

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Ибрагимов Н.К., Рамазанова З.Ф.

**МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ «ОСТРОЙ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ»**

(Методические рекомендации)

Ташкент-2024 г.

Составители:

- Ибрагимов Н.К.** - Заведующий кафедры анестезиологии и реаниматологии ТМА, д.м.н., доцент.
- Рамазанова З.Ф.** - Ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ТМА.

Рецензенты:

- Бектемирова Н.Т.** - Доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ТМА, PhD.
- Ахматов О.М.** - Доктор медицинских наук, врач невропатолог Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии.

Методические рекомендации рассмотрены в Центральном методическом совете Ташкентской Медицинской Академии.

Протокол № « ____ » _____ 2024 год.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены в Ученном совете Ташкентской Медицинской Академии.

Протокол № « ____ » _____ 2024 год.

Методические рекомендации предназначены для врачей анестезиологов-реаниматологов, резидентов магистратуры, клинической ординатуры и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Актуальность

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает одно из ведущих мест среди причин временной и стойкой утраты трудоспособности, а также является важной причиной смертности в молодом и трудоспособном возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 10 миллионов человек ежегодно переносят серьезные ЧМТ, что подчеркивает глобальную значимость проблемы. Острая церебральная недостаточность, развивающаяся на фоне ЧМТ, является результатом сложных патологических процессов, включая первичные механические повреждения мозга и вторичные повреждения, связанные с оксидативным стрессом и воспалением.[24]

Проблема черепно-мозговой травмы является одной из наиболее актуальных в современной нейрохирургии и одной из самых востребованных для решения в отделении нейрореаниматологии [Peng W, (2017) 8; Dekmak A, Mantash S, et al. (2018) стр 340]. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота черепно-мозговых травм (ЧМТ) во многих странах мира демонстрирует тенденцию к росту, увеличиваясь в среднем на 2% ежегодно. Мировая статистика последних лет подтверждает этот тренд, указывая на устойчивое увеличение числа острых травм мозга и их последствий [Федорова Т.Н., 2018, стр. 746-750]. Согласно данным зарубежных исследований, распространённость ЧМТ варьируется от 1,80 до 7,2 случаев на 1000 человек [Pischiutta F, Micotti E, 2018, стр. 67-78]. Мужчины в возрасте 25-45 лет получают ЧМТ в 2-3 раза чаще, чем женщины. В общей структуре травматизма среди трудоспособного населения повреждения центральной нервной системы составляют 30-40%, а среди причин летальности и инвалидности вследствие травм они занимают первое место [Pischiutta F, Micotti E, 2018, стр. 67-78]. Через год после закрытой ЧМТ у 20% пострадавших наблюдаются её последствия, причём около 80% из них не могут вернуться к нормальной трудовой деятельности [Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, 2018, стр. 22-28]. Летальность при ЧМТ составляет 5-10%, а при

наиболее тяжелых формах достигает 41-85%, что связано с развитием техники, прежде всего средств передвижения, урбанизацией населения [Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович 2018. С. 22-28].

Окисдательный стресс при ЧМТ играет центральную роль в патогенезе вторичных поражений мозга. В ответ на травму наблюдается активация каскада свободнорадикальных реакций, сопровождающихся чрезмерным образованием активных форм кислорода (АФК) и азота. Это приводит к повреждению клеточных мембран, белков и ДНК нейронов, что в итоге усугубляет нейрональные повреждения. Каскад этих процессов может привести к развитию отека мозга, нарушению микроциркуляции, увеличению зоны инфаркта и гибели нейронов. Всё это значительно ухудшает прогноз для пациентов с ЧМТ.

Традиционные методы лечения ЧМТ фокусируются на поддержании жизненно важных функций, однако они часто оказываются недостаточно эффективными для профилактики и лечения вторичных повреждений мозга. В связи с этим на первый план выходит концепция нейропротекции, направленная на минимизацию окисдательного стресса и предотвращение дальнейших повреждений мозговой ткани.

Антиоксидантная терапия представляет собой один из наиболее перспективных подходов в лечении пациентов с ЧМТ. Применение антиоксидантов, таких как 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон, аскорбиновая кислота и токоферол, которые действуют разнонаправлено, и тем самым полностью нивелируют такой вторичный механизм повреждения, как окисдательный стресс, что имеет важное значение для защиты клеток мозга от разрушительного действия АФК. Эдаравон проявляет выраженные антиоксидантные свойства, ингибируя перекисное окисление липидов и защищая клеточные мембраны от разрушения. Аскорбиновая кислота (витамин С) и токоферол (витамин Е) также участвуют в нейтрализации свободных радикалов и восстановлении поврежденных молекул.

Исследования показывают, что своевременное применение антиоксидантной терапии может значительно снизить выраженность вторичных повреждений головного мозга, способствовать восстановлению нейрональной функции и улучшить общие исходы лечения. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о том, каковы оптимальные дозировки и комбинации антиоксидантов для достижения максимального терапевтического эффекта. Это делает необходимым проведение дополнительных клинических и экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов действия антиоксидантов и их влияния на различные аспекты патофизиологии ЧМТ.

В связи с указанными обстоятельствами, проблема черепно-мозговых травм перестаёт быть исключительно медицинской и становится важной социальной и экономической задачей для современного общества. Высокий уровень травматизма мозга, как серьёзная социально-экономическая проблема, требует дальнейшего совершенствования системы оказания травматологической помощи населению, а также улучшения результатов лечения и реабилитации пациентов с тяжёлыми травмами. [Maas AIR, Menon DK, Lancet Neurol. 2017]

В нашей стране определен ряд задач по развитию сферы здравоохранения и адаптации системы здравоохранения к мировым стандартам с целью ранней диагностики, эффективного лечения, профилактики и снижения осложнений черепно-мозговых травм. Основными направлениями являются «повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, создание системы стандартизации здравоохранения, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганда здорового образа жизни, профилактика заболеваний через развитие эффективных моделей патронажа...». К ним относится – Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 от 7 декабря 2018 года “О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию

системы здравоохранения в РУЗ”. Исходя из этого целесообразно проведение научных исследований, направленных на улучшение терапии больных с черепно-мозговой травмой, и их качества жизни.

Таким образом, исследование антиоксидантной терапии при острой церебральной недостаточности вследствие ЧМТ является крайне актуальным. Его результаты могут стать основой для разработки новых протоколов лечения, что позволит улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с черепно-мозговыми травмами, а также снизить риск развития осложнений.

Черепно-мозговая травма

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) все чаще рассматривается как важный глобальный приоритет здравоохранения во всем мире. (Maas AIR, Menon DK, et al. Lancet Neurol 2017; стр. 987–1048.)

Эти травмы не только приводят к потере здоровья и инвалидности отдельных лиц, чаще всего работоспособного возраста, но также представляют собой бремя для системы здравоохранения и экономики за счет потери производительности и высоких затрат на здравоохранение. (Te Ao B, Brown P, Tobias M, et al. 2014; стр. 45–52.)

ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности во всем мире, и в странах с низким и средним уровнем дохода число пострадавших чрезвычайно высоко. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), почти 90% смертей в мире, вызванных травмами, происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. Черепно-мозговая травма также является основной причиной от одной трети до половины этих смертей, связанных с травмами, и представляет собой основную причину смерти и инвалидности. (Burton A. The Lancet Neurology. 2016; стр 1011-2.)

В Соединенных Штатах около 1,7 миллиона человек получают черепно-мозговую травму ежегодно, причем подростки в возрасте от 15 до 19 лет и

взрослые в возрасте 65 лет и старше относятся к наиболее высокой группе риска. (Li Q, Wang P, Huang C2018 стр 45-49)

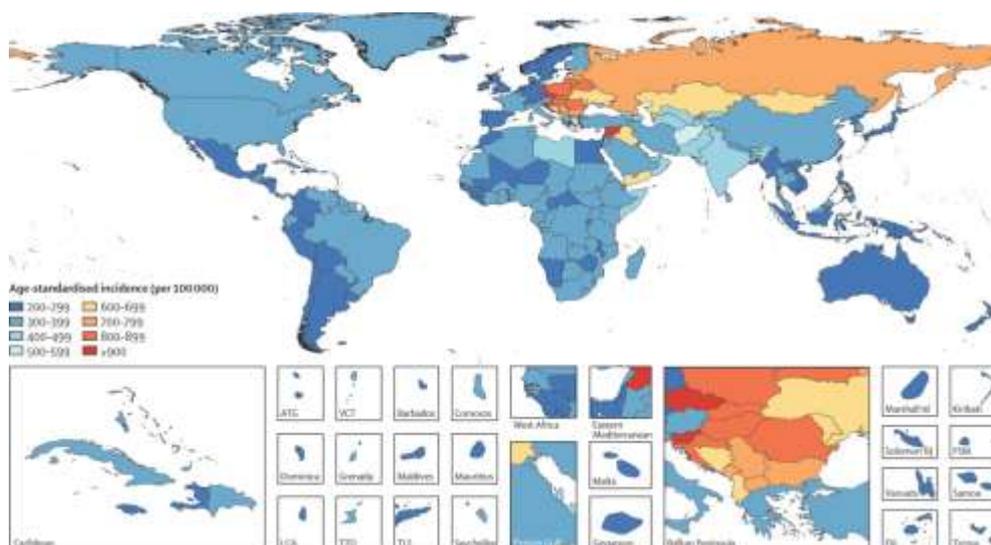


Рис. 1. Стандартизованная по возрасту частота черепно-мозговых травм на 100 000 населения в разбивке по местонахождению для обоих полов, 2016 г.

На рисунке 1 показана стандартизованная по возрасту заболеваемость по странам за 2016 г. для ЧМТ. В Центральной Европе, Восточной Европе и Центральной Азии уровень заболеваемости ЧМТ значительно выше, чем в остальном мире; на региональном уровне стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости был самым высоким в Центральной Европе и составлял 857 (95% UI 750–988) на 100 000.

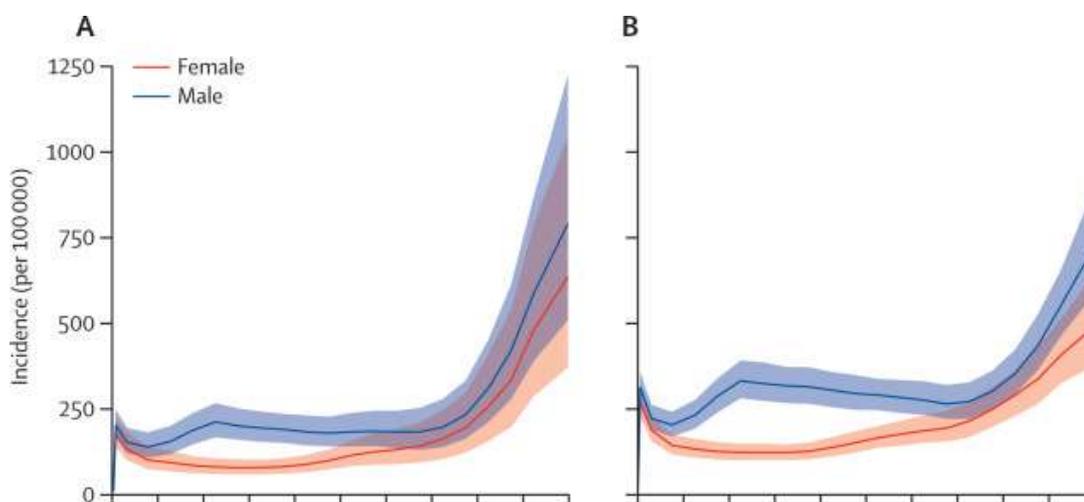


Рис 2 Показатели заболеваемости по возрасту и полу

На Рисунке 2 показаны глобальные показатели заболеваемости в разбивке по возрасту и полу на 100 000 для легкой ЧМТ (А), ЧМТ средней или тяжелой степени (Б), за 2016 г. Для ЧМТ эти цифры демонстрируют расходящиеся закономерности между мужчинами и женщинами, которые начинаются в подростковом возрасте и продолжаются до возраста 50–60 лет (рис. 3). В более старшем возрасте (т.е. старше 60 лет) показатели заболеваемости по полу у мужчин и женщин сходны. (Spencer L James, Alice Theadom *Lancet Neurol* 2019; 18: 56–87).

Нейропротекция больных с синдромом ОЦН

Нейропротекция представляет собой ключевое направление в лечении как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Это область медицины включает в себя широкий спектр мер, направленных на защиту головного мозга от структурных повреждений, которые могут возникнуть в результате ишемии или других патологических процессов. Важно отметить, что нейропротективные стратегии должны начинаться уже на догоспитальном этапе, что позволяет значительно улучшить исходы лечения и минимизировать последствия для пациента (Kota DJ, Prabhakara KS, et al. 2017, стр. 1416–1430). Согласно исследованиям, основная угроза для нервных клеток при ишемии мозга связана с образованием активных форм кислорода (АФК), которые накапливаются на промежуточных стадиях дыхательной цепи. Эти молекулы обладают высокой реакционной способностью и могут вызывать повреждения клеток, что приводит к нарушению их функционирования и, в конечном итоге, к клеточной гибели (Gennai S, Monsel A, Hao Q, Liu J, Gudapati V, 2015, стр. 203–212). В условиях ишемии происходит нарушение метаболизма, что приводит к изменению проницаемости клеточных мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Это, в свою очередь, запускает реакции свободнорадикального окисления (СРО) различных биомолекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты и липиды. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение

эндогенных антиоксидантов являются основными факторами, способствующими повреждению нейронов. ПОЛ представляет собой процесс, в ходе которого липиды клеточных мембран подвергаются окислению, что приводит к нарушению их структуры и функции. Это может вызвать цепную реакцию, приводящую к гибели клеток и ухудшению состояния мозга в целом. Нарушения в механизмах антирадикальной защиты также играют важную роль в развитии нейродегенеративных процессов и могут усугублять последствия ишемии (Dekmak A, Mantash S, 2018, стр. 49–62). Важно отметить, что свободнорадикальное окисление (СРО) является многофункциональным процессом, который, несмотря на свои разрушительные эффекты, также выполняет ряд полезных функций в организме. СРО необходимо для нормального функционирования клеток, так как оно участвует в уничтожении старых и повреждённых клеток, а также в устранении ксенобиотиков — чуждых веществ, которые могут быть вредны для организма. Кроме того, свободные радикалы играют роль в предотвращении злокачественной трансформации клеток и регулируют проницаемость клеточных мембран, что важно для поддержания гомеостаза. СРО также участвует в энергетических процессах, происходящих в митохондриях, и в обеспечении действия инсулина, что критически важно для метаболизма глюкозы. Однако при избыточном образовании АФК и недостаточной активности антиоксидантных систем возникает окислительный стресс, который может привести к клеточным повреждениям и развитию различных заболеваний, включая неврологические расстройства. Таким образом, нейропротекция включает в себя не только предотвращение повреждений, но и активное вмешательство в процессы, связанные с окислительным стрессом. Это может быть достигнуто с помощью применения антиоксидантов, модификации образа жизни, а также разработки новых терапевтических подходов, направленных на улучшение метаболических процессов в нейронах. Важно продолжать исследования в этой области, чтобы лучше понять механизмы повреждения и защитные реакции мозга, что

позволит разработать более эффективные стратегии нейропротекции и улучшить качество жизни пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Оксидативный стресс — это процесс, возникающий в организме из-за избыточного количества свободных радикалов и недостатка антиоксидантов, которые могли бы с ними бороться. Избыток свободных радикалов и кислорода вызывает окисление клеток, нарушая их функции и повреждая их структуры (Aminjan, H. H., Abtahi, S. R., 2019, стр. 10-22).

Основные направления нейропротекции при тяжёлых черепно-мозговых травмах включают:

1. Влияние на глиальные клетки и блокировка локальных воспалительных реакций в центральной нервной системе.
2. Предотвращение вторичного вазоспазма и минимизация повреждающего воздействия избытка кальция с помощью блокаторов кальциевых каналов.
3. Снижение образования свободных радикалов и уменьшение последствий оксидативного стресса.
4. Профилактика и подавление апоптоза нейронов и клеток нейроглии.
5. Применение антагонистов возбуждающих аминокислот, таких как глутамат.
6. Использование препаратов, оказывающих нейротрофическое действие.

Цель исследования:

Уменьшить вторичные повреждения головного мозга при ЧМТ, снизить летальность и повысить эффективность лечения путём рационального использования антиоксидантов в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с синдромом ОЦН, в частности после ЧМТ.

Основными задачами исследования:

Цель исследования – комплексная оценка свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты у пациентов с тяжелой черепно-

мозговой травмой (ЧМТ) и разработка оптимальной стратегии антиоксидантной терапии, учитывающей как клиническую, так и экономическую эффективность. Исследование предполагает многоэтапный подход. На первом этапе будет проведено детальное определение исходного уровня маркеров СРО в плазме крови пациентов с тяжелой закрытой изолированной ЧМТ. К этим маркерам относятся: малоновый диальдегид (МДА) – продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ), диеновые конъюгаты, продукты распада липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также активность ферментов антиоксидантной системы, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза и уровень восстановленного глутатиона (GSH). Для получения полной картины будут использованы современные высокочувствительные методы анализа, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием, что позволит точно количественно оценить все выбранные показатели. Контрольную группу составят пациенты без ЧМТ, сопоставимые по возрасту и полу. Полученные данные позволят установить базовый уровень СРО и антиоксидантной защиты у пациентов с тяжелой ЧМТ. Второй этап исследования посвящен мониторингу динамики показателей СРО и антиоксидантной защиты под воздействием комбинированной антиоксидантной терапии. В качестве антиоксидантов будут использоваться препараты с различными механизмами действия, например, витамин Е (липофильный антиоксидант, защищающий мембраны клеток), витамин С (водорастворимый антиоксидант, участвующий в регенерации витамина Е), селен (микроэлемент, входящий в состав глутатионпероксидазы), и, возможно, специфические ингибиторы ПОЛ. Выбор конкретных препаратов будет обоснован литературными данными и результатами предварительных экспериментов *in vitro*. Схема лечения будет разработана с учетом индивидуальных особенностей пациентов и степени тяжести ЧМТ, а ее эффективность будет оцениваться по динамике биохимических показателей и клиническим параметрам. Здесь особое

внимание будет уделено корреляции между интенсивностью СРО, состоянием антиоксидантной защиты и системой гемодинамики, включая показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и мозгового кровотока (при возможности мониторинга). Для этого будет использован корреляционный и регрессионный анализ данных. Третий этап направлен на разработку оптимальной схемы комбинированной антиоксидантной терапии, базирующейся на полученных на предыдущих этапах данных. Будет проведен сравнительный анализ различных режимов дозирования и комбинаций антиоксидантов, оценивая их эффективность и безопасность. Критериями оценки будут служить не только биохимические показатели, но и клинические результаты: динамика неврологического статуса, длительность пребывания в реанимации, летальность, а также частота развития осложнений, связанных с ЧМТ (например, отек мозга, судорожный синдром). Четвертый этап посвящен оценке клинической эффективности разработанной схемы. Для этого будет проведено рандомизированное контролируемое исследование с группой пациентов, получающих стандартную терапию, и группой, получающей разработанную схему комбинированной антиоксидантной терапии. Сравнение эффективности будет осуществляться по вышеперечисленным клиническим критериям. На заключительном этапе будет проведена оценка экономической эффективности внедрения разработанной схемы в практику оказания медицинской помощи. Этот анализ будет включать оценку стоимости препаратов, стоимости дополнительного обследования, стоимости лечения осложнений и стоимости продолжительного пребывания пациентов в стационаре. Полученные результаты позволят определить рентабельность применения разработанной схемы комбинированной антиоксидантной терапии в лечении пациентов с тяжелой ЧМТ и обосновать её распространение в клинической практике. В итоге будет создана обоснованная и экономически эффективная стратегия антиоксидантной терапии при тяжелой ЧМТ.

Характеристика клинического материала

В клинический материал вошли пациенты, поступившие в отделения хирургической реанимации №1 и нейрохирургии многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии, за период с сентября 2020 по декабрь 2023 гг. и, путем непосредственного курирования предоставленных пострадавших. Исследования выполнены у 80 больных с диагнозом изолированная ЧМТ.

Основные направления интенсивной терапии у пациентов с закрытой тяжёлой черепно-мозговой травмой, включённых в 1 и 2 (основную) группы, дополнялись применением антиоксидантов. Ключевым этапом исследования было определить оптимальную методику рациональной антиоксидантной терапии при тяжёлых черепно-мозговых травмах. В данной работе проводился анализ известных препаратов и их комбинаций, которые назначались по новым показаниям и в пересчитанных дозах. Показания для их применения были основаны на соответствующих данных о схожих патогенетических процессах.

Данные больные были разделены на две группы. Все больные получали комплексную терапию, включающую следующие группы препаратов::

- 1) краниоцеребральная гипотермия (КЦГ),
- 2) Противоотечная терапия
- 3) Антиоксидантная терапия
- 4).Блокаторы натриевых каналов
- 5) Блокаторы АМПА и каинатных рецепторов,
- 6). Блокаторы NMDA,
- 7) Реперфузионная терапия (препараты ГЭК),
- 8) Блокаторы кальциевых каналов

Первая группа (контрольная) получала комплексную терапию по принятым стандартам.

Во вторую группу вошли 40 больных, которые кроме комплексной терапии получали 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (Эдаравон) по 30 мг 1-2

раза в сутки (в зависимости от тяжести травмы).

Таблица №1 Тяжесть травмы, распределение пострадавших по полу и возрасту

Контрольная группа (n=40)	Группа, получающая 1-фенил-3-метил пиразалон (n=40)
Ушиб ГМ легкой степени – 14	Ушиб ГМ легкой степени – 13
Ушиб ГМ средней степени – 16	Ушиб ГМ средней степени – 17
Ушиб ГМ тяжелой степени – 10	Ушиб ГМ тяжелой степени – 10
Соотношение мужчин и женщин:	Соотношение мужчин и женщин
Мужчин – 26	Мужчин – 25
Женщин – 14	Женщин – 15
Средний возраст: 36,1±1,2 года	Средний возраст: 34,7±1,23 года

Как видно из таблицы №1, группы были репрезентативны, как по тяжести полученных травм, так и по соотношению полов и среднего возраста.

В наше исследование вошло 80 больных, которые мы разделили на две группы, 1- контрольную-40 пациентов и 2 – исследуемую- 40 пациентов.

Тяжесть травмы распределялась по группам следующим образом:

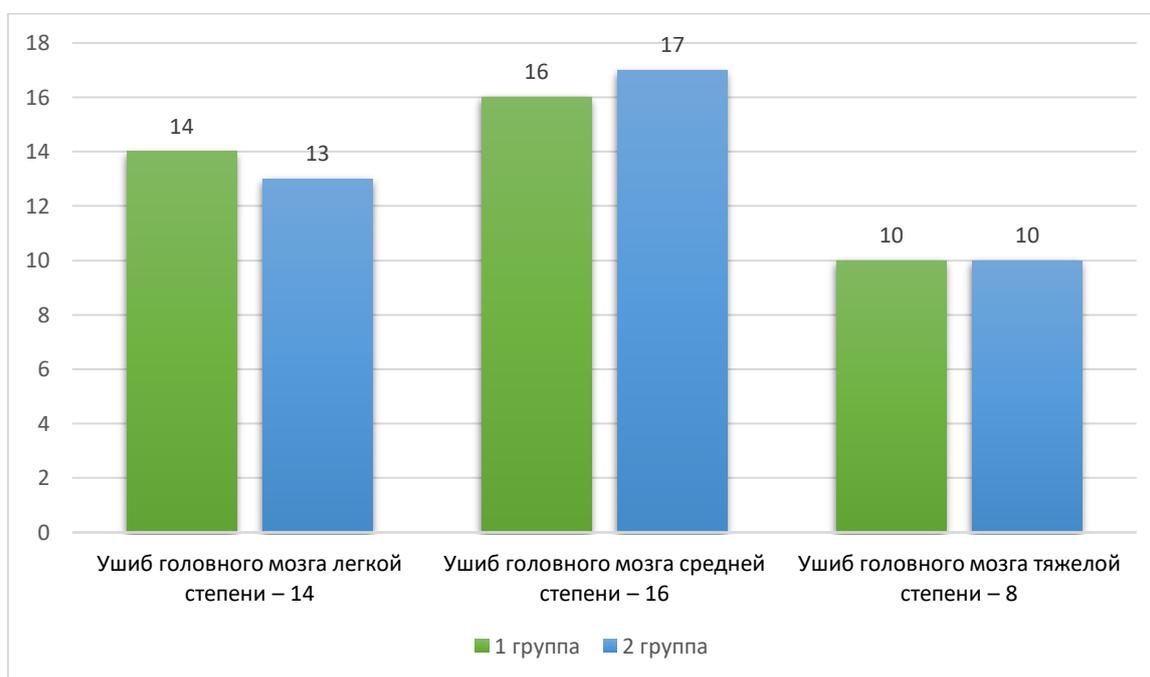


Рис. 3 Тяжесть травмы пациентов с ЧМТ, вошедших в исследование.

На рис 3 показана тяжесть травмы пациентов, которые вошли в наше исследование. На данном графике видно, что пациенты подобраны максимально идентично в обеих группах, что необходимо для чистоты исследования и получения максимально достоверных результатов.

Соотношение по половому признаку

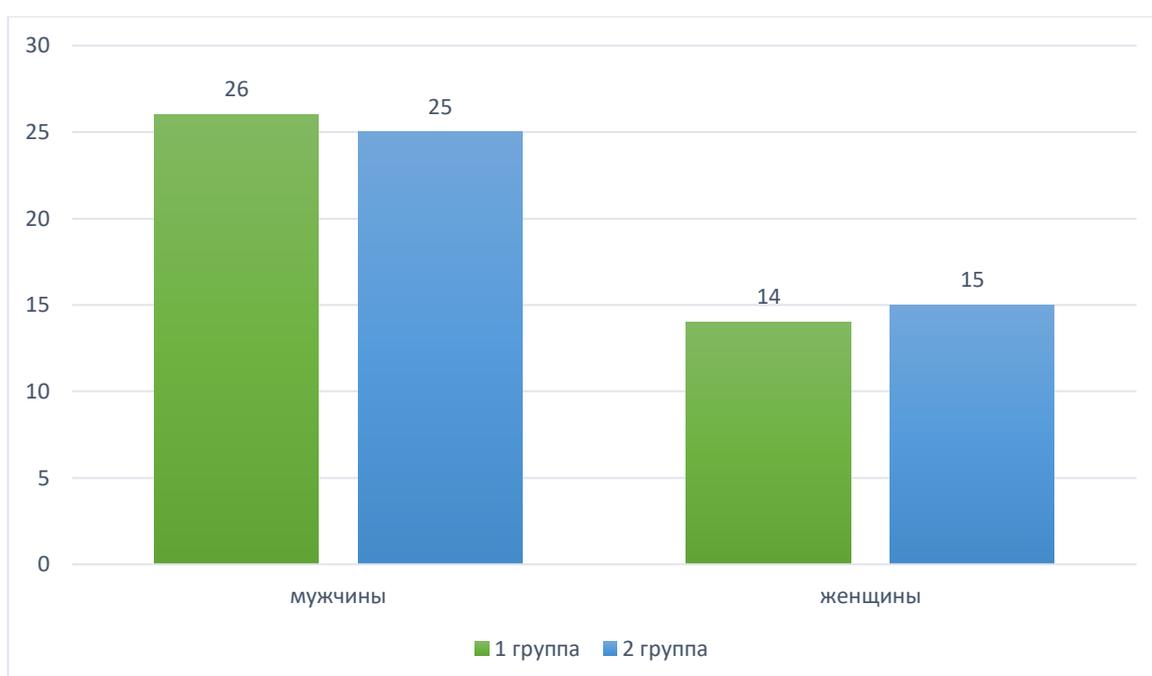


Рис 4 Соотношение по гендерному признаку

На рис 4 наглядно показано, что мы также отобрали больных по гендерному признаку, для чистоты исследования. Также этот рисунок нам продемонстрировал более высокие показатели количества мужчин по отношению к женщинам, преобладают мужчины, как и в контрольной, так и в исследуемой группах.

Возрастные показатели в обеих группах так же были рандомизированы.

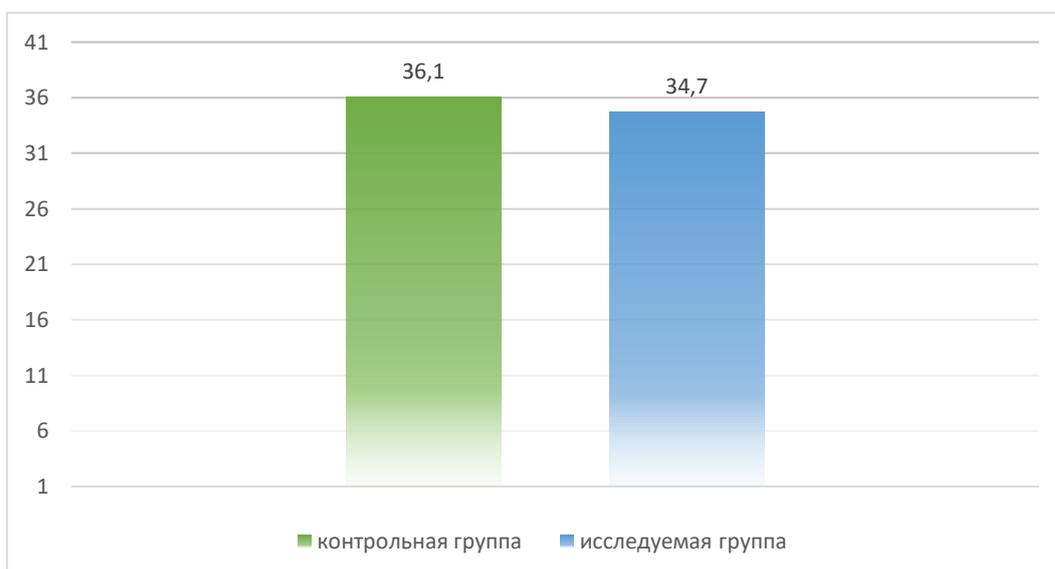


Рис.5 Средний показатель возраста пациентов по группам.

На рисунке 5 показано средний показатель возраста наших пациентов по группам, где мы видим, что они приближены друг к другу, так в первой группе средний показатель был: $36,1 \pm 1,2$, а во второй – $34,7 \pm 1,23$.

По социальному статусу отмечалось следующее распределение (Рис.4.): служащие - 24, рабочие - 26, временно не работающие - 18, пенсионеры - 12.

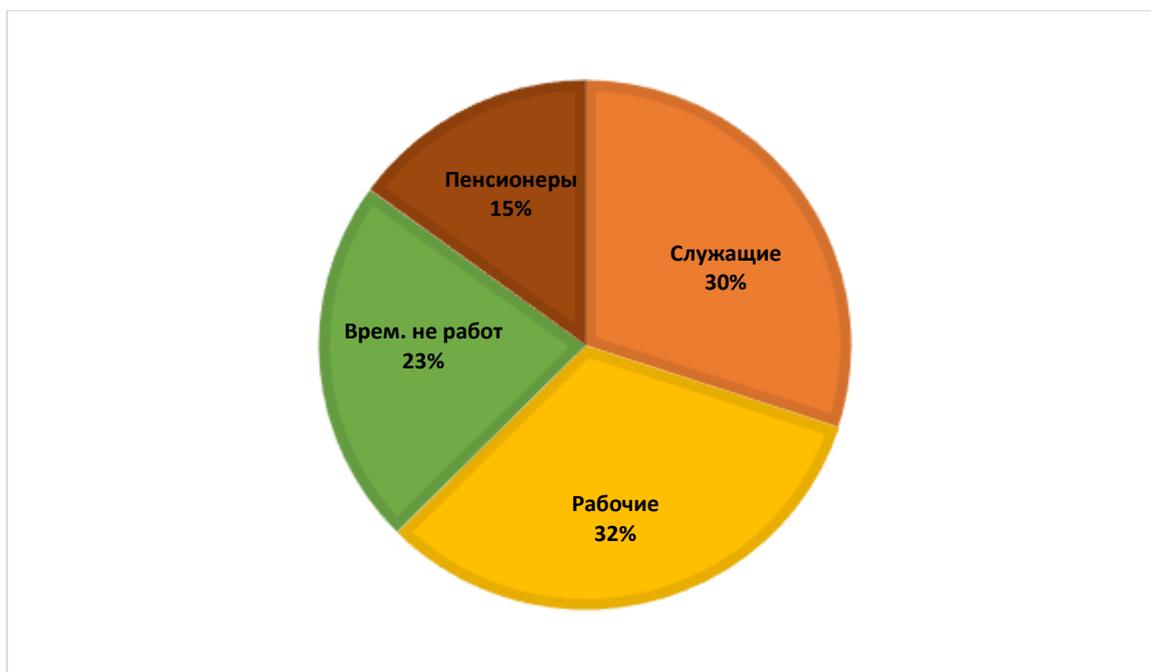


Рис.6 Распределение по социальному статусу.

На рисунке 6 мы наглядно показываем, что данная патология больных затрагивает не только людей трудоспособного возраста, но именно категорию трудящегося населения, что немаловажно для экономики страны и социального обеспечения.

Интерпретация полученных результатов

Оценка эффективности лечения пациентов из двух исследуемых групп, а также применения препарата 1-Фенил-3-метил-5-пиразолона была основана на сопоставлении полученных данных с пороговыми значениями ключевых параметров, изложенных в «Рекомендациях по ведению пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой». Данные документы были разработаны в рамках совместного проекта Brain Trauma Foundation, направленного на улучшение исходов у пациентов с черепно-мозговыми травмами по всему миру, в сотрудничестве с American Association of Neurological Surgeons (AANS) и Congress of Neurological Surgeons (CNS), а также их совместной секции по нейротравме и реаниматологии (AANS/CNS, 2007 г., Brain Trauma Foundation, Inc).

Пороги полученных параметров	Значения	Уровень доказательности
Порог АД (мм Hg)	Поддержание систолического АД на уровне: >100 у пациентов 50-69 лет и >110 у пациентов 15-49 лет и старше 70 лет	3
Порог ВЧД (мм Hg)	Удержание ВЧД не выше 22 мм Hg	2B
Гиперосмолярная терапия	Маннитол эффективен при повышенном ВЧД в дозах 0,25-1,0	2B

	г/кг массы тела и при артериальной гипотензии (систолическое АД < 90 мм Hg)	
Стероиды	Использование стероидов не рекомендовано для улучшения результатов и снижения ВЧД	1
Порог ЦПД	Рекомендовано поддерживать ЦПД в пределах 60-70 мм Hg	2В
Порог сатурации венозной крови	Сатурация венозной (югулярной) крови SvO ₂ < 50%	3

Таблица 2 Рекомендации для контроля основных показателей у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

В обеих группах пострадавших нами удавалось поддерживать указанные в рекомендациях уровни систолического давления с использованием кристаллоидных растворов, вазопрессора-норадреналина и стероидов (преднизолона) при осуществлении базисной терапии при поступлении. Однако, используя сбалансированный изотонический раствор электролитов с Эдаравоном на максимально ранних этапах лечения (2-группа), мы получили более укороченные сроки стабилизации системной гемодинамики, водно-электролитного баланса и КЩС, нарушенных в результате травмы, кровопотери, болевой реакции, что отражено в нижеследующих таблиц № 3,4

Таб 3 Клинико - биохимические показатели крови в первый день после поступления (n=80) M±m

Показатель	Единицы	Норма	Результаты
Эритроциты	10 ¹² /л	4,0 – 5,0	4,5±0,2
Гемоглобин	г/л	130 – 160	133,4±4,3

Гематокрит	%	40 – 48	47,0±1,9
Лейкоциты	10 ⁹ /л	4.0 – 9,0	8,4±0,4
СОЭ	мм/час	2 – 15	23,4±2,3
Сахар крови	ммоль/л	3,9 – 5,0	7,3±0,3
Фибриноген	г/л	2–4	3,4±0,2
Мочевина	ммоль/л	2,5 – 8,3	7,7±0,4
Креатинин	ммоль/л	44 – 110	110,1±6,2
Билирубин	ммоль/л	8,5 – 20,5	18,4±1,6
АСТ	ммоль/мл	0,1 – 0,45	0,6±0,8
АЛТ	ммоль/мл	0,1 – 0,68	0,4±0,8
Общий белок	г/л	70 – 90	67,8±3,0

Таблица №4 Динамика АД и СрАД в процессе осуществления базисной и дифференцированной терапии больных с ЧМТ по группам.

Группы:	АД и СрАД (мм рт.ст.)	Сроки исследования:		
		1-день	3-день	5-день
1-группа	Сист АД	112,7 ± 2,3	121,9 ± 3,1	125,4 ± 2,7
	ДиастАД	71,0 ± 1,9	82,4 ± 2,7	81,9 ± 1,9
	СредАД	83,2 ± 2,3	95,5 ± 2,9	96,4 ± 2,3
2 - группа	Сист АД	128,3 ± 2,5	132,2 ± 2,4	134,9 ± 28
	ДиастАД	78,9 ± 2,1	81,1 ± 1.9	83,7 ± 2,0
	СредАД	95,3 ± 2,3	98,1 ± 2,1	100,8 ± 2,4

Достоверность: p- <0,05;

Из приведенных в таблице данных не трудно заметить, что уже в первые сутки, при максимально раннем применении сбалансированного кристаллоидного раствора электролитов с Эдаравоном, мы получили более

приближенные к приведенным рекомендациям данные АД с лучшими показателями СрАД, учитывая коматозное состояние больных.

У наших пациентов была обнаружена клиническая эффективность антиоксиданта 1-Фенил-3-метил-5-пиразолона (Эдаравона) в сравнении с базисной терапией, что проявлялось, прежде всего, в более ускоренном снижении очаговой неврологической симптоматики. Этот более выраженный регресс наблюдался уже с первых суток лечения, особенно если терапия начиналась в рамках терапевтического окна — в течение первых 2-6 часов после начала заболевания.

Положительная динамика фиксировалась и по уровню сознания (по ШКГ и шкале FOUR), так и по результатам исследования очаговых неврологических симптомов с использованием шкалы А.И. Федина.

Таб.5 Количество пациентов поступивших в стационар, от момента получения ЧМТ и до начала интенсивной терапии и нейропротекции .

<i>Время от момента травмы до начала нейропротекции</i>	<i>1- сравнительная группа</i>	<i>2- исследуемая группа</i>
120 минут	9	7
До 6 часов	10	9
До 12 часов	6	8
До 1 суток	9	9
Свыше суток	6	7



Рис 7 Причины возникновения черепно-мозговой травмы.

Таблица 6 Динамика показателей следующих параметров по группам:

А).ШКГ,

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа
сутки	12,8±1,82	12,31±1,29
3 сутки	13,7±1,47	13,82±1,53
7 сутки	13,29±0,02	14,61±0,18
2 недели	14,12±0,16	15±0,02

Б). Шкала NIH-NINDS,

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа
сутки	11,73±1,88	11,83±1,96
3 сутки	12,48±1,74	11,16±1,63
7 сутки	10,69±1,69	10,14±1,54
2 недели	10,23±0,26	9,69±0,08

В). Индекс социальной адаптации Barthel.

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа
сутки	11,52±3,75	11,59±3,05
3 сутки	18,86±4,56	19,89±4,83
7 сутки	21,86±4,56	23,89±4,83
2 недели	35,73±1,09	43,65±1,17

Аналогичная динамика параметров неврологического статуса была выявлена и при исследовании пациентов с использованием других шкал, что представлено в таблице 8. Особо примечательны результаты нейропсихологического тестирования по шкале MMSE (Mini Mental State Examination), которые отражают изменения в когнитивной сфере и интеллектуально-мнестических функциях на фоне активной антиоксидантной терапии, приведённые в таблице 6. Количество пациентов, которым проводилось исследование нейропсихологического статуса, было меньшим из-за исключения из исследования больных с афатическими нарушениями и угнетением сознания при первоначальной оценке.

Таблица 7 Данные о тестирование (M±m) по шкале MMSE в обеих группах к концу недели.

Показатели	Оценка балл	1 группа (n=35)	2 группа (n=33)
Ориентировка во времени	0-5	2,94±0,30	2,94±0,30
Ориентировка в местоположении	0-5	1,00±0,36	2,85±0,30
Повторить три слова	0-3	0,26±0,17	0,26±0,17
Счет по номерам	0-5	0,15±0,10	0,26±0,17
Память	0-3	0,11±0,08	1,28±0,80
Чтение и письмо	0-3	0,19±0,12	1,86±0,21

При использовании препарата Эдаравон у пациентов уже на десятый день заболевания значительно сократился период восстановления пространственно-временных ориентаций – средний суммарный показатель составил $2,95 \pm 0,30$ ($p < 0.05$). На этом этапе выявили существенные улучшения в восприятии речи и языковых данных, концентрации внимания, а также памяти ($p < 0.05$), что особенно ярко отразилось на общем когнитивном состоянии: индекс был значительно повышен у группы получавших Эдаравон по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). По истечении трёх недель нейропсихологические тесты продемонстрировали более активное восстановление когнитивных функций в группе на лекарственном препарате, что выразилось в увеличении суммарного показателя до $19,7 \pm 2,0$ против $7,1 \pm 1,8$ у пациентов из контрольной группы ($p < 0.05$).

Что касается показателей водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-щелочного состояния (КЩС) у больных обеих групп, наилучшие

результаты, приближённые к физиологической норме, были получены уже в первые сутки госпитализации у пациентов второй группы. Если у пострадавших первой группы к концу первых суток наблюдалась гипокалиемия ($2,7 \pm 0,3$ ммоль/л) с тахикардией ($112,4 \pm 2,7$ ударов в минуту), то у больных второй группы эти значения составили $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $96,1 \pm 2,3$ ударов в минуту соответственно. Также у пациентов второй группы наблюдалась умеренная гипернатриемия, не требовавшая специальной коррекции.

Внутричерепного давления (ВЧД), уже с третьих суток после операции у больных второй группы оно было значительно ниже, чем у пациентов первой группы. Динамика изменения ВЧД по группам представлена в следующем графике.

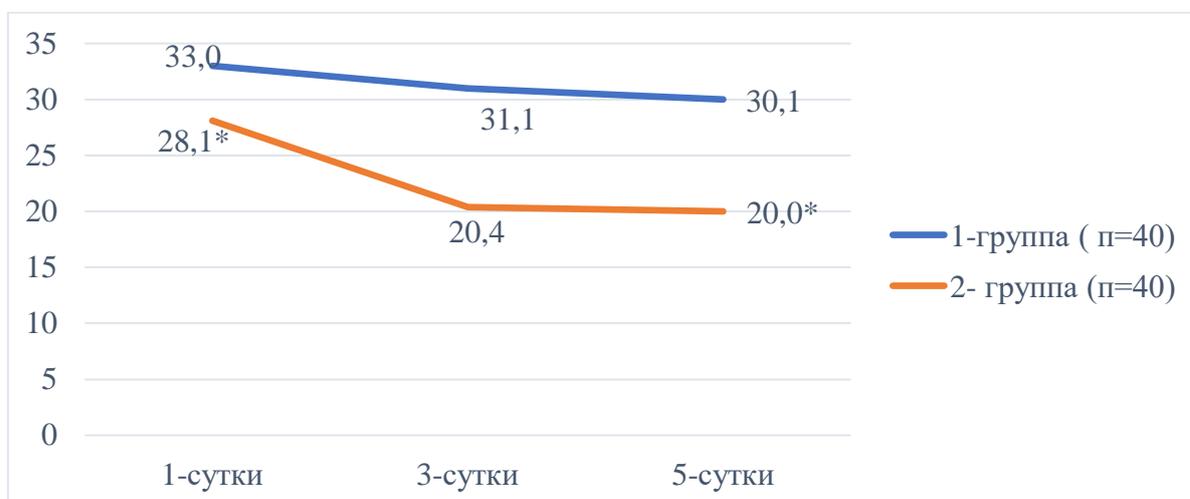
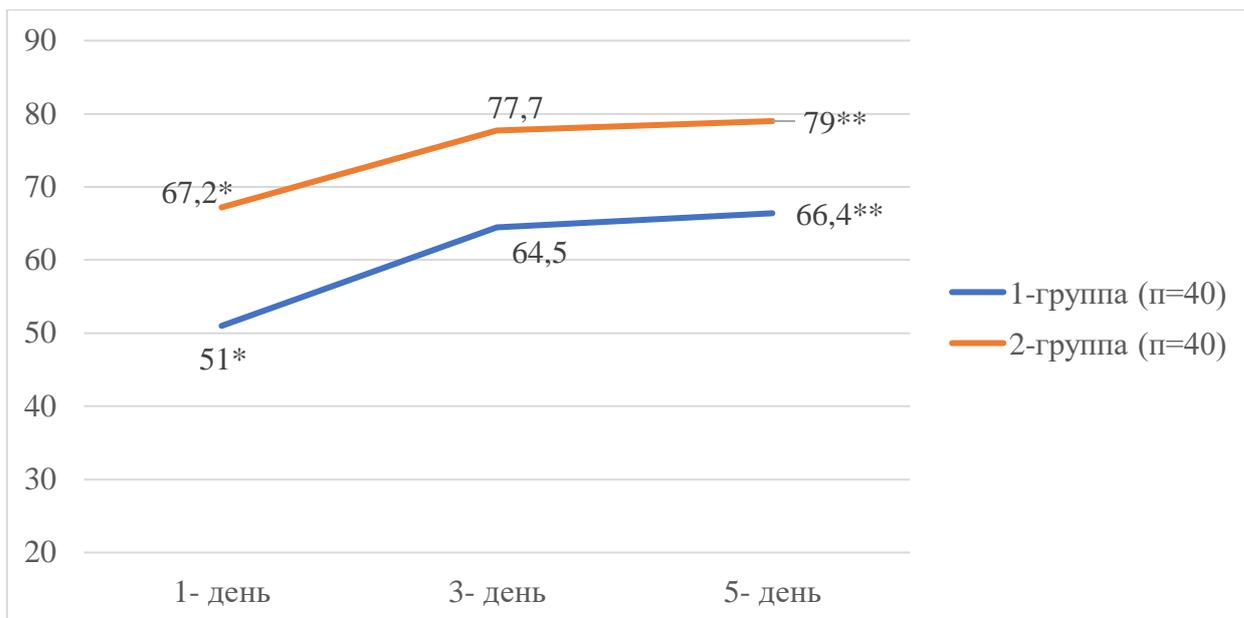


Рисунок №8 Динамика изменения ВЧД (мм рт.ст.)

Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что уже к концу первых суток ВЧД у больных 2-группы, составив $28,1 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) было на $4,9 \pm 0,3$ мм рт.ст. ниже таковых значений больных 1-группы.

Уже на 3-сутки ВЧД у больных 2-группы, составив $20,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. было статистически значимо ($p^* < 0,05$) ниже ВЧД пациентов 1-группы ($31,0 \pm 0,4$ мм рт.ст.).

Динамика пороговых значений ЦПД по группам в процессе проводимой дифференцированной терапии представлена на графике №3.2.



Достоверность: $p^* - <0,05$; $p^{**} - <0,05$;

Рисунок №9 Динамика значений ЦПД по группам.

Данный график демонстрирует более удовлетворительные результаты ЦПД у больных 2-группы, учитывая нарушение уровня сознания к указанным срокам по ШГ.

Порог сатурации югулярной венозной крови, согласно данным газоанализатора (измерение КЦС у постели больного) представлен на рисунке №10.

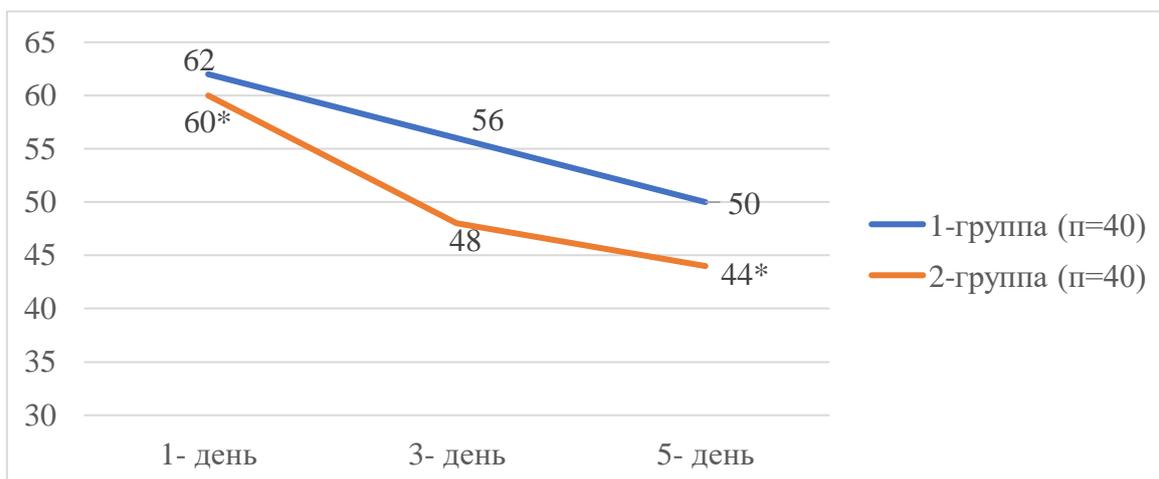


Рисунок № 10 Динамика пороговых значений сатурации югулярной венозной крови по группам. Достоверность: $p^* < 0,05$;

Представленные данные явно демонстрируют более эффективное использование кислорода мозгом у пациентов второй группы по сравнению с первой группой, что, вероятно, свидетельствует о лучших функциональных возможностях их нейронов.

Характеристика цитокинового фона у пациентов с черепно-мозговой травмой:

После полученной ЧМТ активируются микроглиальные клетки и происходят значительные изменения в уровне провоспалительных цитокинов.

Основными факторами становятся ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, которые способствуют апоптозу и дополнительной гибели нервных элементов (согласно исследованиям Muer 2006 и Hercus 2012).

В течение первых суток после травмы у пациентов наблюдался резкий рост уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольными значениями. Данные, представленные на графике (рисунок 11), демонстрируют:

- Увеличение концентрации ФНО- α до 560% от нормы;
- Рост ИЛ-1 β в среднем на 420%;
- Значительное повышение уровня ИЛ-6 — более чем в 9,7 раза (1140%);
- Концентрация ИЛ-8 возросла почти до 13 раз (1280%);
- Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 вырос на 540%;
- Значительное превышение концентрации ИФН- γ — в 4,2 раза.

Все эти изменения были статистически значимыми с $p < 0.05$.

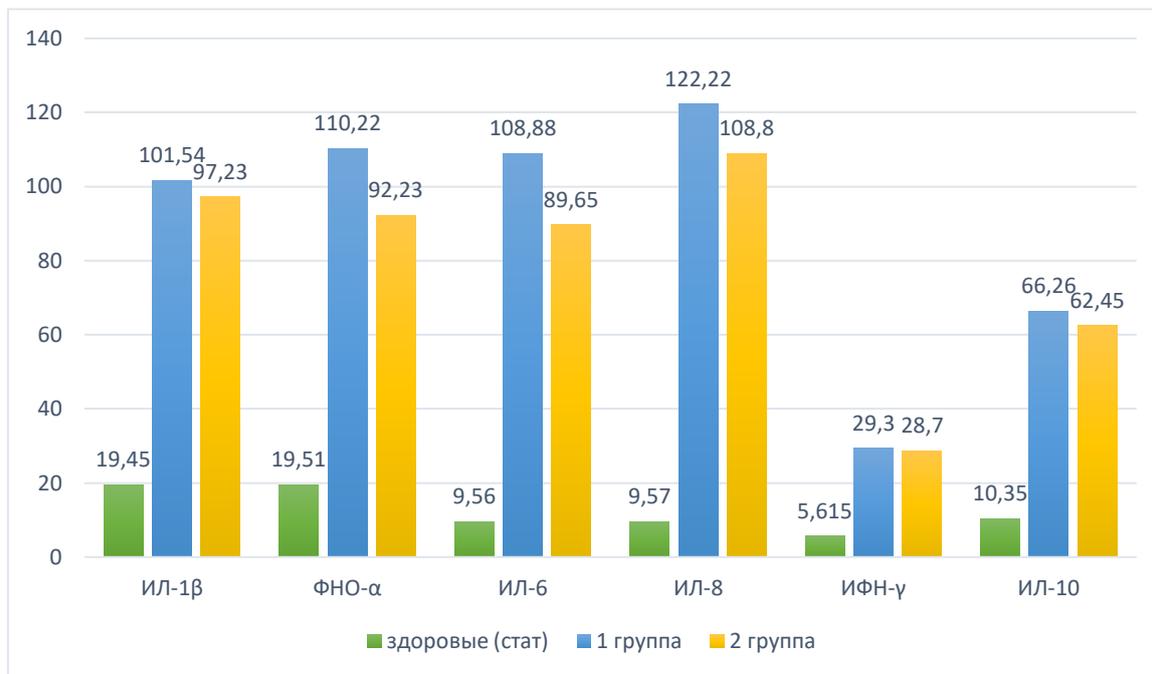


Рисунок 11 Показатели сывороточных цитокинов у больных с ЧМТ в первые 24 часа после травмы. Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с здоровыми людьми (статистические данные). [Дюкарев В.В. Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их прогностическая информативность 2020]

В результате исследования цитокинового профиля на системном уровне было показано, что тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается гиперсекрецией как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Их продукция в ходе воспалительного процесса, вызванного травматическим повреждением тканей мозга, имеет свои особенности. В первые сутки после травмы в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение концентрации как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ), так и противовоспалительных (ИЛ-10). Данная продукция медиаторов воспаления может рассматриваться как адекватная первичная реакция иммунной системы на травму.

Данные показывают, что у группы, получавшей подобранную антиоксидантную терапию, уровни цитокинов были несколько ниже, что

свидетельствует о снижении воспалительного ответа. На седьмые сутки после травмы отмечалось снижение содержания цитокинов в крови, за исключением ИЛ-6 и ИЛ-8, чья концентрация увеличилась в 1,5 раза. Наблюдается прямая корреляция между уровнями ИЛ-6. **Динамика уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой:**

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является важным ферментом гликолиза, необходимым для превращения лактата в пируват. Она содержится в тканях большинства крупных органов, включая головной мозг. Повышение уровня ЛДГ в крови указывает на повреждение клеток. Активность ЛДГ в тканях примерно в 500 раз выше, чем в крови, поэтому даже при незначительном повреждении тканей происходит значительное повышение ЛДГ в сыворотке крови, что делает её важным диагностическим маркером. Однако, поскольку ЛДГ присутствует во многих тканях организма, её нельзя рассматривать как специфичный маркер повреждений.

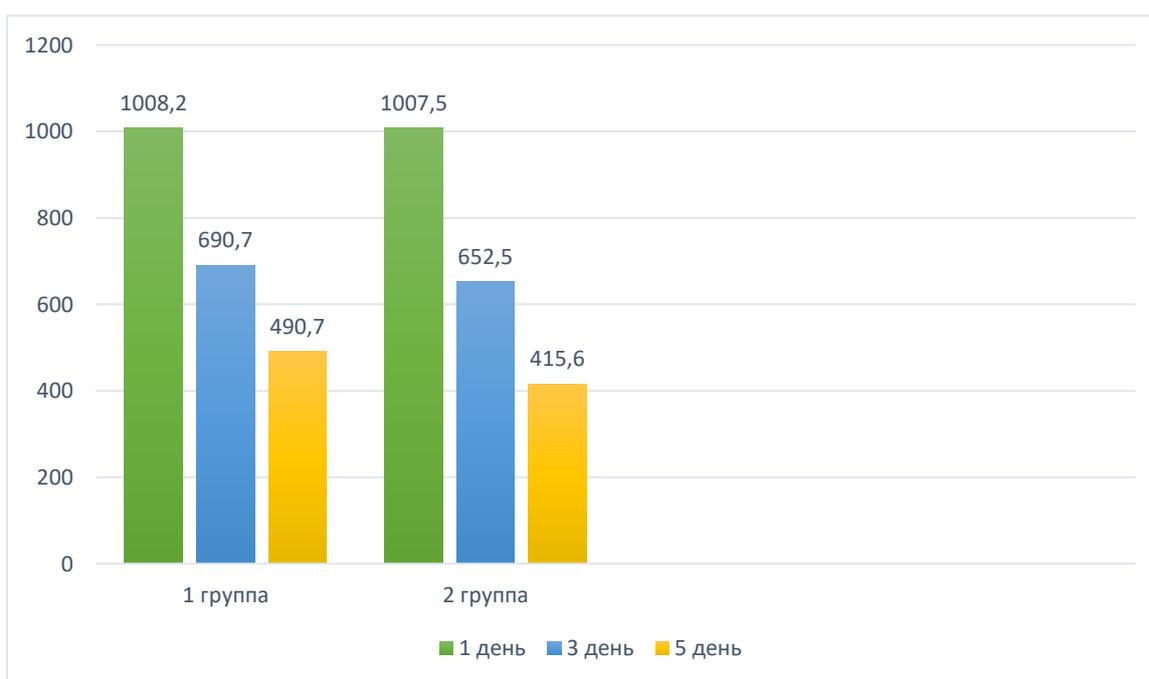


Рис 12 Динамика ЛДГ у больных с ЧМТ.

Из данного графика видно, что ЛДГ у обеих групп, уже к 5 дню, была приближена к норме, динамика стабилизации положительная, но у пациентов 2 группы, показатели несколько лучше, чем у пациентов 1 группы, хоть и не

достоверна. Кроме того, мы не могли полностью исключить сопутствующие факторы, которые тоже могут привести к повышению ЛДГ, хоть все пациенты и были отобраны только с изолированной ЧМТ, незначительные ушибы мягких тканей головы, также могут повышать ЛДГ. Тем не менее в целом, незначительное отличие показателей контрольной группы и исследуемой показывает динамику и возлагает большие надежды, в перспективе на фракции ЛДГ, такие как ЛДГ-1 и ЛДГ-2, которые более специфичны.

Динамика показателей уровня витамин С (аскорбиновой кислоты) у больных с ТЧМТ.

Аскорбиновая кислота является эндогенным антиоксидантом, и ее резкое снижение говорит о недостатке антиоксидантов в зоне поражения. Мы исследовали анализы крови на этот витамин. Получили следующие данные:

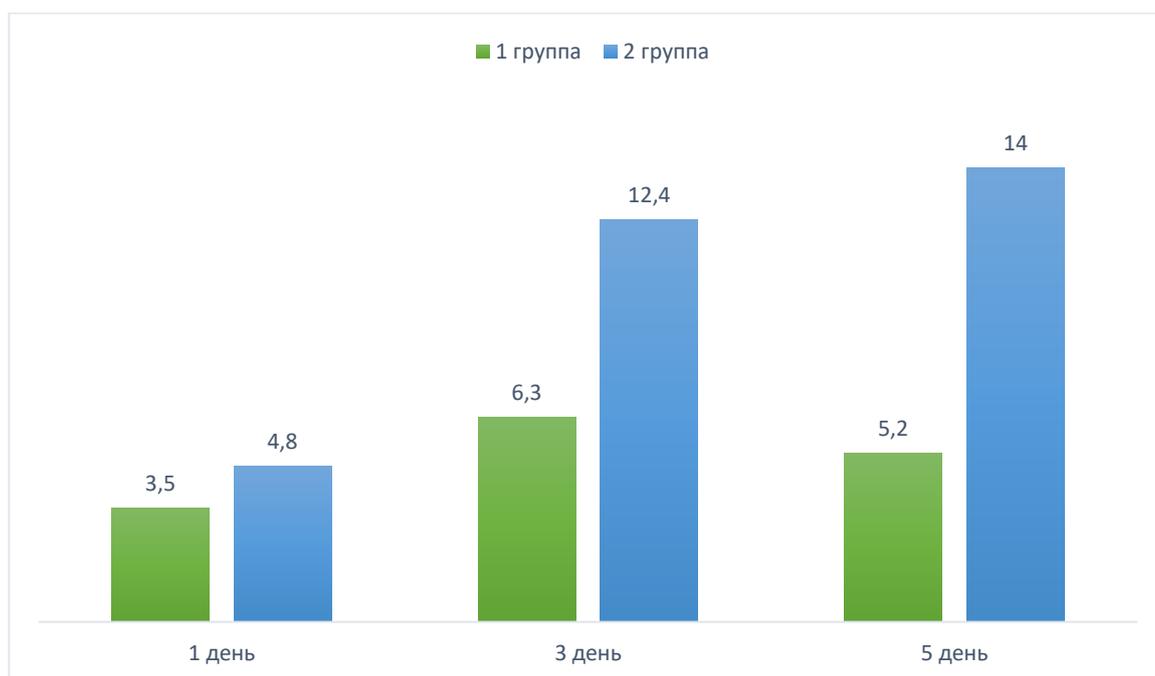


рис 13 Динамика показателей аскорбиновой кислоты по группам.

В связи с тем, что этот витамин входит в «семерку показателей оксидативного стресса», считаем что это важный показатель для нашего исследования. На данном графике мы можем заметить, что в первый день в обеих группах был дефицит аскорбиновой кислоты, но во второй группе

показатели не вышли за референсные значения, тогда как в первой группе продемонстрирован явный дефицит. Это косвенно говорит, что в организме начался оксидативный стресс и организм уже «потратил» свой эндогенный антиоксидант. Когда мы смотрим наши показатели на третий и пятый день, то видим, что все показатели находятся в пределах нормы, но это на фоне применения аскорбиновой кислоты по 600 мг 3 раза в день. Это значит, что в первой группе продолжается большой расход аскорбиновой кислоты, а это в свою очередь говорит о продолжающемся оксидативном стрессе. Тогда как во второй группе показатели относительно стабильны.

Экономическая эффективность.

Экономическая эффективность использования комплекса антиоксидантов в лечении больных с ЧМТ может быть оценена с учетом нескольких факторов:

1. Снижение стоимости лечения: использование рационального подбора антиоксидантов может способствовать улучшению результатов лечения и сокращению времени пребывания в больнице. Это может снизить общие затраты на медицинское обслуживание пациентов с ЧМТ за счет сокращения длительности госпитализации и интенсивной терапии.

2. Снижение затрат на осложнения: сбалансированные аминокислоты могут также способствовать снижению риска развития осложнений, таких как органная недостаточность или инфекции, что может привести к дополнительным затратам на лечение и уход за пациентами.

3. Улучшение прогноза: эффективное лечение ЧМТ с использованием комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, может снизить смертность и улучшить прогноз заболевания, что в свою очередь может сократить затраты на последующее лечение и уход за выжившими пациентами.

4. Экономическая оценка результатов: проведение экономической оценки стоимости применения комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, в контексте конкретного клинического учреждения поможет оценить общую экономическую выгоду и эффективность их использования.

5. Сравнение с альтернативными методами лечения: важно также сравнивать экономическую эффективность использования комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, с другими методами лечения оксидативного стресса при ЧМТ, такими как стандартная интенсивная терапия, чтобы определить оптимальный и экономически выгодный подход.

6. Улучшение качества жизни: эффективное лечение ЧМТ с использованием комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, может способствовать быстрому восстановлению пациентов и улучшению их качества жизни после выписки из больницы. Это может привести к уменьшению потребности в последующей медицинской помощи и сопутствующих затратах на реабилитацию.

7. Экономическое моделирование и анализ: применение экономических моделей и анализа может помочь оценить долгосрочные экономические последствия использования комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, в лечении ЧМТ. Это включает в себя оценку потенциальных сэкономленных затрат на долгосрочном горизонте времени и выявление ключевых факторов, влияющих на экономическую эффективность.

8. Социально-экономические аспекты: важно также учитывать социальные и экономические аспекты, такие как уменьшение бремени для семьи пациента, сохранение рабочей способности и улучшение продуктивности труда, что может привести к дополнительным экономическим выгодам для общества в целом.

9. Оценка степени риска и неопределенности: при проведении экономической оценки необходимо учитывать степень риска и

неопределенности, связанную с прогнозированием результатов лечения и долгосрочными последствиями для пациентов, что может повлиять на окончательные выводы об экономической эффективности.

10. Сравнение пребывания койко-дней пациентов получавших 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (Эдаравон) в стационаре в среднем, а также койко-дни пребывания в ОРИТ составили на 4,2 меньше, чем в 1-группы, а также суммой подсчет расхода дополнительных медикаментов и расходников подсчитано, что в суммовом эквиваленте составило:1375500

Учитывая все эти факторы, использование комплекса антиоксидантов, в состав которого входит Эдаравон, в лечении вторичных осложнений ЧМТ может представлять значительную экономическую выгоду для системы здравоохранения в целом, снижая общие затраты и улучшая результаты лечения больных.

Выводы

1. Исследование цитокинового профиля на системном уровне показало, что тяжелая черепно-мозговая травма приводит к увеличению секреции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Их уровень изменяется в процессе развития воспалительной реакции, возникающей в ответ на травматическое повреждение мозговых тканей.
2. При тяжелой черепно-мозговой травме наблюдается развитие вторичных повреждений головного мозга, что сопровождается выраженным оксидативным стрессом и снижением антиоксидантного потенциала. Это подтверждается негативными изменениями в показателях свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в плазме крови и спинномозговой жидкости. Эффективная комплексная антиоксидантная терапия способствует восстановлению нормальных окислительно-восстановительных процессов. У пациентов из второй группы наблюдалась более эффективная утилизация

кислорода мозгом, что свидетельствовало о сохранении функциональных способностей нейронов. После проведения терапии показатели ЛДГ и уровня лактата в крови у больных снизились на 5-15%.

3. При анализе динамики под влиянием антиоксидантной терапии наблюдалось снижение уровней продуктов свободнорадикального окисления и постепенное восстановление активности антиоксидантных систем, что свидетельствовало о положительном влиянии антиоксидантной защиты на нормализацию окислительно-восстановительных процессов в организме.

4. Группа пациентов получавших 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (Эдаравон), уже к десятому дню после получения ЧМТ, отмечено более быстрое восстановление ориентации в месте, времени и пространстве. Суммарная величина показателя составила $2,95 \pm 0,30$ ($p < 0,05$). Достоверные отличия к этому сроку заболевания были выявлены в показателях восприятия слов, концентрации внимания и памяти ($p < 0,05$).

Результаты ЦПД у больных 2-группы также были лучше на 12,8 мм рт.ст., учитывая нарушение уровня сознания к указанным срокам по шкале Глазго.

ВЧД уже с третьих суток после оперативного периода у больных получавших 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (Эдаравон) было значительно ниже, и этот показатель равнялся $24,1 \pm 0,2$ мм рт.ст., а ВЧД пациентов 1-группы составил $31,1 \pm 0,4$ мм рт.ст.

5. Сравнение пребывания койко-дней пациентов получавших 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (Эдаравон) в стационаре в среднем составил на **4,2** меньше чем в 1-группы. Что в суммовом эквиваленте составило: 3045000 сум.

Список использованной литературы

1. Арипов, М.Ю., Рахманова, Г.А., Абдуллаев, Ш.Ш. "Современные

- подходы к нейропротекции при тяжелой черепно-мозговой травме." *Журнал неврологии и нейрохирургии Узбекистана*, 2019, №2, с. 45-52.
2. Джураев, А.Б., Каюмов, М.Х., Шодиев, Б.Б. "Применение нейропротекторов в комплексной терапии черепно-мозговой травмы." *Медицинская практика Узбекистана*, 2021, №1, с. 76-81.
 3. Абдукаримов, И.Р., Мирзаев, Т.Ф. "Роль антиоксидантов в предотвращении оксидативного стресса при тяжелой черепно-мозговой травме." *Неврологический вестник Узбекистана*, 2017, т. 21, №2, с. 55-62.
 4. Сагатов А.Р. "Антиоксидантная коррекция цереброваскулярной патологии при неспецифическом аортоартериите на этапах реабилитационного лечения". Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан. 2020.
 5. Иванов П.П., Смирнова Е.В. "Эффективность применения антиоксидантов в комплексной терапии пациентов с острой церебральной недостаточностью после ЧМТ". Журнал неврологии и нейрохирургии, 2021; 29(3): 45-52.
 6. Ким Н.Н., Петрова Л.С. "Роль антиоксидантной терапии в восстановлении когнитивных функций у пациентов после тяжелой ЧМТ". Международный журнал нейрореабилитации, 2022; 10(1): 12-19.
 7. Ахмедов Р.Х., Саидов Б.К. "Применение антиоксидантов в лечении посттравматической энцефалопатии". Вестник медицинских исследований Узбекистана, 2023; 15(2): 33-40.
 8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. "Ишемия головного мозга". М.: Медицина, 2021.
 9. Новиков В.Е. "Фармакологическая коррекция активности процессов перекисного окисления липидов в динамике ЧМТ". Экспериментальная и клиническая фармакология, 2020; 83(1): 46-49.
 10. Педаченко Е.Г. "Свободно-радикальные перекисно-окислительные реакции в остром периоде ЧМТ". Врачебное дело, 2020; (1): 54-57.

11. Усенко Л.В. “Обмен биогенных аминов при тяжелой травме головного мозга при различных способах его защиты от гипоксии”. *Анестезиология и реаниматология*, 2021; (6): 51-56.
12. Хилько В.А. “Иммунологические и биохимические реакции у пострадавших с взрывными повреждениями черепа и головного мозга”. *Вестник хирургии*, 2022; (4-6): 54-55.
13. Зотов Ю.В. “Комплексное лечение тяжелой ЧМТ с учетом характера повреждений головного мозга и выраженности гипертензионно-дислокационного синдрома”. *Вестник хирургии*, 2021; (1): 53-56.
14. Джеймс Е. Котрелл. “Защита мозга”. *Анестезиология и реаниматология*, 2021; (2): 81-85.
15. Губский Ю.И., Горюшко А.Г., Шнурко З.В. и др. “Взаимодействие антиоксидантов различной химической структуры с фосфолипидным биослоем”. *Украинский биохимический журнал*, 2020; 66(2): 53-58.
16. Баборики Т.Л., Маслова Г.Т., Малотанин В.Т. “Об использовании антиоксидантов для коррекции ишемических и цереброваскулярных расстройств”. Тезисы докладов II Всесоюзной конференции «Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения». Тбилиси, 2020; с. 27.
17. Биленко М.В., Тельпухов В.И., Чуракова Т.Д. “Влияние ишемии и реперфузии головного мозга крыс на процессы перекисного окисления липидов и защитный эффект антиоксидантов”. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2020; 107(4): 394-396.
18. Весельский И.Ш., Сонник А.В. “Применение корректоров ПОЛ и гемостаза в комплексном лечении больных с цереброваскулярными расстройствами”. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2021; 97(2): 51-54.
19. Дунаев В.В., Стец В.Р., Башкин И.Н. “Фармакологическая эффективность ряда метаболических средств при циркуляторной гипоксии головного мозга”. *Журнал неврологии и психотерапии*, 2020; (4): 41-46.

20. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А. “Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой”. Лабораторное дело, 2020; (11): 41-46.
21. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Коваленко С.И. “Фармакологическая коррекция окислительного стресса при ЧМТ”. Фармаком, 2020; (5): 41-44.
22. Зотов Ю.В. “Комплексное лечение тяжелой ЧМТ с учетом характера повреждений головного мозга и выраженности гипертензионно-дислокационного синдрома”. Вестник хирургии, 2021; (1): 53-56.
23. Каримов, З.У., Абдусатторов, Х.М. "Эффективность различных методов нейропротекции у больных с черепно-мозговой травмой." Центральноазиатский медицинский журнал*, 2020, т. 32, №5, с. 94-101.