

УДК 616.831-001-08-036.11-(075.8)

DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107429

Скоропліт С.М.¹, Білецький О.В.²¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Перспективи нейропротекції у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою (аналітичний огляд)

Резюме. *Актуальність.* Покращення результатів виживаності та відновлення функцій головного мозку в постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) являє одну з найскладніших проблем інтенсивної терапії. **Мета.** Висвітлення сучасного комплексу заходів, що застосовуються при проведенні інтенсивної терапії у постраждалих із ТЧМТ, з акцентом на застосування нейропротекторів, та перспективи зазначеного напрямку лікування. **Матеріали та методи.** Детальне вивчення змісту сучасних авторитетних рекомендацій, розроблених з метою покращення результатів лікування у постраждалих із ТЧМТ, а також результатів досліджень з ефективності застосування у цих пацієнтів різноманітних нейропротекторних заходів, висвітлених в Інтернеті. **Результати.** Всупереч тому, що нейропротекторні заходи не включено до офіційних протоколів і рекомендацій, вони використовуються в складі інтенсивної терапії у постраждалих із ТЧМТ надзвичайно широко. В світі не припиняються рандомізовані багатоцентрові дослідження, присвячені вивченню захисного та відновлювального ефектів зазначених заходів. Серед них: сірчано-кисла магnezія, N-ацетилу цистеїн, прогестерон, симвастатин і аторвастатин, еритропоєтин, міноциклін, циклоспорин А, блокатори рецепторів збуджуючих амінокислотних нейромедіаторів, нестероїдні протизапальні препарати, що проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, та інші. В клініках Східної Європи поширення отримали препарати з центральною холінергічною дією (цитиколін і гліатилін), похідні янтарної кислоти, що в першу чергу чинять антигіпоксичний ефект. Роботи над створенням нових, більш ефективних нейропротекторів постійно тривають. **Висновки.** Метаболічна нейропротекція розглядається як один з перспективних компонентів покращення результатів лікування у постраждалих із ТЧМТ.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма; нейропротекторні заходи

Вступ

За даними Центру контролю захворювань та профілактики (The Centers for Disease Control and Prevention (CDC, США)), що останній раз глобально підсумовували в 2010 році, в одній із найрозвинутіших країн протягом року нараховується близько 2,5 млн візитів, ургентних госпіталізацій і констатувань смерті з приводу черепно-мозкової травми (ЧМТ). Щорічна летальність від тяжкої ЧМТ (ТЧМТ) сягає 50 000 випадків. Щорічно 475 000 постраждалих — це новонароджені, діти та підлітки. Для 80 000–90 000 постраждалих момент отримання ТЧМТ є початком тривалої втрати працездатності. Чоловіки страждають від ЧМТ удвічі частіше за жінок. Найнебезпечнішими групами ризику є діти

віком 0–4 роки та тінейджери віком 15–19 років. Особи віком від 75 років і старші мають найвищий відсоток госпіталізацій і найвищу летальність. Серед осіб віком від 65 років і старших, летальність від ТЧМТ є найвищою і сягає 45 %. Причому протягом останніх 10 років простежується дуже повільне, проте впевнене зростання летальності. Щорічні витрати системи охорони здоров'я США на надання допомоги постраждалим із ЧМТ сягають 76,5 млрд доларів [1–2].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), щорічно у світі ЧМТ отримують близько 10 млн осіб, причому 250 000–300 000 випадків закінчуються летально. Отже, глобальна летальність при ЧМТ наближується до 3 %, проте при

ТЧМТ буває значно вищою. В Україні частота ЧМТ становить 4–4,2 випадку на 1000 населення на рік. Помирають від ТЧМТ в Україні щорічно 10 000–11 000 осіб. Смертність становить 2,4 випадку на рік на 10 000 населення, що майже на 25 % вище, ніж у США, та в 4,7 раза вище, ніж у Канаді [2–3].

Метою роботи є висвітлення сучасного комплексу заходів, що застосовується при проведенні інтенсивної терапії у постраждалих із ТЧМТ з акцентом на застосування нейропротекторів, і перспективи зазначеного напрямку лікування.

Матеріали та методи

Детальне вивчення сучасних і міжнародних рекомендацій щодо проведення інтенсивної терапії у постраждалих із ТЧМТ, результатів досліджень ефективності нейропротекторних заходів при травматичних пошкодженнях головного мозку в експерименті та клінічній практиці. Аналіз проведено на підставі інформації, поданої в Інтернеті на сайтах: Brain Trauma Foundation, Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, British Journal of Anaesthesia Education, Medscape, PLoS One, US Food & Drug Administration; на офіційних сайтах журналів: Anesthesiology, Acta Neurochirurgica, Antioxidants & Redox Signaling, Brain Research, CNS Drugs, Critical Care, Critical Care Medicine, Journal of Neurotrauma, Journal of Trauma and Acute Care Surgery, New England Journal of Medicine, «Медицина невідкладних станів» та інших.

Результати

Останні авторитетні наукові протоколи для надання спеціалізованої медичної допомоги постраждалим із ТЧМТ

Протоколи з надання спеціалізованої допомоги постраждалим із ТЧМТ у США, Канаді та країнах Західної Європи розробляються й удосконалюються з 90-х років минулого століття. Серед них найвищу позитивну оцінку та широке визнання отримали рекомендації експертів British Trauma Foundation (Британської спільноти надання допомоги постраждалим із травмою), фахівців European Brain Injury Consortium (Європейського консорціуму з надання допомоги при ураженнях головного мозку), провідних спеціалістів Association of Anesthetists of Great Britain & Ireland (Асоціації анестезіологів Великої Британії та Ірландії) [4–6]. Останнім авторитетним керівництвом натеper є рекомендації Brain Trauma Foundation, що розроблені та видані в США в 2016 році [7]. Зміст усіх зазначених рекомендацій є надзвичайно близьким. Інтенсивна терапія у постраждалих на ТЧМТ ґрунтується:

1) на цільовому підтриманні достатнього рівня мозкової оксигенації, що забезпечується шляхом моніторингу та ретельної підтримки рівня церебрального перфузійного тиску в межах 60–70 мм рт.ст. через корекцію середнього артеріального тиску та утримання його в межах 90–110 мм рт.ст. та внутрішньочерепного тиску на рівні, що не вищий за 20–25 мм рт.ст.;

2) проведенні респіраторної підтримки з досягненням напруження кисню в артеріальній крові (PaO_2) порядку 82,5–100 мм рт.ст. та напруження вуглекислого газу в артеріальній крові (PaCO_2) в межах 33,75–40 мм рт.ст., профілактиці та лікуванні вентилятор-асоційованої пневмонії;

3) забезпеченні за допомогою заходів, що вказані вище, насичення киснем крові з яремної вени не менше ніж 50 %;

4) фармакологічному захисті мозку через створення охоронного гальмування за допомогою гіпнотиків (пропофол, мідазолам, діазепам (тіопентал натрію застосовується для усунення внутрішньочерепної гіпертензії)), наркотичних анальгетиків (фентаніл, альфентаніл, морфін);

5) усуненні внутрішньочерепної гіпертензії через застосування барбітуратів, пропофолу та фентанілу, помірної гіпервентиляції, манітолу, сольових гіпертонічних розчинів, салуретиків і дренування шлуночків мозку;

6) застосуванні для усунення судомного синдрому фенітоїну;

7) використанні низькомолекулярних гепаринів;

8) проведенні ефективної нутритивної підтримки [4, 6, 7].

Увагу привертає те, що в жодному протоколі не визначено тактику проведення інфузійної терапії, а саме: якісні характеристики плазмозамінників (кристалоїди чи колоїди), доцільний об'єм інфузійної терапії та її швидкість, а також ще й досі не запропоновано заходів щодо захисту нейронів, перш за все з чітким мембраностабілізуючим ефектом. Не приділено уваги застосуванню антигіпоксантів із будь-яким механізмом забезпечення збереження енергопродукції в умовах циркуляторної гіпоксії.

Так, саме в останніх докладних публікаціях, присвячених принципам анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у пацієнтів із ТЧМТ, питання про особливості об'ємної рідинної підтримки організму хворих, окрім застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду та манітолу, взагалі не згадуються [8–10].

Сучасна тактика інфузійної терапії у постраждалих із ТЧМТ

Тим не менше сучасні фахівці з інтенсивної терапії, які спеціалізуються на питаннях нейрореаніматології, ведуть дослідження з метою розробки оптимальних заходів інфузійної терапії при ТЧМТ. В огляді D. Gantner (2014) докладно обговорюються аспекти зазначеного важливого компонента лікування. Вказується на те, що розчини, які використовують у хворих із ТЧМТ, мають піддаватися найменшому капілярному витoku і не створювати умов для наростання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) і при цьому покращувати кінцеві результати лікування. При цьому констатується, що 4–5% розчини альбуміну сприяють зростанню летальності, а гіпертонічні розчини натрію хлориду і манітол забезпечують зменшення ВЧТ, проте не покращують кінцевих результатів терапії. Певні надії покладаються

на застосування розчинів, що містять лактат, який має сприяти зменшенню тяжкості метаболічного нейронального ацидозу, а через цей механізм — зростанню тону судин головного мозку, зменшенню капілярного витоку та ВЧТ [11].

В огляді С. Ertmer (2014) «Рідинна терапія у пацієнтів з ушкодженням мозку: про що нам каже фізіологія?» розглядаються найбільш поширені в світі заходи щодо інфузійної терапії як кристалоїдного, так і колоїдного походження. Автори доводять, що найдоцільнішими розчинами для постраждалих із ТЧМТ є ізотонічні розчини. Адже їх застосування зменшує до мінімуму потрапляння до організму, в тому числі до тканини головного мозку, вільної води. Гіпертонічні ж розчини мають бути застосовані в обмежених обсягах, перш за все для швидкого відновлення об'єму циркулюючої внутрішньосудинної рідини та для зниження ВЧТ [12].

Найбільш глибокий і докладний аналіз вибору заходів щодо інфузійної терапії у пацієнтів із ТЧМТ являє собою праця Н.Р. Alvis-Miranda (2014). У статті вказується, що будь-які широко визнані стандарти періопераційного рідинного забезпечення у постраждалих із ТЧМТ досі відсутні. Тому в клінічній практиці в складі інфузійної терапії вельми вільно щоденно застосовуються як кристалоїдні, так і колоїдні розчини, а також їх комбінації. Н.Р. Alvis-Miranda досить обережно ставиться до використання винятково кристалоїдних ізотонічних розчинів, адже в заповненні судинного русла може брати участь не більше 25 % об'єму, що застосований. 75 % ізотонічних кристалоїдних розчинів потрапляють до інтерстиціального простору, що в умовах маніфестації проявів синдрому капілярного витоку загрожує зростанням інтракраніального вмісту рідини, ВЧТ і поширенням набряку. Гіпотонічні розчини (один із них — розчин Рінгера лактат, осмоляльність — 256 мОсм/кг) взагалі проти показані для хворих із ТЧМТ. Особливу небезпеку являють розчини, що є потенційними джерелами додаткового утворення вільної води (розчини глюкози). Тому через загрозу водного перенавантаження, окрім кристалоїдів, при лікуванні постраждалих із ТЧМТ широко використовують різноманітні розчини на основі синтетичних колоїдних плазмозамінників. Найбільше поширення отримали похідні гідроксіетилкрохмалю. Для посилення онкотичного тиску переважно застосовувати 10% розчини гідроксіетилкрохмалю в ізотонічних сольових розчинах. Наприкінці автор рекомендує уникати перенавантаження організму як водою, так і сіллю, обмежити швидкість потрапляння рідини в організм (включаючи весь комплекс ліків, що вводяться хворому) до 2 мл/кг/год і використовувати в основному розчини зі збалансованим електролітним вмістом для профілактики формування метаболічного гіперхлоремічного ацидозу [13].

У широкому огляді М.Ф.М. James (2014) також стверджується, що, окрім кристалоїдних розчинів, у складі інфузійної терапії у постраждалих із ТЧМТ обов'язково мають бути застосовані колоїдні плаз-

мозамінники, що дозволяє більш ефективно утримувати рідину в судинах та уникати водного перенавантаження. Доцільність застосування у хворих із нейротравмою нейропротекторних заходів не обговорюється [14].

Що стосується використання розчинів альбуміну у постраждалих із ТЧМТ, то після підрахунку результатів дослідження SAFE (Salinevs Albumin Fluid Evaluation) численна кількість фахівців з інтенсивної терапії уникає їх застосування, доказуючи, що альбумін легко проникає крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, сприяючи збереженню рідини в інтерстиції мозку та підвищенню ВЧТ [8, 15, 16]. Тривале підвищення ВЧТ у постраждалих із травмою головного мозку вважається провідною причиною неповноцінного відновлення неврологічного статусу [15, 17].

Основними завданнями інфузійної терапії у постраждалих із ТЧМТ є:

- 1) підтримка адекватної загальної гідратації організму разом із об'ємом циркулюючої внутрішньосудинної рідини, що дозволяє створювати потрібний середній артеріальний і церебральний перфузійний тиск, достатнє серцеве переднавантаження та викид для ефективного транспорту кисню;
- 2) корекція електролітного складу організму для нормалізації функціонування клітинних мембран, а згодом центральної нервової системи (ЦНС) та організму в цілому [18–20].

Останні спроби використання для захисту мозку в постраждалих із ТЧМТ нейропротекторних заходів

Хоча й досі терапію нейропротекторами не внесено до авторитетних міжнародних рекомендацій і протоколів лікування постраждалих із ТЧМТ, цей напрям фармакотерапії в країнах із розвинутою економікою, декладаються гідні матеріальні кошти в медицину та наукові дослідження, бурхливо розвивається. Отже, думка про те, що нейропротекторна терапія являє собою лише наслідок обмежених консервативних підходів до лікування неврологічних і нейрохірургічних хворих, що походить з часів СРСР, є глибоко помилковою. Насправді основна частина нейропротекторних заходів була створена та продовжує розроблятися в країнах Західної Європи та США, а на сучасному етапі — ще в Китаї та Японії [21–23].

Механізми нейропротекції є численними, як і механізми ушкодження головного мозку в умовах травми [24–26]. Традиційно розглядаються можливості збереження нейронів та їх відновлення в умовах вжиття заходів щодо зменшення тяжкості проявів окислювального стресу [27–29]. Тривають розробки в галузі удосконалення збереження NMDA-рецепторів від руйнувальної дії надлишку збуджуючих медіаторів (ексайтотоксичності) [30–32]. Не залишають надій на створення нової генерації активаторів гальмових GABA-рецепторів [33, 34]. Впроваджуються в повсякденну практику та розширюються показання до тривалих помпових інтра-

текальних інфузій баклофену. З метою зменшення напруження механізмів симпатоадреналової системи при ТЧМТ застосовуються клонідин, тизанідин, дексмететомідин [35–37]. Окрім ефекту зменшення адренергічної активності, здатність сприяти відновленню засвоєння вуглеводнів, покращенню м'язової моторики та пригніченню інтенсивності механізмів запалення в ЦНС виявлена у бета-адреноблокаторів [38, 39]. Блокатори повільних кальцієвих каналів використовуються для боротьби зі стійким церебральним ангіоспазмом, особливо на фоні масивних субарахноїдальних крововиливів [40].

Якщо за кордоном все частіше з метою забезпечення нейропротекторного ефекту у постраждалих із ТЧМТ намагаються вживати різноманітні за механізмом дії заходи, що перешкоджають ефекту ексайтотоксичності та сприяють збереженню рецепторів збуджуючих амінокислот, розробляють препарати для зменшення тяжкості проявів запалення в ЦНС, то в Україні, Білорусії та Російській Федерації перевагу віддають стимуляції центральних холінергічних механізмів разом з ефектом мембранної протекції [21, 23, 41]. Для захисту мозку широко використовують такі ліки, як цитиколін і гліатилін [42–44].

Всі нейропротекторні препарати зараз умовно поділяють на 2 групи: з мономодальним і мультимодальним ефектом. Мономодальними заходами є ті, що сприяють збереженню нейронів завдяки реалізації лише одного захисного механізму. Наприклад, завдяки блокаді NMDA-рецепторів, що притаманно селфотелю (CGS-19755), аптиганелю (CNS-1102), мемантину; або завдяки блокуванню повільних кальцієвих каналів (німодипін, нікардипін). Нейропротектори з мультимодальним механізмом дії забезпечують реалізацію декількох захисних механізмів. Наприклад, остол — препарат, створений на основі хімічної сполуки з групи метильованих кумаринів, що була виділена з рослин *Spidium Monieri* та *Angelica Pubescens*; окрім ефекту блокування повільних кальцієвих каналів справляє помірний стимулюючий ефект на глутаматергічні та центральні холінергічні рецептори, стимулює мітохондріальні рецептори, що є активаторами проліферації пероксисом, завдяки чому покращує засвоєння вуглеводнів і до того виявляє власну пряму помірну антиокислювальну дію [23, 25, 45]. Гліатилін містить холіну альфосцерат, що в організмі швидко перетворюється на холін і гліцерофосфат. Холін позитивно впливає на нейротрансмісію через дозозалежне звільнення ацетилхоліну, а гліцерофосфат бере участь у синтезі мембранного фосфоліпиду. Гліатилін покращує кровообіг у головному мозку, сприяє відновленню свідомості у хворих із травматичними пошкодженнями головного мозку [43, 44, 46].

Незважаючи на численну кількість створених нейропротекторів, у практиці інтенсивної терапії постраждалих із ТЧМТ найчастіше використовують певні групи препаратів [21, 22, 47].

Магnezія. Доведено, що іони магнію здатні тимчасово блокувати NMDA-рецептори, зменшуючи ефекти ексайтотоксичності. Окрім цього, іони

магнію протидіють ефектам іонізованого кальцію, зростання потоку якого до внутрішньоклітинного простору в умовах стресу індукує всі клітинні ушкодження, перш за все через активацію процесів вільнорадикального окислення. Показано, що звільнення медіаторів запалення здатне сприяти зменшенню концентрації іонів магнію, а з іншого боку, дефіцит іонізованого магнію може призводити до зростання звільнення медіаторів запалення, таких як субстанція P, що відповідає за збільшення капілярної проникності, дегрануляцію тучних клітин, затримку рідини в речовині головного мозку через капілярний виток та активацію секреції пролактину. Тим не менше, цілеспрямоване забезпечення зростання концентрації іонізованого магнію з 1,0–1,85 ммоль/л до 1,25–2,5 ммоль/л не покращувало результати лікування хворих із ТЧМТ. Плацебо-контрольоване дослідження натомість показало погіршення клінічної симптоматики у постраждалих із травмою головного мозку при застосуванні сірчанокислої магnezії у високих дозах [18, 22, 48].

N-ацетилцистеїн традиційно розглядається як потужний антиоксидант, що сприяє зростанню рівня відновленого глутатіону. N-ацетилцистеїн виявляє не тільки нейропротекторний, але й ангіопротекторний і гепатопротекторний ефекти. Препарат часто використовується в інтенсивній терапії для стимуляції продукції легеневого сурфактанту та покращення дренажу трахеобронхіального дерева через оптимізацію реології мокротиння, в зв'язку з чим призначається хворим на пневмонії та трахеобронхіти, особливо при проведенні тривалої штучної вентиляції легень. Клінічні дослідження підтверджують покращення результатів лікування постраждалих із ЧМТ, проте не з тяжкою, а з травмою помірного ступеня тяжкості. Позитивний ефект N-ацетилцистеїну проявляється в покращенні стану когнітивних функцій ЦНС [21, 49, 50].

Прогестерон являє собою стероїдний гормон жіночої репродуктивної системи, який синтезується в яєчниках і плаценті. Показано, що прогестерон також виробляється в ЦНС клітинами нейроглії (олігодендроцитами) та деякими нейронами. Зацікавленість питанням нейропротекторного ефекту прогестерону походить з добре відомого в медицині факту про те, що організм жінки в критичних станах зазвичай виявляється значно життєздатнішим на відміну від чоловічого організму. Низка експериментальних досліджень з використанням культур клітин із головного мозку, а згодом і піддослідних тварин, підтвердила наявність у гормона нейропротекторних властивостей. Сьогодні є достатньо даних, підтверджених результатами серйозних наукових досліджень, які свідчать, що прогестерон сприяє зменшенню набряку головного мозку, пригнічує агресивну ліпідну пероксидацію, зменшує тяжкість окислювального стресу, прояви запалення та впливає на механізми апоптозу, сприяє відновленню мієліну, покращує нейротрофіку, а також гальмує механізми ексайтотоксичності. Характерно, що за наявності всіх цих результатів ще

й досі головний механізм захисної дії прогестерону вважається невідомим. У США та Китаї отримано дані двох рандомізованих клінічних досліджень, що підтвердили позитивний ефект застосування прогестерону у постраждалих із ТЧМТ [21, 51]. У Національному керівництві Розрахункової палати Департаменту охорони здоров'я США міститься пункт про можливість використання у пацієнтів із ТЧМТ прогестерону, який підтримується експертами FDA (Food & Drug Administration, США). Відзначимо, що автори керівництва закликають не застосовувати цей препарат рутинно та наполягають на продовженні рандомізованих досліджень [52]. Проте відомі дослідження позитивної ролі прогестерону в лікуванні хворих на ТЧМТ підтвердити не змогли [53–55].

Статини належать до родини ензимів, які обмежують синтез холестеролу. Через пригнічення активності 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим-А-редуктази відбувається модуляція синтезу ліпідів зі зниженням утворення мевалонової кислоти, що лежить в основі протизапальної дії зазначених препаратів. Через годину після травматичного пошкодження після призначення симвастатину було відзначено зменшення синтезу прозапальних медіаторів — нуклеарного фактора каппа-В, інтерлейкіну 1-бета, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини альфа. Вже одна доза симвастатину здатна обмежити механізми апоптозу. Аторвастатин, окрім зменшення продукції прозапальних інтерлейкінів, сприяє обмеженню утворення оксиду азоту через активність NO-синтази. Отже, провідним механізмом нейропротекції, що реалізується за рахунок введення статинів, є протизапальний ефект. Проте застосування статинів у клінічній практиці не забезпечило зниження летальності у постраждалих із ТЧМТ [56–58].

Еритропоетин — гормон, що продукується в нирках і печінці та контролює еритропоез. Окрім загальновідомої дії, зазначений гормон виявляє антагонізм до реакції апоптозу, ангиогенний і антиокислювальний ефекти. Виявлено протизапальну дію еритропоетину. Після нанесення піддослідним тваринам мозкової травми застосування еритропоетину сприяє обмеженню синтезу нуклеарного фактора каппа-В, інтерлейкіну-1-бета, фактора некрозу пухлини альфа та пригніченню функції комплементу. Введення однієї дози забезпечує зменшення тяжкості ушкодження сірої речовини головного мозку та аксонів, сприяє покращенню нормалізації рефлексів, прискоренню зростання оцінок за шкалами відновлення та здатне обумовити покращення м'язової моторики й когнітивних функцій через місяць після пошкодження. В зв'язку зі значною кількістю небезпечних ускладнень, що включали глибокий венозний тромбоз, емболічні ускладнення та інші несприятливі події з боку серцево-судинної системи, а також летальні випадки, FDA обмежило застосування еритропоетину у постраждалих із ТЧМТ до однієї дози. Подальші перспективи використання еритропоетину у пацієнтів з травматичними пошкодженнями головного мозку є туманними [21, 59, 60].

Міноциклін — ліпофільний тетрацикліновий антибіотик, що проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. У концентрації, що є більшою для забезпечення антибактеріального ефекту, препарат виявляє протизапальну дію. Сім проведених підряд у різних лабораторіях досліджень підтвердили в міноцикліну здатність пригнічувати реакцію запалення в ЦНС. Препарат здатний чинити нейропротекторну дію як для сірої, так і для білої речовини головного мозку. Розглядають можливості комплексного застосування міноцикліну з мелатоніном або з N-ацетилцистеїном. У клінічній практиці для лікування постраждалих із ТЧМТ широко не застосовувався [61, 62].

Циклоспорин А є потужним імунодепресантом, який прищільно діє на Т-лімфоцити та використовується для запобігання відторгнення трансплантатів. Нейропротекторний ефект циклоспорину був виявлений наприкінці ХХ сторіччя. Було встановлено, що препарат через пригнічення активності кальциневрину заважає проникненню іонізованого кальцію до мітохондрій, що в певних випадках сприяє зменшенню тяжкості мітохондріальної дисфункції. Тим самим зростає клітинна енергопродукція, запобігаються порушення функції іонних насосів, зменшується ризик виникнення центрогенної лихоманки. Раннє призначення циклоспорину після ТЧМТ асоціювалося зі зростанням показників середнього артеріального та ефективного перфузійного церебрального тиску. Констатовано накопичення пірватату в позаклітинному просторі з одночасним зменшенням концентрації лактату. З іншого боку, препарату притаманна значна токсичність, внаслідок чого зростає ризик таких ускладнень, як ренальна і печінкова дисфункція, а також інфекційні ураження. В останніх дослідженнях констатується, що застосування циклоспорину не покращувало результати лікування пацієнтів із ТЧМТ. Дуже мала широта терапевтичного маневру дозами циклоспорину змушує відмовитися від його застосування як нейропротектора [63–65].

Антагоністи рецепторів збуджуючих амінокислот. Препарати цієї групи являють найпотужніший напрям досліджень у галузі нейропротекції. Проте успіхів у лікуванні постраждалих із ТЧМТ при застосуванні антагоністів глутамату спостерігається найменше. Останніми роками підкреслюється, що через патологічну глутаматергічну активність реалізуються найтяжчі ускладнення ТЧМТ, наприклад посттравматична фармакорезистентна епілепсія. Але більшість заходів, що створена на основі цього шляху захисту головного мозку, при проведенні клінічних іспитів зазнала невдачі через значну кількість негативних ефектів. У зв'язку з побічними ефектами було призупинено проведення кількох досліджень [25, 66, 67].

Інші нові напрями нейропротекції. Найбільш інтенсивно розробляється шлях нейропротекції, спрямований на пригнічення запальної реакції, що розвивається в головному мозку одразу після травматичного пошкодження. Спроби застосувати

з цією метою нестероїдні протизапальні засоби виявилися невдалими. Багато препаратів, що мають виражену протизапальну активність, не потрапляють до головного мозку через непроникність крізь гематоенцефалічний бар'єр [21, 68, 69]. Інші, до яких слід віднести сучасні селективні інгібітори циклооксигенази-2 (оксиками, коксиби, німесулід), виявляють достатньо потужну протизапальну дію в експерименті, проте не чинять її в клінічних умовах [21, 70, 71].

На сучасному етапі створюються заходи, дія яких забезпечує блокування ефекту фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та прозапальних інтерлейкінів. Етанерсепт зменшує звільнення TNF- α [72, 73]. Іншим шляхом є застосування інгібіторів синтезу TNF- α (дитіоталідаміду) [74, 75]. Анакінра є рекомбінантним людським антагоністом рецепторів до прозапального інтерлейкіну-1, який проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Проводяться клінічні іспити [76].

Огляд можливостей потенційних нейропротекторів, оцінка ефекту яких не увійшла до багатоцентрових досліджень

Серед зазначених препаратів увагу привертають похідні янтарної кислоти. Янтарна кислота є інтермедіатом циклу трикарбонових кислот. Перетворення аніону янтарної кислоти (сукцинату) в трикарбонівому циклі забезпечує енергопродукцію [81]. ТЧМТ супроводжується набряком головного мозку, порушеннями мозкового кровообігу, активацією процесів вільнорадикального окислення. Результатом зазначених процесів є нейрональна гіпоксія, ураження мембран нейронів і формування мітохондріальної дисфункції [82, 83].

Мітохондріальна дисфункція являє собою патологічний стан, що визначає бракування продукції енергії в клітинах, навіть за наявності достатньої кількості кисню та енергетичних субстратів. Її виникнення пояснюється зниженням активності ферментів мітохондріального дихального ланцюга, що асоційовано з патологічною активацією процесів вільнорадикального окислення та механізмів апоптозу [84–86]. Для розвитку мітохондріальної дисфункції природа факторів, що визначають появу гіпоксії, є байдужою. Якщо раніше блокування компонентів дихального мітохондріального ланцюга асоціювало з дією гістотоксичної гіпоксії (класичні приклади — отруєння ціанідами та чадним газом), то зараз встановлено, що таке блокування відбувається і при інших різновидах гіпоксії та визначається тяжкістю і тривалістю гіпоксичного впливу [86–88]. Головним же ефектом будь-якої гіпоксії є зниження енергопродукції [89–91]. Останні дослідження свідчать, що гіпоксія здатна призводити до формування в організмі реакції системної запальної відповіді, що не створює сприятливих умов для ураженого головного мозку [92–94].

У наш час цикл трикарбонових кислот не розглядається як головний шлях енергопостачання при

критичних станах. Навіть помірна гіпоксія серйозно блокує можливості звільнити водень у нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД)-залежних ферментах. При подальшому напруженні компенсаторних механізмів біоенергетики не тільки не зростає, але блокує весь ланцюг циклу трикарбонових кислот, що веде до активації процесів анаеробного гліколізу, накопичення іонів водню, недоокислених осмотично активних субстратів, а згодом до клітинного набряку. Тільки сукцинат у дихальному мітохондріальному ланцюгу не знаходиться в залежності від посередника НАД-залежних ферментів. В умовах реакції стресу та при різноманітних екстремальних станах в організмі виникають певні умови нейрохімічної регуляції, які дозволяють сукцинату та реакціям, що пов'язані з його перетворенням, ставати провідним джерелом енергопродукції. До того ж утворення енергії при функціонуванні «сукцинатного шунта» не вимагає наявності кисню [95, 96]. Цей факт є передумовою для застосування похідних янтарної кислоти як антигіпоксантів при критичних станах, що асоційовані з гіпоксією [97–99].

Полііонний кристалоїдний розчин, що містить сукцинат, для мультимодальної корекції при ураженнях ЦНС

Похідні янтарної кислоти отримують все більше поширення в медицині критичних станів у країнах, що утворилися на колишній території СРСР. Передумовами для їх активного використання в інтенсивній терапії є не тільки доступність і відносно низька собівартість, але й наявність чітко вираженого позитивного клінічного ефекту [97, 98, 100]. Одним із похідних янтарної кислоти, що активно використовується в складі інтенсивної терапії при різноманітних патологічних станах, є етилметилпіридоксину сукцинат. Препарат застосовується у добовій дозі до 1000 мг внутрішньовенно краплинно. Простий підрахунок дозволяє констатувати, що при використанні зазначеної кількості препарату до організму потрапляє 7,3 ммоль сукцинату. Введення сукцинату до організму в складі складних молекул пояснюється відносно складним проникненням аніону сукцинату крізь клітинну мембрану, в зв'язку з чим для його успішного транспортування до внутрішньоклітинного простору потрібен переносник.

Інші можливості надає полііонний кристалоїдний розчин, що містить N-метилглюкамонію сукцинат. Якщо у складі етилметилпіридоксину сукцинату переносником є етилметилпіридоксин, то у складі спеціального розчину роль переносника відіграє N-метилглюкамоній. Отже, дисоціації головної протигіпоксичної речовини, що діє, у позаклітинному просторі не відбувається, а тому реальна осмолярність розчину (313–320 мосмоль/л) вельми відрізняється від розрахованої (майже 340 мосмоль/л). Таким чином, зазначений розчин є слабко гіпертонічним, що якоюсь мірою сприяє короткочасному переходу малої кількості рідини з інтерстицію до внутрішньосудинного компарт-

менту під впливом механізму осмосу. Характерно, що розчин не містить кальцію. Адже іонізований кальцій сприяє утворенню перекису водню із сукцинату, що активує процеси вільнорадикального окислення. В одному літрі водного розчину міститься: 142,4 ммоль натрію, 4,0 ммоль калію, 1,2 ммоль магнію, 109,0 ммоль хлору, 44,7 ммоль сукцинату та 44,7 ммоль N-метилглуксамонію. Отже, при переливанні 400 мл розчину до організму потрапляє майже 17,9 ммоль сукцинату [96, 101].

Відомі ефекти, які забезпечує терапія полііонним розчином, що містить N-метилглуксамонію сукцинат, включають:

1) збільшення клітинної енергопродукції в умовах гіпоксії через стимулювання сукцинатного типу тканинного дихання, що сприяє нормалізації роботи іонних насосів, стабілізації заряду клітинних мембран і забезпеченню протизапального ефекту;

2) пригнічення надмірної активації процесів вільнорадикального окислення через зростання енергоутворення та поновлення повноцінного функціонування циклу трикарбонових кислот;

3) стимуляцію продукції інсуліну та зниження кортизол-інсулінового напруження, що сприяє усуненню гіперглікемії та тих ускладнень, яким вона сприяє у постраждалих із ТЧМТ, мозковим інсультом та іншими ураженнями ЦНС;

4) усунення метаболічного ацидозу;

5) стабілізацію фактора, який індукований гіпоксією, що забезпечує збільшення продукції еритропоєтину та судинного ендотеліального фактора росту [102–104].

Застосування полііонного кристалоїдного розчину N-метилглуксамонію сукцинату в клінічних умовах

Полііонний розчин N-метилглуксамонію сукцинату впевнено отримує все більше поширення при наданні допомоги пацієнтам в тяжкому та вкрай тяжкому станах у різних галузях медицини. Розчин використовується у хірургічних хворих із септичними ускладненнями: при абдомінальному та інших видах сепсису [105–107]; також він знайшов застосування в інтенсивній терапії пацієнтів із травматології та ортопедії [108]; отримує значне поширення при лікуванні пацієнтів із синдромом тяжкої ендогенної інтоксикації; використовується при захворюваннях печінки та при проведенні терапії у хворих на туберкульоз [109, 110]. Препарат використовується в онкології для зменшення тяжкості пухлинної інтоксикації, а також для покращення переносимості хімотерапії [111]. Полііонний розчин N-метилглуксамонію сукцинату активно застосовують у схемах інтенсивної терапії гострих отруень [112–114]. Зазначений антигіпоксанти успішно використовується для запобігання та усунення реперфузійних ушкоджень у кардіології [115]. Нарешті, препарат знаходить обґрунтоване застосування навіть для зменшення тяжкості психічних порушень [116, 117].

Використання полііонного розчину N-метилглуксамонію сукцинату для лікування хворих із синдромом гострої церебральної недостатності

Завдяки потужному антигіпоксантичному ефекту, а також у зв'язку з антиоксидантними властивостями та збалансованістю щодо плазми крові за електролітним складом, відсутності іонізованого кальцію розчин логічно отримує поширення в схемах інтенсивної терапії пацієнтів із синдромом гострої церебральної недостатності. Більш активному використанню препарату дока суттєво заважає обмеження, яке стосується постраждалих із ТЧМТ та набряком головного мозку, що сформувався. Проте препарат вже застосовується і серед таких хворих під контролем заходів нейровізуалізації. У дослідженні А.Ф. Смяновича (2008) препарат успішно використовували у постраждалих з ударом головного мозку, а в дослідженні Л.В. Герасимова (2015) — у постраждалих із поєднаною травмою [118, 119]. Мають місце повідомлення про позитивні результати застосування препарату у пацієнтів з ішемічним мозковим інсультом [120]. Значно частіше полііонний розчин N-метилглуксамонію сукцинату використовують у постраждалих із токсико-гіпоксичною енцефалопатією, що розвивається на фоні депресії функції зовнішнього дихання при гострих отруєннях нейротоксичними сполуками. Включення його до схеми лікування сприяє скорішому виходу із стану коми та не загрожує розвитком набряку головного мозку [121, 122]. За результатами метааналізу та при підрахунку економічної ефективності полііонний розчин N-метилглуксамонію сукцинату отримав позитивну оцінку та визнаний доцільним для застосування в інтенсивній терапії [123, 124].

Обговорення

На сучасному етапі програма захисту головного мозку у постраждалих із ТЧМТ ґрунтується в першу чергу на покращенні забезпечення нейронів головного мозку киснем, що досягається через респіраторну підтримку, корекцію центральної гемодинаміки та внутрішньочерепного тиску, а разом із тим через підтримку ефективного церебрального перфузійного тиску. Зазначені заходи застосовуються в умовах створення охоронного гальмування ЦНС. Покращенню результатів лікування сприяють протидія катаболічній реакції, підтримка нормоглікемічного стану, усунення лихоманки та судомної активності.

Разом із визнаними заходами захисту мозку триває значне використання різноманітних препаратів, дію яких визначають як нейропротекторну. Противники використання нейропротекторів аргументують їх недоцільність тим, що жодний серед них ще не був тривалий час рекомендованим як обов'язковий захід інтенсивної терапії в авторитетних протоколах та керівництвах. Проте звідки б могла взятися інформація про сумнівну цінність лікувальних ефектів зазначених препаратів, якщо б ці ефекти ретельно не вивчалися?

Даний огляд, основою якого є в основному інформація, взята з іноземних джерел, показує, що, навпаки, в країнах із розвинутою економікою нейропротектори використовуються в схемах лікування постраждалих із ТЧМТ надзвичайно широко. При призначенні нейропротекторів переслідуються такі цілі:

- обмеження тяжкості вільнорадикальних ушкоджень;
- обмеження тяжкості ушкоджень, що зумовлені ефектом ексайтотоксичності;
- обмеження продукції медіаторів запалення та нейтралізація їх дії;
- зменшення тяжкості мітохондріальної дисфункції;
- підтримка енергопродукції в умовах браку вана кисню (антигіпоксанти).

На жаль, жодний препарат, який розглядався як потенційний захід для значного покращення результатів лікування постраждалих із ТЧМТ, не чинить бажаної яскравої дії, яку б було видно неозброєним оком. Отже, позитивна дія має бути виявлена в процесі тривалого накопичення клінічного матеріалу. Безумовно, прискоренню отримання адекватних відповідей має сприяти проведення рандомізованих багатоцентрових досліджень. До того ж, якщо всі вимоги сучасної програми захисту мозку у постраждалих із ТЧМТ ретельно виконані, то на які резерви можна сподіватися, щоб ще покращити виживаність та якісь подальшого життя?

Висновки

Відновлення повноцінного функціонування головного мозку у постраждалих із ТЧМТ являє одну з найскладніших проблем інтенсивної терапії. У наш час зміст програми захисту мозку залишається практично незмінним. Це легко відслідковується при ретельному вивченні та порівнянні численних рекомендацій і керівництв, що розробляються та пропонуються міжнародному медичному товариству авторитетними представниками анестезіологічних асоціацій країн Західної Європи та Північної Америки протягом останніх 10–20 років. У той же час можна спостерігати в експериментах і в клінічній практиці, як широко випробовуються різноманітні заходи з нейропротекторним ефектом. Причому, що характерно, значна частина зазначених заходів не використовувалася з цією метою в Україні. Отже, нейропротекція залишається одним із пріоритетних напрямів у перспективі покращення результатів лікування хворих із травматичними пошкодженнями головного мозку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Pangilinan P.H. *Classification and Complications of Traumatic Brain Injury: Medscape: Drugs & Diseases [Internet]; [updated Feb 13, 2017; cited Mar 06, 2017]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/326643-overview#a2>*

2. *Injury Prevention & Control: Traumatic Brain Injury & Concussion: The Centers for Disease Control and Prevention. The Official Site Page [Internet]. 2015, Aug 27 [updated Jan 22, 2016; cited Mar 06, 2017]; Available from: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/index.html>*

3. Yakovleva L.V., Tkacheva O.V., Sur S.V., Solobyukova N.A., Makarov A.A. *Farmakologicheskii analiz kompleksnogo lecheniya patsientov s tyazhelyoy cherepno-mozgovoy travmoy s primeneniem preparata L lizina estinat // Travma. 2015; 16(5): 15–25, Russian. Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskii-analiz-kompleksnogo-lecheniya-patsientov-s-tyazhelyoy-cherepno-mozgovoy-travmoy-s-primeneniem-preparata-l-lizina>*

4. Brain Trauma Foundation. *Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury, 3rd edition // Journal of Neurotrauma. 2007; 24(Suppl. 2): 1–106. Available from: https://www.braintrauma.org/uploads/11/14/Guidelines_Management_2007w_bookmarks_2.pdf*

5. Maas A.I., Dearden M., Teasdale G.M., Braakman R., Cohadon F., Iannotti F., Karimi A., Lapierre F., Murray G., Ohman J., Persson L., Servadei F., Stocchetti N., Unterberg A. *EBIC-guidelines for Management of Severe Head Injury in Adults: European Brain Injury Consortium // Acta Neurochirurgica. 1997; 139(4): 286–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202767>*

6. Association of Anesthetists of Great Britain & Ireland: *Recommendations for the Safe Transfer of Patients with Brain Injury [Internet]. London, UK, 2006, May [cited Mar 06, 2017]. [24 pages]. Available from: <https://www.aagbi.org/sites/default/files/braininjury.pdf>*

7. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., Ullman J.S., Hawrylyuk G.W.J., Bell M.J., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kissoon N., Rubiano A.M., Shutter L., Tasker R.C., Vavilala M.S., Wilberger J., Wright M.D.W., Ghajar J. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Brain Trauma Foundation TBI Guidelines: Neurosurgery [Internet]. 2016: Special Edition. 2016, Aug 8 [received Aug 16, 2016; cited Mar 06, 2017]. [10 pages]. Available from: https://braintrauma.org/uploads/07/04/Guidelines_for_the_Management_of_Severe_Traumatic.97250_2_.pd*

8. Ali Z., Prabhakar H. *Fluid Management during Neurosurgical Procedures // Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care. 2016; 3(4): 35–40.*

9. Mantilla J.H.M., Arboleda L.F.G. *Anestesia parapacientes con trauma craneoencefálico // Revista Colombiana de Anestesiología. 2015; 43(Suppl. 1): 3–8; Spanish.*

10. Dinsmore J. *Traumatic Brain Injury: an Evidence-Based Review of Management // Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. [Internet]; Oxford, UK, 2013, Feb 24 [cited Mar 06, 2017]; 13(6): 189–95. Available from: <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/early/2013/02/24/bjaceaccp.mkt010.full>*

11. Gantner D., Moore E.M., Cooper D.J. *Intravenous Fluids in Traumatic Brain Injury: What's the Solution? // Current Opinion in Critical Care. 2014; 20(4): 385–9.*

12. Ertmer C., van Aken H. *Fluid Therapy in Patients with Brain Injury: what Does Physiology Tell Us? // Critical Care. 2014; 18(2): 119; doi: 10.1186/cc13764*

13. Alvis-Miranda H.R., Castellar-Leones S.M., Moscote-Salazar L.R. *Intravenous Fluid Therapy in Traumatic Brain Injury and Decompressive Craniectomy // Bulletin of Emergency & Trauma. 2014; 2(1): 3–14.*

14. James M.F.M. *Volume Therapy in Trauma and Neurotrauma* // *Clinical Anaesthesiology*. 2014; 28(3): 285-96.
15. Cooper D.J., Myburgh J., Heritier S., Finfer S., Belomo R., Billot L., Murray L., Vallance S. *Albumin Resuscitation for Traumatic Brain Injury: Is Intracranial Hypertension the Cause of Increased Mortality?* // *Journal of Neurotrauma*. 2013; 30(7): 512-8; doi: 10.1089/neu.2012.2573
16. Marshall S.A., Ling G.S.F. *Critical Care Management in Traumatic Brain Injury* // In: Roberts P.R., Todd S.R., editors. *Comprehensive Critical Care Medicine: Adult*. New York. Society of Critical Care Medicine. 2012; p. 67-88.
17. Grille P., Tommasino N. *Decompressive Craniectomy in Severe Traumatic Brain Injury: Prognostic Factors and Complications* // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. Sao Paulo: 2014, Oct 4 [accepted Apr 03, 2015; cited Mar 06, 2017]; 27(2). English; Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150021>
18. Janish K., Nguyen H.S., Patel M., Shabani S., Montoure A., Doan N. *Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review* // *Journal of Trauma & Treatment*. [Internet]; Milwaukee, Wisconsin, USA, 2016, Jul 20 [published Aug 6, 2016; cited Mar 06, 2017]; 5: 320. Available from: https://www.omicsgroup.org/journals/trauma-treatment-abstract.php?abstract_id=77792
19. Van der Jagt M. *Fluid Management of the Neurological Patient: a Concise Review* // *Critical Care*. 2016; 20(1): 126. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301949246_Fluid_management_of_the_neurological_patient_a_concise_review
20. Rangel-Castilla L. *Closed Head Injury Treatment & Management: Medscape* // *Drugs & Diseases* [Internet]; [updated Feb 24, 2016; cited Mar 06, 2017]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-treatment>
21. Bergold P.J. *Treatment of Traumatic Brain Injury with Anti-Inflammatory Drugs* // *Experimental Neurology*. 2016; 275(3): 367-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.024>
22. Van den Bergh W.M. *Pharmacotherapy of Traumatic Brain Injury* // *Netherlands Journal of Critical Care*. 2016; 24(1): 6-11; English. Available from: <http://njcc.nl/sites/default/files/pdf/review-v2.pdf>
23. Reis C., Wang Y., Akyol O., Ho W.M., Applegate R., Stier G., Martin R., Zhang J.H. *What's New in Traumatic Brain Injury: Update on Tracking, Monitoring and Treatment* // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(6): 11903-65. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/6/11903>
24. Aertker B.M., Bedi S., Cox C.S. *Strategies for CNS Repair following TBI* // *Experimental Neurology*. 2016; 275(3): 411-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/25637707/>
25. Muresanu D.F., Buzoianu A., Floriani S.I., von Vild T. *Putevoditel po neyroprotektzii i neyroregeneratsii* // *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal*. 2013; 5(59): 24-36; Russian. Available from: http://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/articles/2013/10/Cerebrolysin_article_7_10_13.pdf
26. McConeghy K.W., Hatton J., Hughes L., Cook A.M. *A Review of Neuroprotection Pharmacology and Therapies in Patients with Acute Traumatic Brain Injury* // *CNS Drugs*. 2012; 26(7): 613-36.
27. Muballe D.K., Longo-Mbenza, Rusike C.S. *Oxidative Stress and Inflammatory Response in Traumatic Brain Injury: A Technical Review* // *Journal of Innovation and Research in Health Sciences and Biotechnology (South Africa)*. 2016; 1(3): 99-112; English.
28. Günther M., Davidsson J., Plantman S., Norgren S., Mathiesen T., Risling M. *Neuroprotective Effects of N-acetylcysteine Amide on Experimental Focal Penetrating Brain Injury in Rats* // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22(9): 1477-83.
29. Cornelius C., Crupi R., Calabrese V., Graziano A., Milone P., Pennisi G., Radak Z., Calabrese E.J., Cuzzocrea S. *Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection* // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 19(8): 836-53; English.
30. Hinzman J.M., Wilson J.A., Mazzeo A.T., Bullock M.R., Hartings J.A. *Excitotoxicity and Metabolic Crisis Are Associated with Spreading Depolarizations in Severe Traumatic Brain Injury Patients* // *Journal of Neurotrauma*. 2016; 33(19): 1775-83.
31. McGinn M.J., Povlishock J.T. *Pathophysiology of Traumatic Brain Injury* // *Neurosurgery Clinics of North America*. 2016; 27(4): 397-407.
32. Amorini A.M., Lazzarino G., Di Pietro V., Signoretti S., Lazzarino G. *Severity of Experimental Traumatic Brain Injury Modulates Changes in Concentrations of Cerebral Free Amino Acids* // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016; 20(10): 1-13.
33. López-Picón F., Snellman A., Shatillo O., Lehtiniemi P., Grönroos T.J., Marjamäki P., Trigg W., Jones P.A., Solin O., Pitkänen A., Haaparanta-Solin M. *Ex Vivo Tracing of NMDA and GABA-A Receptors in Rat Brain After Traumatic Brain Injury Using 18F-GE-179 and 18F-GE-194 Autoradiography* // *Journal of Nuclear Medicine*. 2016; 57(9): 1442-47.
34. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. *Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury* // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015; 15(5): 27.
35. Pérez-Arredondo A., Cázares-Ramírez E., Carrillo-Mora P., Martínez-Vargas M., Cárdenas-Rodríguez N., Cobalase-Urrutia E., Alemón-Medina R., Sampieri A., Navarro L., Carmona-Aparicio L. *Baclofen in the Therapeutic of Sequele of Traumatic Brain Injury: Spasticity* // *Clinical Neuropharmacology*. 2016; 39(6): 311-9.
36. Fu P., Wu Q., Hu J., Li T., Gao F. *Baclofen Protects Primary Rat Retinal Ganglion Cells from Chemical Hypoxia-Induced Apoptosis Through the Akt and PERK Pathways* // *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2016, Mar 28 [published Nov 04, 2016; cited Mar 06, 2017]; Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00255>
37. Scott-Warren V.L., Sebastian J. *Dexmedetomidine: Its Use in Intensive Care Medicine and Anaesthesia: British Journal of Anaesthesia Education* [Internet]. 2015, Sep 26 [published 2016; cited Mar 07, 2017]; 16(7): 242-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv047>
38. Schroepel T.J., Sharpe J.P., Magnotti L.J., Weinberg J.A., Clement L.P., Croce M.A., Fabian T.C. *Traumatic Brain Injury and β -Blockers: Not All Drugs Are Created Equal* // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014; 76(2): 504-9.
39. Ley E.J., Clond M.A., Bukur M., Park R., Chervonski M., Dagliyan G., Margulies D.R., Lyden P.D., Conti P.S., Salim A. *B-Adrenergic Inhibition Affects Cerebral Glucose Metabolism, Motor Performance and Inflammatory Response after Traumatic Brain Injury* // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012; 73(1): 33-40.
40. Perrein A., Petry L., Reis A., Audibert G. *Cerebral Vasospasm after Traumatic Brain Injury: An Update* // *Minerva Anestesiologica*. 2015; 81(11): 26.

41. Vizilo T.L., Vlasova I.V., Harkova E.N., Vizilo A.D., Chechenin A.G., Polukarova E.A. *Travmaticheskaya entsefalopatiya: klinika i lechenie // Lechaschiy vrach [Internet]; 2016, May [cited Mar 07, 2017]; 5: 28-32; Russian; Available from: <https://books.google.com.ua/books?id=q1EoDAAAQBAJ&pg=PA31&lpq=PA31&dq=цумиколун+ЧМТ&source>*
42. Afanasev V.V. *Klinicheskoe primeneniye Tsitikolinai ego rol v gomeostaze kletochnykh membrane neyronov I organov-effektorov // Meditsina nevidkladnih staniv. 2016; 1(72): 46-50; Russian; Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_1_8*
43. Nikonov V.V., Krivobok V.I., Biletskiy O.V., Pavlenko A.Y., Biletska M.O. *Gliatilin u kompleksi intensivnoy terapiy I rannogo pislyaoperatsiynogo periodu u hvorih natravmatichnu hvorobu v klinitsi politravmi // Meditsina nevidkladnih staniv. 2015; 6(69): 55-60; Ukrainian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17492>*
44. P'yatikor V.O., Kutoviy I.O., Babalyan Y.O., Stogniy A.V., Kotlyarevskiy Y.O., Pshenichniy A.O. *Zastosuvannya preparatu Gliatilin pri konservativniy farmakoterapiy I tyazhkoj I cherepno-mozkovoyi travmi z kontuziynim urazhennyam rechovini golovnoho mozku // Meditsina nevidkladnih staniv. 2015; 1(64): 60-3; Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_1_11*
45. Yang Xia, Liang Kong, Yingjia Yao, Yanan Jiao, Jie Song, Zhenyu Tao, Zhong You, Jingxian Yang. *Osthole Confers Neuroprotection against Cortical Stab Wound Injury and Attenuates Secondary Brain Injury // Journal of Neuroinflammation [Internet]; 2015, May 05 [published Sep 04, 2015; cited Mar 07, 2017]; 12: 155. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-015-0373-x>*
46. Nikonov V.V., Kursov S.V., Zagurovskiy V.M., Feskov O.E., Kinoshenko E.I., Yatsina G.S., Shkurat A.M. *Problemi nediferentsiynoyi terapiyi u hvorih iz sindromom gostroyi tserebralnoy nedostatnosti (chastina 2) // Meditsina nevidkladnih staniv. 2016; 2(73): 40-7; Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_2_6*
47. Olson D.A. *Head Injury Treatment & Management: Medscape: Drugs & Diseases [Internet]; [updated Sep 29, 2016; cited Mar 07, 2017]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1163653-treatment>*
48. Vink R., Donkin J.J., Cruz M.I., Nimmo A.J., Cernak I. *A Substance P Antagonist Increases Brain Intracellular Free Magnesium Concentration after Diffuse Traumatic Brain Injury in Rats // Journal of Addiction Research & Therapy [Internet]; The Journal of the American College of Nutrition. 2004; 23(6): 538-40. Available from: <https://www.omicsonline.org/references/a-substance-p-antagonist-increases-brain-intracellular-free-magnesium-concentration-after-diffuse-traumatic-brain-injury-in-rats-520108.html>*
49. Eakin K., Baratz-Goldstein R., Pick C.G., Zindel O., Balaban C.D., Hoffer M.E., Lockwood M., Miller J., Hoffer B.J. *Efficacy of N-Acetyl Cysteine in Traumatic Brain Injury // PLoS One [Internet]. Published online 2014, Apr 16 [cited Mar 07, 2017]; 9(4): e90617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740427>*
50. Hoffer M.E., Balaban C., Slade M.D., Tsao J.W., Hoffer B. *Amelioration of Acute Sequelae of Blast Induced Mild Traumatic Brain Injury by N-Acetyl cysteine: a Double-Blind, Placebo Controlled Study // PLoS One [Internet]. 2012, Aug 10 [published Jan 23, 2013; cited Mar 07, 2017]; 8(1): e54163. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054163>*
51. Wei J., Xiao G.M. *The Neuroprotective Effects of Progesterone on Traumatic Brain Injury: Current Status and Future Prospects // Acta Pharmacologica Sinica. 2013; 34(12): 1485-90.*
52. U.S. Department of Health and Human Services; Agency for Healthcare Research and Quality. *FDA Warning/Regulatory Alert: Traumatic Brain Injury Medical Treatment Guidelines; Major Recommendations // Note from the National Guideline Clearinghouse [Internet]; 2012, Nov 26 [updated Feb 15, 201; cited Mar 07, 2017]. [119 pages]. Available from: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/43752/Traumatic-brain-injury-medical-treatment-guidelines>*
53. Zeng Y., Zhang Y., Ma J., Xu J. *Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // PLoS One [Internet]. 2015, Jul 05 [published Oct 16, 2016; cited Mar 07, 2017]; 10(10): e0140624. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140624>*
54. Skolnick B.E., Maas A.I., Narajan R.K., van der Hoop R.G., MacAllister T., Ward J.D., Nelson N.R., Stocchetti. *A Clinical Trial of Progesterone for Severe Traumatic Brain Injury // New England Journal of Medicine. 2014; 371(26): 2467-76.*
55. Wright D.W., Yeatts S.D., Silbergleit R., Palesch Y.Y., Hertzberg V.S., Frankel M., Goldstein F.C., Caveney A.F., Howlett-Smith H., Bengelink E.M., Manley G.T., Merck L.H., Janis L.S., Barsan W.G. *Very Early Administration of Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury // New England Journal of Medicine. 2014; 371(26): 2457-66.*
56. Neilson S.J., See A.A.Q., King N.K.K. *Effect of Prior Statin Use on Outcome after Severe Traumatic Brain Injury in a South-East Asian Population // Brain Injury. 2016; 30(8): 993-8.*
57. Orlando A., Thomas C., Carrick M., Slone D.S., Mains C.W., Bar-Or D. *Statin Discontinuation and Mortality in an Older Adult Population with Traumatic Brain Injury: A Four-Year, Multi-Centre, Observational Cohort Study Injury // International Journal of the Care of the Injured [Internet]; [published 25 Nov, 2016; cited Mar 07, 2017]; S0020-1383(16): 30771-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.11.027>*
58. Sánchez-Aguilar M., Tapia-Perez H., Sanchez-Rodríguez J.J., Vinas-Rios J.M., Martínez-Perez P., de la Cruz-Mendoza J.G., Sanchez-Reyna M., Torrez-Corzo J.G., Gordillo-Moscoso A. *Effect of Rosuvastatin on Cytokines after Traumatic Head Injury // Brain Injury. 2013; 118(3): 669-75.*
59. Radosevich J.J., Patanwala A.E., Estrad B.L. *Emerging Pharmacological Agents to Improve Survival from Traumatic Brain Injury // Brain Injury. 2013; 27(13-14): 1492-99.*
60. Robertson C.S., Hannay H.J., Yamal J.M., Gopinath S., Goodman J.C., Tilley B.C. *Effect of Erythropoietin and Transfusion Threshold on Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury: a Randomized Clinical Trial // JAMA. 2014; 312(1): 36-47.*
61. Turtzo L., Janaria N., Lescher J., Tu W., Frank J. *Efficacy of Minocycline in Female Rats after Mild Diffuse Traumatic Brain Injury // Neurology. 2015; 84(14): Suppl.P7.175.*
62. Adembri C., Selmi V., Vitali L., Tani A., Margheri M., Loriga B., Carlucci M., Nosi D., Formigli L., De Gaudio A.R. *Minocycline but Not Tigecycline Is Neuroprotective and Reduces the Neuroinflammatory Response Induced by the Superimposition of Sepsis upon Traumatic Brain Injury // Critical Care Medicine. 2014; 42(8): e570-82.*

63. Dixon C.E., Bramlett H.M., Dietrich W.D., Shear D.A., Yan Hong Q., Deng-Bryant Y., Mondello S., Wang K.K.W., Hayes R.L., Empey P.E., Povlishock J.T., Tortella F.C., Kochanek P.M. Cyclosporine Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy // *Journal of Neurotrauma*. 2016; 33(6): 553-66.
64. Aminmansour B., Fard S.A., Habibabadi M.R., Moein P., Norouzi R., Naderan M. The Efficacy of Cyclosporine A on Diffuse Axonal Injury after Traumatic Brain Injury // *Advanced Biomedical Research [Internet]*. 2013, Jan 23 [published 14 Jan, 2014; cited Mar 07, 2017]; 3: 35; Available from: <http://www.advbiores.net/article.asp?issn=2277-9175;year=2014;volume=3;issue=1;spage=35;epage=35;aulast=Aminmansour>
65. Mazzeo A.T., Alves O.L., Gilman C.B., Hayes R.L., Toliass C., Niki Kunene K., Ross Bullock M. Brain Metabolic and Hemodynamic Effect of Cyclosporin A after Human Severe Traumatic Brain Injury: a Microdialysis Study // *Acta Neurochirurgica*. 2008; 150(10): 1019-31.
66. Cantu D., Walker K., Andersen L., Taylor-Weiner A., Hampton D., Tesco G., Dulla C.G. Traumatic Brain Injury Increases Cortical Glutamate Network Activity by Compromising GABA-ergic Control // *Cerebral Cortex*. 2015; 25(8): 2306-20.
67. Shohami E., Biegon A. Novel Approach to the Role of NMDA Receptors in Traumatic Brain Injury // *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2014; 13(4): 567-73.
68. Kursov S.V., Nikonov V.V. Tsiklooksigenaza: fiziologicheskie efekty, deystvie inhibitorov i perspektivy dalneyshego ispolzovaniya parasetamola // *Meditsina nevidkladnih staniv*. 2016; 5(76): 27-35; Russian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43418>
69. Chao P.K., Lu K.T., Jhu J.Y., Wo Y.Y.P., Huang T.C., Ro L.S., Yang Y.L. Indomethacin protects Rats from Neuronal Damage Induced by Traumatic Brain Injury and Suppresses Hippocampal IL-1 β Release through the Inhibition of Nogo-A Expression // *Journal of Neuroinflammation [Internet]*; 2011, Oct 06 [published 07 Jun 2012; cited Mar 07, 2017]; 9: 121; Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-9-121>
70. Girgis H., Palmier B., Croci N., Soustrat M., Plotkine M., Marchand-Leroux C. Effects of Selective and Non-Selective Cyclooxygenase Inhibition against Neurological Deficit and Brain Oedema Following Closed Head Injury in Mice // *Brain Research [Internet]*; 2012, Oct 30 [published 23 Jan 2013; cited Mar 07, 2017]; 1491: 78-87. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/23122881>
71. Keshavarzi Z., Khaksari M., Razmi Z., Hekmat A.S., Naderi V., Rostami S. The Effects of Cyclooxygenase Inhibitors on the Brain Inflammatory Response Following Traumatic Brain Injury in Rats // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2012; 15(5): 1102-05; English. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586930/>
72. Cheong C.U., Chang C.P., Chao C.M., Cheng B.C., Yang C.Z., Chio C.C. Etanercept Attenuates Traumatic Brain Injury in Rats by Reducing Brain TNF- α Contents and by Stimulating Newly Formed Neurogenesis // *Mediators of Inflammation [Internet]*. 2013, Jan 29 [revised 25 Mar 2013; cited Mar 07, 2017]; 2013: Article ID620837 [about 9 pages]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/620837/>
73. Chio C.C., Chang C.H., Wang C.C., Cheong C.U., Chao C.M., Cheng B.C., Yang C.Z., Chang C.P. Etanercept Attenuates Traumatic Brain Injury in Rats by Reducing Early Microglial Expression of Tumor Necrosis Factor- α // *BMC Neuroscience [Internet]*; 2012, Nov 08 [published 15 Mar 2013; cited Mar 07, 2017]; 14: 33. Available from: <http://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2202-14-33>
74. Finnie J.W. Neuroinflammation: Beneficial and Detrimental Effects after Traumatic Brain Injury // *Immunopharmacology*. 2013; 21(4): 309-20.
75. Baratz R., Tweedie D., Rubovitch V., Luo W., Yoon J.S., Hoffer B.J., Greig N.H., Pick C.G. Tumor Necrosis Factor- α Synthesis Inhibitor, 3,6'-Dithiothalidomide, Reverses Behavioral Impairments Induced by Minimal Traumatic Brain Injury in Mice // *Journal on Neurochemistry*. 2011; 118(6): 1032-42.
76. Helmy A., Guilfoyle M.R., Carpenter K.L., Pickard J.D., Menon D.K., Hutchinson P.J. Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist in Severe Traumatic Brain Injury: a Phase II Randomized Control Trial // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014; 34(5): 845-51.
77. McConeghy K.W., Hatton L., Hughes L., Cook A.M. A Review of Neuroprotection Pharmacology and Therapies in Patients with Acute Traumatic Brain Injury // *CNS Drugs*. 2012; 26(7): 613-36.
78. Gruenbaum S.E., Zlotnik A., Gruenbaum B.F., Hersey D., Bilotta F. Pharmacologic Neuroprotection for Functional Outcomes after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Clinical Literature // *CNS Drugs*. 2016; 30(9): 791-806.
79. Chakraborty S., Skolnick B., Narayan R.K. Neuroprotection Trials in Traumatic Brain Injury // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016; 16(4): 29.
80. Theadom A., Mahon S., Barker-Collo S., McPherson K., Rush E., Vandal A.C., Feigin V.L. Enzogenol for Cognitive Functioning in Traumatic Brain Injury: a Pilot Placebo-Controlled RCT // *European Journal of Neurology*. 2013; 20(8): 1135-44.
81. Ward D., English J. Krebs' Cycle Intermediates // *Nutrition Review [Internet]*; 2013, Apr 22 [cited Mar 08, 2017]; [about 12 pages]. Available from: <https://nutritionreview.org/2013/04/krebs-cycle-intermediates/>
82. Angeloni C., Prata C., Dalla Sega F.V., Piperno R., Hrelia S. Traumatic Brain Injury and NADPH Oxidase: A Deep Relationship // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet]*; 2015 Jan 15 [18 Mar 2015; cited Mar 08, 2017]; 2015: Article ID 370312 [about 10 pages]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/370312>
83. Heibert J.B., Shen Q., Thimmesch A.R., Pierce J.D. Traumatic Brain Injury and Mitochondrial Dysfunction // *American Journal of Medical Science*. 2015; 350(2): 132-8.
84. Nickson Ch. Mitochondrial Dysfunction and Mitochondrial Diseases // *Life in the Fastlane [Internet]*; 2015 Jan 02 [revised 02 Jan 2015; cited Mar 08, 2017]; [about 8 pages]. Available from: <http://lifeinthefastlane.com/cc/mitochondrial-dysfunction/>
85. Baumann K. The Yin and Yang of Mitochondrial Dysfunction // *Nature Reviews Molecular Cell Biology [Internet]* 2016 May 23 [cited Mar 08, 2017]; 17: 331 [about 10 pages]. Available from: <http://www.nature.com/nrm/journal/v17/n6/full/nrm.2016.71.html>
86. Aw T.Y., Jones D.P. Secondary Bioenergetic Hypoxia // *Journal of Biological Chemistry*. 1982; 257(15): 8997-9004.
87. Lukyanova L.D. Rol bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2004; (2): 2-11. Russian; Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=111710>

88. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-Controlled Signaling Mechanisms of Brain Protection in Hypoxia // *Frontiers in Neuro Science* [Internet]; 2015 Oct [published Oct 01 2015; cited Mar 08, 2017]; 9: Article 320[15 pages]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/afa0/4188911b94b9561da7f741a0c2c36d24e98c.pdf>
89. Holloway C., Cochlin L., Codreanu I., Bloch E., Fatiemi M., Szmigielki C., Atherton H., Heather L., Francis J., Neubauer S., Robbins P., Montgomery H., Clarke K. Normobaric Hypoxia Impairs Human Cardiac Energetics // *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2011; 29(9): 3130-5.
90. Heerlein K., Schulze A., Hotz L., Bärtch P., Mairbäurl H. Hypoxia Decreases Cellular ATP Demand and Inhibits Mitochondrial Respiration of A549 Cells // *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*. 2005; 32(1): 44-51.
91. Overgaard J., Gesser H. Force Development Energy State and ATP Production of Cardiac Muscle from Turtles and Trout during Normoxia and Severe Hypoxia // *Journal of Experimental Biology*. 2004; 207(Pt11): 1915-24.
92. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation // *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(7): 656-65.
93. Eltzschig H.K. Targeting Hypoxia-Induced Inflammation // *Anesthesiology*. 2011; 114(2): 239-42.
94. Schoene R.B. Illnesses at High Altitude // *Chest*. 2008; 134(2): 402-16.
95. Timofeev N.N. Bioenergetika // *Nauchno-issledovatel'skaya razrabotka* [Internet]; 2007. Russian; Available from: <http://www.cnt.ru/~valakas/bio.htm>
96. Afanasev V.V. Klinicheskaya farmakologiya reamberina // *Reamberin. Realnaya reanimatsiya. Sbalansirovannaya aktivnaya detoksikatsiya* [Internet]: 2005; Sankt-Peterburg [44 pages]. Russian; Available from: http://as-ma.com.ua/Library/Rmb/RmbAfanasjev_otchet/Rmb.pdf
97. Orlov Y.P. Energeticheskiy defitsit pri kriticheskikh sostoyaniyah: znachenie suksinatov // *Meditsina nevidkladnih staniv*. 2016; 7(78): 124-31. Russian; Available from: <http://elibrary.ru/item.asp?id=27517787>
98. Usenko L.V., Tsarev A.V. Sovremennyye vozmozhnosti energoproteksii pri kriticheskikh sostoyaniyah // *Meditsina nevidkladnih staniv*. 2016; 4(75): 72-8. Russian; Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_4_9
99. Nikonov V.V., Pavlenko A.Y. Metabolicheskaya terapiya neotlozhnykh sostoyaniy // *Meditsina nevidkladnih staniv*. 2009; 3-4(22-23): 23-31. Russian; Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/9374>
100. Nikonov V.V., Hizhnyak A.A., Kursov S.V., Mihnevich K.G., Bitchuk N.D., Skoroplyot S.N., Ievleva V.I., Belashko S.A., Mityasov A.N., Pivnenko M.A. Kompleksnyy effect poliionnogo rastvora suksinata pri ego vklyuchenii v sostav intensivnoy terapii u bolnykh s ostrym nekroticheskim pankreatitom // *Meditsina nevidkladnih staniv*. 2012; 5(44): 60-5. Russian; Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyy-effekt-poliionnogo-rastvora-suksinata-pri-ego-vklyuchenii-v-sostav-intensivnoy-terapii-u-bolnyh-s-ostrym-nekroticheskim>
101. Drose S., Brandt U. Molecular Mechanisms of Super-oxide Production by the Mitochondrial Respiratory Chain. In: Kadenbach B., editor. *Mitochondrial Oxidative Phosphorylation // Nuclear-Encoded Genes, Enzyme Regulation and Pathophysiology*. Marburg: Springer, 2012; p. 145-170.
102. Novak J., Clifton G.L., Bakajsova D. Succinate Ameliorates Energy Deficits and Prevents Dysfunction of Complex I in Injured Renal Proximal Tubular Cells // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008; 324(3): 1155-62.
103. Attali V., Parnes M., Ariav Y., Cerasi E., Kaiser N., Leibowitz G. Regulation of Insulin Secretion and Proinsulin Biosynthesis by Succinate // *Endocrinology*. 2006; 147(11): 5110-8.
104. Koivunen P., Hirsila M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kiyirikko K.L., Myllyharju J.M. Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydrolases by Citric Acid Cycle Intermediates // *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282(7): 4524-32.
105. Orlov Y.P., Lukach V.N., Gluschenko AV. Reamberin v programme intensivnoy terapii u patsientov s rasprostranennym peritonitom // *Novosti hirurgii*. 2013; 21(5): 58-64. Russian; Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/reamberin-v-programme-intensivnoy-terapii-u-patsientov-s-rasprostranennym-peritonitom>
106. Orlov Y.P., Lucach V.N., Chekmarev G.V., Gluschenko A.V., Zhitenev S.B. Vozmozhnosti korrektsii reologicheskikh svoystv krovi v intensivnoy terapii u patsientov s peritonitom I ostroy kishechnoy neprohodimostyu // *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. 2013; 172(4): 17-22. Russian; Available from: <http://elibrary.ru/item.asp?id=20147221>
107. Zeleniy I.I., Frolov V.M., Peresadin N.A. Otsenka effektivnosti reamberina v korrektsii sindroma endogennoy intoksikatsii u bolnykh flegmonoznoy I gangrenoznoy formami rozhi na fone saharnogo diabeta pri ih hirurgicheskom lechenii // *Hirurgiya*. 2011; 87(11): 82-6. Russian; Available from: <http://www.as-ma.com.ua/library/Rmb/RmbOcEffectKorr/>
108. Orlov Y.N. Effektivnost primeneniya reamberina pri ortopedicheskikh operatsiyah na kolennom sustave // *Hirurgiya*. 2016; 92(4): 45-50. Russian; Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2016/4/070023-12072015048>
109. Stupin V.A., Basarbolieva Z.V., Gahramanov T.V., Kolesov N.V., Hokonov A.M., Hokonov M.A. Korrektsiya pechenochnoy nedostatochnosti u patsientov s mehanicheskoy zheltuhoy dobrokachestvennogo geneza // *Hirurg*. 2015; (11): 30-4. Russian; Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=325765>
110. Mordiyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V. Preparaty i yantarnoy kisloty v kompleksnom lechenii bolnykh tuberkulezom // *Tuberkulez I bolezni legkikh*. 2014; (6): 61-4. Russian; Available from: <https://medi.ru/info/9201/>
111. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Shpenkova A.A., Vasileva T.M. Primenenie reamberina dlya snizheniya opuholevoy intoksikatsii pri tsitoreduktivnoy polihimioterapii raka yaichnikov III-IV stadia // *Voprosy onkologii*. 2012; 58(1): 110-4. Russian; Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=256978>
112. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Lodaladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L. Ispolzovanie reamberina v komplekse intensivnoy terapii ostryyho travleniy // *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94(5): 339-46. Russian; Available from: <https://medi.ru/info/8098/>
113. Miheev E.Y., Mischenko S.V., Orlov Y.P. Taktika infuzionnoy terapii na dogospitalnom etape pri otravleniyah ukusnoy kislotoy // *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; 135(6): 10-6. Russian; Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=327336>

114. Batotsyrenov B.R., Livanov G.A., Vasilev S.A., Fedorov A.V., Andrianov A.Y. *Blagopriyatnyi yisход tyazhelogo ostrogo otravleniya metilovym spirtom // Klinicheskaya meditsina. 2013; 91(10): 69-71. Russian; Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/blagopriyatnyy-ishod-tyazhelogo-ostrogo-otravleniya-metilovym-spirtom>*
115. Novitskaya-Usenko L.V., Tsarev A.V. *Kardioprotektivnyy effek reamberina pri ishemicheski-reperfuzionnom povrezhdenii miokarda // Obschaya reanimatologiya. 2016; 12(4): 49-56. Russian; Available from: <http://www.reanimatologiy.com/rmt/article/view/1539>*
116. Volchegorskiy I.A., Miroshnichenko I.Y., Rassohina L.M., Fayzullin R.M., Pryahina K.E. *Antiangedonicheskoe deystvie proizvodnykh 3-okspiridina iyantarnoy kisloty // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. 2016; 102(11): 1312-22. Russian; Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=343964>*
117. Maruta N.A., Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Tereshina I.F. *Effektivnost kombinatsii tsikloferona i reamberina pri lechenii terapevticheski rezistentnykh bolnykh paranoidnoy shizofreniy // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2011; 111(12): 36-9. Russian; Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-72982011127/annotation>*
118. Smeyanovich A.F., Shanko Y.G. *Patogeneticheskaya tselesoobraznost primeneniya substratnykh rastvorov s antigipoksicheskimi deystviem v ostrom I rannem posleoperatsionnom periode u neyrohirurgicheskikh bolnykh // Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2008; 4(29): 220-3. Russian; Available from: <http://www.100-edu.ru/informatika/16755/index.html?page=33>*
119. Gerasimov L.V., Marchenkov Y.V., Volkov D.P., Rodionov E.P., Izmaylov V.V. *Vozmozhnosti korrektsii metabolicheskikh narusheniy s ispolzovaniem reamberina v ostrom periode travmy // Anesteziologya I reanimatologiya. 2015; 60(6): 50-4. Russian; Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-korrektsii-metabolicheskikh-narusheniy-s-ispolzovaniem-reamberina-v-ostrom-periode-travmy>*
120. Privalov A.A., Holmanskikh N.V., Obuhov N.G. *Prime-nenie reamberina v lechenii bolnykh s narusheniem mozgovogo krovoobrascheniya po ishemicheskomu tipu // Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2006; 1(18): 102-5. Russian; Available from: <http://www.as-ma.com.ua/Library/Rmb/RMBmozgBlood/default.asp>*
121. Livanov G.A., Bazarova V.G., Batotsyrenov B.V., Vasilev S.A., Glushkov S.I., Batotsyrenova H.V. *Mehanizm neyroprotektornogo effekta metabolicheskogo antigipoksanta reamberina u bolnykh s toksikogipoksicheskoy entsefalopatiy // Eksperimentalnaya I klinicheskaya farmakologiya. 2011; 75(1): 34-8. Russian; Available from: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/254>*
122. Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Aleksandrov M.V., Vasilev S.A., Aleksandrova T.V. *Ispolzovanie reamberina v korrektsii ostroy tserebralnoy nedostatochnosti u bolnykh s ostrymi otravleniyami neyrotropnyimi veshchestvami // Voенно-meditsinskiy zhurnal. 2011; 332(10): 36-9. Russian; Available from: <http://elibrary.ru/item.asp?id=20840816>*
123. Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. *Ad'yuvantnaya energoprotektsiya reamberinom v praktike intensivnoy terapii I reanimatsii: effektivnost po dannym metaanaliza // Anesteziologya i reanimatologiya. 2016; 61(4): 314-9. Russian; Available from: <http://www.medlit.ru/journalsview/anestezioreanim/view/journal/2016/issue-4/118-ad-yuvantnaya-energoprotektsiya-reambirinom-v-praktike-intensivnoy-terapii-i-reanimatsii-effektivnost-po-dannym-metaanaliza-sistematicheskiiy-obzor/>*
124. Mazina N.K., Mazin P.V., Romantsov M.G. *Farmakoekonomicheskoe obosnovanie primeneniya reamberina pri urgentnykh sostoyaniyakh // Fundamentalnyye issledovaniya. 2012; 10(7): 116-122. Russian; Available from: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30051>*

Отримано 04.04.2017 ■

Скороплет С.Н.¹, Белецкий А.В.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Перспективы нейропротекции у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (аналитический обзор)

Резюме. *Актуальность.* Улучшение результатов выживаемости и восстановление функций головного мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) представляют одну из сложнейших проблем интенсивной терапии. *Цель.* Освещение современного комплекса препаратов, использующихся при проведении интенсивной терапии у пострадавших с ТЧМТ, с акцентом на применение нейропротекторов, и перспективы данного направления лечения. *Материалы и методы.* Детальное изучение содержания авторитетных рекомендаций, разработанных с целью улучшения результатов лечения у пострадавших с ТЧМТ, а также результатов исследований эффективности применения у данного контингента больных различных нейропротекторов, представленных в Интернете. *Результаты.* В противовес тому, что нейропротекторные препараты до сих пор не включены в официальные протоколы и рекомендации, они используются в составе интенсивной терапии у пострадавших с ТЧМТ чрезвычайно широко. В мире не прекращаются

рандомизированные многоцентровые исследования, посвященные изучению защитного и восстановительного эффектов данных препаратов. Среди них: серноокислая магnezия, N-ацетилцистеин, прогестерон, симваcтатин и аторвастатин, эритропоэтин, миноциклин, циклоспорин А, нестероидные противовоспалительные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, и другие. В клиниках Восточной Европы распространение получили препараты со стимулирующим центральным холинергическим действием (цитиколин и глиатилин) и производные янтарной кислоты, которые в первую очередь обеспечивают антигипоксический эффект. Работы над созданием новых, более эффективных нейропротекторов ведутся постоянно. *Выводы.* Метаболическая нейропротекция рассматривается в качестве одного из перспективных компонентов улучшения результатов лечения у пострадавших с ТЧМТ.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма; нейропротекторные препараты

S.M. Skoroplit¹, O.V. Biletskiy²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Perspectives of neuroprotection in patients with severe traumatic brain injury (analytical review)

Abstract. Background. Improving the survival rate and recovery of brain function in patients with severe traumatic brain injury (STBI) is one of the most difficult problems in intensive care. The aim of the study was to describe a modern care bundle that is used for intensive care in patients with STBI, with an emphasis on the application of neuroprotectors, and the prospects for this direction of treatment. **Materials and methods.** Detailed study of the content of authoritative recommendations developed to improve treatment outcomes in patients with STBI, as well as the results of studies on the effectiveness of this population of patients using various neuroprotectors that are presented on the Internet. **Results.** In contrast to the fact that neuroprotective drugs are still not included in the official protocols and recommendations, they are used extremely widely as a part of intensive care in victims with STBI. In the world,

randomized, multicenter studies on the protective and reductive effects of these drugs do not stop. Among them magnesium sulfate, N-acetyl cysteine, progesterone, simvastatin and atorvastatin, erythropoietin, minocycline, cyclosporine A, non-steroidal anti-inflammatory drugs penetrating the blood-brain barrier and others. In the clinics of the Eastern Europe, preparations with stimulating central cholinergic action (citicoline and gliatilin) and succinic acid derivatives, which, first of all, provide an antihypoxic effect, are widely used. Work on the creation of new, more effective neuroprotectors is ongoing. **Conclusions.** Metabolic neuroprotection is considered as one of the promising components of improving the treatment outcomes in patients with STBI.

Keywords: severe traumatic brain injury; neuroprotective measures