

ВПЛИВ АДЕМОЛУ НА ФОРМУВАННЯ СТЕРОЇДНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА РІВНЕМ КОРТИЗОЛУ В УМОВАХ МОДЕЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Семененко С.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК: 616-001.34 616.8-085
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.9

ВЛИЯНИЕ АДЕМОЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ СТЕРОИДНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ЗА УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Семененко С.И.

Одной из клеточных мишеней для патогенетического влияния на ход черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является использование фармакологических агентов, которые способны противодействовать негативному влиянию избыточных концентраций глюкокортикоидов (глюкокортикоидная нейротоксичность) на нейроны головного мозга при церебральной патологии. **Цель работы.** Оценить влияние применения производной адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (Адемола) по сравнению с амантадином сульфата и 0,9% раствором NaCl на формирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола у крыс с острой ЧМТ. **Материалы и методы.** Терапевтическое действие Адемола при экспериментальной ЧМТ оценивалось при применении дозы 2 мг/кг (в/в) каждые 12 часов в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в, а группа сравнения – амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали уровень кортизола. **Результаты.** Применена фармакотерапия в виде Адемола и амантадина сульфата предупреждала нарастание уровня кортизола в крови у животных с ЧМТ, однако ее эффективность зависела от выбранного препарата. У крыс, получавших Адемола (2 мг/кг в/в) уровень кортизола в крови колебался от 179 до 188 нг/мл (P5-P95) и был меньше в 2,58 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольной патологии. Зато эффект амантадина сульфата (10 мг/кг в/в) на уровень кортизола в крови сагиттального синуса был достоверно меньше, чем в группе Адемола. В этих условиях концентрация кортизола в крови находилась в диапазоне 271-280 нг/мл (P5-P95), была меньше в 1,73 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольной патологии, и на 49,2% ($p < 0,05$) превышала соответствующий показатель у животных, леченных Адемолом. **Выводы.** Курсовая лечебная терапия крыс с ЧМТ тяжелой степени раствором Адемола дозой 2 мг/кг в/в, вероятно лучше крыс группы контрольной патологии с 0,9% NaCl и группы амантадина сульфата способствует формированию стероидной нейротоксичности по уровню кортизола, причем Адемола преобладал референт – препарат в среднем на 49,2% ($p < 0,05$). Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность Адемола корректировать фор-

мирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола при тяжелой церебральной травме.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, адемо́л, кортизол, стероидная нейротоксичность.

UDC: 616-001.34 616.8-085

DOI 10.31379/2411.2616.14.2.9

THE EFFECTS OF ADEMOL ON THE FORMATION OF STEROID NEUROTOXICITY BY THE LEVEL OF CORTISOL IN CONDITIONS OF MODELAL CURRENT BRAIN INJURY

Semenenko S.I.

One of the cellular targets for pathogenetic influence on the course of traumatic brain injury (TBI) is the use of pharmacological agents that are able to counteract the negative effects of excess concentrations of glucocorticoids (glucocorticoid neurotoxicity) on brain neurons in cerebral pathology. **The goal of the work.** To evaluate the effect of adamantane derivative 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) in comparison with amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the formation of steroidal neurotoxicity in rats with acute TBI. **Materials and methods.** The therapeutic effect of Ademol in rats with TBI was evaluated with a dose of 2 mg/kg (i\ν) every 12 hours for 8 days. The pseudoperated animals and control group received 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg (i\ν), and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same mode. Cortisol levels were used to determine the efficacy of the test drugs in TBI. **Results.** Applied pharmacotherapy in the form of ademol and amantadine sulfate prevented an increase in blood cortisol levels in TBI animals, but its effectiveness depended on the drug selected. In rats treated with ademol (2 mg/kg), the level of cortisol in the blood ranged from 179 to 188 ng/ml (P5-P95) and was 2.58-fold lower ($p < 0.05$) compared to control pathology group. Instead, the effect of amantadine sulfate (10 mg/kg) on the level of cortisol in the blood of the sagittal sinus was significantly less than that of ademol. Under these conditions, the concentration of cortisol in the blood ranged from 271-280 ng/ml (P5-P95), was 1.73 times lower ($p < 0.05$), compared with the control pathology group, and by 49.2% ($p < 0.05$) exceeded the corresponding value in animals treated with ademol. **Conclusions.** Therapeutic treatment of rats with severe TBI with a solution of 2 mg/kg ademol dose, preferably better than rats in the control pathology group with 0.9% NaCl and the group with amantadine sulfate promotes the formation of steroid neurotoxicity by cortisol, with overdose being cortisol the drug averaged 49.2% ($p < 0.05$). One of the pathogenetic mechanisms of brain protective action in TBI is the ability of Ademol to correct the formation of steroidal neurotoxicity by cortisol levels in severe cerebral trauma.

Keywords: traumatic brain injury, ademol, cortisol, steroid neurotoxicity.

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я сьогодні називають "тихою епідемією" внаслідок зростання масштабів цієї проблеми, низькою обізнаністю стосовно її значущості та неповнотою епідеміологічних даних [11, 13, 15]. Важкі форми ЧМТ (важкий забій мозку, здавлення мозку внутрішньочерепними гематомами, дифузне аксональне ушкодження) діагностують у 20–40% хворих з ЧМТ [12, 2]. Залежно від характеру травми мозку та тяжкості постраждалих летальність при ЧМТ коливається від 5 до 65% [17]. Інвалідність внаслідок

ЧМТ, як правило, є тривалою, і в 30–35% випадків встановлюється безстроково [14]. Отже, на сьогоднішній день, ЧМТ є основною та найроповсюдженішою причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, коли смертність від ЧМТ у 10 разів вище, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вище, ніж від злоякісних новоутворень [9, 12, 14, 17].

Великі сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію, стимулювали науковців всього світу на активний пошук нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [18]. Неоднозначність результатів клінічних випробувань по вивченню ефективності нейропротекторних впливів вплинула на те, що доцільність нейропротекторної терапії, на сьогоднішній день, залишається предметом гострих дискусій [10]. Говорячи про нейропротекцію, в першу чергу слід мати на увазі попередження і зменшення пошкодження нейронів, що мають чітке доказове обґрунтування, тобто підтверджені в експериментальних і рандомізованих клінічних дослідженнях [4, 10, 18].

Дослідження продемонстрували, що при ЧМТ спостерігається підвищений синтез нейротрансмітерів, що корелює з погіршенням прогнозу пацієнта із травмою головного мозку [3]. Однією із клітинних мішеней для патогенетичного впливу на перебіг ЧМТ є використання фармакологічних агентів, які здатні протидіяти негативному впливу надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів (глюкокортикоїдна нейротоксичність) на нейрони головного мозку при цереброваскулярній патології. Високі рівні глюкокортикостероїдів в ЦНС, які зберігаються тривалий час, призводять до когнітивних порушень, відіграють важливу роль у розвитку деменції та інших деструктивно-дегенеративних захворювань. Саме тому одним із можливих шляхів реалізації патогенетичних засад нейропротекції при мозковій травмі може бути зменшення проявів глюкокортикоїдної ексайтотоксичності [8].

У дослідженнях продемонстровано наявність у нових церебропротекторів, а саме похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) стимулюючої дії на мозковий кровоплин в басейні внутрішньої сонної артерії при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом, подібний позитивний вплив на церебральну гемодинаміку отримано і на моделях геморагічного інсульту [5, 6]. Слід зауважити, що інтегративними показниками впливу нейропротектора на ішемізований головний мозок є, поряд із зменшенням летальності, швидка ліквідація неврологічного дефіциту та відновлення когнітивно-мнестичних функцій, що і мало місце у проведених дослідженнях адемолу. Нейропротекторні ефекти, продемонстровано при гострому порушенні мозкового кровообігу [5].

В літературі [5, 6] добре описані стрес- та актопротекторні ефекти адемолу. Зважаючи на це було доцільним охарактеризувати вплив адемолу на рівень кортизолу, як одного із маркерів стероїдної нейротоксичності при модельній ЧМТ.

Мета роботи. Оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) в порівнянні з амантадином сульфату та 0,9% розчином NaCl на формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу у щурів з гострою ЧМТ.

Матеріали та методи. Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з “Загальними принципами

роботи на тваринах”, затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ЧМТ викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолету марки «Байкал МР-654К» (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ – 12 г) під тиском (Crosman, США, №серії 456739). Щурам в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг), після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат, здійснювали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа проєкції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм². Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл впритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом, повертали на місце і рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ важкого ступеня.

Терапевтичну дію адемола («Адемол-Дарниця», Дарниця, Україна, 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 2 мг/кг внутрішньовенно. Лікування відбувалось шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, яка тривала 2 год з інтервалом 2 р/д (через кожні 12 год) впродовж 8-ми діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічного стану Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанація черепа) за виключенням маніпуляцій, які безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Їм також вводили еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl до дози адемола. В якості лікарських засобів для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі, а для групи порівняння – амантадину сульфат («ПК-Мерц», Merz Pharmaceuticals, Швейцарія, 200мг/500мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг внутрішньовенно у тому ж режимі.

Для визначення рівня кортизолу, по закінченні терапії при ЧМТ (на 8-му добу) у щурів, шляхом пункції сагітального синуса, брали проби крові (0,2-0,4 мл). Рівень кортизолу вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору CORTISOL KIT (Німеччина) на приладі фірми «Hipson» (Чехія) [7].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона [1]. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження концентрації кортизолу у щурів в умовах ЧМТ показав, що на 8-му добу після моделювання патології його рівень вірогідно підвищився (табл. 1). Так, в групі псевдооперованих щурів вміст кортизолу в крові сагітального синусу головного мозку коливався в межах 60,9-106 нг/мл (P₅-P₉₅). Натомість, у тварин з ЧМТ рівень цього глюкокортикоїду був вищим в 5,65 разів і знаходився в діапазоні 424-516 нг/мл (P₅-P₉₅). Отримані результати підтверджують формування глюкокортикоїдної ексайтотоксичності за ЧМТ. Підвищення рівня нейроглюкокортикоїдів має морфогенетичний вплив на функціонування та диференціацію клітин головного мозку [16]. Патогенетично, з висо-

ким рівнем кортизолу в умовах гострої церебральної ішемії корелює зменшення щільності пірамідних нейронів зони CA1 гіпокампу, нейроапоптоз, погіршення неврологічного статусу, розвиток церебральної коми, порушення здатності до запам'ятовування та значна летальність.

Таблиця 1. Вплив курсової 8-ми денної інфузії адемолу та амантадин сульфату на концентрацію кортизолу в крові сагітального синуса головного мозку щурів із черепно-мозковою травмою (M±m, n=5)

Групи тварин	Кортизол (нг/мл)
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	84,3±6,80
ЧМТ + 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	477±16,0 ^o
ЧМТ + адемола, 2 мг/кг в/в	185±1,53 ^{o*}
ЧМТ + амантадину сульфат, 10 мг/кг в/в	276±1,35 ^{o*}

Примітки:

1. ЧМТ – черепно-мозкова травма;
- 2^o – p<0,05 відносно псевдооперованих тварин;
3. * – p<0,05 відносно групи контрольної патології;
4. # – p<0,05 відносно амантадину сульфату (10 мг/кг в/в).

З отриманих результатів, що представлені в таблиці 1, ми бачимо значне підвищення рівня кортизолу в 5,6 разів у групі контрольної патології (ЧМТ+0,9% розчин NaCl) в порівнянні з псевдооперованими тваринами на 8 добу ЧМТ.

Застосована фармакотерапія у вигляді адемолу та амантадину сульфату попереджувала наростання рівня кортизолу в крові у тварин з ЧМТ, однак її ефективність залежала від обраного препарату. У щурів, які отримували адемола (2 мг/кг в/в) рівень кортизолу в крові коливався від 179 до 188 нг/мл (P₅-P₉₅) і був меншим в 2,58 рази (p<0,05), порівняно з групою контрольної патології. Натомість ефект амантадину сульфату (10 мг/кг в/в) на рівень кортизолу в крові сагітального синуса був вірогідно меншим, ніж у адемолу. За цих умов концентрація кортизолу в крові знаходилась в діапазоні 271-280 нг/мл (P₅-P₉₅), була меншою в 1,73 рази (p<0,05), порівняно з групою контрольної патології, і на 49,2% (p<0,05) перевищувала відповідний показник у тварин, лікованих адемолом.

Отримані результати засвідчують наявність у адемолу та в меншій мірі амантадину сульфату коригувального впливу на баланс стероїдів в ЦНС. Антистероїдний ефект адемолу є важливим чинником, який забезпечує його здатність перешкоджати розвитку деструктивних змін в ішемізованому мозку та сприяти збереженню морфофункціональної активності нейронів.

Проведені дослідження продемонстрували, що нейропротекторна дія адемолу пов'язана зі здатністю позитивно впливати на зменшення формування стероїдної нейротоксичності, що ми можемо бачити за рівнем кортизолу, також встановлено, що препарат володіє комплексним впливом, проявляючи властивості як первинного, так і вторинного церебропротектора, зі значними перевагами, порівняно з іншими, представленими на сучасному фармацевтичному ринку, нейропротекторами [4, 5, 6]. Гостра ексайтотоксична нейродегенерація, зумовлена надмірною активацією NMDA-рецепторів та патологічними реакціями глутамат-кальцієвого ушкодження, розвивається не лише при мозкових інсультах, дове-

деним на сьогоднішній день є її визначальна роль у ініціації вторинних пошкоджень при травматичних враженнях головного мозку [4, 5, 6]. Отримані в нашому дослідженні результати є патогенетично обґрунтованими та істотною мірою відкривають перспективи подальших досліджень.

Висновки:

1. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ важкого ступеня розчином адемолу дозою 2 мг/кг в/в, вірогідно краще щурів групи контрольної патології з 0,9% NaCl та групи з амантадином сульфату сприяє формуванню стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу, при чому адемолу переважав референс-препарат в середньому на 49,2% ($p < 0,05$).
2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність адемолу корегувати формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу при важкій церебральній травмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
2. Пат. на винахід 106032 Україна, МПК (2014.01) C07C 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування цереброваскулярної патології патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. ; № 106032; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. – 4 с.
3. Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енолази хворих з гострим ішемічним інсультом / Семенченко А.І. [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2018. – 6(111). – С.757–761.
4. Ходаківський О.А. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів / Ходаківський О.А. // Клін. фармація. – 2011. – №4. – С.60–63.
5. Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багаури О.В. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багаури О.В. // Врач-аспирант. – 2013. – №3(58). – С.69–76.
6. Порівняльна оцінка впливу адемолу та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку за умов експериментального субарахноїдального крововиливу / Ходаківський О.А. [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2016. – №3. – С.150–153.
7. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury—A prospective study / M. Bensalah [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2018. – Vol.88 (5). – P.627–636.
8. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke / S. Beraki [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8 (7).
9. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons / N. Carney [et al.] // Електронний ресурс. Посилання [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines%20for%20Management%20of%20Severe%20TBI%204th%20Edition.pdf). [Дата останнього успішного входу 12 вересня 2016 року].
10. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours) / T. Geeraerts [et al.] // Anaesth Crit Care Pain Med. – 2018. – Vol.37 (2). – P.171–186.
11. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review / K. Janish [et al.] // Journal of Trauma & Treatment. – 2016. – Vol.5. – P.300–320.

12. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda / B.J. Kuo [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12 (10). – P.182–185.
13. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury / C.Y. Li[et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol.17. – P.1466–1471.
14. Llompart-Pou, J.A., Pérez-Bárcena, J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge / J.A. Llompart-Pou, J. Pérez-Bárcena // *Med Intensiva*. –2019. – Vol.43 (1). – P.44–46.
15. Long, B., Koyfman, A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management / B. Long, A. Koyfman // *Emerg Med Clin*. – North Am. – 2018. – Vol.36 (1). – P.107–133.
16. M. J. MacLulich, K. J. Ferguson, M. L. Reid. 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline / M. J. MacLulich, K. J. Ferguson, M. L. Reid // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33. – P 207–207.
17. E. Rickels. Focus on traumatic brain injury / E. Rickels // *Eur J Trauma Emerg Surg*. – 2017. – Vol.43 (6). – P.729–730.
18. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions / A.I. Semenenko [et al.] // *Wiad Lek*. – 2019. – LXXII(4). – P.543–547.

REFERENCES

1. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N. *Statisticheskiye metody v mediko–biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel*. K.: MORION, 2000, 320 p.
2. Pat. na vynakhid 106032 Ukrayina, MPK (2014.01) S07S 13/615 (2006.01). Farmatsevtichna kompozytsiya 1–adamantyletoksy–3–dietylamino–2–propanol hidrokhloryd abo yoho farmatsevtichno pryynatnykh soley dlya stvorenniya likars'kykh zasobiv dlya likuvannya tserebrovaskulyarnoyi patolohiyi patolohiyi / Zahoriy H. V., Khodakivs'kyi O. A. ; zayavnyk ta patentovlasnyk Zahoriy H. V. ; № 106032; zayavl. 24.12.2013; opubl. 10.07.2014, Byul. № 13. – 4 s.
3. Semenenko, A.I. et al. Doslidzhennya vplyvu riznykh za yakisnym skladom infuziynykh rozchyniv na dynamiku aktyvnosti neyronsypetsyfichnoyi enolazy khvorykh z hostryim ishemicnym insult'om. *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal*, 2018, vol.6(111), pp.757–761.
4. Khodakivs'kyi O.A. Porivnyal'na otsinka vplyvu pokhidnykh adamantanu spoluk YUK–1 ta YUK–4 na aktyvnist' NMDA–retseptoriv. *Klin. farmatsiya*, 2011, vol.4, pp.60–63.
5. Khodakovskiy, A.A., Marinich, L.I., Bagauri, O.V. Osobennosti formirovaniya postreperfuzionnogo povrezhdeniya neyronov – kharakteristika modeli «ishemiya–reperfuziya». *Novyye napravleniya i perspektivy razvitiya sovremennoy tserebroprotektornoy terapii ishemiceskogo insult'a*. *Vrach–aspirant*, 2013, vol.3(58), pp.69–76.
6. Khodakivs'kyi, O.A. et al. Porivnyal'na otsinka vplyvu ademolu ta nimodypinu na tserebral'nu hemodynamiku v kori holovnoho mozku za umov eksperymental'noho subarakhnoyidal'noho krovovylyvu. *Svit medytyny ta biolohiyi*, 2016, vol.3, pp.150–153.
7. Bensalah, M. et al. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury–A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, vol.88 (5), pp. 627–636.
8. Beraki, S. et al. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke. *PLoS One*, 2013, vol.8 (7).
9. Carney, N. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence–based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Last access: September 2016 [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines%20for%20Management%20of%20Severe%20TBI%204th%20Edition.pdf).
10. Geeraerts, T. et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, vol.37 (2), pp.171–186.

11. Janish, K. et al. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *Journal of Trauma & Treatment*, 2016, vol.5, pp.300–320.
12. Kuo, B.J. et al. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLoS One*, 2017, vol.12 (10), pp.182–185.
13. Li, C.Y. et al. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *PLoS One*, 2018, vol.17, pp.1466–1471
14. Llompарт-Pou, J.A., Pérez-Bárcena, J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. *Med Intensiva*, 2019, vol.43 (1), pp.44-46.
15. Long, B., Koyfman, A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management. *Emerg Med Clin. – North Am*, 2018, vol.36 (1), pp.107–133.
16. MacLulich, M. J., Ferguson, K. J., Reid, M. L. 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, 2012, vol. 33, pp.207–207.
17. Rickels, E. Focus on traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2017, vol.43 (6), pp.729–730.
18. Semenenko, A.I. et al. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. *Wiad Lek*, 2019, LXXII(4), pp.543-547.

Надійшла до редакції 11.07.2019
Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю.Ю. Кобеляцький,
дата рецензії 17.07.2019