Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*На правах рукопису*

ІЄВЛЕВА Вікторія Іванівна

УДК: 616. 714 /. 716 + 616. 831 ] – 001 – 085. 27

**АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ**

**З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ**

(клінічне дослідження)

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

Науковий керівник – доктор медичних наук,

професор Хижняк Анатолій Антонович

Харків - 2008

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, 4

СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 4

ВСТУП 6

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД 13

1.1 Механізми розвитку оксидантного стресу і його роль у формуванні патології головного мозку 13

1.2 Чинники, які сприяють розвитку оксидантного стресу і прогресуванню патології мозку, у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 19

1.3 Свідоцтва активації вільнорадикальних процесів в організмі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 23

1.4 Сучасні засоби захисту організму від оксидантного стресу 29

1.5 Похідні 3-оксипіридину – перспективні засоби захисту від гіпоксії та оксидантного стресу 35

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 41

2.1 Характеристика обстежених хворих 41

2.2 Характеристика методів дослідження 48

2.3 Методи інтенсивної терапії 52

3. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ 61

З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ 61

3.1 Оцінка антиоксидантного ефекту та вибір дози емоксипіну для корекції процесів вільнорадикального окислення у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 61

3.2 Активність амінотрансфераз цереброспінальної рідини та інтенсивність процесів вільнорадикального окислення у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 71

3.3 Порушення церебральної гемодинаміки у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою та їх корекція 75

3.4 Вивчення показників центральної гемодинаміки у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 80

3.5 Клінічні результати інтенсивної терапії хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою 86

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 93

ВИСНОВКИ 101

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 105

ДОДАТКИ 106

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 112

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,

# СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск

АлТ – аланінова амінотрансфераза

АсТ – аспарагінова амінотрансфераза

АФК – активні форми кисню

БХЛ – біохемілюмінесценція

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ВПА % – час підйому анакроти у відсотках по відношенню до тривалості серцевого циклу

ВРО – вільнорадикальне окислення

ВЧТ – внутрішньочерепний тиск

ГМ – головний мозок

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ІГ – інтрацеребральна гематома

Імп – імпульс

Імп / с – імпульс за секунду

ІПО – індекс периферичного опору

КСО – ксантиноксидаза

НАД+ – нікотинамідаденіндинуклеотид окислений

НАДН – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений

Нкат / л - нкатал / л – одиниця активності ферменту в 1літрі біологічної

рідини

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РДІ – реографічний діастолічний індекс

РСІ – реографічний систолічний індекс

РЕГ – реоенцефалографія

САТ – середній артеріальний тиск

 СГ – субдуральна гематома

СІ – серцевий індекс

ТЧМТ – тяжка черепно-мозкова травма

УІ – ударний індекс

УО – ударний об'єм серця

ХОК – хвилинний об'єм кровообігу

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЦГД – центральна гемодинаміка

ЦНС – центральна нервова система

ЧМТ – черепно-мозкова травма

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легенів

ЕГ – епідуральна гематома

ЯМРКТ – ядерно-магнітно-резонансна комп'ютерна томографія

D - Дальтон

Н2О2 – перекис водню

Мах – максимальна інтенсивність індукованої (викликаної) біохемілюмінесценції

О2 – кисень

•О2 – синглетний кисень

О2 – - супероксидний аніон-радикал

ОН – гідроксильний радикал

OCl – - гіпохлоритний аніон

ОNOO – - пероксинітрит

PаCO2 – напруга вуглекислого газу в артеріальній крові

PаO2 – напруга кисню в артеріальній крові

S – світлосума індукованої біохемілюмінесценції

Т (ф°) – кут, утворений швидким спалахом індукованої біохемілюмінесценції

# ВСТУП

**Актуальність теми.** Удосконалення методів інтенсивної терапії у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) являє одну з актуальних проблем сучасної медицини. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – найбільш частий і тяжкий вид травматизму, що є основною причиною смерті постраждалих 20 – 40 –річного віку [5, 58, 216]. Частота ЧМТ коливається від 180 до 220 на 100 000 населення за рік. В Україні вона за останні 10 років зросла майже вдвічі. Тяжкі форми зустрічаються більш ніж в 40 % пацієнтів з ЧМТ. Приблизно від 30 до 50 % хворих з ТЧМТ гинуть, та і серед тих, що вижили повне функціональне відновлення центральної нервової системи (ЦНС) спостерігають відносно рідко [52, 66, 115]. При несприятливому перебігу летальність може сягати більш високих цифр. Фахівці, що працюють в крупних нейрохірургічних центрах, стверджують, що серед хворих, яких доставлено до стаціонару в стані коми, при наявності великої інтракраніальної гематоми летальність може перевищувати 80 % [107, 174]. Лікування постраждалих з ТЧМТ являє і серйозну економічну проблему. Так, наприклад, в США щорічна витрата бюджету на нейротравматологічних хворих становить 40 мільярдів доларів [156].

В патогенезі пошкодження мозкової тканини у постраждалих з ТЧМТ значну роль відіграє надмірна активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [40, 48, 204]. Особлива небезпека розвинення оксидантного стресу в ЦНС визначається інтенсивністю окислювального метаболізму в головному мозку. Споживання кисню його нейронами в десятки разів перевищує аналогічний показник інших тканин організму. Окрім того, головний мозок містить велику кількість ліпідів, що становить до 50 % маси його сухої речовини і є субстратом ПОЛ [3, 86, 194].

З часів створення теорії оксидантного стресу в різних галузях клінічної медицини і зокрема в нейроанестезіології широко використовуються сполуки, що мають усувати розладнання між прооксидантною і антиоксидантною ланкою про – антиоксидантної системи організму і захищати його органи і тканини від вільнорадикальних ушкоджень [2, 6, 105]. Протягом більш за два десятиріччя антиоксидантна терапія проводилася за допомогою жиророзчинних препаратів, які за хімічною структурою є спорідненими до фосфоліпідного складу клітинних мембран. Іншим напрямом досліджень і лікувальної практики було використання для зменшення активності процесів вільнорадикального окислення (ВРО) речовин, що є нормальними метаболітами організму і надходять до його антиоксидантної системи (б-токоферол, аскорбат, супероксиддисмутаза та ін.). Жиророзчинний б-токоферол протягом довгого часу розглядався, як «еталонний» препарат для боротьби з вільнорадикальною агресією. Проте, наприкінці 90-х років ХХ сторіччя у науковому світі з’явилися повідомлення про слабкий ефект жиророзчинних антиоксидантів. Відкриття циклу б-токоферолу в тканинах головного мозку показало, що останні в умовах тяжкого стресу не здатні утримувати цей антиоксидант в своїх структурах навіть при достатньому його надходженні ззовні.. В умовах парентерального харчування б-токоферол входить до структури біологічних мембран через 12 – 18 годин, що треба враховувати при проведенні антиоксидантної терапії. В цей проміжок часу організм залишається недостатньо захищеним від негативних факторів оксидантного стресу. Наслідком є погіршення клінічних результатів лікування. В теперішній час більш перспективними вважають водорозчинні антиоксиданти, що швидко розповсюджуються в усіх водних просторах організму і легко досягають місця призначення [19, 20, 217].

На сучасному етапі увагу привертають похідні 3-оксипіридіну, які крім антиоксидантної дії мають антистресорний, антигіпоксичний, протисудомний, анксіолітичний та дезінтосикаційний ефекти. Похідні 3-оксипіридіну емоксипін і мексидол широко використовуються у різних галузях медицини (кардіології, офтальмології, хірургії, неврології, інтенсивній терапії) і потрапляють до нейрохірургії [49, 61, 74]. Можливість ефективно запобігати вільнорадикальному ушкодженню нейронів головного мозку залучає до прихильників їх використання все більше фахівців з нейроанестезіології. Проте методика проведення антиоксидантної терапії похідними 3-оксипіридіну ще й досі є недосконалою. Існує багато розбіжностей в дозах, що пропонують для антиоксидантного захисту організму. Чітко не визначено які дози препаратів повинні бути використані у хворих з ТЧМТ. Відсутня інформація про вплив окремих доз препаратів, що застосовують для захисту головного мозку на церебральну і центральну гемодинаміку та їх можливі зміни. Немає даних про зміни летальності у хворих з ТЧМТ під впливом терапії 3-оксипіридінами. І головне: на сучасному етапі чітко не визначена тактика антиоксидантної терапії: які антиоксиданти жиророзчинні або водорозчинні краще використовувати.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Обраний напрямок дослідження включений в тематичний план кафедри медицини невідкладних станів і анестезіології як фрагмент науково-дослідницької роботи № **0104U002242** «Антистресорна терапія при пошкодженнях головного мозку різної етіології», що є складовою частиною НДР Харківського державного медичного університету.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є дослідження ефектів антиоксидантної терапії з використанням емоксипіну в постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому післяопераційному періоді і розробка оптимальної схеми її застосування.

**Задачі дослідження.**

1. Вивчити активність процесів вільнорадикального окислення в центральній нервовій системі у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому післяопераційному періоді за допомогою біохемілюмінесценції плазми крові, що відтікає від головного мозку.
2. Оцінити вплив на активність процесів вільнорадикального окислення в організмі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою «традиційної» терапії на основі використання жиророзчинних антиоксидантів (б-токоферолу), аскорбінової кислоти і глюкокортикоїдних гормонів.
3. Визначити вплив різних схем антиоксидантної терапії з застосуванням емоксипіну на динаміку активності вільнорадикальних процесів організмі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.
4. Дослідити зв’язок між активацією процесів вільнорадикального окислення в центральній нервовій системі пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою і наявністю мембранних нейрональних ушкоджень за допомогою визначення активності ферментів (амінотрансфераз) у лікворі та зіставлення тяжкості ферменторрахіі з показниками активності вільнорадикального окислення.
5. Вивчити зміни церебральної гемодинаміки, що спостерігають у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому періоді після операції і визначити їх динаміку під впливом тривалої інфузії емоксипіну.
6. Провести дослідження центральної гемодинаміки при застосуванні тривалих інфузій емоксипіну у хворих з травматичними пошкодженнями головного мозку.
7. На основі отриманих результатів розробити тактику антиоксидантного захисту головного мозку у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому посттравматичному періоді.
8. Оцінити клінічний ефект використання у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою антиоксидантної терапії, що містить тривалі інфузії емоксипіну, на основі динаміки стану функції свідомості і летальності.

**Об’єкт дослідження.** Пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою, яким було проведено нейрохірургічну корекцію, з оцінкою стану функції свідомості за шкалою Глазго перед операцією 8 і менше балів.

**Предмет дослідження.** Плазма крові. що взята з яремної вени., і спинномозкова рідина оперованих пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, плазма крові практично здорових донорів, неврологічний статус, церебральна і центральна гемодинаміка оперованих хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено наукове дослідження впливу комбінованої антиоксидантної терапії з використанням емоксипіну на стан процесів вільнорадикального окислення, церебральний кровообіг і показники центральної гемодинаміки у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. На основі біохемілюмінесцентного аналізу обгрунтовано вибрана оптимальна доза препарату «емоксипін» для корекції вільнорадикальних процесів у хворих з травматичним пошкодженням головного мозку. Проведено порівняльний аналіз ефективності роздільного і комбінованого застосування у постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою схем захисту головного мозку, що містять антиоксиданти б-токоферол і емоксипін. Констатовано наявність безпеки для церебральної і центральної гемодинаміки тривалих інфузій емоксипіну в дозі, що дорівнює 10 мг / кг на добу. Виявлено, що оптимальним методом антиоксидантного захисту головного мозку, що сприяє зниженню смертності хворих. є комбіноване застосування в пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою б-токоферолу і емоксипіну в дозі 10 мг / кг на добу.

**Практична значимість одержаних результатів.** Практична значимість результатів дослідження полягає в обгрунтованому удосконаленні тактики антиоксидантної терапії у хворих з травматичними пошкодженнями головного мозку. Запропоновано з самого початку лікування використовувати для захисту головного мозку водорозчинні (емоксипін) і жиророзчинні (б-токоферол) антиоксиданти. Ефект водорозчинних антиоксидантів, які швидко розповсюджуються у водних просторах організму є негайним, проте недостатнім. Посилення ефекту антиоксидантної терапії відбувається по мірі включення у метаболізм жиророзчинного б-токоферолу. Розробка такої схеми лікування дозволила достовірно покращити результати лікування постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Матеріали дисертації використовуються у навчальнім процесі, що проводять із студентами, лікарями-інтернами і клінічними ординаторами Харківського державного медичного університету. Розроблена схема антиоксидантного захисту головного мозку розповсюджена в лікувальній роботі відділення інтенсивної терапії і 3-х нейрохірургічних відділень Харківської клінічної лікарні швидкої і невідкладної допомоги, а також у практиці відділення інтенсивної терапії і нейрохірургічного відділення обласної клінічної лікарні м. Харкова.

**Особистий внесок здобувача.** Автором персонально проаналізована наукова література по обраній темі, проведено інформаційний пошук. Разом з науковим керівником сформульовані мета і задачі дослідження, обговорені висновки, практичні рекомендації, розроблена тактика антиоксидантного захисту головного мозку у хворих з його травматичними пошкодженнями. Автор взяв участь у проведенні методів інтенсивної терапії в усіх постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою, результати обстеження яких увійшли в матеріали дисертації, самостійно провів клінічне дослідження всіх хворих, підготував предмет дослідження, провів біохемілюмінесцентний аналіз, вивчив активність ферментів в спинномозковій рідині, провів дослідження кровообігу. Статистична обробка одержаних результатів, огляд літератури, 3 розділи власних досліджень автором виконані самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Про результати дослідження зроблено доповіді на засіданнях Харківського наукового медичного товариства, асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області. Результати роботи представлено в матеріалах ювілейної науково-практичної конференції анестезіологів України в м. Ялта (2003), в матеріалах IV Національного конгресу анестезіологів України в м. Донецьк (2004), в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині» в м. Харків (2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 3 містяться у спеціалізованих наукових виданнях і 3 – в збірниках науково-практичних конференцій і IV Національного конгресу анестезіологів України.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертація виконана на 104 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 6 таблицями, 7 рисунками. Робота складається із вступу. 3 розділів (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, розділу власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури із 220 джерел, з яких 133 вітчизняних і 87 іноземних, та додатку. Кількість робіт, що було опубліковано після 2000 року, перевищує 35%.

# ВИСНОВКИ

 В дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – удосконалення способів захисту тканини головного мозку від негативного впливу факторів оксидантного стресу в умовах її гострого травматичного пошкодження. На основі вивчення динаміки активності вільнорадикальних процесів в центральній нервовій системі за допомогою біохемілюмінесцентного аналізу плазми крові, що відтікає від головного мозку та ефектів антиоксидантної терапії, що включає використання жиророзчинного альфа-токоферолу, водорозчинного емоксипіну, та їх комбіноване застосування на стан процесів вільнорадикального окислення, церебральну і центральну гемодинаміку, показники стану функції свідомості та летальності, визначено і розроблено ефективний метод інтенсивної терапії для хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

1. У хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою в ранньому періоді після ушкодження мозку наявна надмірна активація процесів вільнорадикального окислення. Біохемілюмінесцентне дослідження плазми крові, що відтікає від головного мозку, результати якого віддзеркалюють активність вільнорадикальних процесів у ЦНС, показало, що при травмі головного мозку відбувається підвищення активності реакцій перекисного окислення ліпідів в 1,5 - 2 рази у порівнянні з нормою, навіть в умовах нейровегетативного захисту і застосування антиоксидантної терапії. Так при травмі головного мозку показник максимуму індукованого надслабкого свічення досягав величини в 350 – 400 імп/с, при нормі 208±44 імп/с, а показник світлосуми – 30000 – 33000 імп, при нормі 21526±1358 імп. Величина кута швидкого спалаху індукованої біохемілюмінесценції коливалася в межах 66 – 74 градусів при нормі в 82 – 88 градусів.
2. Антиоксидантний захист мозку із застосуванням б-токоферолу, аскорбінової кислоти та дексаметазону є недостатнім для швидкої нормалізації вільнорадикальних процесів у ЦНС в ранньому періоді після ушкодження мозку. Ефект її настання повільний. Результати біохемілюмінесцентного аналізу показують, що при застосуванні такого складу антиоксидантної терапії показники активності вільнорадикальних процесів у ЦНС не дорівнюють нормальним показникам здорових донорів.

Ще на 3-тю добу після операції максимум індукованого надслабкого світлення становив 325± 63 імп/с при нормі 208± 44 імп/с (р=2,456Е – 06), а показник світлосуми 28622± 1660 імп при нормі 21526± 1358 імп (р=5,340Е – 13). Величина кута швидкого спалаху у хворих при цьому становила 69± 6 град при нормі 85± 3 град (р=3,272Е – 10).

1. Більш ефективним методом антиоксидантного захисту головного мозку є комбіноване застосування б-токоферолу та емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг. При застосуванні зазначеної схеми антиоксидантної терапії за даними біохемілюмінесцентного аналізу відбувається швидке зрівняння показників активності вільнорадикальних процесів у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою з показниками близькими до тих, що є у здорових донорів. На 3-тю добу після операції показник максимуму індукованого надслабкого світлення при цьому становив 224± 62 імп/с, що статистично не відрізняється від норми (р=0.331), як і показник світлосуми 22571± 1486 імп (р=0,520). Зменшення дози емоксипіну призводить до недостатнього ефекту антиоксидантного захисту. При його застосуванні в дозі 5 мг/кг на добу показник світлосуми був 25480± 1478 імп, що достовірно вище (р=4,074Е – 05), ніж при його використанні в дозі 10 мг/кг. Збільшення дози емоксипіну до 15 мг/кг на добу переваг не має. Показники біохемілюмінесцентного аналізу хворих, яких лікували емоксипіном в дозах 10 мг/кг і 15 мг/кг протягом всього дослідження достовірно не відрізнялися.
2. Активація вільнорадикальних процесів в центральній нервовій системі пов'язана з ушкодженням мембран нейронів і розвитком цитолізу. Наявність нейрональних ушкоджень підтверджено виявленням високої активності амінотрансфераз у лікворі хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою. Зазначена активність в гострому періоді травматичного пошкодження головного мозку в 4 – 5 разів перевищувала нормальні показники. Активність аланінової трансамінази в лікворі при травмі головного мозку становила 430 – 660 нкат/л, при нормі 50 – 80 нкат/л, а активність аспарагінової трансамінази 360 – 500 нкат/л, при нормі 70 – 100 нкат/л. За допомогою рангової кореляції знайдено високий ступінь зв’язку між інтенсивністю процесів вільнорадикального окислення в ЦНС і ступенем тяжкості мембранних нейрональних ушкоджень, с=0,763. Використання комбінованого застосування б-токоферолу з емоксипіном в дозі 10 мг/кг на добу забезпечувало більш ефективне зниження активності ферментів у лікворі ніж при застосуванні б-токоферолу. Результати дослідження активності аланінової трансамінази показали достовірно нижче її значення (р=0,003) при одночасному введенні б-токоферолу з емоксипіном в дозі 10 мг/кг на добу.
3. Після травматичного ушкодження головного мозку у потерпілих розвиваються порушення церебрального кровотоку, що у вигляді підвищення тонусу артеріол, зниження й уповільнення артеріального кровонаповнення мозку, зменшення тонусу венозних судин та утруднення венозного відтоку, яке загрожує формуванням ішемічних ушкоджень і набряку мозку. Реографічний систолічний індекс, що віддзеркалює величину артеріального кровонаповнення головного мозку при травмі становив тільки 0,076±0,010 Ом при нормі 0,115 – 0,180 Ом. Включення до складу нейропротекторної антиоксидантної терапії тривалих інфузій емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг сприяє поліпшенню показників церебральної гемодинаміки і дозволяє покращити показник артеріального кровонаповнення головного мозку до 0,100 Ом.
4. Тривалі інфузії емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг не створюють загрози порушень показників центральної гемодинаміки й посилення розладів церебрального кровотоку, пов'язаних зі зниженням серцевого викиду і судинного тонусу. При використанні емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу протягом 5 діб спостерігали стабільні показники серцевого індексу вище 3л/м2 і середнього артеріального тиску на рівні 100 мм рт ст.
5. Оптимальною тактикою антиоксидантного захисту нейронів головного мозку у післятравматичному періоді є раннє комбіноване використання жиророзчинних (б-токоферол) і водорозчинних (емоксипін у добовій дозі 10 мг/кг) антиоксидантів. Ефект водорозчинних антиоксидантів швидкий, але недостатній. Поліпшення антиоксидантного захисту відбувається у міру залучення до метаболізму жиророзчинного б-токоферолу. У хворих, які не одержували токоферолу показник світлосуми на 5-ту добу після операції (24817±1492 імп) залишався достовірно вищим за норму (р=1,57Е – 06), в той час коли при комбінованому застосуванні емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу він був 21763±1433 імп та достовірно не відрізнявся від донорських.(р=0,579).
6. Комбіноване застосування жиророзчинних (б-токоферол) і водорозчинних (емоксипін у добовій дозі 10 мг/кг) антиоксидантів у ранньому періоді після тяжкої черепно-мозкової травми сприяє прискоренню відновлення функції свідомості у потерпілих і зниженню летальності. Пацієнти, що одержували б-токоферол з емоксипіном в дозі 10 мг\ кг на добу на 5-ту добу після операції мали достовірно вищу оцінку стану функції свідомості за шкалою Глазго, що становила 10,78±1,79 бали, ніж хворі , які не одержували емоксипіну (р=0,018779). Зазначена тактика інтенсивної терапії антиоксидантами дозволила знизити летальність з 56% в основній групі до 31,37% в групі, де проводилася комбінована терапія альфа-токоферолом і тривалими інфузіями емоксипіну в дозі 10 мг/кг на добу.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Проведені дослідження дозволили розробити такі практичні рекомендації.

У хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою з метою захисту мозку від ушкоджувальної дії оксидантного стресу, зниження активності вільнорадикальних процесів, поліпшення церебральної гемодинаміки з першої доби після надходження до стаціонару рекомендують комбіноване застосування водорозчинного антиоксиданту емоксипіну в добовій дозі 10 мг/кг на добу та жиророзчинного антиоксиданту б-токоферолу в добовій дозі 4,5 ± 0,5 мг/кг.

Емоксипін необхідно вводити внутрішньовенно краплинно у фізіологічному розчині натрію хлориду зі швидкістю 7 – 8 мкг/кг/хв протягом 20 – 24 годин на добу. Тривалість терапії емоксипіном повинна становити 5 – 7 діб.

Олійний розчин б-токоферолу вводиться глибоко внутрішньом'язово 1 раз на добу. А-токоферол може застосовуватися протягом усього періоду перебування хворого з тяжкою черепно-мозковою травмою в стаціонарі.

Для нормалізації про- антиоксидантного статусу організму в комплексі терапії може бути використана аскорбінова кислота в дозі 6,5 ± 0,5 мг/кг на добу, розрахована кількість якої може вводитися внутрішньовенно болюсно або внутрішньовенно краплинно за 2 рази на добу.

Зазначені методичні рекомендації призначені для лікарів анестезіологів і лікарів-нейрохірургів, які надають спеціалізовану медичну допомогу хворим з черепно-мозковою травмою в її гострому періоді. Безсумнівно, зважаючи на дані сучасних наукових досліджень, постраждалі з тяжкою черепно-мозковою травмою, після 5 – 7 діб терапії, що пропонується потребують подальшого призначення антиоксидантів. Проте, ми припускаємо, що антиоксидантна терапія може продовжуватися за допомогою інших заходів і схем лікування.

# ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

донори



##### *Рисунок А.1. Мах індукованого надслабкого свічення (М ± у) у хворих з ТЧМТ одразу після операції*

0

50

100

150

200

250

300

350

400

450

**Мах**

 **(имп./с)**

1

2

3

4

5

6

доноры

**групи хворих**

 ?

- М

донори

Рисунок А.2. Мах індукованого надслабкого свічення (М ± у) у хворих з ТЧМТ протягом першої доби після операції

##### .



****

Рисунок А.3. Мах індукованого надслабкого свічення (М ± у) у хворих з ТЧМТ на 3 добу після операції

ДОДАТОК Б

-у

донори

Рисунок А.4. Мах індукованого надслабкого свічення у хворих з ТЧМТ на 5-у добу після операції.

#

**0**

**100**

**200**

**300**

**400**

**500**

**600**

**700**

АлТ

(нкат/л)

**норма**

**1 гр.**

**2 гр.**

**1 гр.**

**2 гр.**

 1 доба 3 доба

 **?**

**- M**

Рисунок Б.1. Показник активності АлТ у лікворі хворих 1 та 2 груп у 1-у й 3-ю добу після оперативного втручання.

-у

#

Рисунок Б.2. Показник активності АсТ у лікворі хворих 1 та 2 груп у 1-у й 3-ю добу після оперативного втручання.

**0**

**50**

**100**

**150**

**200**

**250**

**300**

**350**

**400**

**450**

**500**

АсТ (нкат/л)

**норма**

**1 гр.**

**2 гр.**

**1 гр.**

**2 гр.**

 1 доба 3 доба

 **?**

**- M**

-у

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вінник Ю.О. Біохемілюмінесценція плазми крові у хворих на рак шлунка при різних варіантах антистресорної терапії / Ю.О.Вінник, М.Г.Сергієнко, С.В.Курсов [и др.] // Український радіологічний журнал. – 1996. – Т. 3, № 6. – С 275 – 277.
2. Іванов С.В. Окисний стрес та гіпоксичні стани: погляд на проблему/ С.В.Іванов, С.А.Олійник, Я.Д.Репетуха [та ін.] // Військова медицина України. – 2005. – Т.5, № 1. – С. 78 – 85.
3. Лук’янчук В.Д. Окисний гомеостаз при ішемії і досвід експериментальної фармакотерапії / В.Д.Лук’янчук, Л.В.Савченкова, О.Ю.Бібік // Журнал АМН України. – 2001. – Т.7, № 4. – С. 647 – 659.
4. Малий В.П. Деякі показники системи протеолізу при експериментальній дифтерійній інтоксикації та їх корекція емоксипіном / В.П.Малий, О.К.Полукчи, Л.М.Самохіна // Медична хімія. – 2001. – Т.3, № 4. – С.27 – 29.
5. Нейрохірургія / [ Цимбалюк В.І., .Хонда О.М., Третяк І.Б., Авад М.]. – Київ: Алкон, 2002. – 208 с.
6. Педаченко Є.Г. Стан перекисно-окисних процесів і про-антиоксидантного статусу при черепно-мозковій травмі середнього та тяжкого ступеня та їх антиоксидантна корекція / Є.Г.Педаченко, Д.А.Сутковой, П.В.Спасиченко [та ін.] // Біль знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 205 – 208.
7. Сутковий Д.А. Динаміка зміни прооксидантно-антиоксидантного статусу в мозку і крові щурів при трансплантації фетальної нервової тканини після важкої черепно-мозкової травми / Д.А.Сутковий, О.І.Троян. Ю.В.Цимбалюк [та ін.] // Бюлетень Української Асоціації нейрохірургів. – 1998. – Вип. 6. – С. 8 – 9.
8. Тимофійчук І.Р. Вікові особливості впливу емоксипіну на постішемічні зміни фібрино- та протеолітичної активності в структурах проміжного мозку щурів / І.Р.Тимофійчук // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 3 – 4. – С. 280 – 284.
9. Яковлєва І.Д. Оцінка показників кисневого метаболізму головного мозку у хворих в ранньому періоді черепно-мозкової травми / І.Д.Яковлева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 228 – 230.
10. Абрамец И.И. Глутаматергические механизмы ишемических повреждений мозга / И.И.Абрамец, И.В.Комиссаров // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 613 – 633.
11. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений / А.Е.Александрова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 72 – 78.
12. Алиев А.Н. Электрофизиологический анализ антиоксиданта из класса 3-оксипиридина на эпилептическую активность мозга крыс с кобальтовым очагом / А.Н.Алиев, Л.Н.Неробкова, Т.А.Воронина [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 1. – С. 20 – 22.
13. Амчеславский В.Г. Травматические субарахноидальные кровоизлияния / В.Г.Амчеславский // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 1998. – № 3. – C. 54 – 55.
14. Андреева Н.А. Витамин Е снижает нейротоксическое действие каиновой кислоты в культуре нейронов мозжечка / Н.А.Андреева, А.Н.Ерин, Т.Г.Баженова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – Т. 111, № 2. – С. 189 – 191.
15. Барабой В.А. Свободнорадикальные механизмы нейродегенеративной патологии / В.А.Барабой // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 219 – 231.
16. Барабой Д.А. Окислительно-восстановительный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А.Сутковой; Киев: Чернобыльинтерформ, 1997. – Т.1. – 1997. – 202 с.
17. Бобринская И.Г. Влияние гипервентиляции на мозговой кровоток и метаболизм у пострадавших с черепно-мозговой травмой / И.Г.Бобринская, Е.М.Левитэ. Х.М.Иминова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2002. - №2. – С. 36 – 39.
18. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В.Биленко – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
19. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге / А.А.Болдырев // Нейрохимия. - 1995. – Т.12, №3. – С.3 – 13.
20. Болдырев А.А. Парадоксы окислительного метаболизма мозга / А.А.Болдырев // Биохимия. – 1995. – Т. 60, № 9. – С. 1536 – 1542.
21. Болдырев А.А. Влияние пероксида водорода и гипохлорита на активность Na, K-АТРазы мозга / А.А.Болдырев, Е.Р.Булыгина, Е.А.Волынская [и др.] // Биохимия. – 1995. – Т. 60, № 10. – С. 1688 – 1695.
22. Бурлакова Е.Б. Модуляция перекисного окисления липидов биогенными аминами в модельных системах / Е.Б.Бурлакова, А.Е.Губарева, Г.И.Архипова [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1992. – Т. 38, № 2. – С. 17 – 20.
23. Владимиров Ю.А. Физико-химические механизмы нарушения функций клеточных мембран / Ю.А.Владимиров // Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо и В.В. Новицкого. – Томск: изд-во Томского университета, 1994. – С. 62 – 73.
24. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов / Т.А.Воронина // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: сб. науч. трудов. – М.: изд-во НИИ фармакологии, 1989. – С. 125 – 132.
25. Воронина Т.А. Роль ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в реализации анксиолитического действия З-оксипиридинов – новых транквилизаторов небензодиазепиновой структуры / Т.А.Воронина, Л.Д.Смирнов, У.М.Тилекеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – Т. 101, № 5. – С. 571 – 573.
26. Воскресенская О.Н. Особенности функционирования системы антиоксидантной защиты в остром периоде сотрясения головного мозга / О.Н.Воскресенская, С.В.Терещенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 55 – 57.
27. Говорова Н.В. Коррекция нарушений гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме на основе неинвазивной биоимпедансной технологии / Н.В.Говорова, Г.А.Байтугаева, Н.А.Осиповский [и др.] // Всероссийский конгресс анестезиологов-реаниматологов «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в РФ»: сб. науч. трудов. - Москва, 2007. – С.86.
28. Голиков А.П. Антиоксидант эмоксипин: влияние на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда / А.П.Голиков, В.А.Овчинников, В.Ю.Полумисков [и др.] // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 7. – С. 50 – 53.
29. Гусейнов Т.Ю. Углеводный обмен мозга в условиях гипоксии / Т.Ю.Гусейнов // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 3. – С. 14 – 16.
30. Дзяк Л.А. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Л.А.Дзяк, Н.А.Зорин, Г.Е.Анин [и др.] // Здоров’я України. – 2003. – № 17 (78). – С.31.
31. Дзяк Л.А. Особенности общего адаптационного ответа при различных исходах тяжелой черепно-мозговой травмы /Л.А.Дзяк, О.А.Зозуля // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2002. - № 2. – С.14 – 27.
32. Долгих В.Т. Антиоксидант оксипиридин-6 как средство профилактики постреанимационных функционально-метаболических повреждений сердца / В.Т.Долгих // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 3. – С. 56 – 60.
33. Долгих В.Т. Антиоксидант оксипиридин-6 как средство профилактики постреанимационных повреждений сердца / В.Т.Долгих // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1991. – № 4. – С. 31 – 33
34. Долгих В.Т. Предупреждение постреанимационных метаболических нарушений антиоксидантом оксипиридином-6 / В.Т.Долгих // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37, № 5. – С. 12 – 16.
35. Ермилов Г.И. Диагностика изменений системы гемостаза у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Г.И.Ермилов, И.С.Берестовенко, Р.И.Чернявский // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 190 – 192.
36. Ещенко Н.Д. Влияние гидрокортизона на процессы перекисного окисления липидов в головном мозге / Н.Д.Ещенко, В.А.Вилкова. Г.Г.Вольский [и др.] // Нейрохимия. – 1996. –Т. 13, № 3. – С. 225 – 226.
37. Жердев В.П. Метаболизм антиоксиданта из класса 3-оксипиридина / В.П.Жердев, А.К.Сариев, Т.А.Воронина [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51, № 1. – С. 55 – 59.
38. Завалишин И.А. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы / И.А.Завалишин, М.Н.Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1996. – Т. 96, № 2. – С.111 – 114.
39. Зельман В. Проблемы защиты мозга / В.Зельман, Ю.А.Власов, В.Г.Амчеславский // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2001. – № 4. – С. 2 – 4.
40. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. / Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшиков Е.Б. – М.: МАИК Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.
41. Зиятдинова Г.К. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов / Г.К.Зиятдинова, А.А.Лапин, В.И.Погорельцев [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 1. – С. 15 – 17.
42. Зозуля Ю.А. /Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. / Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. – М.: Знание-М, 2000. – 334 с.
43. Золотов Н.Н. Определение антирадикальной активности химических соединений методом хемилюминесценции. Производные оксипиридина /Н.Н.Золотов, К.Ю.Залилов, Б.Э.Мухтаров [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т. 23, № 11. – С. 1285 – 1288.
44. Золотов Н.Н. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов / Н.Н.Золотов, Л.Д.Смирнов, В.И.Кузьмин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т. 23, № 2. – С. 133 – 135.
45. Иванов Д.Е. Активность трансфераз в ликворе больных с черепно-мозговой травмой / Д.Е.Иванов, Д.М.Пучиньян, В.Г.Никель // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 43.
46. Имам Мохаммед. Эффективность лечения больных с внутриглазными кровоизлияниями эмоксипином / Имам Мохаммед, И.С.Черкасов // Офтальмологический журнал. – 1989. – № 1. – С. 29 – 30.
47. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция/ [В.И.Черний, А.Н.Колесников., Г.А.Городник и др.] – К.:Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы, 2007. – 72с.
48. Кармен Н.Б. Динамика процессов свободнорадикального окисления в спинномозговой жидкости пострадавших с травматическим повреждением центральной нервной системы / Н.Б.Кармен // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №3. – С. 27 – 30.
49. Карнаух А.И. Применение антиоксидантов в комплексной терапии травматических внутричерепных кровоизлияний / А.И.Карнаух // Поленовские чтения: сб. науч. трудов – Санкт-Петербург, 2005. – C. 51.
50. Карпюк В.Б. Постгеморрагический церебральный вазоспазм в свете современных представлений о регуляции мозгового кровообращения / В.Б.Карпюк, Ю.С.Черняк, Н.Г.Шубин // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2000. – № 1. – С. 30 – 34.
51. Клейменов А.Н. Влияние антиоксиданта оксипиридина-6 на некоторые модельные реакции системы свертывания крови / А.Н.Клейменов. М.А.Розенфельд, Е.Б.Бурлакова [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1983. – Т. 29, № 1. – С. 33 – 37.
52. Клементьев А.В. Сочетанное применение пропофола и перфторана в лечении пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой / А.В.Клементьев, В.В.Семченко. В.Н.Лукач [и др.] // Всероссийский конгресс анестезиологов-реаниматологов «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в РФ»: сб. науч. трудов. – Москва, 2007. – С.88 – 89.
53. Козлов А.А. Исследование гемостаза / Козлов А.А., Берковский А.Л, Качалова Н.Д. и др. – М.: изд-во РАМН, 2002. – 93 с.
54. Козлова Е.А. Ауторегуляция мозгового кровообращения как ориентир для управления параметрами вентиляции легких в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Е.А.Козлова, А.В.Ошоров, В.Л.Анзимиров [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2005. – № 1. – С. 24 – 29.
55. Колесниченко Л.С. Изменения активности ферментов метаболизма глутатиона при иммобилизационном стрессе и их возможное значение / Л.С.Колесниченко. Н.С.Манторова, Л.А.Шапиро [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990. – № 4. – С. 9 – 11.
56. Конорев Е.А. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размеры инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови / Е.А.Конорев, В.Ю.Полумисков, О.А.Авилова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, № 9. – С. 252 – 254.
57. Краморенко Ю.С. Эмоксипин в лечении первичной глаукомы / Ю.С.Краморенко, Т.А.Дробица, З.А.Иманбаева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1992. – Т. 108, № 1. – С. 14 – 15.
58. Крылов В.В. Черепно-мозговая травма / В.В.Крылов // Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Нейромониторинг: сб. науч. трудов– М.: IV Мастер-класс, 2005. – С. 1 – 8.
59. Крылов В.В. Принципы организации хирургического лечения больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями / В.В.Крылов, В.В.Лебедев // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2002. – № 2. – С. 62 – 65.
60. Курсов С.В. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / С.В.Курсов, Н.В.Лизогуб, С.Н.Скороплет // Медицина неотложных состояний. – 2008. – №2. – С. 44 – 49.
61. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия / В.В. Лебедев, В.В.Крылов – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
62. Лебедева Н.В. Влияние нового антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией / Н.В.Лебедева, Е.В.Храпова, Т.Н.Федорова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 7. – С. 79 – 82.
63. Лебединский К.М. Термодилюция и реография: совпадение и воспроизводимость результатов / К.М.Лебединский, К.Ю.Красносельский, Н.Ю.Волков [ и др.] // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, №3. – С.68 – 72.
64. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / Ленинджер А.; [пер. с англ.]. – М.: Мир, 1976. – 957 с.
65. Лисянский М.С. Раннее энтеральное питание как компонент интенсивной терапии тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы / М.С.Лисянский, И.П.Шлапак, Ю.В.Баран [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 193 – 198.
66. Лубнин А.Ю. Анестезия у пострадавших с черепно-мозговой травмой / А.Ю.Лубнин // Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Нейромониторинг: сб. науч. трудов. – М.: IV Мастер-класс, 2005. – С. 21 – 34.
67. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии /Л.Д.Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 2 – 11.
68. Магура И.С. Нейротоксичность возбуждающих аминокислот и заболевания ЦНС / И.С.Магура, О.М.Романова // Биополимеры и клетка. – 1997. – Т. 13, № 6, - С. 509 – 512.
69. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология /А.Ю.Макаров. – Ленинград: Медицина, 1984. – 216 с.
70. Малышев В.Д. Оценка состояния перекисного окисления липидов у хирургических больных методом хемилюминесценции / В.Д.Малышев, Г.И.Сторожаков, А.Ф.Потапов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 1. – С. 6 – 9.
71. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М.Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 4. – С. 5 – 9.
72. Мартыненков В.Я. Состояние церебрального перфузионного давления и церебральной оксигенации в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / В.Я.Мартыненков, Ю.А.Чурляев, Э.Н.Денисов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 6. – С. 29 – 30.
73. Матвеев С.Б. Патогенетическое обоснование применения б-токоферола и эмоксипина при острой кровопотере / С.Б.Матвеев, В.В.Марченко, П.П.Голиков // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 9. – С. 38 – 42.
74. Машковский М.Д. Лекарственные средства: [Справочник] / М.Д.Машковский – М.: Новая Волна, 2005. – С.732.
75. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: [Справочник] / В.В.Меньшиков. – М.:Медицина, 1987. – С.186 – 190.
76. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / Минцер, О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
77. Михаелян Э.М. Мембраностабилизирующий эффект б-токоферола при остром стрессе / Э.М.Михаэлян, С.С.Овакимян, К.Г.карагезян // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 4. – С. 109 – 111.
78. Мишина Е.В. Фармакокинетика эмоксипина у кроликов после однократного внутривенного введения / Е.В.Мишина, А.А.Конорев, Е.А.Конорев [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 6. – С. 87.
79. Молчанов И.В. Принципы интенсивной терапии изолированной черепно-мозговой травм / И.В.Молчанов.// Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3. – С. 12 – 17.
80. Мчедлишвили Г.И. Роль микроциркуляции в патогенезе отека головного мозга / Г.И.Мчедлишвили // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1985. – № 2. – C. 75 – 81.
81. Назаров И.П. Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние организма (патофизиология и антиэкстремум) / И.П.Назаров // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 1. – С. 25 – 30.
82. Нанаева М.Т. Ноотропные свойства производных 3-оксипиридина / М.Т.Нанаева, У.М.Тилекеева // Фармакология и научно-технический прогресс: сб. науч. трудов. – Ташкент, 1988. – С. 266.
83. Неробкова Л.Н. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина / Л.Н.Неробкова, Т.А.Воронина, А.И.Алиев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – Т. 102, № 12. – С. 663 – 665.
84. Нетесин Е.С. Влияние качественного состава инфузионной терапии на развитие отека головного мозга / Е.С.Нетесин, И.Е.Голуб, С.М.Кузнецов // Всероссийский конгресс анестезиологов-реаниматологов «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в РФ» : сб. науч. трудов. - Москва, 2007. – С.180 – 181.
85. Николау С.А. Расстройства липидного обмена и перекисного окисления липидов в крови и спинномозговой жидкости у пострадавших с черепно-мозговой травмой / С.А.Николау // Экспериментальная и клиническая патофизиология экстремальных и терминальных состояний: сб. науч. трудов. – Новокузнецк, 1990. – С. 119 – 122.
86. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и при патологии / Е.В.Никушкин // Нейрохимия. – 1989. – Т. 8, № 1. – С. 124 – 145.
87. Новиков В.Е. Фармакологическая коррекция активности процессов перекисного окисления липидов в динамике черепно-мозговой травмы / В.Е.Новиков, В.В.Яснецов, А.В.Евсеев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, № 1. – С. 46 – 48.
88. Одинак М.М. Особенности формирования нейродеструктивных процессов и нейропротективная терапия при заболеваниях нервной системы / М.М.Одинак, А.В.Холин, И.В.Литвиненко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 11. – С. 64 – 68.
89. Олешкевич В.Г. Перекисное окисление липидов в крови и спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой / В.Г.Олешкевич, А.С.Федулов, В.Б.Гаврилов // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 1983. – № 5. – С. 35 – 40.
90. Патент 99128103 Российская Федерация, МПК7 А61К31/727 Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения отеков головного мозга. / В.Мари., Д.Претт, Ж.М.Стутзманн, А.Юзан, Ф.Валь (Франция).; заявитель и патентообладатель Рон-Пуленк Роре С.А.. – № 99128103/14; заявлено 25 05 1998. опубл. 20 09 2001. WO 98/53834 (03. 12. 1998)
91. Пашин Е.Н. Влияние отечественного антиоксиданта эмоксипина на тонус коронарных сосудов / Е.Н.Пашин, А.А.Шведова // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 5, № 5. – С. 17 – 19.
92. Педаченко Е.Г. Свободнорадикальные и нейроиммунные процессы при первичной и повторной черепно-мозговой травме / Е.Г.Педаченко, Д.А.Сутковой, А.М.Лисяный [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 1998. – № 4. – С. 24 – 27.
93. Петриков С.С. Нейромониторинг при черепно-мозговой травме / С.С.Петриков, С.В.Царенко, В.В.Крылов [и др.] // Интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Нейромониторинг: сб. науч. трудов. – М.: IV Мастер-класс, 2005. – С. 35 – 40.
94. Пинелис В.Г. Токсическое воздействие глутамата на культивируемые зернистые клетки мозжечка снижает внутриклеточное содержание АТФ. Роль ионов кальция / В.Г.Пинелис, Л.П.Быкова, А.П.Богачев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 2. – С. 162 – 164.
95. Плотников М.Б. Диметилсульфоксид как корректор нарушений церебральной гемодинамики, углеводного метаболизма мозга и липидной пероксидации в ранние сроки после внутримозгового кровоизлияния / М.Б.Плотников, А.Д.Авдошин, Г.А.Чернышева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т. 109, № 4. – С. 357 – 359.
96. Площенко Ю.А. Изменение свертывающей системы крови как возможный прогностический признак неблагоприятного исхода у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Ю.А.Площенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 212 – 213.
97. Поберезкина Н.Б. Показатели структуры и функции мембран эритроцитов крыс с Е-витаминной недостаточностью и их коррекция препаратами антиоксидантов / Н.Б.Поберезкина, Ю.В.Хмелевский // Украинский биохимический журнал. – 1990. – Т. 62, № 6. – С. 105 – 108.
98. Потапов А.А. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы / А.А.Потапов, В.В.Крылов, Л.Б.Лихтерман [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2006. – № 1. – С. 3 – 8.
99. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г. Принципы доказательной медицины в современной нейротравматологии / А.А.Потапов, Л.Б.Лихтерман, А.Г.Гаврилов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2002. - № 4. – С. 53 – 57.
100. Почерняева В.Ф. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз / В.Ф.Почерняева, О.И.Цебржинский, Н.В.Шиш // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 212 – 214.
101. Промыслов М.Ш. Хемилюминесцентный метод исследования свободнорадикального окисления липидов в мозге кроликов при черепно-мозговой травме / М.Ш.Промыслов, М.Л.Демчук, Л.В.Порядина [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 208 – 211.
102. Промыслов М.Ш. Обмен веществ в мозге и его регуляция при черепно-мозговой травме / М.Ш.Промыслов. – М.: Медицина, 1984. – 84 с
103. Рабинович С.С. Постагрессивные реакции раннего периода острой черепно-мозговой травмы / С.С.Рабинович // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. - 1992. – № 1. – C. 2 – 36.
104. Розанов В.А. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме / В.А.Розанов, В.А.Цепколенко, Л.Э.Клаупик // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 1998. – № 2. – С. 37 – 41.
105. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г.Сазонтова, Ю.В.Архипенко // патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. - № 3. – С. 2 – 18.
106. Сейфулла Р.Д. Проблемы фармакологии антиоксидантов / Р.Д.Сейфулла, И.Г.Борисова // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 6. – С. 3 – 10.
107. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология / А.А.Старченко. – М.:МЕДпресс-информ, 2004. – 944 с.
108. Стельмашук Е.В. Кальций вызывает снижение мембранного потенциала митохондрий культивированных клеток-зерен мозжечка крыс при токсическом воздействии глутамата / Е.В.Стельмашук, Н.К.Исаев, Д.Б.Зоров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 4. – С. 378 – 384.
109. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга / В.В.Столярова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т.64, № 6. – С. 31 – 33.
110. Сутковой Д.А. Исследование активности свободнорадикальных перекисно-окислительных реакций в остром и отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Д.А.Сутковой, Е.Г.Педаченко, О.Б.Малышев [и др.] // Лікарська справа. – 1999. – № 2. – С. 57 – 59.
111. Тилекеева У.М.. Характеристика противогипоксических свойств антиоксидантов из класса 3-оксипиридина / У.М.Тилекеева, Т.А.Воронина, В.И.Кузьмин [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1987. – Т. 50, № 1. – С. 74 – 77.
112. Титов В.Ю. Механизм окисления оксигемоглобина, индуцированного перекисью водорода / В.Ю.Титов, Ю.М.Петренко, В.А.Петров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – Т. 113, № 7. – С. 46 – 49.
113. Тома Г.И. Югулярная венозная оксиметрия / Г.И.Тома, В.Г.Амчеславский, А.К.Молдаташева // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2000. – № 2. – С. 32 – 38.
114. Трещинский А.И.Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте / А.И.Трещинский, Ф.С.Глумчер, А.А.Короткоручко [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 1998. – № 1. – С. 49 – 74.
115. Усенко Л.В. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии / Л.В.Усенко, В.И.Слива, Ю.А.Площенко [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 21 – 27.
116. Усенко Л.В. Механизмы адаптации при тяжелой травме головного мозга в условиях защиты его от гипоксии фармакологическими препаратами и гипербарической оксигенацией / Л.В.Усенко, Е.Н.Клигуненко // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 1992. – № 1. – С. 19 – 24.
117. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / [Ткаченко Б.И., Гуревич М.И.,. Конради Г.П. и др]. – Ленинград: Наука, 1984. – 632 с.
118. Хапий Х.Х. Углеводный обмен в головном мозге при коматозных состояниях / Х.Х.Хапий, А.Б.Грузман // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 6. – С 27 – 29.
119. Хижняк А.А. Эффекты глюкокортикостероидов и терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / А.А.Хижняк, С.В.Курсов, Н.В.Лизогуб // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 1. – С. 29 – 39
120. Хижняк А.А. Участие возбуждающих аминокислотных трансмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции / А.А.Хижняк, С.В.Курсов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. –№ 1. – С. 43 – 55.
121. Царенко С.В.Коррекция артериальной гипертензии в практике интенсивной терапии у больных с черепно-мозговой травмой и сосудистыми заболеваниями головного мозга / С.В.Царенко, В.В.Крылов, Д.Н.Тюрин [и др.] // Медицина неоьложных состояний. – 2007. – №3. – С. 71 – 74.
122. Царенко С.В. Современные подходы к интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / С.В.Царенко // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 2. – С. 45 – 49.
123. Черний В.И. Острая церебральная недостаточность / В.И.Черний, Г.А. Городник. – Киев: Здоров’я, 2001. – 425 с.
124. Чернявский А.М. Кардиопротекторный эффект эмоксипина при хирургической реконструкции коронарных артерий / А.М.Чернявский, Л.Н.Маслов, И.В.Пономаренко [и др.] // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 8. – С. 35 – 38.
125. Чурляев Ю.А. О возможных механизмах нарушения фибринолиза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Ю.А.Чурляев, В.Г.Лычев, А.А.Павленко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 1. – С. 37 – 39.
126. Чурляев Ю.А. О значении исследования уровня молочной кислоты в венозной и артериальной крови / Ю.А.Чурляев, Л.Л.Кузьмичева, Л.С.Кошкарева // Экспериментальная и клиническая патофизиология экстремальных и терминальных состояний: сб. науч. трудов. – Новокузнецк, 1990. – С. 146 – 148.
127. Шелепина Е.П. Молекулярный механизм трансформации ксантиноксидазы под действием субстрата / Е.П.Шелепина, В.Г.Антонов, Л.А.Кожемякин // Биохимия. – 1990. – Т. 55, № 9. – С. 1707 – 1712.
128. Шифрин Г.А., Панченко В.Г., Косянчук В.С. и др. Обеспечение целевого уровня церебрального перфузионного давления при тяжелой черепно-мозговой травме / Г.А.Шифрин, В.Г.Панченко, В.С.Косянчук [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2 (Д). – С. 225 – 226.
129. Шогам И.И., Речицкий И.З., Череватенко Г.Ф. Значение сосудистого фактора в формировании отдаленных последствий закрытых черепно-мозговых травм. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 6. – С. 117 – 122.
130. Шпак Н.И.. Тауфон и эмоксипин в комплексном лечении склеротических макулодистрофий / Н.И.Шпак, Н.И.Нарицына, Н.В.Коновалов // Офтальмологический журнал. – 1989. – № 8. – С. 463 – 465.
131. Шумаев К.Б. Влияние антиоксидантов и продуктов перекисного окисления липидов на образование радикала пробукола в липопротеинах низкой плотности / К.Б.Шумаев, Э.К.Рудге, А.А.Дмитровский [и др.] // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 6. – С. 769 – 773.
132. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография / Х.Х.Яруллин. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
133. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Крылова И.Н. и др. Влияние ноотропов на импульсную активность нейронов коры большого мозга / В.В.Яснецов, В.А.Правдивцев, И.Н.Крылова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т.64, № 6. – С. 3 – 6.
134. Abordo E.A. Accumulation of alpha-oxialdehydes during oxidative stress. A role in cytotoxicity / E.A.Abordo, H.S.Minnas, P.J.Thornalley // Journal of Biochemistry & Pharmacology. – 1999. – V. 58, № 4. – Р. 641– 648.
135. Althaus J.S. Lipid peroxidation blockade: neuroprotection from cell membranes to humans / J.S.Althaus, E.D.Hall, P.F.Vonvoigtlander // European Journal of Anaesthesiology. – 1998. – Suppl. 17. – P. 16 – 17.
136. Althaus J.S. The use of salicylate hydroxylation to detect hydroxyl radical generation in ischemic and traumatic brain injury. Reversal of tirilazad mesylate / J.S.Althaus, P.K.Andrus, C.M.Williams [et al.] // Molecular & Chemical Neuropathology. – 1993. – V. 20. – P. 147 – 162.
137. Anderson K.M. Spontaneous chemiluminescence of ETYA is inhibited by catalase or peroxidase / K.M.Anderson, D.Petrik, K.Mullane [et al.] // Prostaglandins, Leucotrienes & Essential Fatty Acids. – 1994. – V. 51, № 4. – Р. 271 – 275.
138. Andrews P.J.D. Jugular venous oximetry / P.J.D.Andrews // European Journal of Anaesthesiology. – 1998. – Supplement 17. – Р. 61 – 63.
139. Aruoma O.I.J. Free radicals oxidative stress and antioxidants in human health and disease / O.I.J.Aruoma // Journal of American Oil Chemistry Society. – 1998. – V. 75, № 2. – Р. 199 – 212.
140. Bharadway L.A. Mechanism of hydroxyl radical- induced modulation of vascular tone / L.A.Bharadway, K.Prasad // Free Radical Biology & Medicine. – 1997. – V. 22, № 3. – Р. 381 – 390.
141. Bowling A.C. Superoxidedismutase activity, oxidative damage and mitochondrial energy metabolism in familian ALS / A.C.Bowling, J.B.Schulz // Journal of Neurochemistry. – 1993. – V. 61. – P. 2322 – 2325.
142. Braughler J.M. Novel 21-amino steroids as potent inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation / J.M.Braughler, J.F.Pregenzer, R.L.Chase [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1987. – V. 262. – P. 10438 – 10440.
143. Cadenas E. Evaluation of alpha-tocopherol antioxidant in microsomal lipid peroxidation as defected by low level chemiluminescence / E.Cadenas, M.Ginsberg, U.Rabe [et al.] // Biochemistry Journal. – 1984. – V. 223, № 6. – Р. 755 – 759.
144. Cao H. Pre - or postinsult administration of lidocaine or thiopental attenuates cell death in rat hippocampal slice cultures caused by oxygen-glucose deprivataon / H.Cao, I.S.Kass, J.E.Cottrell [et al.] // Anesthesia Analgesia. – 2005. – V. 101, № 4. – Р. 1163 – 1169.
145. Chesnut R.M. Guidelines for the management of severe head injury / R.M.Chesnut // European Journal of Anaesthesiology. – 1998. – Suppl. 17. – Р. 39 – 40.
146. Choi D.W. Calcium still center – stage in hypoxic-ischemic neuronal death / D.W.Choi // Trends of Neuroscience. – 1995. – V. 18, № 1. – Р. 58 – 60.
147. Cochraan A. Hyperglycemia aand outcomes from pediatric brain injury / A.Cochraan, E.R.Scaaffe, K.W.Haansen [et al.] // Journaal of Trauma. - 2003. – V.55, № 6. – Р. 1035 – 1038.
148. Cremer O.L. Cerebral hemodynamic responses to blood pressure manipulation in severely head-injured patients or absance of intracranial hypertension / O.L.Cremer, G.W.van Dijk, G.L.Amelink [et al.] // Anesthesia Analgesia. – 2004. – V.99, № 4. – Р. 1211 – 1217.
149. Cuzzocrea S. Antioxydant therapy a new pharmacological approach in shock, inflammation, trauma and ischemia / reperfusion injury / S.Cuzzocrea, D.P.Riley, A.P.Caputi [et al.] // Pharmacoloogical Reviews. – 2001. – V.53, № 1. – Р. 135 – 139.
150. Czosnyka M. Significance intracranial pressure waveform analysis after head injury / M.Czosnyka, E.Guazzo, M.Whitehouse [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1996. – V. 138, № 5. – Р. 531 – 542.
151. Dearden N.M. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury / N.M.Dearden, J.S.Gibson, D.J.McDowall // Journal of Neurosurgery. – 1986 – V. 64. – Р. 81 – 88.
152. De Deyne C. Survey of current neuro-intensive management of severe head inyury / C.De Deyne, R.De Jongh, R.Heylen // European Journal of Anaesthesiology. – 1998. – Suppl. 17. – P.37 – 39.
153. Dugan T.M. Excitoxicity, free radicals and cell membrane changer / T.M.Dugan, D.W.Choi // Annals of Neurology. – 1994. – V. 35. – Suppl. – P. 17 – 21.
154. Dunham C.M. Cerebral hypoxian severely brain-injured patients is associated with admission GCS-score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival / C.M.Dunham, K.J.Ransom, L.L.Flowers [et al.] // Journal of Trauma. -–2004. – V.53, № 3. – Р. 482 – 489.
155. Evans P.H. Free radicals in brain metabolism and pathology / P.N.Evans // Doctorate Medical Bulletin. – 1993. – V. 49. – P. 577 – 587.
156. Fakhry S.M. Management o brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges / S.M.Fakhry, A.L.Trask, M.A.Waller [et al.] // Journal of Trauma. – 2004-. – V.56, № 3. – Р. 492 – 499.
157. Fan E. Albumin in critical care: SAFE, but worth its salt? / E.Fan, T.E.Stewart // Criical Care. – 2004. – V. 8, № 5. – Р. 297 – 299.
158. Fici G.J. Effects of lazaroids and a peroxynitrite scavenger in a cell model of peroxynitrite toxicity / G.J.Fici, J.S.Althaus, P.F.VonVoigtlander // Free Radical Biology & Medicine. – 1997. – V. 22. – P. 223 – 228.
159. Furtado S. Accidental hydrogen peroxide ingestion / S.Furtado, S.Jodoin, W.Hu [et al.] // Canadian Journal of Neurological Science. – 2002. – V.29. – № 3. – Р. 276 – 277.
160. Gracias V.H. Cerebral cortical oxygenation: a pilot study / V.H.Gracias, O.D.Guillamondegui, M.F.Stiefel [et al.] // Journal of. Trauma. – 2004. – V.36, №3. – P. 469 – 472.
161. Gupta M. Influence of Ca2+ on microsomal lipid peroxidation / M.Gupta, R.K.Kate // Indian Journal of Experimental Biology. – 1995. – V. 33, № 5. – Р. 342 – 347.
162. Haley E.C. Phase II trial of tirilazad in aneurysmal subarachnoid hemorrage / A report of the cooperation Aneurism study / E.C.Haley, N.F.Kassell, W.M.Alves [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 1995. – V. 82. – P. 786 – 790.
163. Hall E.D. Efficacy and mechanisms of action of the cytoprotective lipid peroxidation inhibitor tirilazad mesylate in subarachnoid haemorrhage / E.D.Hall // European Journal of Anaesthesiology. – 1996. – V. 13. – P. 279 – 289.
164. Hall E.D. U-78517F: a potent inhibitor of lipid peroxidation with activity in experimental brain injury and ischemia / E.D.Hall, J.M.Braughler, P.A.Yorkers [et al.] // Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutic. – 1991. – V. 258. – P. 686 – 694.
165. Hanashima C. Ascorbic acid induces cell death in vascular endothelial cells / C.Hanashima, H.Namiki // Zoological Science. – 1997. – V. 14. – Suppl. – P. 32.
166. Hempelmann R.G. Interactions between vasoconstrictors in isolated human cerebral arteries / R.G.Hempelmann, R.N.E.Pradel, H.L.Barth [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1997. – V. 139, № 6. – Р. 574 – 582.
167. Henry P.T. Effect of ascorbic acid on infarct size in experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in a primate model / P.T.Henry, M.J.Chandy // Acta Neurochirurgica. -–1998. – V. 140, № 9. – Р. 977 – 980.
168. Hillared L. Role of arachidonate in mitochondrial dysfunction in brain ischemia / L.Hillared, O.H.Cyan // Journal of Neuroscience Research. – 1988. – V. 20. – P. 450 – 456.
169. Holland M.C. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in pathients with severe traumatic brain injury / M.C.Holland, R.C.Mackersic, D.Morabito [et al.] // Journal of Trauma. – 2003. – V.55, №1. – Р. 106 - 111.
170. Holmin S. Dexamethasone and colchicine reduce inflammation and delayed oedema following experimental brain contusion / S.Holmin, T.Mathiesen // Acta Neurochirurgica. – 1996. – V. 138, № 4. – Р. 418 – 424.
171. Hsiang J.N.K. The time course and regional variations of lipid peroxidation after diffuse brain injury in rats / J.N.K.Hsiang, J.Y.Wang, S.M.Ip [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1997. – V. 139, № 5. – Р. 464 – 468.
172. Ildan F. The effects of the pretreatment of intravenous high dose methylprednisolone on Na+ - K+/ Mg2+-ATPase and lipid peroxidation and early ultrastructural findings following middle cerebral artery oclusion in the rat / F.Ildan, S.Polat, A.I.Gucer [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1996. – V. 138, № 3. – Р. 338 – 345.
173. Jeremitsky E. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury / E.Jeremitsky, L.Omert, C.M.Dunham [et al.] // Journal of Trauma. – 2005. – V.58, № 1. – Р. 47 – 50.
174. Jeremitsky E. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypohia aand hypoperfusion / E.Jeremitsky, L.Omert, C.M.Dunham [et al.] // Journal of Traauma. – 2003. – V. 54, № 2. – Р. 312 – 319.
175. Jesberger J.A. Oxygen free radicals and brain dysfunction / J.A.Jesberger // International Journal of Neuroscience. – 1992. – V. 57. – P. 1 – 17.
176. Kay A. Head injury in the United Kingdom / A.Kay, G.M.Teasdate // World Journal of Surgery. – 2001. - V.25. – P. 1210 – 1220.
177. Khurana V.G. Pathophysiological basis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage / V.G.Khurana, M.Besser // Journal of Clinical Neuroscience. – 1997. – V. 4, № 2. – Р. 122 – 131.
178. Kotwica Z. Head-injured adult patients with GCS of 3 on admission – who have a chance to survive? / Z.Kotwica, J.K.Jakubowski // Acta Neurochirurgica. – 1995. – V. 133, № 1 – 2. – Р. 56 – 59.
179. Kwan A.L. Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium / A.L.Kwan, N.J.Solenski, N.F.Kassell [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1997. – V. 139, № 3. – Р. 240 – 248.
180. Lang E.W. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulayion after severe traumatic brain injury / E.W.Lang, M.Czosnyka, H.M.Mehddorn // Critical Care Medicine. – 2003. – V. 31, № 1. – Р. 267 – 271.
181. Lee K.R. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage / K.R.Lee, A.L.Betz, S.Kim [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1996. – V. 138, № 4. – Р. 396 – 401.
182. Love S. Оxidative stress in brain ischemia / S.Love // Brain Pathology. – 1999. – № 9. - Р.7 – 13.
183. Macmillan C.S.A. Increased bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury / C.S.A.Macmillan, P.J.D. // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2001. – V. 70, № 1. – Р. 101 – 104.
184. Mahoney E.J. Isolated brain injury as a cause of hypotension in the blunt trauma patient / E.J.Mahoney, W.L.Biffl, D.T.Harrington [et al.] // Journal of Trauma. – 2003. – V.55, № 6. – Р. 1065 – 1069.
185. Maruci G. Tirilazad pretreatment improves early cerebral metabolic and blood flow recovery from hyperglycemic ischemia / G.Maruci, R.C.Koehler, J.R.Kirsch // Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 1995. – V. 15. – P. 88 – 96.
186. Maruci G. Effect of 21-amino steroid tirilazad on cerebral pH and somatosensory evoked potentials after incomplete ischemia / G.Maruci, R.C.Koehler, J.R.Kirsch // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 724 – 730.
187. Meagher E.A. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations / E.A.Meagher, G.A.Fitzgerald // Free Radical Biology & Medicine. – 2000. – V.28. – № 12. – Р. 1745 – 1750.
188. Miller Y.I. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin stems from a hemo-initiated globin radical: antioxidant role of haptoglobin / Y.I.Miller, S.M.Altamentova, N.Shollai // Biochemistry. – 1997. – V. 36, № 40. – Р. 12189 – 12198.
189. Nava-Ocampo A.A. For ichemic brain demage is preclinical evidence of neuroprotection by presynaptic blocade of glutamate release enough / A.A.Nava-Ocampo, H.Reyes-Perez, A.M.Bello-Ramirez [et al.] // Medical Hypotheses. – 2000. – V. 54, № 1. – P. 77 – 79.
190. Nordstrom C.H. Assessment of the lower limit of cerebral pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism / C.H.Nordstrom, P.Reinstrup, W.Xu [et al.] // Anesthesiology - 2003. – V.98, № 4. – Р. 809 – 814.
191. Okuda S. Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxine, 3- hydroxykynurenine / S.Okuda, S.Nishiyama, H.Saito [et al.] // Proceeding of National Academy of Science of the USA. – 1996. – V. 93, № 22. – Р. 12553 – 12558.
192. Oliver C.N. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and productioon of free radicals during icshemia / reperfusion induced injury to gerbil brain / C.N.Oliver, P.E.Starke Reed, E.R.Stadtman // Proceeding of National Academy of Science of the USA. – 1990. – V. 87. – P. 5144 – 5147.
193. Ondrias K. Antioxidant and prooxidant effects of epinephrine and isaprenaline on peroxidation of LDL and lipid liposomes / K.Ondrias, A.Stasko, D.Gergel [et al.] // Physiology Research. – 1998. – V. 47, № 2. – Р. 119 – 124.
194. Onteniente B. Molecular pathways in cerebral ischemia / B.Onteniente, S.Rasicaa, A.Benehoua [et al.] // Molecular Neurobiology. – 2003. – V.33, № 1. – Р.33 – 72.
195. Ou P. Thioctic acid. A therapeutic metall-chealating antioxidant? / P.Ou, H.J.Tritchler, S.P.Wolff // Biochemistry & Pharmacology. – 1995. – V. 50, № 1. – Р. 123 – 126.
196. Packer L. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid / L.Packer, H.J.Trischler, K.Wessel // Free Radical Biology & Medicine. – 1997. – V. 22, № 1 – 2. – Р. 359 – 378.
197. Panigrahi M. Lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats / M.Panigrahi, Y.Sadguna, B.R.Shiva Kumar [et al.] // Brain Research. – 1996. – V 717, № 1 – 2. – Р. 184 – 188.
198. Pannen B.N. Evidence-based intensive care treatment of intracranial hypertension after traumatic brain injury / B.N.Pannen, T.Loop // Anaesthesist. – 2005. – V.54, № 2. – Р. 127 – 136.
199. Patel H.C. Specialist neurocritical care and outcome from head injury / H.C.Patel, D.K.Menon, S.Tebbs [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2002. – V.28, № 2. – Р. 547 – 553.
200. Paul V.N. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe3+ -induced lipid peroxidation / V.N.Paul, K.Chopra, S.K.Kulkami // Methods & Findings of Experimental & Clinical Pharmacology. – 2000. – V. 22, № 7. – Р. 551 – 555.
201. Puthucheary Z. Early management of the critically ill patient / Z.Puthucheary, M.A.Whitehead, M.Grounds // Clinical Medicine. – 2002. – V. 2, № 2. – Р. 98 – 100.
202. Regner A. Neurochemical characterization of traumatic brain injury in human / A.Regner, L.B.Alves, I.Chemale [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2001. – V.18, № 2. – Р. 783 – 792.
203. Sahuquillo J. Arterio-jugular differences of oxygen for bedside assessment of CO2- reactivity and autoregulation in the acute phase of severe head injury / J.Sahuquillo, M.A.Poca, A.Ausina // Acta Neurochirurgica. – 1996. – V. 138, № 4. – Р. 435 – 444.
204. Salvemini D. Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine / D.Salvemini, S.Cuzzocrea // Critical Care Medicine. – 2003. – V. 31. – Suppl. 1. – P. 29 – 38.
205. Savaridas T. Cortisol dynamics following acute severe brain injury / T.Savaridas, P.J.D.Andrews, B.Harris // Intesive Care Medicine. – 2004. – V.30, № 7. – Р. 1479 – 1483.
206. Schousboe A. Role of Ca2+ and other second messengers in excitatory aminoacid receptors madiated neurodegeneration: clinical perspectives / A.Schousboe, B.Belhage, A.Frandsen // J. Clinical Neuroscience. – 1997. – V. 4, № 4. – P. 194 – 198.
207. Seelos C. Oxidazed low-density lipoprotein triggers programmed death of endothelial cells / C.Seelos, B.Gmeiner, S.Kariotis [et al.] // Biochemistry & Molecular Biology International. – 1997. – V. 42, № 5. – Р. 1015 – 1022.
208. Senjo M. Protective role of brain ascorbic acid content against lipid peroxidation / M.Senjo, A.Schaeffev, M.Komlos // Experientia. – 1998. – V. 34, № 8. – Р. 1056 – 1057.
209. Siesjo B.K. Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure / B.K.Siesjo, E.Elmer, S.Janelidze [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1999. – Suppl. 73. – P. 7 – 13.
210. Song J.H. Oxidative stress induced by ascorbate causes neuronal damage in an in vitro system / J.H.Song, S.H.Shin, G.M.Ross // Brain Research. – 2001. – V. 895, № 1 – 2. – P. 66 – 72.
211. Sung J. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients / J.Sung, G.V.Bochicchio, M.Josshi [et al.] // Journal of Trauma. – 2005. – V. 59, № 11. – Р. 80 – 83.
212. Szabo C. Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric oxide synthase react with peroxynitrite- induced oxidative damage / C.Szabo, G.Ferrer-Sueta, B.Zingarelli [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1997. – V. 272, № 4. – Р. 9030 – 9036.
213. Thees C. Monitoring of cerebral perfusion pressure during intracranial hypertension: a sufficient parameter of adequate cerebral perfusion and oxygenation ? / C.Thees, K.M.Scheufler, J.Nadstawek [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2003. – V.29, № 3. – P. 386 – 390.
214. Vialet R. Isovolume hypertonic solutes in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension / R.Vialet, J.Abanese, L.Thomachot [et al.] // Critical Care Medicine. – 2003 – V.31, № 6. – Р. 1683 – 1687.
215. Vaz R. Ultrastructural study of brain microvessels in pathients with traumatic cerebral contusions / R.Vaz, A.Sarmento, N.Borges [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 1997. – V. 139, № 3. – Р. 215 – 220.
216. Vincent J.L. Primer on medical management of severe brain injury / J.L.Vincent, J.Berre // Critical Care Medicine. – 2005 – V.33, № 6. – P. 1392 – 1399.
217. Wehrwein P. Taking stock of antioxdants / P.Wehrwein // Harvard Health Letters. – 2002. – V. 27, № 4. – Р. 1 – 3.
218. Wood J. Neurochemical analysis of cerebrospinal fluid / J.Wood // Neurology. – 1980 – V. 30, № 6. – Р. 645 – 651.
219. Yates D. Corticosteroids in severe head injury / D.Yates, I.Roberts // British Medical Journal. – 2000. – V. 321, № 7254. – Р. 128 – 129.
220. Zhao X.J. Cytochrome-c-oxidase catalysis of the reduction of nitric oxide to nitrous oxide / X.J.Zhao, V.Samprath, W.S.Caughey // Biochemistry & Biophysics Research Communication – 1995. – V. 212, № 3. – Р. 1054 – 1060.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>