

Едаравон у лікуванні контузії та постконтузійного синдрому

О.А. Галушко

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. В огляді описано патогенетичні механізми розвитку черепно-мозкової травми (ЧМТ), контузії й постконтузійного синдрому та представлено сучасні можливості їх фармакотерапії. Проведений аналіз експериментальних і клінічних досліджень показав, що багатофакторний вплив едаравону на основні патогенетичні ланки ушкодження мозку при ЧМТ і численні позитивні клінічні ефекти роблять його перспективним препаратом у лікуванні ЧМТ, контузії та постконтузійного синдрому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ЧМТ, контузія, постконтузійний синдром, едаравон.

Edaravone in the treatment of concussion and post-concussion syndrome

O.A. Halushko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The review describes the pathogenetic mechanisms of the development of traumatic brain injury (TBI), contusion and post-concussion syndrome, and presents the modern possibilities of their pharmacotherapy. The analysis of experimental and clinical studies showed that the multifactorial effect of edaravone on the main pathogenetic links of brain damage in TBI and numerous positive clinical effects make edaravone a promising drug in the treatment of TBI, concussion and post-concussive syndrome.

KEY WORDS: TBI, contusion, post-concussion syndrome, edaravone.

Эдаравон в лечении контузии и постконтузионного синдрома

А.А. Галушко

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. В обзоре описаны патогенетические механизмы развития черепно-мозговой травмы (ЧМТ), контузии и постконтузионного синдрома, представлены современные возможности их фармакотерапии. Проведенный анализ экспериментальных и клинических исследований показал, что многофакторное влияние эдаравона на основные патогенетические звенья повреждения мозга при ЧМТ и многочисленные положительные клинические эффекты делают его перспективным препаратом в лечении ЧМТ, контузии и постконтузионного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧМТ, контузия, постконтузионный синдром, эдаравон.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ), що визначається як «зміна функції мозку або ознака патології мозку, спричинена зовнішньою силою», має великий вплив на військово-службовців і цивільне населення [1]. Захворюваність на ЧМТ оцінюється в 939 випадків на 100 000 у всьому світі, основними причинами є падіння, автомобільні аварії, війни та спорт [2]. За оцінками, рівень смертності від ЧМТ у всьому світі досягає 25 % [3]. Окрім того, ЧМТ накладає економічний тягар на суспільство: щорічні глобальні витрати становлять понад 400 мільярдів доларів [4].

ЧМТ переважно класифікується за ступенем тяжкості на тяжку, помірну та легку. У структурі бойової ЧМТ переважає легка форма. Зокрема, з 244 217 випадків ЧМТ, повідомлених Системою медичного спостереження та зберігання даних США з 2001 по 2012 рік, приблизно 75 % були класифіковані як легкі [7].

Основою явища, яке багато людей звикли називати «контузія», є струс головного мозку – *commotio* (*concussion* англійською), а не контузія – забій головного мозку, *contusio*. Останній має геть інший тип ураження та проявів [6]. Струс головного мозку від дії мінно-вибухової хвилі значно відрізняється від такого, що відбувається внаслідок удару, спортивних травм або дорожньо-транспортної пригоди. Це окремий травматичний вплив на головний мозок, до якого додається ураження слухового та вестибулярного апаратів, аналогів якому не існує в клініці захворювань мирного часу [6].

Для контузії характерні такі симптоми, як сильний головний біль, нудота та блювання (незалежно від приймання їжі), запаморочення, особливо під час поворотів голови, амнезія, порушення слуху й мовлення. Найзначніші порушення слуху, аж до його втрати, можливі при баротравмах.

У постраждалих часто виникають як загальні порушення (непритомність, розлади дихання, кровообігу тощо), так і вогнищеві ознаки (пов'язані з локалізацією конкретного осередку ураження мозкової тканини). Якщо осередок контузії розташовується в ділянці передньої та задньої центральних звивин лівої півкулі головного мозку, виникають розлади руху й порушення чутливості відповідно [7]. Під час контузії лівої лобної чи скроневої частки можливе порушення мовлення. Контузія головного мозку може супроводжуватися крововиливом і стисненням тканин мозку кров'ю. Часто спостерігаються кровотечі з вух і носа, розвиваються сенсоневральна туговухість, розлади когнітивних функцій [8].

Під час повітряної контузії, як і під час струсу головного мозку, часто виникають гострі чи затяжні психічні розлади, запаморочення, головний біль, дратівливість, нестриманість. Іноді на тривалий час залишаються вегетативні розлади: підвищена пітливість, серцебиття, сонливість, синюшність кистей рук, припливи до голови тощо.

Зазвичай симптоми струсу мозку вважаються тимчасовими й пацієнти повністю одужують протягом 1-3 місяців. Проте легка ЧМТ унаслідок впливу вибуху на полі бою чи травми тупим предметом залишається актуальною проблемою в медичній практиці. Симптоми часто бувають нерозпізнаними, відсутні специфічні методи лікування, а подальша втрата працездатності від травми триває декілька місяців. Наслідками тяжкої контузії є швидка

втомлюваність, що довго зберігається, погане самопочуття, підвищена дратівливість, епілептиформні напади [8].

Крім того, наслідками контузії головного мозку можуть бути тимчасова втрата слуху, зору, мовлення, тяжкі порушення психічної діяльності. Повторювані травми голови мають серйозні довгострокові наслідки, як-от розвиток хронічної травматичної енцефалопатії, хвороби Альцгеймера та постконтузійного синдрому (ПКС).

ПКС є наслідком легкої ЧМТ. Вважається, що близько 90 % пацієнтів можуть відчувати ПКС після травми голови [9]. Загальноприйнятого визначення ПКС не існує, але його визначають як розвиток принаймні трьох із таких симптомів: головний біль, утома, дратівливість, запаморочення та проблеми з рівновагою, порушення сну, розлади пам'яті й концентрації, а також підвищена чутливість до світла та шуму [10]. Симптоми виникають незабаром після удару головою й можуть зберігатися протягом тижнів або місяців. Якщо симптоми зберігаються понад 6 місяців або 1 рік, стан визначають як стійкий ПКС [9]. Він має переважно неспецифічні прояви, складно підлягає лікуванню та значно погіршує якість життя пацієнтів.

Етіологія та механізми ураження

У військовій сфері головними причинами ЧМТ все ще визнаються сильний удар головою, вплив вибухових пристроїв і проникні балістичні поранення [11]. Поширеними видами бойової ЧМТ є проникне балістичне поранення, спричинене миттєвим викидом енергії з фізичним руйнуванням пучка нейронних волокон, і вибухове поранення, зумовлене флуктуацією внутрішньочерепних судин, утворенням градієнту тиску та динамічною деформацією черепа [12]. Водночас ЧМТ, зумовлена ударом по голові, є менш характерною для військових.

Вибухове ураження класифікується на чотири підтипи, а саме: первинне, вторинне, третинне й четвертинне [5]. Первинне ураження є результатом проходження початкової хвилі підвищеного та зниженого тиску крізь м'які тканини (баротравма). До вторинного ураження, спричиненого вибухом, відносять проникні поранення, спричинені уламками вибухового пристрою та сторонніх предметів, які розлітаються внаслідок інтенсивного вивільнення енергії під час вибуху [13]. Зазвичай первинне ушкодження спричинене безпосередньо самою ударною хвилею, тоді як вторинне – уламками, що вилетіли внаслідок вибуху.

Третинне ушкодження виникає внаслідок прискорення й гальмування тіла людини та його зіткнення з іншими об'єктами. Третинні ушкодження виникають, коли постраждалого силою вибуху відкидає та/або притискає при падінні до певних конструкцій [13]. Переважна більшість клінічно діагностованих випадків ЧМТ у військових зумовлена третинним механізмом травми, що частково відображає оригінальне визначення контузії. Через величезну потужність вибухової зброї солдати, які отримували первинні та вторинні вибухові травми, часто гинули на місці або залишалися із серйозною фізичною дисфункцією (наприклад, вегетативним станом). Військовослужбовцям із третинним пораненням часто лікують насамперед фізичні рани, як-от опіки шкіри та слизової оболонки дихальних шляхів, системні токсичні реакції, задуху.

Порівняно з видимою/виявленою тяжкою травмою ознаки та симптоми струсу чи контузії мозку не мають специфічності. Тому зрозуміло, що клініцисти часто пропускають легкі ЧМТ [14].

Четвертинне ураження зумовлене впливом високої температури та вдиханням отруйних газів, що виділяються під час вибуху. Більшість четвертинних ушкоджень, спричинених вибухом, – це опіки різного ступеня тяжкості.

У військовому середовищі найпоширенішим механізмом струсу є децелераційна травма (тобто тупий удар головою) або активний удар головою об інший твердий предмет за механізмом «хлистового удару» – наприклад, удар голови солдата в межах дії вибухової зброї [15]. Під дією інтенсивної сили змінний рух відбувається миттєво в тканині мозку, включаючи обертальний рух, що спричиняє ушкодження аксонів і мікросудин [16], незбалансоване співвідношення концентрацій іонів усередині та поза клітинами тканини мозку [17], а також прискорення швидкості метаболізму глюкози в нейронах [18]. Зрештою, цілісність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), який переважно утворений астроцитами та перичитами, руйнується, що призводить до зниження перфузії локальних функціональних зон мозку [16].

Патогенез контузії головного мозку та ПКС

Патогенез ЧМТ складається переважно з первинних і вторинних ушкоджень. Первинне ушкодження є прямим результатом впливу зовнішньої фізичної сили на мозок, тоді як вторинне ушкодження відбувається через кілька хвилин або днів після первинного та складається з молекулярних і хімічних змін, що призводять до ушкодження нейронів [19]. Однак просторовий поділ між первинним і вторинним ушкодженням не є чітким у деяких формах ЧМТ, як-от повторювана ЧМТ, яка має деякі спільні риси з проникною ЧМТ голови [20]. Вторинне ушкодження може призводити до поведінкових, емоційних і когнітивних порушень.

Після механічного впливу відбувається викид збуджувальних амінокислот, як-от глутамат, у синапс, що, своєю чергою, надмірно стимулює рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA). Результатом цього є перевантаження Ca^{2+} разом із посиленням деполяризації через іонний дисбаланс [21]. Високі рівні Ca^{2+} можуть спричинити внутрішньоклітинне Ca^{2+} -залежне його вивільнення та згодом активувати Ca^{2+} -залежні ферменти, включаючи протеази, ліпази й ендонуклеази, що зрештою може призвести до деградації білка, порушення його фосфорилування й агрегації [21]. Надлишок внутрішньоклітинного Ca^{2+} і ексайтотоксичність призводять до надмірного вироблення активних форм кисню (АФК) і в підсумку до окислювального стресу. Це передусім відбувається в мітохондріях, де підвищений рівень Ca^{2+} стимулює вироблення АФК через активацію мембранних перехідних пор, вивільнення цитохрому С й інгібування дихального ланцюга [22]. Крім того, вторинне ушкодження після ЧМТ також охоплює нейрозапалення, дисфункцію ГЕБ, ушкодження аксонів і метаболічні порушення.

Окислювальний стрес у разі ЧМТ

Окислювальний стрес являє собою стан, коли рівень кисню разом із вільними радикалами, отриманими

з кисню, перевищують можливості антиоксидантної системи організму. До них належать такі агенти, як перекис водню (H_2O_2), супероксиданіони (O_2^-), гідроксильні (OH^-) і пероксильні (ROO^-) радикали [23].

Коли виникає ексайтотоксичність, спричинена ушкодженням, надлишок Ca^{2+} сприяє виробленню АФК, а також оксиду азоту (NO); захисні механізми (антиоксиданти) не можуть контролювати ці радикали, що призводить до окислювального стресу [24]. Підвищені концентрації вільних радикалів зумовлюють зміни різних макромолекул, включаючи ДНК, білки та ліпіди, що в підсумку порушує різні клітинні процеси [25]. Зворотні та незворотні зміни цих макромолекул схиляють організм до широкого спектра розладів, включаючи нейродегенеративні захворювання [26, 27].

Мітохондрії виступають як джерелом, так і мішенню вільнорадикального окислення. На відміну від ядерної ДНК, мітохондріальна ДНК не має шляхів відновлення нуклеотидів і не захищена гістонами. Отже, мітохондріальна ДНК стає особливо схильною до мутацій. Мутована мітохондріальна ДНК спричиняє біоенергетичний дефіцит, за якого вироблення аденозинтрифосфату (АТФ) помітно знижується, а вільних радикалів – значно збільшується [29]. Тканина головного мозку особливо вразлива до окисного ушкодження через його високу окислювальну метаболічну активність, відносно низьку антиоксидантну здатність і низькі механізми відновлення [29]. При ЧМТ вільні радикали можуть вироблятися за допомогою каскадної активності арахідонової кислоти, витоку мітохондрій, окислення катехоламінів і синтезу нейтрофілами [30]. Крім того, оксидази нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ-оксидази) є сімейством мембранних ферментів, які відновлюють кисень до АФК. НАДФ-оксидази відіграють важливу роль у патофізіології нервової системи та роблять вирішальний внесок у розвиток вторинного ураження після ЧМТ. Було показано, що активність НАДФ-оксидази підвищується через 1 годину після ЧМТ і приводиться в дію мікроглією й що інгібування НАДФ-оксидаз може послабити вторинне ушкодження після ЧМТ [31, 32].

Тяжкість травми при ЧМТ може корелювати зі ступенем пов'язаного з АФК ушкодження тканин [25] і мітохондріальної дисфункції [33]. Окислювальний стрес у разі повторюваної ЧМТ помітно проявляється як перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) нейрональних, гліальних і судинних клітинних мембран, а також мієліну [34]. ПОЛ може призвести до розпаду поліненасичених жирних кислот у ліпідних мембранах, іще більше порушуючи іонні градієнти та потенційно призводячи до лізису мембрани [35]. У спробі відновити іонний баланс активуються іонні насоси вздовж мембрани. Отже, споживається більше глюкози, запаси енергії дедалі більше виснажуються, а мітохондріальний приплив Ca^{2+} збільшується. Таке порушення окисного метаболізму та гліколізу може призвести до утворення лактату, ацидозу й набряку [30, 35, 36]. Процес секвестрації Ca^{2+} у мітохондріях може призвести до загибелі клітин безпосередньо через апоптоз або опосередковано через втрату окисного фосфорилування та невідату продукцію АТФ. Якщо конкретніше, перевантаження Ca^{2+} може відігравати провідну роль у вивільненні мітохондріального цитохрому С, активації каспази та в апоптозі [23, 36].

На сьогодні жодне лікування не було ефективним для усунення наслідків травми. Замість цього терапевтичні засоби зосереджені на полегшенні впливу вторинної травми й управлінні її біохімічними чинниками. Зважаючи на це, а також на зростання кількості доказів щодо ролі окислювального стресу в розвитку ЧМТ, антиоксиданти розглядають як потенційні терапевтичні засоби [24, 25, 37].

Слід зазначити, що останніми роками було проведено багато досліджень препаратів із заявленою антиоксидантною активністю при ЧМТ. Однак більшість із цих засобів не були визнані повністю ефективними чи потужними з різних причин. Деякі з них можуть негативно впливати на фізіологічний стан, інші ефективні лише в разі незначного окислювального стресу, деякі з них мають коротке терапевтичне вікно [2]. Крім того, багато сполук не показали переваг у клінічних випробуваннях через численні доклінічні неадекватності, як-от співвідношення доза – реакція, фармакокінетичні та фармакодинамічні кореляції [34]. Останнім часом у наукових колах активно обговорюється можливість застосування при ЧМТ відомого антиоксиданта – едаравону.

Застосування едаравону

Едаравон – це антиоксидант, який використовується в Японії з 2001 року для лікування хворих на гострий ішемічний інсульт. Він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують цей ланцюг. У гострій стадії інсульту едаравон демонструє захисну дію, пригнічуючи набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільну загибель нейронів і запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті [7]. Препарат поглинає вільні радикали після ішемії, тим самим пом'якшуючи окисне ушкодження нейронів. Окрім антиоксидантної властивості, було показано, що він відіграє роль у зниженні вироблення NO, активності матричних металопротеїназ, запаленні й апоптотичній смерті клітин, таким чином вписуючись у клас багатоцільових сполук [38]. Клінічну ефективність едаравону в лікуванні гострого інсульту було показано в багатьох дослідженнях [39-42]. Окрім того, едаравон широко використовується для лікування бічного аміотрофічного склерозу в Японії та Кореї, а також був схвалений у США та Канаді [43, 44].

Протягом останнього десятиліття значні дослідження були зосереджені на терапевтичних ефектах едаравону при кількох неврологічних розладах, включаючи ЧМТ. У них було показано, що препарат безпечний і ефективний.

У дослідженнях на експериментальних моделях ЧМТ едаравон вводили внутрішньовенно в дозі 1,5 або 3 мг/кг [45, 46]. Вплив едаравону на гризунів вивчали в гострих і підгострих періодах (1/3 і 7 днів) після травми [47, 48]. Що стосується часу терапевтичного вікна, то дослідження показало, що едаравон може проявляти свій ефект у разі введення до 6 годин після травми [40]. У дослідженні Y. Higashi та співавторів (2014) едаравон виявляв значний ефект у разі ЧМТ тоді, коли його вводили через 1 годину після травми, і ефект був дозозалежним [49].

Забезпечення нейропротекції

Дослідження на моделях ЧМТ показали, що едаравон може значно зменшити травму або обсяг ураження [45] і збільшити кількість Ніссль-позитивних нейронів у травмованій ділянці та гіпокампі [46, 50]. M. Zhang і співавтори (2019) продемонстрували, що рівень апоптозу через 24 години після травми був значно знижений у групі едаравону [50]. Інші маркери ушкодження ДНК й апоптозу, як-от одноланцюгова ДНК й 8-гідрокси-20-дезоксигуанозин, також були зменшені в ушкодженій ділянці мозку в гострих і підгострих періодах після ЧМТ [47, 48]. Едаравон також здатний послаблювати апоптотичну активність каспази-3 у зоні впливу [46]. Дослідження Y. Ding і співавторів (2019) показало, що введення едаравону здатне пригнічувати апоптоз нейронів у гіпокампі на моделі ЧМТ; своєю чергою, це значно послаблює вираженість неврологічних порушень і сприяє розвитку когнітивних функцій [51].

Протидія окисному стресу

Едаравону приписують важливу роль у боротьбі з окисним стресом у разі ЧМТ. У дослідженні K. Miyamoto та співавторів (2013) було показано, що на тлі застосування едаравону підвищувалася експресія фактора транскрипції та його генів, рівень яких знижувався при ЧМТ [45]. Подібним чином у моделі стресу мозку на мишах рівні нітротирозину в корі головного мозку та гіпокампі знижувалися під час уведення едаравону [49]. В одному дослідженні рівень H_2O_2 знизився, а супероксиддисмутази (SOD) – підвищився після лікування едаравоном [50]. У клінічному дослідженні K. Dohi та співавторів (2006) було показано, що едаравон може поглинати АФК і значно знижувати рівні цих радикалів у пацієнтів із ЧМТ [52]. В іншому дослідженні лікування едаравоном помітно послабило окислювальний стрес, про що свідчили зниження малонового діальдегіду (MDA), що утворюється з ПОЛ, зменшення рівня азоту й активності індуктибельної синтази NO (iNOS) [46]. Ба більше, в гострі та підгострі періоди після ЧМТ у групі, яка отримувала едаравон, імунопозитивні клітини 4-гідрокси-2-ноненал (4-HNE, інший маркер переокисного окислення ліпідів) майже не були присутні навколо ушкодженої ділянки мозку [47, 48]. Подібним чином у мишачій моделі стресу мозку 4-HNE був значно пригнічений у корі головного мозку та гіпокампі вже через 1 день після травми, коли едаравон вводили одразу після стресу [49]. У дослідженні X. Li та співавторів (2021) було встановлено, що після попереднього застосування едаравону клітини центральної нервової системи показали багатообіцяльну стійкість до H_2O_2 -індукованого окисного стресу, а також продемонстрували значне збільшення активності та проліферації, зниження апоптозу [53].

Ослаблення імунної відповіді та лікування набряку мозку

Кілька досліджень вивчали вплив едаравону на запальну реакцію, включаючи задіяні імунні клітини та цитокіни. Вироблення запальних цитокінів, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) й інтерлейкінів (IL-6, IL-1 β) було значно ослаблене в тканині мозку, тоді як рівень IL-10, протизапального цитокіна, збільшувався після введення едаравону. Крім того, було виявлено зниження експресії ядерного фактора каппа В (NF- κ B) порівняно з контролем. Відзначили також негативну кореляцію між запальними

цитокінами та SOD і позитивну кореляцію з MDA, що свідчить про зв'язок між ефектом едаравону на окислювальний стрес і нейрозапаленням [46, 50]. У дослідженні G.H. Wang і співавторів (2011) було продемонстровано, що едаравон здатний пригнічувати астрогліоз і мікрогліоз: рівні клітин, які експресують маркери активації астроцитів (GFAP, Vimentin і S-100), а також клітин, які експресують маркери активації мікроглії (OX42), були значно знижені в тканині мозку, що оточує ушкодження кори, після введення едаравону [46]. Це дослідження показало, що едаравон здатний зменшувати набряк головного мозку та проникність ГЕБ залежно від дози, що вимірюється вмістом води та дифузєю синього барвника Еванса [46].

Посилення продукування стовбурових клітин

Деякі дослідження повідомляють про роль едаравону у виробленні стовбурових клітин. Зокрема, T. Itoh і співавтори (2009) зазначили, що в групі хворих, які отримували едаравон, спостерігалось значне збільшення позитивних клітин нестину (нейтрального попередника маркера) навколо ушкодженої ділянки мозку через 3 і 7 днів після ЧМТ. Так само кількість ізольованих і культивованих сфер було значно збільшено порівняно з групою контролю [47].

Зміна когнітивних можливостей і поведінки

Роль едаравону в модулюванні поведінкової реакції в гризунів також було продемонстровано в кількох дослідженнях. Оцінка неврологічної тяжкості (NSS) у мишей у групі нелікованої ЧМТ була значно вищою порівняно з такою в групі лікування едаравоном [50]. Окрім того, едаравон покращив ефективність поранених щурів

у тестах на балансування [46]. Що стосується навчання та пам'яті, то час прибуття на платформу у водному лабіринті Морріса значно скоротився в групі едаравону [48]. Подібним чином у мишачій моделі струсу мозку едаравон запобігав поведінці, яка нагадує депресію, про що свідчить зменшення часу нерухомості в тесті на примусове плавання [49].

Висновки

Проведений аналіз експериментальних і клінічних досліджень показав, що терапевтичні ефекти едаравону у хворих на ЧМТ пов'язані зі впливом на основні ланки патогенетичних порушень у разі контузії та ПКС.

Зокрема, введення едаравону пригнічує основні шляхи окисного стресу (ексайтотоксичність, секвестрацію Ca^{2+} , вивільнення цитохрому C), знижує апоптоз нейронів і пригнічує ПОЛ шляхом поглинання водорозчинних і жиророзчинних пероксильних радикалів. Едаравон поліпшує результати лікування ЧМТ і віддалених наслідків за допомогою гальмування надлишкового вироблення медіаторів запалення, активації ферментів антиоксидантного захисту та нейтралізації АФК.

Клінічні ефекти едаравону при ЧМТ полягають у зменшенні вираженості неврологічних порушень і проявів набряку головного мозку, забезпеченні нейропротекції, покращенні когнітивних можливостей і поведінкових реакцій.

Багатофакторний механізм впливу едаравону на патогенетичні ланки ушкодження центральної нервової системи й численні позитивні ефекти роблять його перспективним препаратом у лікуванні ЧМТ, контузії та ПКС.

Література/References

- Menon D.K., Schwab K., Wright D.W., Maas A.I. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91: 1637-1640. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.
- Ismail H., Shakkour Z., Tabet M., Abdelhady S., Kobaisi A., Abedi R., Nasrallah L., Pintus G., Al-Dhaheeri Y., Mondello S., El-Khoury R., Eid A.H., Kobeissy F., Salameh J. Traumatic brain injury: oxidative stress and novel antioxidants such as mitoquinone and edaravone. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Oct 1; 9 (10): 943. doi: 10.3390/antiox9100943.
- El-Menyar A., Mekhodathil A., Al-Thani H., Consunji R., Latifi R. Incidence, demographics, and outcome of traumatic brain injury in the Middle East: a systematic review. *World Neurosurg.* 2017; 107: 6-21. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.070.
- Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A., Bragge P., Brazinova A., Buki A., Chesnut R.M., et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
- Boyle E., Cancelliere C., Hartvigsen J., Carroll L.J., Holm L.W., Cassidy J.D. Systematic review of prognosis after mild traumatic brain injury in the military: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014; 95 (3 Suppl.): S230-S237.
- The invisible consequences of war. How to recognize? How to communicate? How to help overcome? Handbook for a wide range of specialists // General edition: K. Voznitsyna, L. Lytvynenko. - K., 2020. - 192 p..
- Polishchuk M.E., Halushko O.A., Gumeniuk M.I., Trishchynska M.A. Infusion therapy in neurology and neurosurgery. - K.: Kniga-plus, 2020; 304 p.
- Military field surgery // Edited by Ya.L. Zarutskyi, V.Ya. White. - K.: Phoenix, 2018; 552 p.
- Mavroudis I., Kazis D., Chowdhury R., Petridis F., Costa V., Balmus I.M., Ciobica A., Luca A.C., Radu I., Dobrin R.P., Baloyannis S. Post-concussion syndrome and chronic traumatic encephalopathy: narrative review on the neuropathology, neuroimaging and fluid biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 18; 12 (3): 740. doi: 10.3390/diagnostics12030740.
- Reuben A., Sampson P., Harris A.R., Williams H., Yates P. Postconcussion syndrome (PCS) in the emergency department: predicting and pre-empting persistent symptoms following a mild traumatic brain injury. *Emerg. Med. J.* 2014 Jan; 31 (1): 72-7. doi: 10.1136/emermed-2012-201667.
- Kong L.Z., Zhang R.L., Hu S.H., Lai J.B. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Mil. Med. Res.* 2022 Jan 6; 9 (1): 2. doi: 10.1186/s40779-021-00363-y.
- Moss W.C., King M.J., Blackman E.G. Skull flexure from blast waves: a mechanism for brain injury with implications for helmet design. *Phys. Rev. Lett.* 2009; 103 (10): 108702.
- Sirko A.H., Pylypenko M.M., Huk A.P., Komok O.A. Combat trauma and wounds head, neck and spine. Modern principles of emergency care. Educational manual // Edited by E.H. Pedachenko - K.: Zadruga, 2020. - 199 p.
- Cernak I., Noble-Haeusslein L.J. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2010; 30 (2): 255-266.
- Tschiffely A.E., Haque A., Haran F.J., Cunningham C.A., Mehalick M.L., May T., et al. Recovery from mild traumatic brain injury following uncomplicated mounted and dismounted blast: a natural history approach. *Mil. Med.* 2018; 183 (3-4): e140-e147.
- Korn A., Golan H., Melamed I., Pascual-Marqui R., Friedman A. Focal cortical dysfunction and blood-brain barrier disruption in patients with postconcussion syndrome. *J. Clin. Neurophysiol.* 2005; 22 (1): 1-9.
- Iwata A., Stys P.K., Wolf J.A., Chen X.H., Taylor A.G., Meaney D.F., et al. Traumatic axonal injury induces proteolytic cleavage of the voltage-gated sodium channels modulated by tetrodotoxin and protease inhibitors. *J. Neurosci.* 2004; 24 (19): 4605-4613.
- Giza C.C., Hovda D.A. The neurometabolic cascade of concussion. *J. Athl. Train.* 2001; 36 (3): 228-235.
- Galgano M., Toshkezi G., Qiu X., Russell T., Chin L., Zhao L.-R. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant.* 2017; 26: 1118-1130. doi: 10.1177/0963689717714102.
- Fehily B., Fitzgerald M. Repeated mild traumatic brain injury: potential mechanisms of damage. *Cell Transplant.* 2017; 26: 1131-1155. doi: 10.1177/0963689717714092.
- Barkhoudarian G., Hovda D.A., Giza C.C. The molecular pathophysiology of concussive brain injury – an update. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2016; 27: 373-393. doi: 10.1016/j.pmr.2016.01.003.
- Starkov A.A., Chinopoulos C., Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium.* 2004; 36: 257-264. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.012.

23. Lewen A., Matz P., Chan P.H. Free radical pathways in CNS injury. *J. Neurotrauma*. 2000; 17: 871-890. doi: 10.1089/neu.2000.17.871.
24. Higgins G.C., Beart P.M., Shin Y.S., Chen M.J., Cheung N.S., Nagley P. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20 (Suppl. S2): S453-S473. doi: 10.3233/JAD-2010-100321.
25. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
26. Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C.J., Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* 2017; 38: 592-607. doi: 10.1016/j.tips.2017.04.005.
27. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
28. Szczesny B., Tann A.W., Mitra S. Age- and tissue-specific changes in mitochondrial and nuclear DNA base excision repair activity in mice: susceptibility of skeletal muscles to oxidative injury. *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131: 330-337. doi: 10.1016/j.mad.2010.03.009.
29. Cernak I., Savic V.J., Kotur J., Prokic V., Veljovic M., Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma*. 2000; 17: 53-68. doi: 10.1089/neu.2000.17.53.
30. Marklund N., Clausen F., Lewander T., Hillered L. Monitoring of reactive oxygen species production after traumatic brain injury in rats with microdialysis and the 4-hydroxybenzoic acid trapping method. *J. Neurotrauma*. 2001; 18: 1217-1227. doi: 10.1089/089771501317095250.
31. Choi B.Y., Jang B.G., Kim J.H., Lee B.E., Sohn M., Song H.K., Suh S.W. Prevention of traumatic brain injury-induced neuronal death by inhibition of NADPH oxidase activation. *Brain Res.* 2012; 1481: 49-58. doi: 10.1016/j.brainres.2012.08.032.
32. Zhang Q.G., Laird M.D., Han D., Nguyen K., Scott E., Dong Y., Dhandapani K.M., Brann D.W. Critical role of NADPH oxidase in neuronal oxidative damage and microglia activation following traumatic brain injury. *PLoS One*. 2012; 7: e34504. doi: 10.1371/journal.pone.0034504.
33. Tavazzi B., Signoretti S., Lazzarino G., Amorini A.M., Delfini R., Cimatti M., Marmarou A., Vagnozzi R. Cerebral oxidative stress and depression of energy metabolism correlate with severity of diffuse brain injury in rats. *Neurosurgery*. 2005; 56: 582-589. doi: 10.1227/01.NEU.0000156715.04900.E6.
34. Hall E.D., Vaishnav R.A., Mustafa A.G. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010; 7: 51-61. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.021.
35. Hall E.D., Yonkers P.A., Andrus P.K., Cox J.W., Anderson D.K. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain and spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 1992; 9 (Suppl. S2): S425-S442.
36. Kim J.S., He L., Lemasters J.J. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 304: 463-470. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00618-1.
37. Tavazzi B., Vagnozzi R., Signoretti S., Amorini A.M., Finocchiaro A., Cimatti M., Delfini R., Di Pietro V., Belli A., Lazzarino G. Temporal window of metabolic brain vulnerability to concussions: oxidative and nitrosative stresses. *Part II. Neurosurgery*. 2007; 61: 390-396. doi: 10.1227/01.NEU.0000255525.34956.3F.
38. Kikuchi K., Kawahara K.-I., Uchikado H., Miyagi N., Kuramoto T., Miyagi T., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miura N., et al. Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases that do not involve cerebral infarction. *Exp. Ther. Med.* 2011; 2: 771-775. doi: 10.3892/etm.2011.281.
39. Watanabe T., Tahara M., Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside. *Cardiovasc. Ther.* 2008; 26: 101-114. doi: 10.1111/j.1527-3466.2008.00041.x.
40. Lapchak P.A. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 1753-1763. doi: 10.1517/14656566.2010.493558.
41. Kikuchi K., Miura N., Kawahara K.I., Murai Y., Morioka M., Lapchak P.A., Tanaka E. Edaravone (Radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke. *Biomed. Rep.* 2013; 1: 7-12. doi: 10.3892/br.2012.7.
42. Vdovychenko Y.P., Loskutov O.A., Halushko O.A., Trishchynska M.A., Dziuba D.O., Povietkina T.M., Vitiuk A.D. Acute ischemic stroke in women: efficacy of the free radical scavenger edaravone. *Wiad. Lek.* 2021; 74 (1): 72-76. PMID: 33851591.
43. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 2019; 19: 185-193. doi: 10.1080/14737175.2019.1581610.
44. Abe K., Aoki M., Tsuji S., Itoyama Y., Sobue G., Togo M., Hamada C., Tanaka M., Akimoto M., Nakamura K. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 505-512. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
45. Miyamoto K., Ohtaki H., Dohi K., Tsumuraya T., Song D., Kiriya K., Satoh K., Shimizu A., Aruga T., Shioda S. Therapeutic time window for edaravone treatment of traumatic brain injury in mice. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 379206. doi: 10.1155/2013/379206.
46. Wang G.H., Jiang Z.L., Li Y.C., Li X., Shi H., Gao Y.Q., Voster P.S., Chen J. Free-radical scavenger edaravone treatment confers neuroprotection against traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*. 2011; 28: 2123-2134. doi: 10.1089/neu.2011.1939.
47. Itoh T., Satou T., Nishida S., Tsubaki M., Hashimoto S., Ito H. The novel free radical scavenger, edaravone, increases neural stem cell number around the area of damage following rat traumatic brain injury. *Neurotox. Res.* 2009; 16: 378-389. doi: 10.1007/s12640-009-9081-6.
48. Itoh T., Satou T., Nishida S., Tsubaki M., Imano M., Hashimoto S., Ito H. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats. *Neurochem. Res.* 2010; 35: 348-355. doi: 10.1007/s11064-009-0061-2.
49. Higashi Y., Hoshijima M., Yawata T., Nobumoto A., Tsuda M., Shimizu T., Saito M., Ueba T. Suppression of oxidative stress and 5-lipoxygenase activation by edaravone improves depressive-like behavior after concussion. *J. Neurotrauma*. 2014; 31: 1689-1699. doi: 10.1089/neu.2014.3331.
50. Zhang M., Teng C.H., Wu F.F., Ge L.Y., Xiao J., Zhang H.Y., Chen D.Q. Edaravone attenuates traumatic brain injury through anti-inflammatory and anti-oxidative modulation. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18: 467-474. doi: 10.3892/etm.2019.7632.
51. Ding Y., Zhu W., Kong W., Li T., Zou P., Chen H. Edaravone attenuates neuronal apoptosis in hippocampus of rat traumatic brain injury model via activation of BDNF/TrkB signaling pathway. *Arch. Med. Sci.* 2019 Nov 18; 17 (2): 514-522. doi: 10.5114/aoms.2019.89849.
52. Dohi K., Satoh K., Mihara Y., Nakamura S., Miyake Y., Ohtaki H., Nakamachi T., Yoshikawa T., Shioda S., Aruga T. Alkoxyl radical-scavenging activity of edaravone in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2006; 23: 1591-1599. doi: 10.1089/neu.2006.23.1591.
53. Li X., Yu J., Ma D., Weng X. Edaravone improves the post-traumatic brain injury dysfunction in learning and memory by modulating Nrf2/ARE signal pathway. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Dec 6; 76: e3131. doi: 10.6061/clinics/2021/e3131.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Професор кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.
Д-р мед. наук, професор, лікар-анестезіолог.
9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Professor of the family medicine and outpatient care department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.
MD, PhD, Doctor of Sci (Med), professor.
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.
Тел: +38 (095) 481-55-77.
E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-1-32-37