
ОБЗОРЫ

**ЗЕБРАДАНИО (*DANIO RERIO*) КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТРАВМАТИЧЕСКОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА**

© 2024 г. А. Д. Шевляков^{1,2}, Н. П. Ильин^{1,3}, Д. С. Галстян^{1,3,4}, А. Н. Икрин²,
Т. О. Колесникова², К. В. Апухтин², М. М. Котова², В. С. Никитин²,
Т. Г. Амстиславская⁵, Е. В. Петерсен⁶, А. В. Калуев^{1,2,3,4,5,*}

¹Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Направления «Нейробиология» и «Иммунобиология и биомедицина»,
Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус»,
Федеральная территория Сириус, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵НИИ нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

⁶Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия
*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 23.11.2023 г.

После доработки 14.01.2024 г.

Принята к публикации 14.01.2024 г.

Травматическое повреждение мозга (ТПМ) включает широкий спектр физических повреждений тканей мозга различной природы и сопровождается серьезными когнитивными, моторными, эмоциональными и нейродегенеративными нарушениями. Ключевую роль в изучении ТПМ играет его моделирование на животных, позволяя расширить наши знания о механизмах патогенеза и временной динамике последствий нейротравмы. В последнее время особый интерес в трансляционной нейробиологии вызывает использование в качестве модельного организма костистой рыбы зебраданио (zebrafish, *Danio rerio*) – второго после мышей наиболее используемого в биомедицине вида лабораторных животных. В работе обсуждаются проблемы и перспективы использования зебраданио для моделирования ТПМ, а также новые направления исследований в данной области. Отмечается значение зебраданио как перспективной модели для исследования молекулярных механизмов и неврологических нарушений при ТПМ, а также скрининге потенциальных терапевтических агентов.

Ключевые слова: нейротравма, нейровоспаление, зебраданио, нейрогенез, экспериментальные модели

ВВЕДЕНИЕ

Травматическое повреждение мозга (ТПМ) является серьезной проблемой здравоохранения и ведущей причиной инвалидности и смертности, особенно среди молодежи. Клиническая картина ТПМ характеризуется клинической гетерогенностью (рис. 1) по этиологии, патологии и степени тяжести нейротравмы [1]. Эффекты ТПМ включают в себя широкий спектр функциональных изменений центральной нервной системы (ЦНС), в том числе когнитивные, двигательные и эмоциональные нарушения, а также риск развития нейродегенеративных заболеваний (например, болезней Альцгеймера, Паркинсона и деменции) [2–4]. Большая распространенность и тяжелые последствия ТПМ требуют изучения их молекулярных механизмов и создания новых методов терапии, а также эффективных моделей ТПМ на животных [1, 5–8].

В патогенезе ТПМ выделяют две формы – первичную и вторичную (рис. 1). Первичное ТПМ возникает в результате воздействия внешней физической силы, приводя к механическому повреждению тканей мозга. Вторичное ТПМ представляет собой набор биохимических реакций на первичное повреждение – нейровоспаление, апоптоз, эксайтотоксичность, окислительный стресс и другие патофизиологические процессы (рис. 2), которые способствуют дальнейшей дегенерации мозга [5–7]. Вызванная в результате ТПМ деполяризация нейронов приводит не только к продолжительному разрушению нейрональных структур, но и к его распространению на соседние области [2, 8]. При этом избыточный выброс возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата) вызывает увеличение содержания внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, активирует ряд каталитических ферментов, приводя к деградации нервных клеток путем апоптоза [1, 9].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТПМ

Эксайтотоксичность, особенно глутаматная, является одним из основных факторов гибели нейронов при вторичном ТПМ [1]. При связывании с ионотропными рецепторами клетки глутамат инициирует увеличение концентрации кальция в клетке [5,

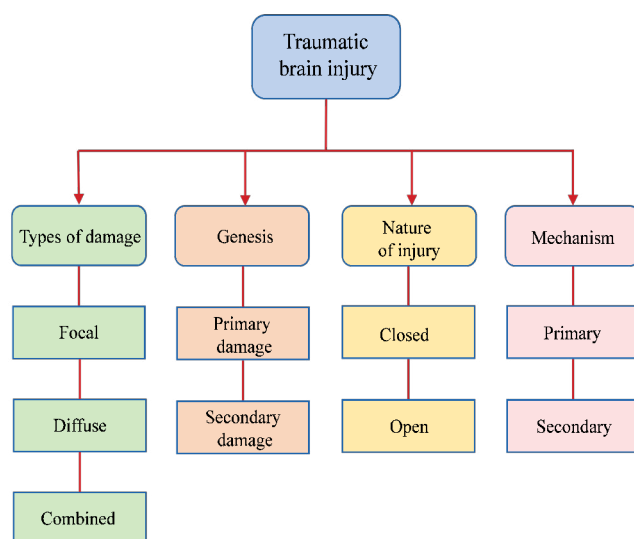


Рис. 1. Общепринятая классификация травматических повреждений мозга (TBI).

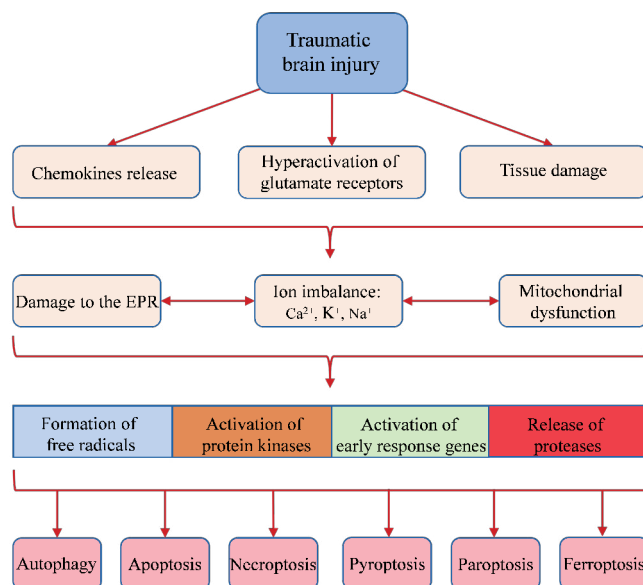


Рис. 2. Молекулярные дисфункции при травматическом повреждении мозга.

10, 11], приводя к дисбалансу между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией и нарушая синаптическую передачу. Внеклеточные концентрации глутамата также повышаются в результате клеточного лизиса, что приводит к ухудшению состояния нейронов, усиливая деполяризацию по механизму положительной обратной связи [11, 12–14]. Рост концентрации кальция активирует пути, усиливающие окислительный стресс, и инициирует запрограммированную гибель клеток (рис. 2), еще больше усиливая эксайтотоксичность [5, 12].

Избыточный приток кальция в клетку также нарушает функцию митохондрий, негативно влияя на процессы энергетического обмена и приводя к образованию активных форм кислорода (АФК), активации протеазы и фосфолипазы и высвобождению проапоптотических молекул [1]. Перегрузка митохондрий кальцием и высокая концентрация АФК приводит к образованию и открытию переходных пор митохондрий. Учитывая непосредственную близость их внешней мембраны к эндоплазматическому ретикулуму, эти поры начинают функционировать как механизм оттока кальция. Поскольку переходные поры митохондрий не являются селективными, выходит из клетки не только кальций, но и другие внутримитохондриальные компоненты (например, цитохром С), активируя цепную реакцию и в конечном счете приводя к гибели клеток. Далее, по мере высвобождения кальция и цитохрома С, вода и цитозольные растворенные вещества поступают в митохондрии, что приводит к набуханию и, следовательно, разрыву клеточного матрикса [10]. При этом особую опасность представляет окислительный стресс. Сопутствующее ему высвобождение цитохрома С из митохондрий запускает образование апоптосомы (многобелкового комплекса, активирующего каспазу-9). В свою очередь, каспаза-9 активирует каспазы-исполнители (каспаза-3, каспаза-12 и др.), которые расщепляют различные клеточные субстраты, провоцируя апоптоз (рис. 2) [1, 13].

При вызванном ТПМ нейровоспалении поврежденные клетки мозга выделяют активаторы пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и клеточного повреждения, которые, в свою очередь, стимулируют рецепторы клеток микроглии и астроцитов [15]. Это индуцирует переход микроглии в реактивную форму M1 и высвобождение ею про-

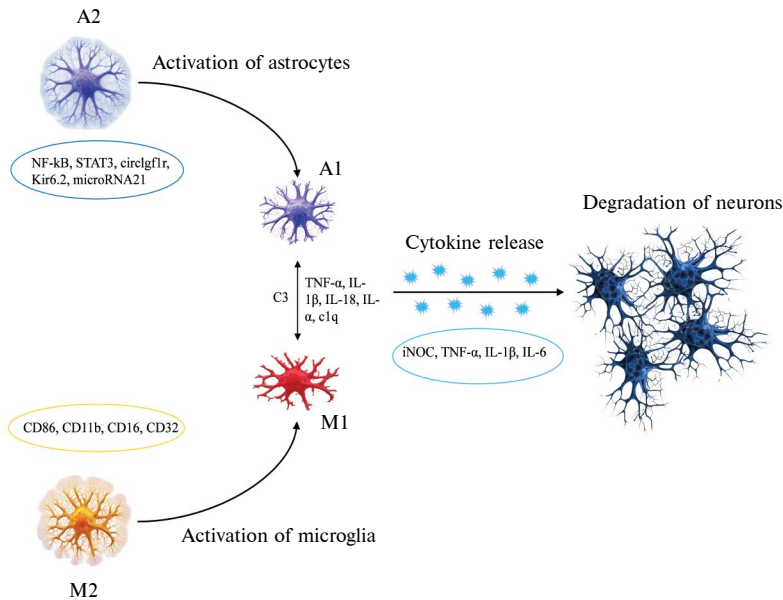


Рис. 3. Роль микроглии и астроцитов в процессе нейровоспаления при травматическом поражении мозга. M1, M2 – микроглия, A1, A2 – астроциты.

воспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6, табл. 1 и рис. 3). Последние запускают каскад реакций, приводящих к нарушению гематоэнцефалического барьера, отеку головного мозга и инфильтрации лейкоцитами, что приводит к усугублению вторичного повреждения головного мозга [14, 16, 17].

При этом хроническая активация микроглии приводит к усилению регуляции основного комплекса гистосовместимости II класса, что усиливает нейродегенерацию [12] на фоне снижения числа клеток нейропротективной защитной M2-микроглии. Активная микроглия также стимулирует периферические иммунные клетки, которые участвуют в воспалительной реакции и повреждении тканей [18, 19], а нарушение гематоэнцефалического барьера приводит к притоку дополнительных иммунных клеток в мозг [20–28].

Важными участниками нейровоспаления при ТПМ являются астроциты (рис. 3). В обычном состоянии их роль заключается в поддержании работоспособности нейронов, их нейрососудистых связей и гематоэнцефалического барьера [20]. Захватывая глутамат, астроциты предотвращают его накопление в синапсах, тем самым защищая последние от нейротоксичности глутамата [21]. Астроциты также действуют как положительные модуляторы синаптического торможения [22]. Однако при ТПМ астроциты приобретают новые свойства – дифференцируются в активную нейротоксичную форму (фенотип) A1, теряют свои синаптические функции и фагоцитарную способность и начинают убивать нейроны и олигодендроциты путем индукции клеточного апоптоза [23]. Как и M1-микроглия, активированные астроциты также способны выделять воспалительные цитокины и нарушать нормальный захват глутамата из внеклеточного пространства, что еще более способствует эксайтотоксичности и усиливает дегенерацию нейронов (рис. 3) [24].

Следует отметить, что при ТПМ микроглия не только опосредует острую воспалительную реакцию за счет активации M1-фенотипа, но и в форме M2-микроглии уча-

ствуется в последующем remodelировании тканей и контроле нейровоспаления. В этом случае клетки микроглии начинают продуцировать провоспалительные цитокины интерлейкин-10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β) и др. (табл. 1), способствующие восстановлению тканей [29, 30]. В качестве защитной реакции на ТПМ астроциты также активно выделяют мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [31], усиливающий восстановление синаптической пластичности и функций поврежденного мозга (см. далее).

ТПМ является мощным индуктором гибели клеток ЦНС по пути некроза и апоптоза [32, 33]. При некрозе происходит нарушение ионного баланса клетки, сопровождающееся ее набуханием и гибелью в первые минуты после ТПМ [32, 33]. Апоптоз представляет собой энергозатратный клеточный процесс, характеризующийся фрагментацией цитоплазмы и ядра при сохранении общей структуры органелл. Он является примером запрограммированной клеточной гибели, при которой происходит уничтожение типов клеток, необратимо потерявших свои специфичные функции [34]. При апоптозе происходят изменения в морфологии клеток (фрагментация ядер, конденсация хроматина, образование апоптотических телец), а также активация маркеров фрагментации ДНК и проапоптотических белков [32, 35–37]. Ключевую роль в апоптозе играют каспазы-инициаторы (каспаза-2, -8 и -9), которые активируют каспазы-исполнители (каспаза-3, -6 и -7) [38]. Описаны два основных пути апоптоза – внутренний (митохондриальный) и внешний (инициируемый через “рецепторы смерти”) [1, 39].

Внутренний путь апоптоза начинается с повреждения митохондрий, чаще всего вызванного избыточным уровнем кальция внутри клетки из-за эксайтотоксичности [5]. Это сопровождается освобождением цитохрома С, который (взаимодействуя с ферментом Араф-1, АТФ и прокаспазой-9) формирует апоптосому, которая далее активирует каспазу-9 и каспазу-3, вызывая необратимое разрушение клетки. Напротив, внешний путь запускается с участием рецепторов клеточной стенки [32, 38, 39]. Взаимодействие на поверхности клетки фактора некроза опухоли TNF или рецептора *Fas* с внеклеточным *Fas*-лигандом ведет к запуску процессов тримеризации рецепторов с формированием комплексов внутриклеточных сигнальных молекул и образованием так называемого домена смерти – сигнального комплекса, индуцирующего активацию каспазы-3, -8 и/или -10 с последующим необратимым повреждением клетки. В отдельную категорию при ТПМ можно выделить пироптоз – форму каспаз-зависимой программы клеточной гибели, запускаемой внутри- или внеклеточным изменением гомеостаза в результате активации каспазы-1 (рис. 2). Этот механизм сопровождается выделением интерлейкина ИЛ-1β и развитием выраженного воспаления [40]. Обычно пироптоз ассоциируют с патологическими процессами во время вирусной или бактериальной инфекции, однако он вовлечен и при ТПМ [41].

Помимо апоптоза и пироптоза, известны и каспаз-независимые молекулярные механизмы клеточной гибели – аутофагия, пароптоз, некроптоз и ферроптоз (рис. 2) [12]. Аутофагическая гибель клеток включает лизосомальную деградацию органелл и белков и является распространенным явлением при отмирании клеток. В условиях ингибирования каспаз аутофагия часто является доминирующим механизмом запрограммированной гибели клеток [42]. Пароптоз характеризуется вакуолизацией и повреждением эндоплазматического ретикулаума и митохондрий. Этот тип клеточной гибели часто встречается при онкологических заболеваниях, однако для травм мозга он также актуален [43]. Некроптоз является вариантом клеточной гибели, сопровождающимся набуханием клеток и их органелл с последующим увеличением проницаемости клеточных мембран. Этот тип регулируемой клеточной гибели происходит после активации рецептора некроза опухоли (ФНО-α) несмотря на то, что ФНО-α долгое время считался индуктором апоптоза [44]. Наконец, ферроптоз характеризуется мощным железом-зависимым перекисным окислением липидов и запускается ингибитором цистеин-глутаматного антипортера (эрастин), ингибитором глутатионпе-

Таблица 1. Основные медиаторы нейровоспаления, участвующие в травматическом повреждении мозга

Фено-тип	Биомаркер	Характеристика
M1	ФНО- α	Провоспалительный цитокин
	ИЛ-1 β , 6, 12	Провоспалительные цитокины (интерлейкины)
	IFN γ	Провоспалительный цитокин
	CCL5, 20	Хемокины
	CXCL1, 10	Хемокины
	GM-CSF	Хемокин
	CD16, 32, 86	Поверхностные рецепторы (провоцируют провоспалительный сигналинг)
	MHC-II	Поверхностный рецептор (регулирует дифференцировку Т-клеток)
	iNOS	Фермент синтеза оксида азота
M2	ТФР- β	Противовоспалительный цитокин
	ИЛ-4, 10	Противовоспалительные цитокины
	G-CSF	Цитокин выживания и дифференцировки микроглии и макрофагов
	CCL22	Хемокин (направляет дендритные клетки)
	CD206	Рецептор маннозы
	CD163	Поверхностный рецептор для очистки от комплексов гемоглобин-гаптоглобин
	Arg1	Противовоспалительный фермент
	Ym1	Противовоспалительный секреторный белок
	FIZZ1	Противовоспалительный секреторный белок
A1	NF-kB	Фактор транскрипции (индуктор экспрессии противовоспалительных генов)
	STAT3	Активатор транскрипции (регулятор пролиферации астроцитов)
	circIgf1r	Кольцевая РНК (регулятор пролиферации астроцитов)
	Kir6.2	Субъединица K ⁺ канала (регулятор пролиферации астроцитов)
	microRNA21	МикроРНК (регулятор пролиферации астроцитов)
	C3	Провоспалительный поверхностный рецептор
	C1q	Провоспалительная субъединица системы комплемента
	Д-серин	Провоспалительная аминокислота
	ФНО- α	Провоспалительный цитокин

Фено-тип	Биомаркер	Характеристика
A2	PI3K	Киназа-регулятор пролиферации астроцитов
	Act	Киназа-регулятор пролиферации астроцитов
	STAT3	Активатор транскрипции (регулятор пролиферации астроцитов)
	TrkB	Тирозинкиназный рецептор B (пролиферация астроцитов)
	Connexin 30	Межклеточное соединение астроцитов (пролиферация астроцитов)
	CXCR7	Хемокин, регулирующий пролиферацию астроцитов
	E2	Эстрадиол (гормон, регулирующий пролиферацию астроцитов)
	FGF	Противовоспалительный фактор роста фибробластов
	MFG8	Эпидермальный фактор роста 8 (пролиферация астроцитов)
	ТФР-β	Противовоспалительный цитокин

роксидазы 4 (RSL3) и промотором разрушения глутатионпероксидазы 4 (FIN56) [45, 46]. При ферроптозе наблюдаются морфологические изменения митохондрий, сопровождающиеся их сжатием, исчезновением крист и разрывом внешней мембраны [47].

Как и каспаз-зависимые механизмы, данные процессы могут быть задействованы при ТПМ (рис. 2) [4, 12, 48, 49], однако конкретный механизм клеточной гибели зависит от множества внешних факторов. Например, клетки, оказавшиеся в эпицентре возникновения нейротравмы, будут преимущественно подвержены некрозу и аутофагии вследствие непосредственного нарушения целостности клеточных структур и окружающих сосудов, доставляющих питательные вещества и кислород. Далее, в результате вторичного ТПМ, могут быть задействованы остальные процессы, которые происходят в результате окислительного стресса, накопления воспалительных маркеров и нейромедиаторного дисбаланса (рис. 2 и 3).

Как уже отмечалось, помимо клеточной гибели на фоне первичного и особенно вторичного ТПМ, после нейротравмы также инициируются процессы восстановления структур мозга на анатомическом, молекулярном и функциональном уровнях (рис. 4). Последнее особенно актуально для зебраданио. В частности, компенсаторные процессы в ЦНС в ответ на ТПМ могут происходить на нескольких системных уровнях (табл. 2), включая: 1) активацию нейро- и глиогенеза за счет пролиферации клеток радиальной глии [50–53], 2) повышение нейропластичности (за счет увеличения числа синапсов в нейронах, плотности дендритных шипиков и нейроглиальных контактов) на фоне 3) повышения экспрессии нейротрофинов (например, BDNF и NGF) [54–56], 4) снижение нейровоспаления и апоптоза (в том числе путем перераспределения M1/M2 и A1/A2 нейроглиальных фенотипов), 5) усиление нейротрансмиссии для компенсации активности утраченных нейронов [57], 6) изменение транскриптомного, протеомного и метаболомного профилей клеточного микроокружения в областях вторичного повреждения [58], 7) повышение фагоцитарной активности при ТПМ, которое может быть направлено на поврежденные фрагменты клеток, что снижает нейровоспаление и, наряду с увеличением экспрессии NGF, защищает от демиелинизации и в итоге дегенерации нейронов [59].

Таблица 2. Основные механизмы нейрорегенерации после травматического повреждения мозга у зебрании

Механизм	Ссылки
Нейрогенез	[50]
Глиогенез	[53]
Повышение синаптической пластичности	[54]
Активация других процессов нейропластичности	[56, 59]
Активация нейропротекторной глии (M2, A2 фенотипы)	[57]
Повышение фагоцитоза в мозге	[59, 60]
Выделение нейротрофных и противовоспалительных факторов	[49, 54]
Компенсаторное усиление нейротрансмиссии	[61]
Изменение метаболизма и транскриптомного профиля мозга	[58]

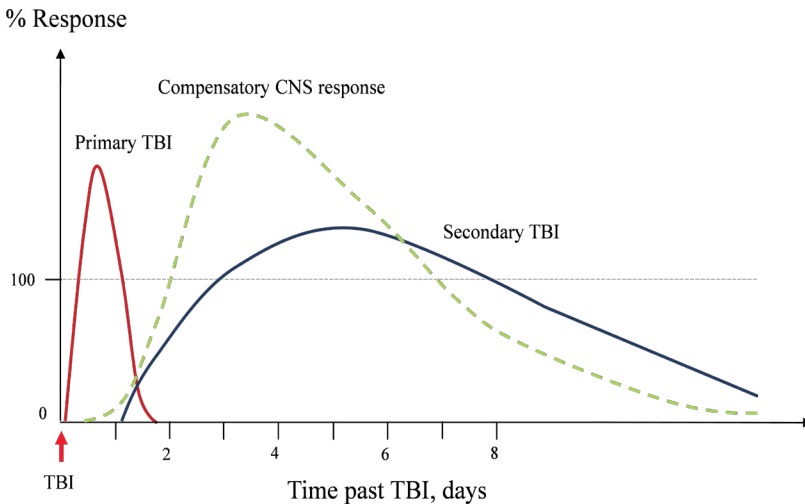


Рис. 4. Примерная временная динамика фаз клеточной гибели при нейротравме (TBI) у зебрании. Красной и синей линиями обозначены первичный и вторичный ответы (измеряется в уровне экспрессии NeuN). Зеленым пунктиром обозначен компенсаторный ответ (измеряется в уровне экспрессии BDNF). По оси Y отложен % ответа от нормы (взятой за 100%), по оси X – время (дни) после TBI (красная стрелка).

В общей динамике процесс адаптивного ответа мозга на нейротравму можно охарактеризовать через изменение экспрессии биомаркеров повреждения и репарации нейронов (NeuN и BDNF соответственно) (рис. 4) [62].

МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОТРАВМЫ НА ЖИВОТНЫХ

Несмотря на сложность механизмов ТПМ человека, затрудняющую его точное воспроизведение на моделях *in vivo*, экспериментальное моделирование на животных является важным направлением исследования физиологических нарушений при нейротравме [63, 64]. На сегодня наиболее распространенными объектами для таких моде-

лей являются лабораторные грызуны (крысы и мыши), которые в силу малой стоимости, небольшого размера и стандартизированных результатов измерений превосходят более крупные объекты, которые значительно ближе по размеру и физиологии к людям. Для моделей на крупных животных проблемой являются более высокие затраты на покупку и содержание, сложность в разведении и обеспечении необходимых условий, сложность разработки оборудования для проведения эксперимента, большая трудоемкость в проведении хирургических операций (ввиду большого размера мозга), недостаточная изученность геномных и физиологических особенностей ТПМ, а также ограниченная доступность специфических реагентов для исследования (генетически модифицированных объектов, антител, мРНК-зондов и др.) [65]. При этом использование грызунов для моделирования ТПМ также имеет свои недостатки – например, сложность содержания и строгий биоэтический контроль, что нередко мешает достижению необходимого размера выборки и, следовательно, уменьшает потенциальную статистическую мощность и общую валидность исследования.

В последние годы большую актуальность в трансляционной нейробиологии приобрели рыбы зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*). Эти небольшие пресноводные костистые рыбы становятся популярны как модельный организм во многом благодаря своей легкости в разведении и уходе, высокой генетической и физиологической гомологии с человеком, наличию полностью собранного и аннотированного генома, а также возможности проведения как поведенческих, так и молекулярно-биологических экспериментов в малые сроки [66]. С учетом особенностей устройства ЦНС рыб моделирование ТПМ на зебраданио представляет особый интерес. Например, зебраданио не только имеют большое количество общих консервативных характеристик с высшими позвоночными, но и характеризуются отсутствием коры мозга, а также уникальной повышенной способностью к нейрогенезу (в многочисленных нейрогенных нишах по всему мозгу) и нейрорегенерации [67–69].

Нейрогенез представляет собой процесс образования новых нейронов из нейрональных стволовых клеток (НСК) и активно происходит в эмбриональном периоде и раннем детстве [70]. У взрослых млекопитающих новые нейроны также появляются (взрослый нейрогенез) в субвентрикулярной зоне боковых желудочков, субгранулярной зоне зубчатой извилины в гиппокампе и в обонятельных луковицах [71–73]. В этих участках мозга стволовые клетки нейронов размножаются, дифференцируются и интегрируются в существующие нейрональные сети взрослого мозга [70, 74] (например, после инсульта нейроны стволовых клеток могут мигрировать к месту повреждения [75, 76] и, возможно, способствовать восстановлению функции мозга [77]). В отличие от млекопитающих, у рыб нейрогенез происходит во многих областях мозга и, например, у взрослых костистых рыб демонстрирует высокую способность к регенерации нейронов после травмы [78].

Зебраданио также отличаются от млекопитающих наличием нейрональных стволовых клеток (клетки радиальной глии), которые широко распространены в мозге как у эмбрионов, так и у взрослых особей [79]. У зебраданио имеется как минимум 16 пролиферативных зон мозга, сохраняющих способность к нейрогенезу в течение всей жизни [80]. В нормальных условиях нейроны из стволовых клеток у зебраданио мало размножаются, но при наличии нейротравмы и под влиянием химических сигналов они активно начинают делиться и мигрировать к месту повреждения [81]. В этом ключевую роль играют другие нейроны и клетки глии, которые предоставляют поддержку и направляют молодые нейроны в нужном направлении [82, 83]. В отличие от млекопитающих, у которых повреждение мозга часто сопровождается образованием глиальных шрамов, разрушением нейронных связей и последующими повреждениями, зебраданио имеют способность относительно быстро регенерировать обширные повреждения без долгосрочных последствий. Подобный

существенный разрыв в способности к нейрорегенерации между зебраданио и млекопитающими открывает новые перспективы для трансляционных исследований ТПМ.

Часто применяемой моделью ТПМ у зебраданио является игольчатая травма (проникающее повреждение) мозга путем введения иглы через череп [84]. Важной особенностью данного подхода является возможность точечного нанесения повреждений, затрагивая только определенный отдел мозга зебраданио. Например, в некоторых протоколах применяется повреждение только одного из полушарий, оставив второе в качестве контроля [1]. Данный подход позволяет не только исследовать функциональные (например, поведенческие) нарушения ЦНС при ТПМ, но и изучать нейрохимические и геномные ответы мозга на нейротравму в его динамике [1]. Например, спустя четыре дня после индукции нейротравмы зебраданио демонстрируют гиполокомоцию в тесте незнакомого аквариума и нарушение рабочей памяти в Y-образном лабиринте, а также активацию экспрессии в теленцефалоне гена *isg15* (инсулин-стимулируемого гена 15), который является биомаркером повреждения нейронов, и снижение уровня норадреналина [1]. Тем не менее существенными недостатками данного метода являются его очевидная инвазивность, риск нейроинфекции, отсутствие возможности адекватно воспроизводить ТПМ закрытого типа (поскольку при проникновении иглы через эпидермальный слой происходит нарушение гематоэнцефалического барьера), а также воспроизводимость как в разных лабораториях, так и внутри одной группы.

Для рыб разработаны также модели ТПМ диффузного типа на основе ультразвукового воздействия, которые помогают нивелировать недостатки моделей с проникающим типом повреждений ЦНС [85]. Для этого рыб вначале подвергают анестезии, а затем фиксируют в специальном держателе, помещаемом в ультразвуковой аппарат с окном-мишенью, через которое проходят ультразвуковые волны [85]. Данный способ повреждения позволяет довольно точно воспроизводить молекулярные изменения и связанные с ними поведенческие нарушения аналогично моделям ТПМ у млекопитающих. Например, в обоих случаях происходит активация воспалительного ответа с повышением экспрессии соответствующих маркеров, провокация окислительного стресса и апоптотических процессов на фоне нарушений памяти и координации движений [85]. В целом ультразвуковое ТПМ у взрослых зебраданио демонстрирует высокую прогностическую валидность, важную для дальнейшего проецирования результатов данной модели на человека. Однако, несмотря на преимущества этого подхода, он не является заменой для более масштабных исследований на млекопитающих. Более того, на данный момент невозможно проводить локальное повреждение мозга с помощью ультразвукового воздействия из-за ограничений как по размеру ультразвуковой волны, так и по размеру мозга самих рыб зебраданио.

Для моделирования ТПМ на зебраданио недавно также разработана методика применения направленного лазера, вызывающего фокальное непроникающее ТПМ (рис. 5) [62]. Для этого анестезированных зебраданио фиксируют во влажной вискозной губке и подвергают краткому (мс) воздействию лазера. При этом прозрачные кожа головы и череп рыбы позволяют сфокусировать излучение непосредственно на мозге, не повреждая поверхность черепа (рис. 5). Эта особенность является одним из главных преимуществ лазерного повреждения тканей, позволяющая производить контролируемое неинвазивное ТПМ в обширных или более избирательных отделах ЦНС [62]. В данной модели основным повреждающим фактором является нагрев, поскольку кванты света инициируют возбужденное состояние молекул [86], что впоследствии приводит к активному межмолекулярному взаимодействию и гипертермии.

Патологические изменения, происходящие в ткани мозга, напрямую зависят от мощности излучения, времени воздействия и глубины проникновения. Так, при достижении уровня нагрева в 60°C начинается процесс денатурации белка, а при 100–150°C провоцируется абляция и карбонизация. И хотя подобные эффекты мо-

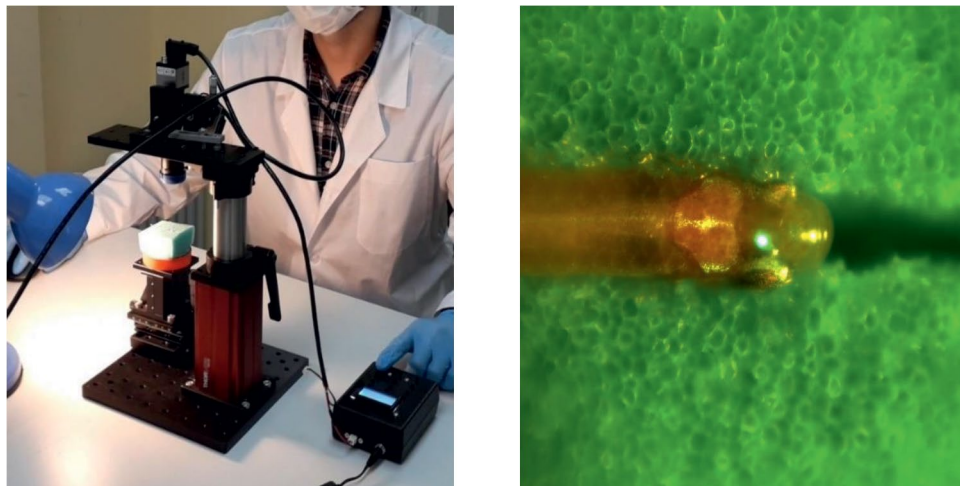


Рис. 5. Общая установка (слева) для лазерной индукции нейротравмы у взрослых зебрании (справа) [62].

гут происходить одновременно, что является недостатком данного метода, его можно нивелировать путем тщательной настройки параметров лазерного излучения [62].

Особенно важно, что данная модель ТПМ позволяет не только повреждать мозг зебрании, но и исследовать динамику молекулярных ответов на нейротравму. Например, повреждение лазером вызывает гиполокомоцию и тревожное поведение у рыб в тесте нового аквариума (напоминая последствия ТПМ у грызунов и человека) [62]. Окрашивание NeuN-положительных клеток снижается через день, но не через семь дней после ТПМ лазером, что указывает на усиление повреждения нейронов сразу после травмы и быстрое восстановление мозга после нее. Уровень нейротрофического фактора головного мозга BDNF в мозге снижается сразу после травмы, однако полностью восстанавливается через семь дней. Маркер активации микроглии, белковый фактор воспаления аллотрансплантата 1 (Iba1), повышается в мозге при ТПМ, но снижается к 3-му дню. Уровень индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (Hif1a) достигает пика через три дня и восстанавливается к 7-му дню после травмы [87]. В целом модель лазер-индуцированной нейротравмы зебрании воспроизводит легкую форму ТПМ [87] и может быть полезным инструментом для исследования механизмов патогенеза и доклинического скрининга нейропротекторных препаратов.

Таким образом, последствия нейротравмы у человека могут иметь значительные отличия от результатов экспериментов на животных, так как число вариаций клинических случаев существенно превосходит количество разработанных моделей и, следовательно, потенциальных условий получения травмы. При этом наибольшие различия с человеком среди позвоночных животных моделей ТПМ стоит ожидать от рыб, поскольку в сравнении с млекопитающими, молекулярные ответы на нейротравму у них имеют ряд особенностей. Так, при ТПМ у зебрании период активного нейровоспаления ниже, что видно по меньшему промежутку повышения активной экспрессии ФНО- α и каспазы-3, чем у млекопитающих [1]. Кроме того, в большей степени происходит активация генов, связанных с регенерацией и пролиферацией нервных клеток, что свидетельствует об активном нейрогенезе. В целом у рыб пик нейровоспаления наступает в среднем на 3-й день после травмы, а наиболее активная стадия нейрогенеза – на 21-й день [62]. При этом у млекопитающих такой тенденции к быстрому восстановлению не обнаружено, а время снижения активности провоспалительных маркеров значительно выше. Таким образом, у зебрании происходит быст-

рый регенеративный ответ, что приводит к значительному снижению долговременных последствий нейротравмы [1] и может послужить стратегией таргетной терапии в клинике, направленной на активацию данных процессов в первые часы после ТПМ.

Еще одно эволюционно значимое отличие зебраданио от млекопитающих заключается в самой анатомии мозга. Расхождение предков костистых рыб и млекопитающих произошло около 420 миллионов лет назад, вызвав существенные различия в структурной организации ЦНС, в том числе отсутствие у рыб коры мозга, а также руброспинального и кортикоспинального спинномозговых трактов. Для анализа ТПМ это имеет особое значение, так как механизмы диссоциации (дизинтеграции функций) предполагают первичное повреждение более эволюционно поздних отделов мозга. В случае млекопитающих таким отделом является кора, берущая на себя основной удар во время травмы, и, как самая сложная в организации структура, при повреждении имеющая ограничения на процессы восстановления. Следовательно, последствия ТПМ у млекопитающих могут иметь большее влияние (чем у рыб) на дальнейшее функционирование организма. Однако хотя регенеративные способности зебраданио можно частично объяснить относительной простотой организации их ЦНС (по сравнению с человеком), рыбы имеют практически все ортологи ключевых генов человека, отвечающие за развитие ЦНС и коры, в частности, что говорит о большой гомологии не только на геномном уровне, но и на уровне клеточного сигналинга и молекулярных путей. Это важно в контексте создания генетических моделей пороков развития нервной системы, основанных на мутациях соответствующих генов. Последнее, с учетом большей доступности генетических манипуляций на зебраданио (в сравнении с грызунами), также является весомым аргументом в пользу расширения использования рыб при моделировании ТПМ, в том числе путем создания генетических моделей для оценки генетических факторов риска и, возможно, резистентности к развитию нейротравмы.

Различные модели ТПМ на зебраданио имеют и другие ограничения по сравнению с моделями нейротравмы на млекопитающих. Например, явное ограничение связано с большими анатомическими различиями ЦНС разных видов. Так, если грызуны и приматы имеют сходную организацию мозга с человеком, включая зоны коры и подкорковых областей, то у зебраданио отсутствие коры делает невозможным параллельную оценку высших когнитивных функций после ТПМ [88]. С другой стороны, отсутствие коры подразумевает, что при ТПМ у зебраданио большую долю повреждений (чем у человека и млекопитающих) получают подкорковые структуры. Данное обстоятельство, однако, не снижает ценности зебраданио как модели ТПМ, наоборот, предоставляет возможность подробнее исследовать поражение более глубоких слоев мозга, которые у млекопитающих обычно защищены от физической травмы корой.

Еще одно ограничение связано с масштабом самих используемых моделей. В частности, грызуны и обезьяны являются более крупными животными, что позволяет проводить точные измерения внутри мозга. Однако зебраданио имеют небольшие размеры тела (2.5–3 см) и мозга (< 0.5 см), что затрудняет подобные манипуляции и требует альтернативных методов. Кроме того, у зебраданио также имеется ряд отличий на уровне метаболизма, регенеративных способностей и скорости реакции на внешнее воздействие, что затрудняет прямой перенос результатов исследований на человека. Тем не менее существенное физиологическое и генетическое сходство рыб и человека [88] создает поле возможностей для частичного преодоления лимитирующих факторов. Например, использование комбинированных моделей (включающих и рыб, и грызунов), проведение параллельных исследований на разных моделях, а также учет анатомических и физиологических отличий помогут нивелировать недостатки применения зебраданио для изучения ТПМ.

Наконец, помимо ускоренного нейрогенеза, у рыб имеется ряд дополнительных уникальных особенностей для трансляционных исследований ТПМ, таких как ускоренное развитие (позволяющее проводить в короткие сроки анализ среди разных воз-

растных категорий) и прозрачность кожи и тонких тканей (что облегчает визуализацию процессов внутри мозга) [89]. И хотя остается достаточное количество открытых нерешенных вопросов в данной области (табл. 3), зебраданию позволяют проводить наиболее полные и комплексные исследования ТПМ на всех уровнях организации, от поведения до клеточных и молекулярных процессов, при минимальных затратах.

Таблица 3. Отдельные открытые вопросы в области экспериментального моделирования травматического повреждения мозга (ТПМ) на зебраданию

Вопросы
• Какие модели животных, включая зебраданию, наиболее точно и надежно отражают процессы ТПМ у человека? • Является ли высокий уровень нейрорегенерации у зебраданию преимуществом, которое помогает изучать патологии нервной системы, или мешающим фактором при изучении ТПМ? • Экспрессия гена фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hif1a), оказывает двойственное действие, стимулируя нейровоспалительные реакции и повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера, но также и провоцируя нейрогенез. Что будет, если подавить экспрессию гена и нанести ТПМ? • Какие механизмы определяют резистентность глиальных клеток к ТПМ? • Какие факторы могут определить прогноз и результаты нейрорегенерации у зебраданию с ТПМ? Как можно объективно измерить регенерацию тканей, функциональное восстановление и поведенческие изменения после лечения? • Какие факторы или сигнальные пути наиболее важны для организации ремоделирования и регенерации мозговых тканей после ТПМ? • Какими способами можно стимулировать регенерацию и повышать эффективность восстановления функций после повреждения мозга? • Какие молекулярные механизмы определяют выбор между различными путями клеточной смерти (апоптозом, некрозом, аутофагией, пироптозом, ферроптозом и др.) при ТПМ? Какие маркеры и сигнальные молекулы регулируют эти процессы? • Насколько данные типы клеточной гибели сходны в участии во временной динамике при ТПМ рыб и млекопитающих? • Как генетические, эпигенетические и окружающие факторы взаимодействуют с молекулярными механизмами патологии и ремоделирования мозга при ТПМ? • Можно ли скорректировать ТПМ путем воздействия на микроглию, учитывая ее активацию при патологиях ЦНС? • Как поможет искусственный интеллект (ИИ) при распознавании фенотипических признаков, соответствующих ТПМ? Например, как применить ИИ и анализ больших данных (big data) для более точной диагностики, классификации и прогнозирования ТПМ? • При ТПМ высвобождаются провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6), что приводит ко вторичному повреждению мозга. Возможно ли облегчить течение и предотвратить последствия приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикостероидов?

Вопросы

- Ведущим фактором вторичного повреждения нейронов при ТПМ является глутаматная эксайтотоксичность и увеличение концентрации Ca^{2+} . Поможет ли фармакологическая коррекция вальпроатом или блокаторами кальциевых каналов предотвратить или снизить патогенез ТПМ?
- Какие новые фармакологические препараты и подходы могут быть использованы для стимуляции регенерации при ТПМ?
- Каким образом можно преодолеть доставку лекарств через гематоэнцефалический барьер при терапии ТПМ?
- Как можно оценить внутренние гематомы, кровоизлияние и ишемию в мозге модельного организма (например, зебраданио) без патологического вскрытия?
- Какие возможности предоставляют новые техники и технологии (например, оптическая стимуляция, генетические модификации) для более точного и детального изучения молекулярных механизмов и патологии при ТПМ?
- Как можно использовать 3D-печать и тканевую инженерию для создания индивидуальных биологических конструкций и тканей, способных заменить поврежденные участки мозга при нейротравме?
- Как протекают последствия ТПМ у зебраданио в зависимости от возраста и пола? Как много общего в механизмах старения мозга рыб с человеком при ТПМ?

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ТПМ

Терапия ТПМ является важной биомедицинской задачей, и потенциальные мишени для лекарственных препаратов для снижения эффектов нейротравмы обычно основаны на молекулярных путях вторичного повреждения ЦНС. Так, его коррекция после ТПМ за счет подавления эксайтотоксичности может использовать антагонисты рецепторов глутамата (например, дексанабинол и дизоцилпин), которые препятствуют взаимодействию лиганда с рецептором и способствуют косвенному уменьшению притока кальция в клетку [90, 91]. Ингибиторы рецепторов глутамата являются отличной мишенью для зебраданио, которые благодаря высокой гомологии глутаматных рецепторов имеют сходный ответ с млекопитающими на терапию [85]. В качестве альтернативной терапии ТПМ могут выступать и прямые блокаторы кальциевых каналов (например, зиконотид и нимодипин), которые оказывают благоприятное влияние на уменьшение отека мозга и увеличение нейтропротекции [92, 93]. Ингибирование каспаз-3 и кальпаинов также является эффективной стратегией для снижения процессов клеточной гибели после ТПМ. Например, использование ингибитора кальпаинов MDL-28170 совместно с митохондриальным протектором циклоспорином А имеет большой потенциал для достижения оптимальной степени нейтропротекции после ТПМ [94, 95].

Повреждение головного мозга, вызванное посттравматическим окислительным стрессом, может быть уменьшено за счет выработки соответствующих антиоксидантов, которые уничтожают свободные радикалы, способствуют восстановлению митохондрий и уменьшают снижение биосинтеза АТФ после ТПМ [96]. Одним из примеров такого препарата является N-ацетилцистеин, который показал значимый терапевтиче-

ский эффект у крыс, улучшив выживание нервных клеток [97]. Гормональные препараты, например, метилпреднизолон, широко используются для снижения отека мозга при ТПМ. Являясь синтетическим глюкокортикоидом, последний ингибирует экспрессию ФНО- α и активирует NF- κ B [98]. Коэнзим Q₁₀ представляет собой ключевой антиоксидант и также доказал свою эффективность, поскольку его прием после ТПМ значительно уменьшает эффект вторичных повреждений и снижает окислительный стресс [99].

Защита от нейровоспаления и апоптоза достигается за счет контроля выработки про- и противовоспалительных цитокинов. Так, например, миноциклин ингибирует активацию патогенной микроглии M1 и выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α) [100], а также уменьшает отек мозга и сохраняет целостность гематоэнцефалического барьера за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ [101]. Эффективность миноциклина также подтверждается при коррекции последствий инсульта как на моделях грызунов, так и на зебрадании [102]. При этом важным отличием зебрадании от млекопитающих в контексте поиска новых терапевтических лекарств является их чрезвычайная эффективность, сопоставимая по производительности и затратности с *in vivo* скрининговыми системами [103, 104]. Таким образом, индукция ТПМ у большого числа зебрадании позволяет использовать данных рыб для создания высокопроизводительных доклинических скрининговых платформ, направленных на поиск новых препаратов для лечения нейротравмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТПМ остается актуальной нерешенной биомедицинской проблемой с тяжелыми последствиями для здоровья пациентов и общества. Ведущим направлением трансляционных междисциплинарных исследований в этой области является моделирование ТПМ на животных моделях с последующим изучением молекулярных механизмов патогенеза и поведенческих нарушений. Важное значение в данных исследованиях занимают зебрадании, имеющие ряд важных особенностей как модельный организм на фоне других лабораторных животных. Преимущества применения зебрадании как модели для исследования ТПМ заключаются также в возможности проецировать результаты на человека с использованием больших выборок, оценить роль нейрогенеза и нейрорегенерации при нейротравме, проанализировать роль некорковых структур мозга в ее патогенезе, использовать мощные генетические технологии на зебрадании и создавать на их основе высокопроизводительные платформы для *in vivo* тестирования нейротропных лекарственных препаратов [105–108].

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (А. В. К.), проведение исследования (А. Д. Ш., Н. П. И., Д. С. Г., А. Н. И., А. В. К.), анализ и обсуждение результатов (А. Д. Ш., А. Н. И., Т. О. К., К. В. А., М. М. К., Т. Г. А., Е. В. П., А. В. К.), написание и редактирование манускрипта (А. Д. Ш., Н. П. И., К. В. А., А. Н. И., Д. В. Т., Т. Г. А., А. В. К.), обсуждение и одобрение финальной версии (все авторы).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» (на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова МЗ РФ). Работа А. В. К. – за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного университета, работа Т. О. К. – за счет средств бюджета Научно-технологического университета «Сириус». Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин НП, Галстян ДС, Демин КА, Калугев АВ (2023) Поведенческие, геномные и нейрохимические нарушения в модели нейротравмы на взрослых рыбах зебраданио (*Danio rerio*). Рос физиол журн им ИМ Сеченова 109(11): 1699–1717. [Ilyin NP, Galstyan DS, Demin KA, Kalueff AV (2023) Behavioral, genomic and neurochemical disorders in the neurotrauma model on adult zebrafish (*Danio rerio*). Russ J Physiol 109(11): 1699–1717. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813923110043>
2. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M, Maas AI, Woitzi J, Sakowitz O, Mathern B, Roozenbeek B, Lingsma H, Dreier JP, Puccio AM, Shutter LA, Pahl C, Strong AJ (2011) Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: A prospective observational study. *Lancet Neurol* 10(12): 1058–1064. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70243-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70243-5)
3. Szczygalski J, Mautes A, Steudel WI, Falkai P, Bayer TA, Wirths O (2005) Traumatic brain injury: Cause or risk of Alzheimer's disease? A review of experimental studies. *J Neural Transmis* 112(11): 1547–1564. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0326-0>
4. Young JS, Hobbs JG, Bailes JE (2016) The impact of traumatic brain injury on the aging brain. *Current Psych Rep* 18(9): 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0719-9>
5. Krishnamurthy K, Laskowitz DT (2015) Cellular and molecular mechanisms of secondary neuronal injury following traumatic brain injury. *Transl Res Traumat Brain Injury* 97–126. <https://doi.org/10.1201/b18959-6>
6. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK (2018) Oxidative stress: Major threat in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 17(9): 689–695. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180627120501>
7. Zheng R, Lee K, Qi Z, Wang Z, Xu Z, Wu X, Mao Y (2022) Neuroinflammation following traumatic brain injury: Take it seriously or not. *Front Immunol* 13: 855701. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.855701>
8. Le Priault F, Thal SC, Engelhard K, Imbroschi B, Mittmann T (2017) Acute cortical transhemispheric diaschisis after unilateral traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 34(5): 1097–1110. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4575>
9. Parellada E, Gassó P (2021) Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Translat Psychiatry* 11(1): 271. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01385-9>
10. Baracaldo-Santamaria D, Ariza-Salamanca DF, Corrales-Hernández MG, Pachón-Londoño MJ, Hernandez-Duarte I, Calderon-Ospina CA (2022) Revisiting excitotoxicity in traumatic brain injury: from bench to bedside. *Pharmaceutics* 14(1): 152. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010152>
11. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C (2010) Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury: Clinical article. *J Neurosurg* 113(3): 564–570. <https://doi.org/10.3171/2009.12.JNS09689>
12. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT (2019) A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurg* 131: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.039>
13. Hong Z, Xinding Z, Tianlin Z, Liren C (2001) Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with acute head injuries. *Clin Chem* 47(8): 1458–1462. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.8.1458>
14. Sattler R, Tymianski M (2001) Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 24(1–3): 107–130. <https://doi.org/10.1385/MN:24:1-3:10>

15. *Hu Y, Mai W, Chen L, Cao K, Zhang B, Zhang Z, Liu Y, Lou H, Duan S, Gao Z* (2020) Mtor-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and atp. *Glia* 68(5): 1031–1045.
<https://doi.org/10.1002/glia.23760>
16. *Hinzman JM, Wilson JA, Mazzeo AT, Bullock MR, Hartings JA* (2016) Excitotoxicity and metabolic crisis are associated with spreading depolarizations in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 33(19): 1775–1783.
<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4226>
17. *Balu R* (2014) Inflammation and immune system activation after traumatic brain injury. *Current Neurol Neurosci Rep* 14(10): 1–8.
<https://doi.org/10.1007/s11910-014-0484-2>
18. *Lehnardt S* (2010) Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: The role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia* 58(3): 253–263.
<https://doi.org/10.1002/glia.20928>
19. *Karve IP, Taylor JM, Crack PJ* (2016) The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol* 173(4): 692–702.
<https://doi.org/10.1111/bph.13125>
20. *Colonna M, Butovsky O* (2017) Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol* 35(1): 441–468.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
21. *Xu H, Wang Z, Li J, Wu H, Peng Y, Fan L, Chen J, Gu C, Yan F, Wang L, Chen G* (2017) The polarization states of microglia in tbi: A new paradigm for pharmacological intervention. *Neural Plasticity* 2017: 5405104.
<https://doi.org/10.1155/2017/5405104>
22. *Barres BA* (2008) The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 60(3): 430–440.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.013>
23. *Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Welty DF* (1996) Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 16(3): 675–686.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80086-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80086-0)
24. *Christian CA, Huguenard JR* (2013) Astrocytes potentiate GABAergic transmission in the thalamic reticular nucleus via endoepine signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(50): 20278–20283.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1318031110>
25. *Burda JE, Bernstein AM, Sofroniew MV* (2016) Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 275: 305–315.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.03.020>
26. *Landeghem FKHV, Weiss T, Oehmichen M, Deimling AV* (2006) Decreased expression of glutamate transporters in astrocytes after human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 23(10): 1518–1528.
<https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.1518>
27. *Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS* (2012) New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J Neuroinflammat* 9(1): 1–12.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-236>
28. *Fan L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ, Smith DH, McIntosh TK* (1996) Experimental brain injury induces differential expression of tumor necrosis factor- α mRNA in the CNS. *Mol Brain Res* 36(2): 287–291.
[https://doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00274-V](https://doi.org/10.1016/0169-328X(95)00274-V)
29. *Hang CH, Shi JX, Li JS, Li WQ, Wu W* (2005) Expressions of intestinal NF- κ B, TNF- α , and IL-6 following traumatic brain injury in rats. *J Surg Res* 123(2): 188–193.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.08.002>
30. *Lu KT, Wang YW, Yang JT, Yang YL, Chen HI* (2005) Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma* 22(8): 885–895.
<https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.885>
31. *Wu N, Sun X, Zhou C, Yan J, Cheng C* (2023) Neuroblasts migration under control of reactive astrocyte-derived BDNF: A promising therapy in late neurogenesis after traumatic brain injury. *Stem Cell Res & Therapy* 14(1): 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s13287-022-03232-0>
32. *Vercammen D, Beyaert R, Denecker G, Goossens V, Van Loo G, Declercq W, Grooten J, Fiers W, Vandenabeele P* (1998) Inhibition of caspases increases the sensitivity of 1929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 187(9): 1477–1485.
<https://doi.org/10.1084/jem.187.9.1477>

33. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC (2010) Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 7(1): 22–30.
<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.016>
34. Yu SW, Andrabi SA, Wang H, Kim NS, Poirier GG, Dawson TM, Dawson VL (2006) Apoptosis-inducing factor mediates poly (ADP-ribose) (Par) polymer-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(48): 18314–18319.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0606528103>
35. Трофимов АО, Кравец ЛЯ (2010) Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме. *Совр технол в мед* 3: 92–97. [Trofimov AO, Kravets LY (2010) Apoptosis of neurons in traumatic brain injury. *Modern Technol Med* 3: 92–97. (In Russ)].
36. Jenkins L, Dixon CE, Peters G, Gao WM, Zhang X, Adelson PD, Kochanek PM (2001) Cell signaling: serine/threonine protein kinases and traumatic brain injury. *Brain Injury* 163–180.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1721-4_8
37. Zhang X, Graham SH, Kochanek PM, Marion DW, Nathaniel PD, Watkins SC, Clark RSB (2003) Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury. *FASEB J* 17(10): 1367–1369.
<https://doi.org/10.1096/fj.02-1067fje>
38. Akamatsu Y, Hanafy KA (2020) Cell death and recovery in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 17(2): 446–456.
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00840-7>
39. Clark RSB, Kochanek PM, Chen M, Watkins SC, Marion DW, Chen J, Hamilton RL, Loeffert JE, Graham SH (1999) Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury. *FASEB J* 13(8): 813–821.
<https://doi.org/10.1096/fasebj.13.8.813>
40. Brough D, Rothwell NJ (2007) Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1 β is cytosolic and precedes cell death. *J Cell Sci* 120(5): 772–781.
<https://doi.org/10.1242/jcs.03377>
41. Liu W, Chen Y, Meng J, Wu M, Bi F, Chang C, Li H, Zhang L (2018) Ablation of caspase-1 protects against TBI-induced pyroptosis *in vitro* and *in vivo*. *J Neuroinflamm* 15(1): 1–16.
<https://doi.org/10.1186/s12974-018-1083-y>
42. Bredesen DE (2008) Programmed cell death mechanisms in neurological disease. *Current Mol Med* 8(3): 173–186.
<https://doi.org/10.2174/156652408784221315>
43. Hanson S, Dharan A, PV J, Pal S, Nair BG, Kar R, Mishra N (2023) Paraptosis: A unique cell death mode for targeting cancer. *Front Pharmacol* 14: 1159409.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159409>
44. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS (2021) Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol* 18(5): 1106–1121.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
45. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR (2003) Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell* 3(3): 285–296.
[https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00050-3)
46. Yang WS, Stockwell BR (2008) Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-ras-harboring cancer cells. *Chem Biol* 15(3): 234–245.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
47. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M (2021) Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 22(4): 266–282.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
48. Hu X, Xu Y, Zhang H, Li Y, Wang X, Xu C, Ni W, Zhou K (2022). Role of necroptosis in traumatic brain and spinal cord injury. *J Adv Res* 40: 125–134.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.12.002>
49. Geng Z, Guo Z, Guo R, Ye R, Zhu W, Yan B (2021) Ferroptosis and traumatic brain injury. *Brain Res Bull* 172: 212–219.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.04.023>
50. Kyritsis N, Kizil C, Zocher S, Kroehne V, Kaslin J, Freudenreich D, Iltzsche A, Brand M (2012) Acute inflammation initiates the regenerative response in the adult zebrafish brain. *Science* 338(6112): 1353–1356.
<https://doi.org/10.1126/science.1228773>

51. *Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J* (1998) Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 36(2): 249–266.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(199808\)36:2<249::AID-NEU11>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(199808)36:2<249::AID-NEU11>3.0.CO;2-9)
52. *Kizil C, Kaslin J, Kroehne V, Brand M* (2012) Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish. *Development Neurobiol* 72(3): 429–461.
<https://doi.org/10.1002/dneu.20918>
53. *Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, Trembovler V, Leker RR* (2012) The anti-inflammatory drug carprofen improves long-term outcome and induces gliogenesis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 29(2): 375–384.
<https://doi.org/10.1089/neu.2010.1673>
54. *Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM* (2017) Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: Ngf, bdnf, and nt-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *International J Mol Sci* 18(3): 548.
<https://doi.org/10.3390/ijms18030548>
55. *Cacialli P* (2021) Neurotrophins time point intervention after traumatic brain injury: From zebrafish to human. *Int J Mol Sci* 22(4): 1585.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041585>
56. *Xiong Y, Mahmood A, Chopp M* (2019) Remodeling dendritic spines for treatment of traumatic brain injury. *Neural Regener Res* 14(9): 1477.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.255957>
57. *Xue J, Zhang Y, Zhang J, Zhu Z, Lv Q, Su J* (2021) Astrocyte-derived CCL7 promotes microglia-mediated inflammation following traumatic brain injury. *Int Immunopharmacol* 99: 107975.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107975>
58. *Zheng P, Zhang N, Ren D, Yu C, Zhao B, Zhang Y* (2023) Integrated spatial transcriptome and metabolism study reveals metabolic heterogeneity in human injured brain. *Cell Rep Med* 4(6): 101057.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101057>
59. *Pijet B, Stefaniuk M, Kaczmarek L* (2019) MMP-9 contributes to dendritic spine remodeling following traumatic brain injury. *Neural Plasticity* 2019: 3259295.
<https://doi.org/10.1155/2019/3259295>
60. *Zhou H, Hu L, Li J, Ruan W, Cao Y, Zhuang J, Xu H, Peng Y, Zhang Z, Xu C, Yu Q, Li Y, Dou Z, Hu J, Wu X, Yu X, Gu C, Cao S, Yan F, Chen G* (2021) AXL kinase-mediated astrocytic phagocytosis modulates outcomes of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 18(1): 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s12974-021-02201-3>
61. *Dorsett CR, McGuire JL, DePasquale EAK, Gardner AE, Floyd CL, McCullumsmith RE* (2017) Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 34(2): 263–272.
<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4373>
62. *Tikhonova MA, Maslov NA, Bashirzade AA, Nehoroshev EV, Babchenko VY, Chizhova ND, Tsubulskaya EO, Akopyan AA, Markova EV, Yang YL, Lu KT, Kalueff AV, Aftanas LI, Amstislavskaya TG* (2022) A novel laser-based zebrafish model for studying traumatic brain injury and its molecular targets. *Pharmaceutics* 14(8): 1751.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081751>
63. *Drefßler J, Hanisch U, Kuhlisch E, Geiger KD* (2007) Neuronal and glial apoptosis in human traumatic brain injury. *Int J Legal Med* 121(5): 365–375.
<https://doi.org/10.1007/s00414-006-0126-6>
64. *Ng I, Yeo TT, Tang WY, Soong R, Ng PY, Smith DR* (2000) Apoptosis occurs after cerebral contusions in humans. *Neurosurgery* 46(4): 949–956.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200004000-00034>
65. *Dai JX, Ma YB, Le NY, Cao J, Wang Y* (2018) Large animal models of traumatic brain injury. *International J Neurosci* 128(3): 243–254.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1380008>
66. *McIlwain DR, Berger T, Mak TW* (2015) Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 7(4): a026716.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026716>
67. *Seyfried D, Han Y, Zheng Z, Day N, Moin K, Rempel S, Sloane B, Chopp M* (1997) Cathepsin B and middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurosurg* 87(5): 716–723.
<https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.5.0716>
68. *Zhang X, Chen J, Graham SH, Du L, Kochanek PM, Draviam R, Guo F, Nathaniel PD, Szabó C, Watkins SC, Clark RSB* (2002) Intracellular localization of apoptosis-inducing factor (Aif) and large scale dna fragmentation after traumatic brain injury in rats and in neuronal cultures exposed to peroxynitrite. *J Neurochem* 82(1): 181–191.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00975.x>

69. *Xiong Y, Mahmood A, Chopp M* (2013) Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci* 14(2): 128–142.
<https://doi.org/10.1038/nrn3407>
70. *Ma X, Aravind A, Pfister BJ, Chandra N, Haorah J* (2019) Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. *Mol Neurobiol* 56(8): 5332–5345.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1454-5>
71. *Stewart AM, Braubach O, Spitsbergen J, Gerlai R, Kalueff AV* (2014) Zebrafish models for translational neuroscience research: From tank to bedside. *Trends Neurosci* 37(5): 264–278.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.011>
72. *Kishimoto N, Shimizu K, Sawamoto K* (2012) Neuronal regeneration in a zebrafish model of adult brain injury. *Disease Models & Mechan* 5(2): 200–209.
<https://doi.org/10.1242/dmm.007336>
73. *Lim DA, Alvarez-Buylla A* (2016) The adult ventricular–subventricular zone (V–svz) and olfactory bulb (Ob) neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 8(5): a018820.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018820>
74. *Panula P, Chen YC, Priyadarshini M, Kudo H, Semenova S, Sundvik M, Sallinen V* (2010). The comparative neuroanatomy and neurochemistry of zebrafish CNS systems of relevance to human neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Disease* 40(1): 46–57.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.05.010>
75. *Blaser RE, Rosemberg DB* (2012) Measures of anxiety in zebrafish (*Danio rerio*): Dissociation of black/white preference and novel tank test. *PLoS One* 7(5): e36931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036931>
76. *Hentig J, Cloghessy K, Hyde DR* (2021) Shuttle box assay as an associative learning tool for cognitive assessment in learning and memory studies using adult zebrafish. *J Visual Exp* 173: 62745.
<https://doi.org/10.3791/62745>
77. *Oppenheim RW* (2019) Adult hippocampal neurogenesis in mammals (And humans): The death of a central dogma in neuroscience and its replacement by a new dogma. *Development Neurobiol* 79(3): 268–280.
<https://doi.org/10.1002/dneu.22674>
78. *Zupanc GKH* (2001) Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the central nervous system of teleost fish. *Brain Behav and Evol* 58(5): 250–275.
<https://doi.org/10.1159/000057569>
79. *Schmidt R, Strähle U, Scholpp S* (2013) Neurogenesis in zebrafish – from embryo to adult. *Neural Development* 8(1): 1–13.
<https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-3>
80. *Zhao C, Deng W, Gage FH* (2008) Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132(4): 645–660.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>
81. *Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Augustine KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A* (2018) Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555(7696): 377–381.
<https://doi.org/10.1038/nature25975>
82. *Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W, Wang Y, Shen J, Mao Y, Banwait S, Greenberg DA* (2006) Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(35): 13198–13202.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0603512103>
83. *Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM* (2002) Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol* 52(6): 802–813.
<https://doi.org/10.1002/ana.10393>
84. *Cuartero MI, García-Culebras A, Torres-López C, Medina V, Fraga E, Vázquez-Reyes S, Jareño-Flores T, García-Segura JM, Lizasoain I, Moro MÁ* (2021) Post-stroke neurogenesis: Friend or foe? *Front Cell and Development Biol* 9: 657846.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.657846>
85. *McCutcheon V, Park E, Liu E, Sobhebidari P, Tavakkoli J, Wen XY, Baker AJ* (2017) A novel model of traumatic brain injury in adult zebrafish demonstrates response to injury and treatment comparable with mammalian models. *J Neurotrauma* 34(7): 1382–1393.
<https://doi.org/10.1089/neu.2016.4497>
86. *Schupper AJ, Chanenchuk T, Racanelli A, Price G, Hadjipanayis CG* (2022) Laser hyperthermia: Past, present, and future. *Neuro Oncol* 24 (Suppl 6): S42–S51.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noac208>

87. Yuan D, Guan S, Wang Z, Ni H, Ding D, Xu W, Li G (2021) HIF-1 α aggravated traumatic brain injury by NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and activation of microglia. *J Chem Neuroanat* 116: 101994.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101994>
88. Grandel H, Kaslin J, Ganz J, Wenzel I, Brand M (2006) Neural stem cells and neurogenesis in the adult zebrafish brain: Origin, proliferation dynamics, migration and cell fate. *Development Biol* 295(1): 263–277.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.03.040>
89. Hasani H, Sun J, Zhu SI, Rong Q, Willomitzer F, Amor R, McConnell G, Cossairt O, Goodhill GJ (2023) Whole-brain imaging of freely-moving zebrafish. *Front Neurosci* 17: 1127574.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1127574>
90. Shohami E, Mechoulam R (2000) Dexanabinol (HU-211): A nonpsychotropic cannabinoid with neuroprotective properties. *Drug Development Res* 50: 211–215.
[https://doi.org/10.1002/1098-2299\(200007/08\)50:3/4](https://doi.org/10.1002/1098-2299(200007/08)50:3/4)
91. Shohami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, Kohen R (1997) Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 17(10): 1007–1019.
<https://doi.org/10.1097/00004647-199710000-00002>
92. Samii A, Badie H, Fu K, Luther RR, Hovda DA (1999) Effects of an N-type calcium channel antagonist (SNX 111; Ziconotide) on calcium-45 accumulation following fluid-percussion injury. *J Neurotrauma* 16(10): 879–892.
<https://doi.org/10.1089/neu.1999.16.879>
93. Hassan H, Grecksch G, R  thrich H, Krug M (1999) Effects of nicardipine, an antagonist of L-type voltage-dependent calcium channels, on kindling development, kindling-induced learning deficits and hippocampal potentiation phenomena. *Neuropharmacology* 38(12): 1841–1850.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00067-2)
94. Thompson SN, Carrico KM, Mustafa AG, Bains M, Hall ED (2010) A pharmacological analysis of the neuroprotective efficacy of the brain-and cell-permeable calpain inhibitor MDL-28170 in the mouse controlled cortical impact traumatic brain injury model. *J Neurotrauma* 27(12): 2233–2243.
<https://doi.org/10.1089/neu.2010.1474>
95. Mbye LH, Singh IN, Sullivan PG, Springer JE, Hall ED (2008) Attenuation of acute mitochondrial dysfunction after traumatic brain injury in mice by NIM811, a non-immunosuppressive cyclosporin A analog. *Exp Neurol* 209(1): 243–253.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.09.025>
96. Bains M, Hall ED (2012) Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Basis Disease* 1822(5): 675–684.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.017>
97. Pandya JD, Readnower RD, Patel SP, Yonutas HM, Pauly JR, Goldstein GA, Rabchevsky AG, Sullivan PG (2014) N-acetylcysteine amide confers neuroprotection, improves bioenergetics and behavioral outcome following TBI. *Exp Neurol* 257: 106–113.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.04.020>
98. Xu J, Fan G, Chen S, Wu Y, Xu XM, Hsu CY (1998) Methylprednisolone inhibition of TNF- α expression and NF- κ B activation after spinal cord injury in rats. *Mol Brain Res* 59(2): 135–142.
[https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00142-9](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00142-9)
99. Duberley KE, Heales SJR, Abramov AY, Chalasani A, Land JM, Rahman S, Hargreaves IP (2014) Effect of Coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial electron transport chain activity and mitochondrial oxidative stress in Coenzyme Q10 deficient human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol* 50: 60–63.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.003>
100. Homsı S, Federico F, Croci N, Palmier B, Plotkine M, Marchand-Leroux C, Jafarian-Tehrani M (2009) Minocycline effects on cerebral edema: relations with inflammatory and oxidative stress markers following traumatic brain injury in mice. *Brain Res* 1291: 122–132.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.031>
101. Bye N, Habgood MD, Callaway JK, Malakooti N, Potter A, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC (2007) Transient neuroprotection by minocycline following traumatic brain injury is associated with attenuated microglial activation but no changes in cell apoptosis or neutrophil infiltration. *Exp Neurol* 204(1): 220–233.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.10.013>

102. *McCutcheon V, Park E, Liu E, Sobhebidari P, Tavakkoli J, Wen XY, Baker AJ* (2017) A novel model of traumatic brain injury in adult zebrafish demonstrates response to injury and treatment comparable with mammalian models. *J Neurotrauma* 34(7): 1382–1393.
<https://doi.org/10.1089/neu.2016.4497>
103. *Stewart AM, Gerlai R, Kalueff AV* (2015) Developing highER-throughput zebrafish screens for in-vivo CNS drug discovery. *Front Behav Neurosci* 9: 14.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00014>
104. *Bozhko DV, Myrov VO, Kolchanova SM, Polovian AI, Galumov GK, Demin KA, Zabegalov KN, Strekalova T, de Abreu MS, Petersen EV, Kalueff AV* (2022) Artificial intelligence-driven phenotyping of zebrafish psychoactive drug responses. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 112: 110405.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110405>
105. *Ghaddar B, Lübke L, Coure, D, Rastega S, Diotel N* (2021) Cellular mechanisms participating in brain repair of adult zebrafish and mammals after injury. *Cells* 10(2): 391.
<https://doi.org/10.3390/cells10020391>
106. *Diotel N, Lübke L, Strähle U, Rastegar S* (2020) Common and distinct features of adult neurogenesis and regeneration in the telencephalon of zebrafish and mammals. *Front Neurosci* 14: 568930.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.568930>
107. *Schmidt R, Beil T, Strähle U, Rastegar S* (2014) Stab wound injury of the zebrafish adult telencephalon: A method to investigate vertebrate brain neurogenesis and regeneration. *J Visual Exp* 90: 51753.
<https://doi.org/10.3791/51753>
108. *Колесникова ТО, Ильин НП, Котова ММ, Калусев АВ* (2023) Зебраданио как перспективная модель в трансляционной нейробиологии и биомедицине. *Успехи физиол наук* 54(3): 1–18. [*Kolesnikova TO, Ilyin NP, Kotova MM, Kalusev AV* (2023) Zebrafish as a promising model in translational neuroscience and biomedicine. *Advanc Physiol Sci* 54(3): 1–18. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>

Zebrafish as a Promising Experimental Model of Traumatic Brain Injury

A. D. Shevlyakov^{a, b}, N. P. Ilyin^{a, c}, D. S. Galstyan^{a, c, d}, A. N. Ikrin^b, T. O. Kolesnikova^b, K. V. Apukhtin^b, M. M. Kotova^b, V. S. Nikitin^b, T. G. Amstislavskaya^e, E. V. Petersen^f, and A. V. Kalueff^{a, b, c, d, e, *}

^aWorld-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center; Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia

^bNeurobiology Program and Immunobiology and Biomedicine Program, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russia

^cInstitute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^dInstitute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Healthcare, St. Petersburg, Russia

^eResearch Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

^fLaboratory of Molecular Biological and Neurobiological Problems and Bioscreening, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

** e-mail: avkalueff@gmail.com*

Traumatic brain injury (TBI) involves various types of physical injuries to brain tissue. TBI is a highly heterogeneous clinical condition, whose symptoms include cognitive, motor and emotional deficits, as well as neurodegeneration and neuroinflammation. Animal modeling plays a key role in studying TBI, expanding our knowledge of TBI and its temporal dynamics, and to develop new drugs for its treatment. Recently, the use of the bony zebrafish (*Danio rerio*) as an aquatic model organism has attracted particular interest

in translational neurobiology. Zebrafish are presently second (after mice) laboratory animal species most used in biomedicine. Here, we discuss the prospects of using zebrafish to model TBI, as well as problems and new directions of research in this area. We also emphasize the importance of zebrafish as a highly translational model for studying the molecular mechanisms and neurological disorders in TBI, as well as screening for potential therapeutic agents.

Keywords: neurotrama; neuroinflammation; zebrafish; neurogenesis; experimental models