточной. Также кластерин подавляет сигналы стресса, активированных посредством **p53** – одного из генов, запускающих апоптоз, если клетка задержана механизмом checkpoint [22].

Использование **p53**-опосредованного пути прослеживается и у **EphB3**-рецепторов, которые используют его для подавления экспансии нейрональных прогениторных клеток [1]. Изначально **Eph**-рецепторы рассматривали как самое большое подсемейство рецепторов тирозинкиназ. В настоящее время **Eph**-рецепторы классифицируют как члены более крупного семейства рецепторов зависимости [18]. Они обладают проапоптотическим ответом после травматического повреждения ЦНС [45]. Рецепторы зависимости – это трансмембранные белки, которые выполняют две противоположные роли на основе наличия соответствующего лиганда. **Furne, C. et al. (2009)** выяснили, что в отсутствие своего лиганда в стрессовых условиях рецепторы зависимости вызывают апоптотическую гибель клеток, характеризующуюся протеолитическим расщеплением **Eph**-рецепторов. Это приводит к изменению конформации белка и высвобождению домена зависимости. При наличии лиганда эти рецепторы способствуют нормальному развитию и гомеостазу тканей, индуцируя лиганд опосредованные положительные сигналы [14]. В настоящее время установлено, что два рецептора **Eph**: **EphA4** и **EphB3**, обладают функциями рецепторов зависимости в поврежденной ЦНС взрослого человека [40].

Изучение пути **p53** в контексте влияния тЧМТ на гибель клеток еще больше возросло при анализе повреждения полосатого тела. Нарушение нормального функционирования последнего влечет за собой поведенческие нарушения [23]. Вместе с этим, лежащие в основе клеточные и молекулярные механизмы все еще нуждаются в дальнейшем исследовании. **Huang Y.N. et al. (2018)** сообщили о возможном молекулярном механизме **PFT-α**, ингибиторе **p53**, против повреждения тЧМТ в полосатом теле за счет ослабления нейровоспаления, окислительного стресса, аутофагии и апоптоза, наблюдая значительное

повышение мРНК и p53, тогда как экспрессия p53 преимущественно распределена в нейронах, но не микроглии и астроцитах полосатого тела через 1 сутки после травмы [29].

Снижение нейротоксичности благодаря ингибированию p53 с помощью PFT- α происходит за счет модуляции индуцированной экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота и секреции TNF- α . Немногочисленные данные есть и о роли p53 в таком важном механизме, как аутофагия. Базовое представление аутофагии представляет собой гомеостатический процесс переработки дисфункциональных макромолекул и органелл в физиологических условиях. Однако при определенных патологических обстоятельствах аутофагия усиливается и участвует в цитопротекции или гибели клеток. Clark, R. S. et al. (2008) доказали, что беклин-1, маркер активации аутофагии, является ключевым белком, участвующим в регуляции аутофагии [9]. LC3-II — еще один маркер аутофагии. Предполагается, что белок секвестосомы 1 (SQSTM1)/A170, также известный как белок p62, коррелирует с убиквитинированными белками и напрямую связывается с LC3, который может регулировать селективный аутофагический клиренс субстрата p62. Huang Y.N. et al. (2018) обнаружили, что посттравматическое лечение PFT- α значительно снижает повышение уровня беклина и LC3II и поддерживало уровни p62 в стриатуме, что свидетельствует о снижении способности аутофагии разрушать p62 [29].

Индуцированный окислительный стресс, основу которого составляет избыточная продукция реактивных форм кислорода (ROS), играет ключевую роль в патофизиологии вторичного повреждения после тЧМТ. В свою очередь избыточная продукция ROS представляет собой результат эксайтотоксичности и истощения эндогенной антиоксидантной системы (например, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы), что

провоцирует перекисное окисление липидов и белков, расщепление ДНК, дисфункцию митохондрий и изменение трансдукции сигналов. По этой причине взаимосвязь между тЧМТ и окислительным стрессом спровоцировала интерес к разработке антиоксидантной терапии для нейропротекции. Но при всех имеющихся перспективных результатах лечения тЧМТ на животных моделях, сведения об успешном применении антиоксидантной терапии у пациентов ограничены.

В последние годы изучаются циркулярные РНК (circRNAs), которые в высокой степени экспрессируются в нервной системе и богаты синапсами. CircRNAs представляет собой семейство одноцепочечных кольцевых РНК [33,5]. К настоящему времени идентифицировано множество circRNAs, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном, посттранскрипционном и трансляционном уровнях.

Профили циркулярных РНК в головном мозге значительно изменяются после тЧМТ у крыс и мышей [53]. Эксперимент Wu C. et al. (2022) также показал, что мелатонин уменьшал ферроптоз и улучшал нарушения сна через circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX после тЧМТ [51]. Эта же группа ученых установила, что circLphn3 защищает гематоэнцефалический барьер после ЧМТ, связывая miR-185-5p, чтобы активировать белок плотных контактов ZO1 [6].

Du M. et al. (2022) обнаружили новую кольцевую РНК - circIgfbr2. Доказали, что ингибирование circIgfbr2 облегчает митохондриальную дисфункцию и дисфункцию синапсов, вызванную окислительным стрессом, после тЧМТ через ось miR-370-3p/BACH1/NO-1. CircRNAs, как важный компонент ncRNA, регулирует нервные функции и действует как губка miRNA, косвенно влияя на экспрессию генов-мишеней miRNA путем конкурентного связывания с miRNA при тЧМТ. Также подтвердили,

что *circIgfbr2* может связываться с *miR-370-3p*. Последняя была значительно снижена после сверхэкспрессии *circIgfbr2* и значительно повышена после ее нокдауна в клетках HT22, обработанных H₂O₂. Эти результаты подтверждают, что *circIgfbr2* регулирует *miR-370-3p* [11]. Из чего следует, что *circIgfbr2* можно рассматривать как потенциальную молекулярную мишень после тяжелой ЧМТ.

Морфология микроглии включает три варианта: разветвленная, активированная (дерамифицированная) и амёбовидная. В нормальных условиях микроглия сохраняет свой разветвленный фенотип. При связывании лиганда разветвленная микроглия может переходить в активированную форму, которая морфологически проявляется набуханием сомы, утолщением отростков и экспрессией воспалительных антигенов. Для генерализации воспалительных сигналов через систему микроглии активированная морфология последней продуцирует свои собственные воспалительные цитокины и хемокины и функционально фагоцитирует клеточный дебрис, мигрируя к источнику сигнала, вероятно, путем хемотаксиса. Активация данной формы микроглии приводит к ее трансформации в амёбовидную морфологию, которая в основном является немигрирующей. Данная разновидность делает ее неотличимой от рекрутированных макрофагов, реагирующих на поврежденную ткань [19].

Подобно макрофагам, активированная микроглия дробится на несколько разновидностей фенотипических категорий в зависимости от воспалительных стимулов [30]. Существует несколько профилей активации. Классический профиль активации (M1), считающийся провоспалительным, является ответом на TNF- α и IFN- γ . Путь M1 связан с фагоцитозом, высвобождением АФК и воспалительных цитокинов в

дополнение к другим воспалительным цитокинам для борьбы с патогенами [7]. Поскольку микроглия является антигенпрезентирующими клетками и связывается с Т-клетками, активированная микроглия M1 стимулирует маркеры их клеточной поверхности, такие как MHC-II и CD86. Фенотипический профиль микроглии M2 включает несколько модификаций. Они одинаковы в своей способности подавлять воспаление и защищать или восстанавливать ЦНС. Первая разновидность M2 представляет собой процесс, когда микроглия стимулируется с помощью IL4 или IL13 по альтернативному пути, включающий в себя рекрутирование клеток Th2 и восстановление тканей. Эти условия определяют клетки как M2a-поляризованные. Вторая разновидность включает фенотип M2c, также называемый «приобретенной дезактивацией», который возникает в ответ на IL10, глюкокортикоиды или поглощение апоптотических клеток, когда микроглия участвует в процессах ремоделирования тканей. В M2c клетки будут сверхэкспрессировать бета-трансформирующий фактор роста (TGF- β), сфингозинкиназу и CD163, мембраносвязанный рецептор-мусорщик для комплексов гаптоглобин/гемоглобин [42, 49]. Третья модификация — это фенотип M2b, который имеет характеристики как M1, так и M2 и связан с иммунным ответом памяти. Важно отметить, что фенотипы и функции микроглии не заключены в узкие рамки про- и противовоспалительной активностей, что в особенности затрагивает определение субпопуляций микроглии [20]. Последние экспрессируют отдельные специфические маркеры или их комбинации, активация которых реализуется в иные временные рамки в отличие от M1 и M2 профилей активации. Так что парадигма M1 и M2 считается устаревшей. Большое внимание по-прежнему уделяется первичному индикатору

микроглиальной реакции или активации микроглии после травмы, т.е. дерамификации микроглии. Кроме того, помимо дерамификации, Assaf G. et al. (2022) установили, что микроглия видоизменяется все в более сложные формы, а плотность клеток увеличивается в течение 28 дней после травмы в удаленной области мозга. Ученые разделили эти клетки на разветвленные и сверхсложные.

Гиперразветвленная микроглия (она же гиперкомплексная по определению Assaf G., et al.) при хроническом стрессе не имеет прямой взаимосвязи с невропатологическими показателями повреждения, такими как IL1- β , CD68 или каспазы, вместо этого наблюдали увеличение экспрессии β 1-интегрина [20]. В данном случае гиперразветвленная морфология микроглии представляют собой разрушение внеклеточного матрикса, обусловленное воздействием стрессовых факторов. До сих пор остается неразрешенным вопрос, стоит ли рассматривать гиперразветвленную (гиперкомплексную) морфологию как вызванное воздействие на повреждение, изменение внеклеточной среды или как ответ на усиленную нейрональную активность.

Holloway O.G. et al. (2019) в рамках известных морфологических вариантов микроглии детально описали ситуации, внутри которых проявлялся вариант палочковидной (стержневой) микроглии [26]. Но о включении ее в единые теории нейровоспаления речи не шло. Вариант палочковой микроглии можно считать специальной морфологией активированной микроглии, для которой фенотипическая экспрессия и функция остаются неизвестными. Гистологическая картина палочковидной микроглии выглядит следующим образом: за счет ретракции плоских отростков и сужения сомы происходит удлинение микроглии. Выявляются измельчения апикальных и базальных отростков до скрученных первичных ветвей. Вторичное ветвление

снижено по сравнению с разветвленной микроглией [19].

Между макрофагами и микроглией имеются близкие сходства, что позволяет рассматривать их как целостную единицу [28]. Микроглия представляет собой особую ветвь и имеет независимую молекулярную сигнатуру, происхождение, а также факторы, регулирующие ее развитие. Loane D. J. et al. (2016) обнаружили гены, специфичные для микроглии, которые включают P2Y₁₂, Fcrls, Tmem119, Offm113 и Tgfbr1. Все проведенные анализы, в основе которых использовались эти гены позволяют отличить микроглию от макрофагов [37]. Чаще всего для идентификации микроглии используют рецепторы CD45, CD11b/c и P2Y₁₂, а для анализа состояния их активации - CD32, CD86, RT1B, CD200R и CD163. Moore C.S. et al. (2015) продемонстрировали *in vitro*, что экспрессия P2Y₁₂ увеличивается в микроглии во время противовоспалительных состояний (M₂), по сравнению с микроглией, активированной до провоспалительного фенотипа (M₁) как у эмбрионов человека, так и у взрослой микроглии человека [39]. Анализ, проведенный Furman N. et al. (2020) показал, что через 24 часа после травмы, медиана интенсивности флуоресценции (MFI) P2Y₁₂ снижается при травме на ипсилатеральной стороне, но аналогична контралатеральной [13]. Подобно этим результатам, Hernandez A. et al. (2016) показали значительное снижение экспрессии P2Y₁₂ на 20% после травмы головного мозга на мышинной модели [24].

В отношении маркеров CD32, CD86, CD163 и RT1B Gottlieb A. et al. (2022) в исследовании также демонстрируют четкие и значительные изменения. Через 24 ч после травмы активированная микроглия имеет значительное снижение экспрессии CD86 в ипсилатеральных полушариях. Та же тенденция прослеживается в экспрессии RT1B. CD86 и RT1B имеют общую сверхэкспрессию на M₁,

провоспалительном пути. Аналогично микроглия, активированная M2, сверхэкспрессирует оба этих рецептора [13]. Hoek R. M. et al. (2000) и Walker D. G. et al. (2009) продемонстрировали, что микроглия не активируется, пока микроглиальный рецептор CD200 связывает свой нейрональный лиганд [25, 47]. Помимо этого, Walker, D. G. et al. (2009) в своем исследовании *in vitro* показали, что экспрессия CD200R связана с активацией микроглии на пути M2a. Подтверждения экспрессии CD200R в модели крыс *in vivo* отсутствуют. Доказано, что уровни экспрессии CD200R остаются постоянными через 24 часа после травмы. Gottlieb A. et al. (2022) установили аналогичные показатели в своем исследовании в отношении CD200 [20].

Очень мало данных об экспрессии классического провоспалительного (M1) маркера CD32 в моделях ЧМТ у крыс. Известно, что на мышинной модели уровень экспрессии CD32 увеличивается сразу на двух уровнях: как на уровне мРНК, так и на уровне белка через 24 часа после тЧМТ. Экспрессию противовоспалительного фагоцитарного маркера, связанного с путем M2c, CD163 до недавнего времени ограничивали макрофагами, но сейчас установлено, что активированная микроглия также экспрессирует этот рецептор. Gottlieb. A. et al. (2022) наблюдали, что доля клеток, экспрессирующих CD163, уменьшается ко 2-му дню и снова увеличивается на 7-й день. Здесь значения в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях расходятся. На ипсилатеральной стороне фракция CD163 снижается на 14-й день, а на контралатеральной стороне она остается высокой на протяжении 28 дней [20].

Возвращаясь к вопросу о палочковой микроглии, важно отметить возможность проецирования маркеров типичных вариантов микроглии. В данное время считают, что палочковая микроглия происходит из резидентной микроглии ЦНС. К примеру, после

диффузной ЧМТ наблюдается прерывистое выравнивание между палочками Iba1+ микроглии и P2RY12+ (пуриnergический рецептор, резидентный маркер микроглии) [50].

Однако редкое мечение бромдезоксисуридином в образованиях палочек микроглии не позволяет сделать вывод о пролиферативном происхождении палочковой микроглии. Witcher et al. (2018) продемонстрировали, что эти фенотипические маркеры поддерживают палочковую микроглию как резидентные клетки микроглии, которые вряд ли проникают с периферии и могут образовываться путем дифференцировки или пролиферации существующей микроглии [50].

Палочковая микроглия, как и активированная микроглия, возникает и рассасывается динамически с проявлениями повреждений и репарации, которые появляются в течение первой недели после травмы. Однако сохраняется вопрос о фенотипической экспрессии палочковой микроглии как активированной микроглии при тяжелой травме с течением определенных промежутков времени. Но при этом палочковая микроглия была исключена из количественного анализа в исследовании модели мышей APP/PS1 из-за редкого наблюдения в гистологических срезах.

Функции палочковой микроглии до сих пор неизвестны. Graeber M. B. et al. (2010) высказали предположение, что палочковая микроглия регистрируется только в поврежденных, но структурно сохраненных тканях, а не в некротических областях, сопровождающейся обширной гибелью клеток [21]. Это заключение уводит исследования от очагов поражения в полутень и дальше.

Исследования доказывают, что поражение церебральной сосудистой сети становится одним из основных патофизиологических факторов инвалидности, связанной с тЧМТ [16, 32,

43]. Срок регенерации сосудов после тЧМТ точно не определен. Выделяют несколько гипотетических механизмов, которые могут быть ответственны за восстановление сосудов после тЧМТ. В частности, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий мощный симулятор ангио- и васкулогенеза, обнаружен в активированном состоянии при экспериментальной тЧМТ [43]. Другой белок, также стимулирующий ангиогенез, является плейотрофин, активирующийся в ишемизированном мозге и, что более важно, в эндотелиальных клетках новообразованных сосудов. Однако новые данные о его воздействии на сосуды после тЧМТ отсутствуют.

В качестве альтернативного, но не изученного механизма, влияющего на восстановление сосудистой системы, является каскад Wnt/ β -катенин. Этот путь регулирует многие аспекты процессов восстановления сосудов, включая ангиогенез, прорастание сосудов, формирование гематоэнцефалического барьера [34]. Salehi A. et al. выделили 5 основных влияний пути Wnt/ β -катенина после тЧМТ: (1) тЧМТ приводит к потере сосудов в 1 день после травмы, за которым следует усиление сосудистых особенностей на 7 суток после травмы, (2) незрелые, неперфузирующие сосуды обнаружены вокруг места повреждения на 7 суток после травмы, (3) уровни белка β -катенина снижены в месте повреждения на 7 суток после травмы, (4) экспрессия β -катенина увеличена в перилезиональных сосудах на 1 и 7 дни после травмы, (5) количество сегментов сосудов Wnt-GFP увеличилось после травмы [44]. При этом Salehi A. et al. (2022) доказали роль экспрессии Wnt/ β -катенина в процессе восстановления сосудов после тЧМТ.

Эти данные свидетельствуют об эффекте диашиза, при котором кровеносные сосуды из неповрежденных областей мозга активируются и могут влиять на восстановление сосудов [44, 46].

Результаты Salehi A. et al. (2017) сообщают об увеличении экспрессии β -катенина и усилении экспрессии гена Wnt в сосудах головного мозга через 1 и 7 дней после тЧМТ [43]. Следовательно, экспрессия Wnt/ β -катенина играет роль в восстановлении сосудов и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для восстановления сосудов после тЧМТ.

Существуют данные о половых различиях в отношении нейроваскулярных показателей после тЧМТ, включая особенность сосудистой системы мозга. В частности, David K. et al. (2020) определили посредством стационарной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (SSCE-MRI) одинаковый ущерб сосудов у мужчин и у женщин через 1 день после травмы. Но васкуляризация оказалась более сложной и выраженной в ипсилатеральной коре у мужчин через 7 дней после травмы [10]. Подавляющее большинство экспериментальных исследований тЧМТ проводилось на мужчинах, что вызвало пробел в понимании реагирования женского мозга на травму. Результаты David K. et al. (2020) согласуются с более ранними исследованиями Salehi A. et al. (2018), которые показали резкое снижение плотности сосудов с последующим увеличением структуры через 1 и 2 недели после травмы. Obenaus, A. et al. (2017) заявили об уменьшении сосудистой сети у самцов крыс через 1 день после травмы. А результаты конфокальной микроскопии сообщили о связи снижения плотности сосудов от повышенной фрагментации сосудистой сети. За счет чего более мелкие разветвляющиеся сосуды исчезают, а более крупные сосуды сохраняются [41]. Важно сказать о взаимосвязи отека и сосудистой системы головного мозга. Доказана значимость miR-21 в отношении ангиогенеза и отека мозга. MiR-21 относится к семейству небелковых кодирующих коротких молекул РНК, увеличивающих экспрессию Bcl-2, способствующих

экспрессии VEGF, ингибированию экспрессии Вах и каспазы-3 в головном мозге. MiR-21 ингибирует апоптоз, нацеливаясь на PTEN и активируя ось Ang-1/Tie-2, которая играет критическую роль в стимулировании ангиогенеза и поддержании созревания и стабилизации сосудов [17]. Комбинированное лечение VEGF и Ang-1 может активировать ангиогенез в головном мозге.

Описана роль еще некоторых представителей мРНК. Wu J. et al. (2021) доказали, что непрерывная активация microRNA-9-5p после тЧМТ способствует восстановлению неврологической функции. Однако активация - microRNA-9-5p в хронической фазе после тяжелой травмы не способствует восстановлению функции мозга, а подавление - microRNA-9-5p в этой же фазе стимулирует восстановление памяти [52]. Thbs-2 является одним из нижележащих генов-мишеней для microRNA-9-5p и в основном секретируется астроцитами в нервной системе, а это способствует образованию нейронных синапсов. Wu J. et al. (2021) продемонстрировали, что miRNA-9-5p/Thbs-2 влияет на пролиферацию и дифференцировку нейтральных стволовых клеток, но конкретный механизм требует дальнейшего изучения. В хронической фазе после тЧМТ подавление microRNA-9-5p способствует экспрессии Thbs-2 в астроцитах, что может активировать путь Notch/CYLD/ТАК нейронов и предрасполагать к ремоделированию синапсов.

Xiong A. et al. (2022) изучили роль аквапоринов (AQP) в формировании отека головного мозга и повреждении нейронов [54]. AQP представляют собой семейство водных каналов, распределенных в плазматической мембране эндотелиальных клеток и астроцитов и играющих ключевую роль в поддержании водного гомеостаза воды [38]. Наиболее распространенным аквапорином в головном мозге является AQP4. Xiong A. et al. (2022) обнаружили,

что ингибирование AQP4 с помощью антител снижает потерю нейронов гиппокампа и уменьшает отек головного мозга. Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) считается важным фактором для AQP4, поэтому Xiong A., et al. (2022) изучили роль 2-ME2. Последний представляет собой метаболит эстрадиола, проникаемый для ГЭБ, который функционально ингибирует активную α -субъединицу-1 HIF-1. Раннее посттравматическое введение 2-ME2 улучшает целостность ГЭБ в краткосрочной и долгосрочной перспективах. Также были исследованы уровни белка MAP2 и SYN в гиппокампе, уровни которых значительно снижаются на 21-й день после тЧМТ, но заметно увеличиваются после ингибирования либо AQP4, либо HIF-1 α [38].

Заключение

1. Между некоторыми молекулярными механизмами наблюдается общность взаимовлияния патофизиологических факторов. Важно выявление роли не одного конкретного молекулярного механизма, а нескольких, что позволит провести параллель между ними и найти общие точки приложения. Поиск потенциальных молекулярных терапевтических мишеней вторичного повреждения мозга после тЧМТ очень актуален. Решение этой проблемы позволит минимизировать осложнения и неблагоприятный прогноз для пострадавших.

2. Каспазы играют роль в апоптозе клеток, что затрагивает сигнальный путь Hippo. Воздействие одного из его важных компонентов Mst1 доказано при вторичном повреждении мозга. Формируется антиапоптозный путь PCMT1/ Mst1, который повышает экспрессию Вах, но снижает экспрессию Bcl2, что приводит к активации каспазы-3 и провоцирует усиление запуска апоптоза по митохондриальному пути. MiR-21 наоборот повышает экспрессию Bcl2, но ингибирует экспрессии Вах и каспазы-3. Таким образом подавляется апоптоз и увеличивается время терапевтически потенциального

лекарственного препарата и возможность ускорить восстановительные механизмы вторичного повреждения клеток после тЧМТ.

3. Р53 и мРНК повышаются после воздействия тЧМТ. Hippo напрямую действует через p53 и мРНК для контроля пролиферации и экспрессии проапоптических генов, что поможет

контролировать все перечисленные выше процессы.

4. Дальнейший поиск специфических маркеров микроглии позволит лучше различать ее морфологические варианты. Анализ экспрессии маркеров в различных структурах головного мозга выявит наиболее восприимчивые анатомические области после тЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assis-Nascimento P., Tsenkina Y., Liebl J.D. EphB3 signaling induces cortical endothelial cell death and disrupts the blood–brain barrier after traumatic brain injury. *Cell death & disease* 2018; 9(1):7. doi: 10.1038/s41419-017-0016-5.
2. Bai X., Fan L., He T. et al. SIRT1 protects rat lung tissue against severe burn-induced remote ALI by attenuating the apoptosis of PMVECs via p38 MAPK signaling. *Scientific Reports* 2015; 5: 10277. doi: 10.1038/srep10277.
3. Barkhoudarian G., Hovda D. A., Giza C. C. The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury - an Update. *Phys Med Rehabil Clin* 2016. 27(2):373–93. doi: 10.1016/j.pmr.2016.01.003.
4. Boeck C. R., Carbonera L.S., Milioli M. E. et al. Mitochondrial respiratory chain and creatine kinase activities following trauma brain injury in brain of mice preconditioned with N-methyl-D-aspartate. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2013; 384(1-2):129-37. doi: 10.1007/s11010-013-1790-8.
5. Chen L.L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2020; 21(8):475-490. doi: 10.1038/s41580-020-0243-y.
6. Cheng Y.Q., Wu C.R., Du M.R. et al. CircLphn3 protects the blood-brain barrier in traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research* 2022; 17(4):812-818. doi: 10.4103/1673-5374.322467.
7. Cherry, J. D., Olschowka, J. A., O'Banion, M. K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the infamed. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11:98. doi: 10.1186/1742-2094-11-98.
8. Choe, M. C. The Pathophysiology of Concussion. *Current Pain and Headache Reports* 2016; 20(6):42. doi: 10.1007/s11916-016-0573-9.
9. Clark R. S., Bayir H., Chu C. T. et al. Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. *Autophagy* 2008; 4(1):88-90. doi: 10.4161/auto.5173.
10. David K. Wright, Jamie N., Sun M. et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging highlights neurovasculature changes following experimental traumatic brain injury in the rat. *Scientific Reports* 2020; 10(1):21252. doi: 10.1038/s41598-020-77975-2.
11. Du M., Wu C., Yu R. et al. A novel circular RNA, circIgf2bp2, links neural plasticity and anxiety through targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress-induced synapse dysfunction after traumatic brain injury. *Molecular Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01711-7.
12. Feng L., Shi L., Zheng J. et al. Neuroprotective Effects of CGP3466B on Apoptosis Are Modulated by Protein-Lisoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase/Mst1 Pathways after Traumatic Brain Injury in Rats. *Scientific Reports* 2017; 7(1):9201. doi: 10.1038/s41598-017-08196-3.
13. Furman N. T., Gottlieb A., Prabhakara K. S. et al. High-resolution and differential analysis of rat microglial markers in traumatic brain injury: conventional flow cytometric and bioinformatics analysis. *Scientific Reports* 2020; 10(1):11991. doi: 10.1038/s41598-020-68770-0.
14. Furne, C., Ricard J., Ruben C., J. et al. EphrinB3 is an anti-apoptotic ligand that inhibits the dependence receptor functions of EphA4 receptors during adult neurogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1793(2):231-8. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.09.009.
15. Gajavelli S., Sinha V.K., Mazzeo A.T. et al. Evidence to support mitochondrial neuroprotection, in severe traumatic brain injury. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2015; 47(1-2):133-48. doi: 10.1007/s10863-014-9589-1.
16. Gama Sosa M.A., De Gasperi R., Janssen P.L. et al. Selective vulnerability of the cerebral vasculature to blast injury in a rat model of mild traumatic brain injury. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 1–18. doi: 10.1186/2051-5960-2-67.
17. Ge X. T., Lei P., Wang H.C. et al. miR-21 improves the neurological outcome after traumatic brain injury in rats. *Scientific Reports* 2014; 4:6718. doi: 10.1038/srep06718.
18. Gibert B., Mehlen P. Dependence receptors and cancer: addiction to trophic ligands. *Cancer Research* 2015; 75(24):5171-5. doi: 10.1158/0008-5472.
19. Giordano K.R., Denman C.R., Dubisch S P. et al. An update on the rod microglia variant in

- experimental and clinical brain injury and disease 2021; 3(1): fcaa227. doi: 10.1093/braincomms/fcaa227.
19. Gottlieb. A., Toledano – Furman N., Prabhakara S. K. et al. Time dependent analysis of rat microglial surface markers in traumatic brain injury reveals dynamics of distinct cell subpopulations. *Scientific Reports* 2022; 12 (1): 6289. doi: 10.1038/s41598-022-10419-1.
20. Graeber M. B., Streit W. J. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119(1):89-105. doi: 10.1007/s00401-009-0622-0.
21. Gupta D. S., Lipponen A., Paldanius K. M. A., et al. Dynamics of clusterin protein expression in the brain and plasma following experimental traumatic brain injury. *Scientific Reports* 2019; 9(1):20208. doi: 10.1038/s41598-019-56683-6.
22. Harmon J., Gibbs W., Whitaker R. et al. Mitochondrial Disruption Following Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 2017; 34(2):487-494. doi: 10.1089/neu.2015.4395.
23. Hernandez A., Donovan, V., Grinberg Y. Y., Obenaus A. et al. Differential detection of impact site versus rotational site injury by magnetic resonance imaging and microglial morphology in an unrestrained mild closed head injury model. *J. Neurochem* 2016. 136 Suppl 1(Suppl Suppl 1): 18-28. doi: 10.1111/jnc.13402.
24. Hoek R. M., Ruuls S.R., Murphy C.A. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 2000; 290(5497):1768-71. doi: 10.1126/science.290.5497.1768.
25. Holloway O.G., Cauty A.J., King A.E., Ziebell J.M. Rod microglia and their role in neurological diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 94: 96–103. doi: 10.1016/j.semdb.2019.02.005.
- Hong Y., Zheng-Tao Gu, Li Li. SIRT1 plays a neuroprotective role in traumatic brain injury in rats via inhibiting the p38 MAPK pathway. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017; 38(2):168-181. doi: 10.1038/aps.2016.130.
26. Hu, X., Leak K. R., Shi Y. et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11(1):56-64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207.
27. Huang Y.N., Yang L.Y., Greig N.H. et al., Neuroprotective effects of pifithrin- α against traumatic brain injury in the striatum through suppression of neuroinflammation, oxidative stress, autophagy, and apoptosis. *Scientific Reports* 2018; 8(1):2368. doi: 10.1038/s41598-018-19654-x.
28. Jassam, Y. N., Izzy, S., Whalen, M. et al. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shif. *Neuron* 2017; 95(6):1246-1265. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.010.
29. Johnson, V. E., Stewart W., Weber T. M. et al. SNTF immunostaining reveals previously undetected axonal pathology in traumatic brain injury. *Acta Neuropathol* 2016; 131(1):115-35. doi: 10.1007/s00401-015-1506-0.
30. Jullienne A., Obenaus A., Ichkova A. et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Research* 2016; 94(7):609-22. doi: 10.1002/jnr.23732.
31. Kristensen L.S., Andersen M.S., Stagsted L. et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nature Reviews Genetics* 2019; 20(11):675-691. doi: 10.1038/s41576-019-0158-7.
32. Lambert C., Cisternas P., Inestrosa N.C. Role of Wnt signaling in central nervous system injury. *Molecular Neurobiology* 2016; 53(4):2297-311. doi: 10.1007/s12035-015-9138-x.
33. Li H., Zhou S., Wu L. et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb postconditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 357: 270–5. 357(1-2):270-5. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.004.
34. Liu X. W., Ji E. F., He P. et al. Protective effects of the p38 MAPK inhibitor SB203580 on NMDA-induced injury in primary cerebral cortical neurons. *Molecular Aspects of Medicine* 2014; 10(4):1942-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2402. Epub 2014 Jul 21.
35. Loane D. J., Kumar, A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Experimental Neurology* 2016; 275 Pt 3(0 3):316-327. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
36. MacAulay N. Molecular mechanisms of brain water transport. *Nature Reviews Neuroscience* 2021; 22(6):326-344. doi: 10.1038/s41583-021-00454-8.
37. Moore C. S., Ase A. R., Kinsara A. et al. P2Y12 expression and function in alternatively activated human microglia. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation* 2015; 2(2): e80. doi: 10.1212/NXI.000000000000080.
38. Nelersa C. M., Barreras H., Runko E. et al. High-content analysis of proapoptotic EphA4 dependence receptor functions using small-molecule libraries. *Journal of biomolecular screening* 2012; 17(6):785-95. doi: 10.1177/1087057112440880.
39. Obenaus A., Michelle Ng., Orantes A. M. et al. Traumatic brain injury results in acute rarefaction of the vascular network. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):239. doi: 10.1038/s41598-017-00161-4.
40. Pey P., Pearce R. K., Kalaitzakis M. E. et al. Phenotypic profile of alternative activation marker CD163 is diferent in Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2014; 2:21. doi: 10.1186/2051-5960-2-21.
41. Salehi A., Zhang J.H., Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2017; 37(7):2320-2339. doi: 10.1177/0271678X17701460.
42. Salehi A., Jullienne A., Baghchechi M. et al. Up-regulation of Wnt/ β -catenin expression is accompanied with vascular repair after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2018; 38(2):274-289. doi: 10.1177/0271678X17744124.

43. Tsenkina, Y., Ricard J., Runko E. et al. EphB3 receptors function as dependence receptors to mediate oligodendrocyte cell death following contusive spinal cord injury. *Cell Death Disease* 2015; 6(10): e1922. doi: 10.1038/cddis.2015.262.
44. Veenith T.V., Carter E.L., Geeraerts T. et al. Pathophysiologic mechanisms of cerebral ischemia and diffusion hypoxia in traumatic brain injury. *JAMA Neurology* 2016; 73(5):542-50. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0091.
45. Walker, D. G., Dalsing-Hernandez, J. E., Campbell, N. A., Lue, L. F. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. *Experimental Neurology* 2009; 215(1):5-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.09.003.
- Wang W., Tang L., Li Y., Wang Y. Biochanin A protects against focal cerebral ischemia/reperfusion in rats via inhibition of p38-mediated inflammatory responses. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 348(1-2):121-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.018.
46. Wilcock D. M. Neuroinflammatory phenotypes and their roles in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases* 2014; 13(2-3):183-5. doi: 10.1159/000354228.
47. Witcher K. G., Bray C.A., Dziabis J.E. et al. Traumatic brain injury-induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod-shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation. *Glia* 2018; 66(12):2719-2736. doi: 10.1002/glia.23523.
48. Wu C., Du M., Yu R. et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5- LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury. *Free Radical Biology and Medicine* 2022; 178:271-294. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.
49. Wu J., Li H., He J. et al. Downregulation of microRNA-9-5p promotes synaptic remodeling in the chronic phase after traumatic brain injury. *Cell Death & Disease* 2021;12(1):9. doi: 10.1038/s41419-020-03329-5.)
50. Xie B.S., Wang Y.Q., Lin Y. et al. Circular RNA expression profiles alter significantly after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma* 2018; 35(14):1659-1666. doi: 10.1089/neu.2017.5468.
51. Xiong A., Li J., Xiong R. et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury CCI model. *Scientific Reports* 2022; 12(1):2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9.
52. Yang H., Gu Z.T., Li L. et al. SIRT1 plays a neuroprotective role in traumatic brain injury in rats via inhibiting the p38 MAPK pathway. **Acta Pharmacologica Sinica** 2017; 38(2):168-181. doi: 10.1038/aps.2016.130.