

УДК 616-08-035

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.4

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
© Новиков В.Е.¹, Понамарева Н.С.¹, Яснецов В.В.², Кулагин К.Н.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, 123007, Москва, Хорошёвское шоссе, 76А*Резюме*

Цель. Оценить эффективность и перспективы современных фармакотерапевтических подходов к коррекции отека головного мозга на основе анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

Методика. Сбор и анализ результатов современных экспериментальных и клинических научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Фармакотерапия отека-набухания головного мозга (ОНГМ) до настоящего времени остается в значительной степени эмпирической, используется комбинированная терапия с учетом этиотропных и других факторов. По-прежнему широко применяются диуретики, в тяжелых случаях назначают кортикостероиды и барбитураты. По показаниям в комплексную фармакотерапию ОНГМ включают ингибиторы каллкреин-кининовой системы, низкомолекулярные гепарины. Из психоседативных средств чаще других применяют пропофол и бензодиазепины (в основном мидазолам). Эффективность применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на формирование ОНГМ носит противоречивый характер. При сосудистых и травматических повреждениях головного мозга обосновано применение блокаторов кальциевых каналов (нимодипин). В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы (пирацетам, нооглютил и др.). Они положительно влияют на метаболические процессы и основные нейромедиаторные системы. Обоснованно используются в лечении ОНГМ антиоксиданты и антигипоксанты. Одним из наиболее эффективных и назначаемых в клинической практике с этой целью является оригинальный отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Препарат является эффективным энергокорректором при ишемии головного мозга и других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием. Ноотропы, антиоксиданты и антигипоксанты имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ. Новыми потенциальными терапевтическими мишенями для фармакологической коррекции ОНГМ могут стать водные каналы клеток мозга (аквапорины, их блокада уменьшает развитие цитотоксического отека), Na^+ - K^+ -2Cl⁻ котранспортер (его блокада буметанидом снижает проницаемость ГЭБ и набухание клеток мозга при ЧМТ), матриксные металлопротеазы, канал рецептора сульфонилмочевины-1. Способность блокировать рецептор сульфонилмочевины-1 и матриксную металлопротеазу-9 проявляет глибенкламид.

Заключение. В настоящее время для фармакотерапии ОНГМ наряду с традиционными средствами (диуретики, психоседативные средства, анальгетики, глюкокортикоиды, блокаторы кальциевых каналов), все шире применяют препараты с ноотропной, антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Разрабатываются новые направления в фармакотерапии травматических и сосудистых поражений мозга, включая развитие ОНГМ, связанные с воздействием на молекулярные мишени (водные каналы, ионные транспортеры, матриксные металлопротеазы и др.). Однако новые подходы к фармакотерапии ОНГМ требуют глубокого экспериментального и клинического обоснования их терапевтической эффективности.

Ключевые слова: отек-набухание головного мозга, черепно-мозговая травма, противоотечные средства, ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты

PHARMACOTHERAPY OF BRAIN EDEMA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEMNovikov V.E.¹, Ponomareva N.S.¹, Yasnetsov V.V.², Kulagin K.N.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe Shosse, 123007, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness and prospects of modern pharmacotherapeutic approaches to the correction of brain edema based on the analysis of scientific literature and the results of our own research.

Methods. Collection and analysis of the results of modern experimental and clinical scientific research on this problem.

Results. The pharmacotherapy of edema-swelling of the brain remains largely empirical. Combined therapy is used taking into account etiologic and other factors. Diuretics are still widely used; in severe cases corticosteroids and barbiturates are prescribed. According to the indications, the complex pharmacotherapy of edema-swelling of the brain includes inhibitors of the kallikrein-kinin system, low-molecular-weight heparins. Of the psychosedative drugs, propofol and benzodiazepines (mainly midazolam) are used more often than others. The effectiveness of the use of opioid analgesics (morphine, fentanyl, sufentanil, etc.) in TBI and their effect on the formation of edema-swelling of the brain is contradictory. In vascular and traumatic brain injuries, the use of calcium channel blockers (nimodipine) is justified. Nootropics (piracetam, nooglutyl, etc.) are often used in the treatment of edema-swelling of the brain of various origins. They have a positive effect on metabolic processes and the main neurotransmitter systems. Antioxidants and antihypoxants are reasonably used in the treatment of edema-swelling of the brain. One of the most effective and prescribed in clinical practice for this purpose is the original domestic drug mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate). The drug is an effective energy corrector for cerebral ischemia and other pathologies, the pathophysiology of which is associated with a hypoxic state. Nootropics, antioxidants and antihypoxants have high prospects for further use in traumatic and vascular lesions of the brain, including edema-swelling of the brain. Water channels of brain cells (aquaporins, their blockade reduces the development of cytotoxic edema), Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (its blockade with bumetanide reduces the permeability of the BBB and swelling of brain cells during TBI), matrix metal prostheses, the channel of the sulfonyleurea receptor-1 can become new potential therapeutic targets for the pharmacological correction of edema-swelling of the brain. The ability to block the sulfonyleurea-1 receptor and matrix metalloprotease-9 is shown by glibenclamide.

Conclusions. Currently, along with traditional drugs (diuretics, psychosedatives, analgesics, glucocorticoids, calcium channel blockers), drugs with nootropic, antioxidant and antihypoxant activity are increasingly used for the pharmacotherapy of edema-swelling of the brain. New directions are being developed in the pharmacotherapy of traumatic and vascular brain lesions, including the development of edema-swelling of the brain associated with the exposure to molecular targets (water channels, ion transporters, matrix metal prostheses, etc.). However, new approaches to the pharmacotherapy of edema-swelling of the brain require a deep experimental and clinical justification of their therapeutic effectiveness.

Keywords: edema-swelling of the brain, traumatic brain injury, decongestants, nootropics, antioxidants, antihypoxants

Введение

Отек и набухание головного мозга (ОНГМ) – одна из основных причин смертности при черепно-мозговой травме [48], нейроинфекциях, печеночной недостаточности [2, 17]. Также отек головного мозга наблюдается при опухолях центральной нервной системы, расстройствах мозгового кровообращения, интоксикациях, осложняет некоторые психические и инфекционные болезни, почечную недостаточность, гипоксические состояния [60, 61, 73, 89]. Например, летальность при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) достигает 70% [55], при этом, по данным различных авторов, отёк и дислокация мозга являются основной причиной летального исхода (около 40% случаев) [48, 55]. Поэтому ОНГМ остается одной из основных проблем интенсивной терапии. Еще Н.Н. Бурденко писал о том, что тот, кто овладеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, будет владеть ключом к жизни больного [61].

Несмотря на многолетнее изучение и внедрение в клиническую практику широкого арсенала противоотечных средств различного механизма действия, профилактика и фармакотерапия ОНГМ далеко не всегда бывает успешной [27, 37]. В фармакотерапии ОНГМ до сих пор нередко преобладает эмпирически-симптоматический подход с ориентацией на дегидратацию, а такой подход часто приводит к развитию серьезных осложнений [61]. В последние десятилетия изучена роль ряда нейромедиаторных систем в развитии ОНГМ [57, 61], выявлены значимые изменения в

биохимических процессах клетки и ее структурных компонентах [28, 31, 42, 45]. Так, установлены морфофункциональные изменения в митохондриях клеток мозга, что сопровождается нарушением процессов окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи [38]. Митохондриальная дисфункция приводит к энергодефициту, что в свою очередь ведет к нарушению работы энергозависимых ионных каналов и способствует формированию цитотоксического отека. Метаболические изменения в клетке в динамике ОНГМ проявляются также активацией свободно-радикальных реакций, нарушением равновесия прооксидантных/антиоксидантных систем [44].

С учетом выявленных новых патогенетических аспектов развития ОНГМ и возможных потенциальных мишеней для его фармакологической коррекции в последние годы проводятся экспериментальные и клинические исследования по изучению эффективности лекарственных средств с антигипоксантами, антиоксидантами, ноотропными и другими видами активности в профилактике и терапии ОНГМ, рассматриваются различные варианты комбинированной фармакотерапии.

Цель работы: оценить эффективность и перспективы современных фармакотерапевтических подходов к коррекции отека головного мозга на основе анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

Патофизиологические особенности отека и набухания головного мозга

Несмотря на многообразие этиологических факторов, приводящих к отеку головного мозга, патофизиологические аспекты его формирования схожи независимо от причин возникновения. Отек мозга – это патологическое состояние, при котором объем мозга увеличивается в результате избыточного накопления жидкости в паренхиме головного мозга [8, 48, 60]. При этом гипергидратация может быть преимущественно внеклеточной или внутриклеточной. Отеком мозга принято называть интерструктуральную гипергидратацию, то есть фиксацию жидкости в межклеточном пространстве, а интраструктуральное накопление избыточной жидкости называют набуханием мозга. Однако, так как отек и набухание головного мозга проявляются обычно совместно, но с разной степенью выраженности, большинство отечественных авторов ориентируются на понятие «отек-набухание» как единый родственный неспецифический реактивный процесс, развивающийся в ответ на любое повреждение головного мозга [19, 48, 61].

В зарубежной и отечественной литературе нередко выделяют два основных типа отека мозга: вазогенный и цитотоксический [49, 76, 82]. Такое разделение отека мозга, по сути, соответствует данным выше определениям отека и набухания мозга. Вазогенный отек обусловлен нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к экстравазации жидкости и внеклеточных белков в паренхиму головного мозга. Отечная жидкость накапливается вне клеток, так как белки гидрофильны и задерживают воду, а чрезмерное внеклеточное накопление жидкости вызывает увеличение объема мозга и внутричерепного давления (ВЧД). Цитотоксический (внутриклеточный) тип отека мозга связан с нарушением работы ионного насоса (мембранной Na^+/K^+ -АТФ-азы), в результате чего в клетке начинают накапливаться ионы натрия и вода. Для работы натриевого насоса постоянно нужна энергия, которая обеспечивается процессом превращения АТФ в АДФ. Поэтому основная причина цитотоксического отека – это дефицит энергии, связанный с гипоксией или с ишемией клеток мозга [89, 100]. Цитотоксический отек локализуется в сером веществе головного мозга, в месте расположения тел нейронов – самых энергозависимых клеток [82, 100]. Напомним, что метаболические процессы в мозговой ткани отличаются высокой интенсивностью, а способность переживать гипоксию крайне низка.

На примере ОНГМ при ЧМТ можно проследить взаимосвязь обоих типов отека головного мозга. Установлено, уже через 1 ч. после ЧМТ нарушается функциональная активность отдельных ионных каналов, что приводит к потере гомеостатических ионных градиентов и перемещению воды во внутриклеточное пространство [76, 100]. Это цитотоксический отек (набухание), который возникает, прежде всего, в астроцитах, но может возникать во всех типах клеток, включая эндотелиальные клетки и нейроны [101]. Когда цитотоксический отек в эндотелиальных клетках приводит к их повреждению и способствует потере целостности ГЭБ, начинает формироваться вазогенный отек. Вазогенный отек также возникает в результате воздействия различных дополнительных факторов, включая механическое повреждение, воспаление, ангиогенные факторы, перестройки цитоскелета и другие [69, 74, 82, 100]. В крайней форме вазогенного отека может происходить прогрессирующее вторичное кровоизлияние.

Таким образом, несмотря на то, что за формирование цитотоксического (набухание) и вазогенного отека головного мозга ответственны различные патофизиологические механизмы, эти два типа отеков часто сосуществуют, и их лечение совершенно обоснованно имеет тенденцию совпадать. Однако для оптимизации фармакотерапии ОНГМ и повышения ее эффективности следует знать и

учитывать патофизиологические особенности формирования основных типов отека головного мозга.

Фармакотерапия отека головного мозга и её перспективы

Традиционно в лечении ОНГМ применяют диуретики и гипертонические растворы. Осмотический диуретик маннит (маннитол) и гипертонический раствор натрия хлорида до сих пор используют в качестве препаратов первой линии для лечения острого отека головного мозга. Эти препараты способствуют мобилизации воды из ткани мозга в сосудистое русло. Маннитол обладает самым выраженным дегидратирующим свойством из всех осмодиуретиков и используется наиболее часто [50, 53, 70, 83]. Диапазон вводимых доз маннитола колеблется от 0,25 г/кг до 2 г/кг, причем в последних исследованиях показано, что высокие дозы (1,4 г/кг) более эффективны, чем стандартные (0,7 г/кг) в случае острого отека головного мозга при ЧМТ. Рекомендуется болюсное введение вместо продолжительной инфузии [19, 53, 89]. Для предотвращения острого повреждения почек маннитол рекомендуется вводить при осмолярности плазмы не выше 320 мОсм/л [19, 53, 83]. Маннитол может вызывать феномен «отдачи», проникать через ГЭБ и вызывать обратный ток жидкости из сосудов в мозг. Предотвратить это можно последующим введением салуретика или повторным введением маннитола. При выраженной сердечной, почечной, печеночной недостаточности применение маннитола не рекомендуется или резко ограничено [7, 20]. Из осмотических диуретиков также можно применять (внутривенно и перорально) глицерин и мочевины. Мочевина действует быстро и продолжительно (до 10 ч). Однако она вызывает еще более выраженный феномен «отдачи» и нагрузку на сердце, печень и почки [48, 53].

К назначению гипертонического раствора натрия хлорида при ОНГМ отношение не однозначное. Некоторые авторы считают его применение нецелесообразным из-за отсутствия доказательной базы и негативного воздействия на ряд клеточных систем (иммунная система, микроциркуляция). Однако в последних исследованиях выявлена его наибольшая эффективность в сравнении с маннитолом для снижения внутричерепного давления при тяжелой ЧМТ [83]. Кроме того, гипертонический раствор натрия хлорида улучшает церебральную оксигенацию, что позволяет его использовать при ЧМТ [41].

Салуретики (прежде всего фуросемид) применяют при ОНГМ в случае, если противопоказаны осмотические диуретики, или для усиления их эффекта. Доказано, что фуросемид снижает объем внутричерепной жидкости пропорционально снижению объема жидкости в организме, но это снижение внутричерепного давления не продолжительное и слабо выраженное. При комбинированном применении маннитола и фуросемида диурез значительно увеличивается, так как препараты потенцируют действие друг друга, однако, оптимальная продолжительность и эффективность этого варианта назначения препаратов до сих пор обсуждается [2, 19, 55]. Как обсуждается и влияние самих салуретиков на функциональную активность нейронов. Так, американские ученые провели в 2020 году исследование, в котором изучали возбудимость нейронов головного мозга и повышенную судорожную активность после ЧМТ у мышей. Введение буметанида (диуретик, угнетающий транспорт хлора и реабсорбцию натрия) уменьшало отек головного мозга у животных, однако способствовало повышению возбудимости нейронов. Таким образом, ученые подчеркивают необходимость дальнейшего изучения влияния салуретиков на функцию нейронов при ЧМТ и отеке мозга [95].

Важное место в терапии ОНГМ отводится кортикостероидам. Стабилизируя мембраны клеток мозга, эти вещества уменьшают проницаемость клеточных мембран для воды, а также снижают секрецию спинномозговой жидкости, что нормализует функцию ГЭБ. Вместе с тем, кортикостероиды способны дезактивировать воспалительный цитокиновый каскад, возникающий как результат некроза клеток мозга [54, 82, 100], и к их назначению следует относиться осторожно. Такие представители кортикостероидов как преднизолон, дексаметазон являются сильнодействующими препаратами, они выражено угнетают кору надпочечников, поэтому применяются только в исключительных случаях. Например, прямыми показаниями к их назначению могут стать терминальные состояния, недостаточность коры надпочечников, тяжелый шок, гипотония, не поддающаяся коррекции [47, 54].

Современные стратегии нейропротекции при травматическом ОНГМ рассматривают применение другого гормонального препарата – прогестерона. В проспективных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с тяжелой ЧМТ и отеком мозга применение прогестерона улучшало исходы и снижало летальность. Объясняется это тем, что прогестерон уменьшает и вазогенный, и цитотоксический отек головного мозга. Помимо этого, под влиянием препарата снижается воспалительный цитокиновый каскад, уменьшается свободно-радикальное и липидное окисление,

стабилизируется ауторегуляция воды в клетках мозга (аквапориновые каналы) и снижается апоптоз [54].

Некоторые авторы называют L-лизина эсцинат достойной альтернативой кортикостероидам в отношении противоотечного действия при ЧМТ [21]. Действующим веществом препарата является водорастворимая соль сапонина конского каштана - эсцина и аминокислоты L-лизина. Препарат угнетает экссудативную стадию воспаления и повышает резистентность сосудов. Эффективность L-лизина эсцината изучена на догоспитальном и госпитальном этапах лечения ЧМТ. По данным МРТ уже на 3-5-е сутки терапии отмечено значительное уменьшение зоны отека вокруг геморрагических очагов. L-лизина эсцинат уменьшал, а в некоторых ситуациях предотвращал отек оболочек головного мозга, что проявлялось нормализацией давления спинномозговой жидкости и уменьшением застойных изменений на глазном дне. Исследователи отмечают эффективность L-лизина эсцината в остром периоде ЧМТ и считают целесообразным широкое практическое применение препарата [21].

Упомянутый выше цитокиновый каскад тесно связан с каллекреин-кининовой системой. Увеличение ее плазменных компонентов, в том числе брадикинина, способствует вторичному повреждению головного мозга, увеличивая степень ОНГМ и воспаления. Поэтому при тяжелой ЧМТ рекомендуют вводить естественный каллекреин-протеазный ингибитор апротинин (контрикал) внутривенно в дозе 60 тыс ЕД/сут [5, 55, 82]. В современных исследованиях установлено, что активация фактора XIII свертывания крови стимулирует высвобождение брадикинина, что способствует отеку мозга. Фармакологическое блокирование активированного фактора XIII веществом гНА-Infestin-4 (Германия) снижало посттравматическое воспаление и формирование отека мозга [84].

При ЧМТ, а также при нарушениях мозгового кровообращения вызванных другими причинами, есть высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Поэтому нередко применяют прямые антикоагулянты, особенно низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксипарин и др.) [47]. Их назначение способствует улучшению микроциркуляции, однако оно может способствовать развитию или прогрессированию отека мозга, поэтому некоторые авторы рекомендуют вместо такой терапии применять эритроцитозитоз. В то же время последние клинические исследования показали, что гепарин и его низкомолекулярное производное эноксапарин снижают частоту клинического спазма сосудов и отсроченного инфаркта головного мозга после субарахноидального кровоизлияния. Помимо спазма сосудов гепарин предотвращает воспаление и восстанавливает целостность ГЭБ, тем самым снижая отек. Это более важный аспект его терапевтической эффективности, чем профилактика спазма сосудов [47, 75, 86]. В опытах на мышцах на модели ЧМТ доказана способность эноксапарина уменьшать проницаемость сосудов головного мозга и развитие отека [75].

Антигистаминные средства (хлоропирамин, дифенгидрамин и др.) нередко применяются для лечения различных заболеваний ЦНС, в том числе и ОНГМ. Однако данные, подтверждающие их эффективность при отеке головного мозга в клинических исследованиях, не получены и ограничены отдельными клиническими наблюдениями [6]. В то же время в экспериментальных исследованиях зарубежными авторами выявлена высокая эффективность дифенгидрамина в купировании отека головного мозга крыс на модели ЧМТ, а также его способность ослаблять окислительный стресс и воспалительные реакции [90].

С 60-х годов прошлого века в лечении ОНГМ применяются барбитураты. В настоящее время на основании результатов многочисленных клинических исследований появились рекомендации использовать барбитураты в лечении повышенного ВЧД только в том случае, если такие методы лечения, как подъем головы, выпрямление шеи, обезболивание, седация, дренаж спинномозговой жидкости (ликвора), введение маннита и/или гипертонического раствора не эффективны. Другими словами, если складывается ситуация с возникновением рефрактерной внутричерепной гипертензии (>20 мм рт.ст.). В этом случае линия медикаментозной терапии включает в себя инициацию пентобарбитальной комы, которая способствует снижению ВЧД, уменьшению мозгового кровотока, изменению тонуса церебральных сосудов (вазоконстрикция в здоровых участках мозга, и как результат шунтирование крови через поврежденные области), снижению потребления кислорода мозгом, уменьшению метаболической активности головного мозга, уменьшению образования свободных радикалов, ингибированию поступления глюкозы через ГЭБ и снижению нейротоксичности за счет уменьшения высвобождения глутамата и аспартата в ткани мозга [64]. Однако применение пентобарбитала сопряжено с серьезными рисками, такими как тяжелая гипотензия, увеличение частоты пневмонии и сепсиса, снижение моторики желудочно-кишечного тракта [47, 50, 54, 56, 88]. Тяжелая гипотензия может привести к сердечным осложнениям, к снижению мозгового кровотока и церебрального перфузионного давления. По данным Bernstein J.E. и соавт. [64], 83% пациентов нуждались в вазопрессорной поддержке во

время приема пентобарбитала для поддержания церебрального перфузионного давления (ЦПД) от 60 до 80 мм рт.ст. Подчеркивается, что профилактическое применение пентобарбитала не оказалось полезным, наоборот, его применение у пациентов, не требующих хирургического вмешательства, является опасным из-за возникновения гемодинамической нестабильности. Иногда комбинируют инфузию пентобарбитала с проведением гипотермии [64]. Использование гипотермии при ЧМТ и отеке мозга является спорным вопросом. В доклинических исследованиях было показано, что терапевтическая гипотермия снижает метаболические потребности головного мозга, уменьшает воспаление, перекисное окисление липидов и гибель клеток [60]. В другом исследовании было показано, что терапевтическая гипотермия приводит даже к ухудшению исходов и увеличению смертности у детей [62].

Применение анальгетиков и психоседативных средств при ЧМТ и ОНГМ имеет патофизиологическую основу и прямые клинические показания [12, 36, 39, 40]. Снижение мозгового метаболизма и потребности мозга в кислороде, сведение к минимуму болевых стимулов из зон травматических повреждений делает аналгоседацию неотъемлемой частью интенсивной терапии острого периода ЧМТ. Уменьшая церебральный кровоток, объем церебральной крови, церебральный метаболизм, снижая ЦПД, седативные средства способны предупредить и снизить последствия первичного поражения мозга, связанного с отеком мозга и повышенным ВЧД. Эти средства сегодня при травматических поражениях мозга применяются наиболее часто. Они имеют разные побочные эффекты, из которых наиболее опасным можно назвать снижение системного артериального давления. До сих пор нет убедительных доказательств клинического преимущества какого-то седативного препарата [4]. Чаще всего для аналгоседации применяют пропофол, бензодиазепины и наркотические анальгетики. С 1986 г. пропофол используется как седативный препарат. Chauhan R. и соавт. в 2020 г. в проспективном рандомизированном исследовании, оценивающем церебральную оксигенацию и гемодинамические изменения у пациентов, перенесших ЧМТ, показали высокий нейропротекторный потенциал пропофола и севофлурана [66]. В литературе приводятся отдельные данные о том, что кетамин снижает ВЧД и является безопасным и эффективным седативным средством для пациентов с ЧМТ [63].

Из препаратов бензодиазепинового ряда в основном применяется мидазолам в связи с более быстрым началом действия и короткой продолжительностью действия по сравнению с лоразепамом или диазепамом. Бензодиазепины снижают ВЧД, уменьшают судорожную готовность, однако, болюсные инфузии могут значительно снижать системное артериальное давление и ВЧД. Другими недостатками бензодиазепинов являются угнетение дыхания и кашлевого рефлекса, развитие толерантности, а после прекращения введения – опасные симптомы отмены, требующие длительного приема бензодиазепинов [4, 47]. Существует несколько исследований, сравнивающих безопасность и эффективность, например, мидазолама и пропофола. В этих исследованиях не обнаружена разница в гемодинамических показателях и исходах при применении этих двух препаратов [65].

Результаты исследования применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на ВЧД и формирование ОНГМ носят противоречивый характер. С одной стороны, есть данные, что назначение высоких болюсных доз опиоидов при ЧМТ приводит к увеличению ВЧД. А с другой, результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что седация ремифентанилом является более быстрой и предсказуемой для оценки неврологических функций, чем седация пропофолом или мидазоламом [72].

Как известно, ионы кальция играют важную роль в функционировании нервной ткани, участвуют в поддержании трансмембранного электрического потенциала, являются вторичным мессенджером возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата и катехоламинов, действуют на протеинкиназную систему, способствуя повышению концентрации цАМФ, активируя катаболические процессы, в том числе гликолиз и окисление липидов. При повреждении мозга резко повышается уровень ионов кальция, что способствует увеличению проницаемости ГЭБ для воды и макромолекул и развитию ОНГМ. В многочисленных экспериментальных наблюдениях показано, что повышенная концентрация ионов кальция в цитоплазме делает нейроны более уязвимыми к гипоксии и другим неблагоприятным воздействиям, приводит к преждевременной гибели нервных клеток, уменьшает пластичность нейронов [43, 48, 61]. Из этого следует, что применение блокаторов кальциевых каналов обосновано при повреждениях головного мозга. Чаще других из препаратов этой группы применяют нимодипин (нимотоп) при нарушениях мозгового кровообращения и субарахноидальных кровоизлияниях при ЧМТ. Препарат обладает антиоксидантным, нейропротективным, вазодилататорным (снижает тонус мозговых сосудов, увеличивает мозговой кровоток, не вызывая феномена «обкрадывания», а, наоборот, увеличивая перфузию в поврежденных областях мозга) эффектами. По данным зарубежных источников, нимодипин является наиболее эффективным препаратом для купирования церебрального вазоспазма [69, 73,

82]. В литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании в этой ситуации других препаратов (верапамил, милринон, донаторы оксида азота, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы), но их клиническая эффективность до настоящего времени убедительно не продемонстрирована.

Современные исследования с использованием многопараметрической МРТ доказали, что применение нимодипина после гипоксии изменяет внутриклеточный поток кальция и может уменьшать развитие цитотоксического отека мозга [94]. В 2020 г. Шилов А.А. и соавт. представили первый положительный опыт использования нимодипина для лечения церебрального вазоспазма методом химической ангиопластики. Данный метод позволяет снизить частоту развития значимых осложнений вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [59]. Известно, блокировать кальциевые каналы также способен магния сульфат, введенный внутривенно. В клиническом наблюдении показано, что использование низких доз сульфата магния в сочетании с нимодипином, а также применение высоких доз сульфата магния у больных с разрывом центральной аневризмы улучшает исходы лечения, что проявляется выздоровлением без неврологического дефицита и с минимальным неврологическим дефицитом [9].

В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы ввиду их высокой эффективности в плане нормализации энергетического обмена [24, 25]. Активизируя пластические процессы в ЦНС, они улучшают обмен нуклеиновых кислот, увеличивают синтез фосфолипидов и белков в нервных клетках, ингибируют лизосомальные ферменты, удаляют свободные радикалы, улучшают проникновение глюкозы через ГЭБ. Ноотропы положительно влияют не только на метаболические процессы, но и на основные нейромедиаторные синаптические системы — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМК- и глутаматергическую. Эта особенность механизма действия ноотропов отражается во множестве синонимов для обозначения их действия (нейрорегуляторное, нейрометаболическое, нейропротекторное, церебропротекторное, ангиопротекторное и др.) [3, 22, 47]. В ряде работ изучена эффективность ноотропов при ЧМТ. Описана способность пирацетама и пиритинола улучшать результаты лечения больных с ЧМТ, сокращать продолжительность комы, купировать неврологические симптомы [22, 37]. Из этой группы средств интересен нооглютил, который в экспериментальных условиях оказался способен нормализовать метаболические нарушения в мозге и в компонентах крови в острый и отдаленный периоды ЧМТ у крыс. Нормализуя водный баланс, улучшая локальный мозговой кровоток, состояние микроциркуляторного русла коры головного мозга, снижая активацию процессов ПОЛ, нооглютил ограничивает скорость развития и выраженность ОНГМ [27]. Оптимистичные результаты получены при изучении влияния леветирацетама (производное пирацетама, применяемое для лечения различных видов эпилепсии) на отек головного мозга крыс на модели гидродинамической травмы. Леветирацетам уменьшает отек мозга в результате травмы, в этом эффекте препарата выявлена зависимость «доза-эффект» [81]. В целом необходимо отметить, что ноотропы сегодня применяются во многих областях медицины и имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ.

Отек головного мозга, возникающий в результате ЧМТ, при острых или хронических нарушениях мозгового кровообращения, запускает сложный многозвеньевой патофизиологический процесс, определяемый развитием гипоксии головного мозга. Уже на начальных стадиях развития этого процесса отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза — нарушения деятельности энергозависимого натриевого насоса и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия, что провоцирует отек и набухание астроглии. Далее повышение концентрации кальция внутри нейронов вызывает активацию мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот [37, 61]. Такие изменения способствуют усугублению нарушений микроциркуляции и нейрометаболических нарушений. В результате ослабления гликолиза развивается лактатацидоз в условиях недостатка кислорода, что способствует прогрессированию отека мозга [26, 58]. Важнейшими последствиями являются активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, развитие оксидативного стресса, нарушение активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи, что вызывает необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов [44, 71, 74, 76]. Увеличение концентрации активных форм кислорода вызывает структурные повреждения компонентов клетки [27, 32, 51], в том числе наружных и внутренних митохондриальных мембран, и увеличивает проницаемость ГЭБ [15, 33, 70, 71, 77, 100]. Поражается генетический субстрат митохондрий — мтДНК, что приводит к деструкции и гибели клетки [76, 77]. При этом важно заметить, что в условиях длительного кислородного голодания мозга активность ферментов естественной антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы, каталазы, а также глутатиона — значительно снижается, что ведет к неконтролируемому, прогрессирующему повреждающему действию активных форм кислорода на нейроны мозга. Таким образом, назначение

антиоксидантов и антигипоксантов обоснованно может рассматриваться как незаменимое и важное направление в лечении и профилактике ОНГМ [10, 29, 46, 77].

Следует подчеркнуть тот факт, что антиоксидантным и антигипоксантным эффектом в той или иной степени обладают многие лекарственные препараты нейропротекторного, нейрометаболического, ноотропного типов действия. Однако практически у всех из них данные эффекты не позволяют обеспечить полномасштабное влияние на патофизиологические процессы, вызываемые активными формами кислорода. В последние годы проводится активное экспериментальное и клиническое исследование антигипоксантов и антиоксидантов различного химического строения, изучаются их механизмы действия при различных заболеваниях [1, 23, 52, 57]. Далее рассмотрим данные литературы, касающиеся изучения антиоксидантов в посттравматическом периоде ЧМТ, их влияние на развитие ОНГМ, ограничивая наш анализ только теми соединениями, которые обладают хорошо установленной антиоксидантной активностью.

Эффекты аскорбиновой кислоты, как одного из наиболее распространенных водорастворимых антиоксидантов в тканях млекопитающих, изучались в доклиническом и клиническом исследовании при ЧМТ. В эксперименте было показано, что уровень аскорбиновой кислоты в мозговой ткани быстро снижается после моделирования ЧМТ, внутрибрюшинное введение 45 или 60 мг/кг/день препарата мышам способствовало снижению смертности животных, снижению уровня малонового диальдегида в мозговой ткани и в плазме крови, восстановлению уровня аскорбиновой кислоты в мозге и увеличивало уровень супероксиддисмутазы в тканях [71]. В двойном слепом контролируемом клиническом исследовании [93] выявили способность этого антиоксиданта в высокой дозе (10 г внутривенно при поступлении и через 4 дня, а затем 4 г внутривенно в течение оставшихся 3 дней) уменьшать отек ткани головного мозга, что было зарегистрировано на компьютерной томографии.

Проведено достаточно много экспериментальных исследований по изучению влияния различных флавоноидных соединений на морфофункциональные изменения в мозге, вызванные ЧМТ и сосудистыми поражениями. Флавоноиды представляют собой многочисленный класс из более чем 5000 природных соединений в основном присутствующих в растениях и грибах. Общим их свойством является мощный антиоксидантный эффект по отношению к любому типу активных форм кислорода [71]. Установлено, что флавоноид изоликвиритигенин (группа халконов) на модели ЧМТ улучшал неврологические функции крыс за счет уменьшения отека мозга, проницаемости ГЭБ, апоптоза и окислительного стресса. Байкалин (группа флавонов) в эксперименте после ЧМТ на крысах также уменьшал отек мозга, апоптоз и окислительный стресс [71]. В другом исследовании на крысах на модели субарахноидального кровоизлияния с отеком мозга изучали свойства вогонозида – соединения, которое также, как и байкалин, было выделено из корня растения шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi). В этом исследовании продемонстрировано, что вогонозид предотвращает развитие отека мозга и апоптоз нейронов за счет снижения экспрессии апоптотических белков. По мнению авторов, вогонозид обладает терапевтическим потенциалом для лечения отека головного мозга и нуждается в дальнейшем исследовании [68]. Выявлена способность генистеина (группа изофлавонов) при внутривенном введении 15 мг/кг купировать отек мозга, нормализовать проницаемость ГЭБ, снизить ВЧД на модели ЧМТ у животных [98]. Эпикатехин (группа катехинов) и проантоцианидин (группа антоцианидинов) на моделях ЧМТ и холодовой травмы соответственно значительно уменьшали объем поражения, отек и гибель клеток и улучшали неврологические функции экспериментальных животных [98].

Говоря об антиоксидантах нельзя не упомянуть о токоферолах, семействе жирорастворимых соединений, которые в высоких концентрациях содержатся в различных растительных маслах и обладают выраженной антиоксидантной способностью. В экспериментах на животных с использованием различных моделей ЧМТ различной степени тяжести убедительно показана способность токоферола уменьшать опосредованное активными формами кислорода повреждение тканей, снижать развитие отека мозга (по гистологическим тестам) и способствовать регенерации мозговой ткани после ЧМТ [71]. В клиническом исследовании также было показано значительное снижение смертности и улучшение отдаленных исходов при введении токоферола в дозе 400 МЕ/мл внутримышечно в течение 7 дней после ЧМТ [93].

В некоторых экспериментальных работах на моделях ЧМТ показано нейропротекторное действие ксантинов, таких как астаксантин, фукоксантин, бексаротен. Например, доказана способность астаксантина в дозе 100 мг/кг снижать проницаемость ГЭБ и ОНГМ у мышей [79]. В Японии с 2001 года для лечения неврологических симптомов и функциональных расстройств, связанных с острым ишемическим инсультом, используется антиоксидант эдаравон. В экспериментах показана

способность эдаравона подавлять астроглиоз, уменьшать отек головного мозга и проницаемость ГЭБ у мышей на модели ЧМТ [77].

Российские ученые также активно разрабатывают и изучают средства с антиоксидантной и антигипоксантной активностью [11, 18, 57]. Например, большой интерес в этом отношении вызывает оригинальный отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Из многочисленных литературных источников известно, что препарат способен ингибировать свободнорадикальное окисление липидов биомембран, модулировать активность мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, фосфодиэстеразы и др.), повышать активность антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы, стабилизировать биологические мембраны, особенно мембраны клеток крови. Препарат является одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения ишемии головного мозга, а также при других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием [1, 27, 56]. Экспериментальные данные свидетельствуют о церебропротекторных свойствах мексидола, что было доказано и в нашей лаборатории на модели ЧМТ при внутрибрюшинном и даже трансдермальном введении мексидола крысам. Препарат в дозе 30 мг/кг уменьшал содержание общей воды, ее свободной фракции и увеличивал содержание связанной воды в гомогенате ткани головного мозга животных, снижал активность свободнорадикальных реакций [16].

Перспективным препаратом с антигипоксантной и антиоксидантной активностью является триметазидин. Предупреждая развитие лактатного ацидоза в мозговой ткани, повышение активности процессов ПОЛ, снижение активности антиоксидантных систем, триметазидин проявил себя как мощное церебропротекторное средство [56]. При различных гипоксических состояниях, в том числе и при ЧМТ, исследованы антигипоксантные свойства тиоловых соединений (гутимины, амтизола и др.). В нашей лаборатории было изучено влияние на водный баланс в ткани головного мозга амтизола, этомерзола и бемитила (метапрота) на модели ЧМТ у крыс. Все три вещества эффективно предупреждали формирование ОНГМ [27, 37]. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение вышеописанных средств с антиоксидантной и антигипоксантной активностью ввиду их перспективности как церебропротекторов, способных снижать развитие негативных реакций после гипоксических, ишемических и травматических воздействий на головной мозг.

Современные направления поиска средств фармакологической коррекции ОНГМ

Несмотря на имеющийся достаточно обширный арсенал лекарственных средств для фармакотерапии ОНГМ, продолжается поиск новых эффективных соединений, способных тормозить развитие этого грозного патологического состояния. С этой целью изучаются различные биохимические факторы, участвующие в развитии ОНГМ, исследуются водные каналы и ионные транспортеры, клеточные ферменты и другие белки в качестве потенциальных мишеней для воздействия лекарственных средств.

В этом плане вызывают научно-практический интерес аквапорины – белки, образующие водопроводящие каналы в мембранах клеток. Аквапорин-4 является основным водным каналом клеток мозга, он сконцентрирован в ножках астроцитов, образующих ГЭБ. В экспериментах *in vivo* ингибирование аквапорина-4 (РНК-интерференция) на различных моделях ЧМТ приводило к снижению отека мозга [67]. Селективным ингибитором аквапорина-4 является соединение АЕР-271, которое на модели ЧМТ у мышей способствовало снижению ВЧД [99]. Разработано моноклональное специфическое антитело к аквапорину-4 – аквапорумаб. Аквапорумаб успешно использовался для купирования оптического нейромиеелита *in vivo* [91]. Однако указанные регуляторы водных каналов клеток мозга (аквапорина-4) ещё недостаточно полно изучены в экспериментах и не проходили клинического исследования.

Ещё одной потенциальной мишенью может быть $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер, который регулирует транспорт ионов Na^+ , K^+ , Cl^- (с совместным переносом воды) через плазмалемму, регулируя, таким образом, гомеостаз ионов в клетке и её объем. На моделях ЧМТ его активность повышалась уже через 1 час после травмы. Стимулируют $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер различные факторы, включая увеличение внеклеточного K^+ , интерлейкина IL-1 β , глутамата [105], что приводит к повышению внутриклеточного содержания ионов и воды. Когда выяснилось, что буметанид ингибирует $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ транспортер, его исследовали у пациентов после ЧМТ, в результате оказалось, что препарат уменьшает астроцитарный отек [78]. Снижение набухания клеток и проницаемости ГЭБ при блокаде $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ транспортера было также отмечено на экспериментальной модели ЧМТ [105].

В последнее десятилетие доказана связь рецептора сульфонилмочевины-1, который вместе с другими субъединицами (например, Kir6.2, Trpm4) образует гетерооктамерные каналы мембран клеток, с цитотоксическим отеком мозга, в том числе при ЧМТ [92, 97]. При ЧМТ истощение внутриклеточного АТФ активирует комбинацию рецептор сульфонилмочевины-1-Trpm4, способствуя открытию каналов, притоку натрия, деполаризации клеток, цитотоксическому отеку и часто гибели клеток. Глибенкламид связывается с рецептором сульфонилмочевины-1, блокирует его, увеличивая длительность закрытого состояния канала, не влияя на проводимость [97]. В экспериментальных моделях ЧМТ глибенкламид (в различных дозах и при различной продолжительности действия) уменьшал отек мозга, ВЧД, нарушение функции ГЭБ и неврологическую дисфункцию [92, 97], а в рандомизированном клиническом исследовании (40 пациентов) глибенкламид улучшил исходы после диффузного аксонального повреждения средней и тяжелой степени тяжести [104].

Глибенкламид при отеке мозга интересен в том числе как ингибитор матриксной металлопротеазы 9 (ММП9). ММП – семейство металлопротеаз, широко вовлеченных в патофизиологию отека мозга, особенно ММП2 и ММП9. При ЧМТ ММП, активируясь окислительным стрессом, цитокинами и другими факторами [100], способствуют повышению проницаемости ГЭБ. В недавнем клиническом исследовании установлено, что при инсульте уровни ММП-9 были ниже у пациентов, получавших глибенкламид, у этих же пациентов был выявлен меньший рентгенографический сдвиг средней линии, что является показателем отека головного мозга [96]. Вещество SB-3CT является высокоселективным ингибитором ММП-2 и ММП-9. При ишемическом инсульте SB-3CT снижает повреждение ГЭБ за счет уменьшения потери окклюдина и перераспределения клаудина-5 (окклюдина и клаудина-5 так называемые белки плотных контактов, играющие важную роль в функционировании ГЭБ) [87]. SB-3CT также показал многообещающие результаты на экспериментальных моделях ЧМТ, в которых он снижал активность ММП-9, объем поражения мозга, активацию микроглии и астроглиоз [80]. Клинические исследования соединения SB-3CT при ЧМТ не проводились.

Поиск веществ, мишенями которых являлись бы вышеперечисленные биохимические структуры, привели к обнаружению у куркумина (активного ингредиента куркумы с противовоспалительными и нейропротекторными свойствами) противоотечных и снижающих проницаемость ГЭБ эффектов. Предполагается, что эти свойства опосредуются различными механизмами, в том числе предотвращением нарушения работы белков плотного соединения (окклюдина, клаудина-5 и др.), снижением активности аквапорина-4, снижением экспрессии ММП-9 и др. [102, 103, 105]. В доклиническом исследовании на модели ЧМТ показано, что куркумин значительно снижает содержание воды в мозге, ослабляет экспрессию аквапорина-4 [85].

Отдельным направлением в профилактике морфофункциональных и метаболических нарушений в головном мозге при его ишемических и травматических повреждениях, в том числе профилактике развития ОНГМ, следует рассматривать прекондиционирование (способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии) [34]. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрированы потенциальные возможности такого способа нейропротекции [12, 13, 35]. Сегодня активно изучаются способы фармакологического прекондиционирования и возможность фармакологического потенцирования эффекта прекондиционирования [14, 30, 35].

Заключение

Несмотря на то, что многие патофизиологические механизмы формирования ОНГМ известны и в арсенале практической медицины есть много лекарственных средств, довольно эффективно влияющих на выраженность отека мозга, терапия этой патологии остается в значительной степени эмпирической. По-прежнему широко применяются диуретики, а осмотический диуретик маннит и гипертонический раствор натрия хлорид до сих пор используются в качестве препаратов первой линии для лечения острого отека головного мозга. Важное место в терапии ОНГМ отводится кортикостероидам, но к их назначению относятся осторожно и применяют только в исключительных случаях. Прямыми показаниями к их назначению могут стать терминальные состояния. По показаниям в комплексную фармакотерапию ОНГМ иногда включают ингибиторы каллекреин-кининовой системы, низкомолекулярные гепарины.

Из психоседативных средств чаще всего применяют пропופол и бензодиазепины (из бензодиазепинов в основном применяется мидазолам в связи с более быстрым началом действия и короткой продолжительностью по сравнению с лоразепамом или диазепамом). Эффективность применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на ВЧД и формирование ОНГМ носит противоречивый характер. Использовать

барбитураты в лечении повышенного ВЧД и ОНГМ рекомендуется только в том случае, если другие методы лечения оказались не эффективны. Назначают пентобарбитал для инициации комы, однако его применение сопряжено с серьезными рисками.

При сосудистых и травматических повреждениях головного мозга обосновано применение блокаторов кальциевых каналов. Чаще других из препаратов этой группы применяют нимодипин (нимотоп). В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы (пирацетам, нооглютил и др.). Они положительно влияют на метаболические процессы (нормализуют энергетический обмен) и на основные нейромедиаторные системы. Обоснованно используются в лечении ОНГМ антиоксиданты и антигипоксанты. Традиционно с этой целью назначают препараты аскорбиновой кислоты, токоферола, флавоноидных соединений. Сегодня одним из наиболее эффективных и широко используемых в клинической практике является оригинальный отечественный препарат мексидол. Препарат является эффективным энергокорректором при ишемии головного мозга, а также при других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием. Ноотропы, антиоксиданты и антигипоксанты имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ.

Поиск новых эффективных соединений, способных тормозить развитие ОНГМ на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне, продолжается. В последние годы обнаружены новые потенциальные мишени для фармакологического воздействия. Например, водные каналы клеток мозга (аквапорины). Их блокада уменьшает развитие отека мозга. Такие свойства обнаружены у гормонального препарата прогестерона, у ряда синтетических соединений. Ещё одной потенциальной мишенью может быть $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортер, его блокада буметанидом снижает проницаемость ГЭБ и набухание клеток мозга при ЧМТ. В патофизиологию ОНГМ вовлечены матриксные металлопротеазы (ММП2 и ММП9), а также канал рецептора сульфонилмочевины-1. Способность блокировать рецептор сульфонилмочевины-1, увеличивая длительность закрытого состояния канала, проявляет глибенкламид. Глибенкламид также ингибирует матриксную металлопротеазу-9, потому его изучение при ОНГМ представляет большой научно-практический интерес.

Таким образом, в настоящее время для фармакотерапии ОНГМ наряду с традиционными средствами (диуретики, психоседативные средства, анальгетики, глюкокортикоиды, блокаторы кальциевых каналов), все шире применяют препараты с ноотропной, антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Разрабатываются новые направления в фармакотерапии травматических и сосудистых поражений мозга, включая развитие ОНГМ, связанные с воздействием на молекулярные мишени (водные каналы, ионные транспортеры, матриксные металлопротеазы др.). Как отдельное направление нейропротекции изучается возможность фармакологического прекондиционирования. Однако новые подходы к фармакотерапии ОНГМ требуют глубокого экспериментального изучения и тщательных клинических исследований для обоснования их терапевтической эффективности.

Литература (references)

1. Бурчинский С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т.106, №4. – С. 58-62. [Burchinsky S.G. *Mezhdunarodnyj nevrologicheski jzhurnal*. International Journal of Neurology. – 2019. – V.106, N4. – P. 58-62. (in Russian)]
2. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е. и др. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – №3. – С. 17-22. [Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Volkova O.E. et al. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. Epidemiology and infectious diseases. – 2015. – N3. – P. 17-22. (in Russian)]
3. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №2. – С. 4-12. [Ganzgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Bulletin of the South of Russia. – 2013. – N2. – P. 4-12. (in Russian)]
4. Дадаев Х.Х., Сабиров Д.М., Юлдашев Ф.А., Красненкова М.Б. Аналгоседация в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник экстренной медицины. – 2015. – №2. – С. 60-65. [Dadaev

- Kh.Kh., Sabirov D.M., Yuldashev F.A., Krasnenkova M.B. *Vestnik ekstremnoi meditsiny*. The bulletin of emergency medicine. – 2015. – N2. – P. 60-65. (in Russian)]
5. Елисеев Е.В., Недоросткова Т.Ю., Румянцева С.А., Афанасьев В.В. Опыт коррекции отека мозга при церебральных инфарктах // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №3. – С. 65-68. [Eliseev E.V., Nedorostkova T.Yu., Romyantseva S.A., Afanasyev V.V. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2012. – N3. – P. 65-68. (in Russian)]
 6. Емельянов А.В. Клиническое применение Н1-антигистаминных препаратов // Медицинский совет. – 2016. – №4. – С. 74-81. [Emelyanov A.V. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2016. – N4. – P. 74-81. (in Russian)]
 7. Ералина С.Н., Аманов А.Т., Абдрасулов Р.Б. Малообъемная инфузионная терапия в лечении отека мозга у больных с ЧМТ, ОНМК // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №1. – С. 26-30. [Eralina S.N., Amanov A.T., Abdrasulov R.B. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2015. – N1. – P. 26-30. (in Russian)]
 8. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – №3. – С. 44-50. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2017. – N3. – P. 44-50. (in Russian)]
 9. Крылов В.В., Петриков С.С., Калинин А.А. и др. Влияние терапии антагонистами кальция на исходы лечения больных с разрывом церебральных аневризм и высоким риском развития сосудистого спазма // Неврологический журнал. – 2016. – №5. – С. 280-286. [Krylov V.V., Petrikov S.S., Kalinkin A.A. et al. *Nevrologicheskij zhurnal*. Neurological Journal. – 2016. – N5. – P. 280-286. (in Russian)]
 10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
 12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
 13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта, комбинированного preconditionирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
 14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
 16. Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное исследование влияния трансдермального этилметилгидроксипиридина сукцината на процессы свободнорадикального окисления в гомогенате ткани головного мозга крыс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 227-232. [Losenkova S.O., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 227-232. (in Russian)]
 17. Лукашик С.П., Карпов И.А. Острая печеночная недостаточность у взрослых: этиология, клинические проявления, методы коррекции // Архив внутренней медицины. – 2017. – №3. – С. 171-180. [Lukashik S.P., Karpov I.A. *Arhiv vnutrennej mediciny*. The Russian Archives of Internal Medicine. – 2017. – N3. – P. 171-180. (in Russian)]
 18. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной

- медицинской академии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32. [Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N1. – P. 27-32. (in Russian)]
19. Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Карасева Е. А. и др. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т.7, №1. – С. 124-131. [Martynov V.A., Zhdanovich L.G., Karaseva E.A. et al. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. Infectious diseases: News. Opinions. Training. – 2018. – V. 7, N1. – P. 124-131. (in Russian)]
20. Нетесин Е.С., Голуб И.Е., Кузнецов С.М. Влияние инфузионной терапии на развитие отека головного мозга // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №4. – С. 48-51. [Netesin E.S., Golub I.E., Kuznetsov S.M. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2008. – N4. – P. 48-51. (in Russian)]
21. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Павленко А.Ю. Аспекты лечения отека мозга с помощью препарата L-лизина эсцинат // Украинский неврологический журнал. – 2008. – №1. – С. 63-70. [Nikonov V.V., Savitskaya I.B., Pavlenko A.Yu. *Ukrainskij nevrologicheskij zhurnal*. Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2008. – N1. – P. 63-70. (in Russian)]
22. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т.7, №2 – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2 – P. 1500-1509. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Козлов Н.Б., Ковалева Л.А. Состояние процессов биоэнергетики в мозговой ткани в динамике острой черепно-мозговой травмы // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т.41, №5. – С. 26-28. [Novikov V.E., Kozlov N.B., Kovaleva L.A. *Voprosy medicinskoj ximii*. Questions of medical chemistry. – 1995. – V.41, N5. – P. 26-28. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Средства фармакологической коррекции при черепно-мозговой травме // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 2-11. [Novikov V.E., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews of the Clinical pharmacology and Drug therapy. – 2003. – V.2, N1. – P. 2-11. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17. – №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]

32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
35. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекондиционирование: возможности и перспективы // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiolovye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
38. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Фармакология и токсикология*. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – С. 44-46. (in Russian)]
39. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Шаров А.Н. Фармакологический анализ роли ГАМК- и опиоидергической систем в развитии отека головного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1992. – №8. – С. 163-165. [Novikov V.E., Yasnetsov V.V., Sharov A.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 1992. – N8. – P. 163-165. (in Russian)]
40. Новиков В.Е., Яснецов В.В. Роль медиаторно-метаболических факторов в развитии отека-набухания головного мозга // *Успехи физиологических наук*. – 1996. – Т.27, №2. – С. 78-89. [Novikov V.E., Yasnetsov V.V. *Uspexi fiziologicheskix nauk*. Achievements of physiological sciences. – 1996. – T.27, N2. – С. 78-89. (in Russian)]
41. Петриков С.С., Крылов В.В., Солодов А.А. и др. Влияние гиперосмолярных растворов на оксигенацию и метаболизм головного мозга // *Общая реаниматология*. – 2008. – №6. – С. 57-64. [Petrikov S.S., Krylov V.V., Solodov A.A. et al. *Obshchaya reanimatologiya*. General Resuscitation. – 2008. – N6. – P. 57-64. (in Russian)]
42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
45. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi*

- farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
46. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
 47. Пономарева Е.Н., Смычѣк В.В. Лечение больных, перенесших черепно-мозговую травму // Медицинские новости. – 2014. – №7. – С. 4-16. [Ponomareva E.N., Smychek V.V. *Medicinskie novosti*. Medical news. – 2014. – N7. – P. 4-16. (in Russian)]
 48. Сабиров Д.М., Хашимова Д.Х., Акалаев Р.Н. и др. Анализ причин летальности больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами // Вестник экстренной медицины. – 2011. – №4. – С. 5-9. [Sabirov D.M., Khashimova D.Kh., Akalaev R.N. et al. *Vestnik ekstremnoi meditsiny*. The bulletin of emergency medicine. – 2011. – N4. – P. 5-9. (in Russian)]
 49. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в реанимации. – Москва: ООО «АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН», 2015. – 382 с. [Savin I.A., Goryachev A.S. *Vodno-jelektrolitnye narusheniya v reanimacii*. Water-electrolyte disorders in intensive care. - Moscow: ООО "AXIOM GRAPHICS UNION", 2015. – 382 p. (in Russian)]
 50. Семенова Ж.Б., Мельников А.В., Саввина И.А. и др. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – №2. – С. 112-131. [Semenova Zh.B., Melnikov A.V., Savvina I.A. et al. *Rossijski jvestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care. – 2016. – N2. – P. 112-131. (in Russian)]
 51. Сорокина И.Б. Антиоксидантная терапия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Медицинский совет. – 2009. – №1 – С. 23-27. [Sorokina I.B. *Medicinskij sovet*. Medical Advice. – 2009. – N1 – P. 23-27. (in Russian)]
 52. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
 53. Черный В.И. Актуальные аспекты инфузионной терапии // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №3. – С. 43-53. [Cherniy V.I. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2015. – N3. – P. 43-53. (in Russian)]
 54. Черный Т.В., Стецик В.Ю., Черный В.И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины: обзор актуальных международных рекомендаций // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №5. – С. 16-19. [Cherniy T.V., Stecik V.Yu., Cherniy V.I. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2014. – N5. – P. 16-19. (in Russian)]
 55. Шабанов А.К., Картавенко В.И., Петриков С.С. и др. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы // Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2017. – №4. – С. 324-330. [Shabanov A.K., Kartavenko V.I., Petrikov S.S. et al. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»*. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". – 2017. – N4. – P. 324-330. (in Russian)]
 56. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
 57. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – Санкт-Петербург: Издательство Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektoory` gipoksii*. Metabolic markers of hypoxia. – St. Petersburg: Publishing house of the Military medical Academy, 2010. – 912 p. (in Russian)]
 58. Шаров А.Н., Новиков В.Е. Состояние окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга при его токсическом и травматическом отеке-набухании // Вопросы медицинской химии. – 1992. – Т.38, №5. – С. 24-26. [Sharov A.N., Novikov V.E. *Voprosy` medicinskoj ximii*. Questions of medical chemistry. – 1992. – V.38, N5. – P. 24-26. (in Russian)]
 59. Шилов А.А., Миронов А.В., Учасова Е.Г. и др. Первый опыт химической ангиопластики у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в послеоперационном периоде // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Т.79, №1. – С. 60-63. [Shilov A.A., Mironov A.V., Uchasova E.G. et al. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2020. – V.79, N1. – P. 60-63. (in Russian)]
 60. Шуахбаев Т.К. Эффективность лечения отека головного мозга у детей // Медицина и экология. – 2012. – №1. – С. 115-118. [Shuakhbayev T.K. *Meditsina i ekologiya*. Medicine and ecology. – 2012. – N1. – P. 115-118. (in Russian)]

61. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. Москва: ВИНТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapija oteka golovnogo mozga*. Pharmacotherapy of cerebral edema. Moscow: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
62. Adelson P.D., Wisniewski S.R., Beca J. et al. Paediatric Traumatic Brain Injury Consortium. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial // *The Lancet. Neurology*. – 2013 – V.12, N6. – P. 546-553.
63. Bar-Joseph G., Guilburd Y., Tamir A., Guilburd J.N. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2009.– V.4, N1.– P. 40–46.
64. Bernstein J.E., Ghanchi H., Kashyap S. et al. Pentobarbital Coma with Therapeutic Hypothermia for Treatment of Refractory Intracranial Hypertension in Traumatic Brain Injury Patients: A Single Institution Experience // *Cureus*. – 2020. – V.12, N9. – e10591.
65. Camps S.A., Sanchez-Izquierdo Riera J.A., Vazquez D.T. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison // *Critical Care Medicine*. – 2000. – V.28, N11. – P. 3612-3619.
66. Chauhan R., Panda N., Bhagat H. et al. Comparison of Propofol and Sevoflurane on Cerebral Oxygenation Using Juglar Venous Oximetry (SjVo₂) in Patients Undergoing Surgery for Traumatic Brain Injury // *Asian Journal of Neurosurgery*. – 2020. – V.15, N3. – P. 614-619.
67. Chen J.Q., Zhang C.C., Jiang S.N. et al. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2016. – N22. – P. 4809-4819.
68. Cheng Y., Li S., Liu Y. et al. Treatment of Brain Edema by Wogonosideis associated with Inhibition of Neuronal Apoptosis and SIRT1 Activation in Rats // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2020. – N26. – e921250.
69. Deng Y.Y., Shen F.C., Xie D. et al. Progress in Drug Treatment of Cerebral Edema // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2016. – V.16, N11. – P. 917-925.
70. Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments // *Current opinion in neurology*. – 2010. – V.23, N3. – P. 293-299.
71. Di Pietro V., Yakoub K.M., Caruso G. et al. Antioxidant Therapies in Traumatic Brain Injury // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – V.9, N3. – 260.
72. Egan T.D., Lemmens H.J., Fiset P. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers // *Anesthesiology*. – 1993. – V.79, N5. – P. 881-892.
73. Esquenazi Y., Lo V.P., Lee K. Critical Care Management of Cerebral Edema in Brain Tumors // *Journal of intensive care medicine*. – 2017. – V.32, N1. – P. 15-24.
74. Halstead M.R., Geocadin R.G. The Medical Management of Cerebral Edema: Past, Present, and Future Therapies // *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. – 2019. – V.16, N4. – P. 1133-1148.
75. Hayman E.G., Patel A.P., James R.F., Simard J.M. Heparin and Heparin-Derivatives in Post-Subarachnoid Hemorrhage Brain Injury: A Multimodal Therapy for a Multimodal Disease // *Molecules*. – 2017. – V.22, N5. – P. 724.
76. Hudak A.M., Peng L., Marquez de la Plata C. et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging // *Brain injury*. – 2014. – V.28, N12. – P. 1602-1609.
77. Ismail H., Shakkour Z., Tabet M. et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – V.9, N10. – 943.
78. Jayakumar A.R., Taherian M., Panickar K.S. et al. Differential Response of Neural Cells to Trauma-Induced Swelling in vitro // *Neurochemical research*. – 2018. – V.43, N2. – P. 397-406.
79. Ji X., Peng D., Zhang Y. et al. Astaxanthin improves cognitive performance in mice following mild traumatic brain injury // *Brain research*. – 2017. – V.1659. – P. 88-95.
80. Jia F., Yin Y.H., Gao G.Y. et al. MMP-9 inhibitor SB-3CT attenuates behavioral impairments and hippocampal loss after traumatic brain injury in rat // *Journal of neurotrauma*. – 2014 – V.31, N13. – P. 1225-1234.
81. Jin H., Li W., Dong C. et al. Effects of Different Doses of Levetiracetam on Aquaporin 4 Expression in Rats with Brain Edema Following Fluid Percussion Injury // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2016. – N22. – P. 678-686.
82. Jha R.M., Kochanek P.M., Simard J.M. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury // *Neuropharmacology*. – 2019. – V.145 (Pt B). – P. 230-246.
83. Jha R.M., Kochanek P.M. A Precision Medicine Approach to Cerebral Edema and Intracranial Hypertension after Severe Traumatic Brain Injury: Quo Vadis? // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2018. – V.18, N12. – P. 105.

84. Kleinschnitz C., Sirén A.L., Albert-Weissenberger C. Alleviation of secondary brain injury, posttraumatic inflammation, and brain edema formation by inhibition of factor XIIa // *Journal of neuroinflammation*. – 2017. – V.14, N1. – P. 39.
85. Laird M.D., Sukumari-Ramesh S., Swift A.E. et al. Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4? // *Journal of neurochemistry*. – 2010. – V.113, N3. – P. 637-648.
86. Li S., Marks J.A., Eisenstadt R. et al. Enoxaparin ameliorates post-traumatic brain injury edema and neurologic recovery, reducing cerebral leukocyte endothelial interactions and vessel permeability in vivo // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2015. – V.79, N1. – P. 78-84.
87. Liu J., Jin X., Liu K.J., Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2012. – V.32, N9. – P. 3044-3057.
88. Marshall G.T., James R.F., Landman M.P. et al. Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients // *The Journal of trauma*. – 2010. – V.69, N2. – P.275-283.
89. Nehring S.M., Tadi P., Tenny S. Cerebral Edema // In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. – 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537272/>
90. Pan W., Cao Z., Liu D., Jiao Y. Protective Effect of Diphenhydramine against Traumatic Brain Injury in Rats via Modulation of Oxidative Stress and Inflammation // *Pharmacology*. – 2020. – V.105, N1-2. – P. 47-53.
91. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin water channels in the nervous system // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2013. – V.14, N4. – P. 265-277.
92. Patel A.D., Gerzanich V., Geng Z., Simard J.M. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury // *Journal of neuropathology and experimental neurology*. – 2010. – V.69, N12. – P. 1177-1190.
93. Razmkon A., Sadidi A., Sherafat-Kazemzadeh E. et al. Administration of vitamin C and vitamin E in severe head injury: a randomized double-blind controlled trial // *Clinical neurosurgery*. – 2011. – N58. – P. 133-137.
94. Rowland M.J., Ezra M., Winkler A. et al. Calcium channel blockade with nimodipine reverses MRI evidence of cerebral oedema following acute hypoxia // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2019. – V.39, N2. – P. 285-301.
95. Sawant-Pokam P.A., Vail T.J., Metcalf C.S. et al. Preventing neuronal edema increases network excitability after traumatic brain injury // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – V.130, N11. – P. 6005-6020.
96. Sheth K.N., Elm J.J., Molyneaux B.J. et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial // *The Lancet Neurology*. – 2016. – V.15, N11. – P. 1160-1169.
97. Simard J.M., Sheth K.N., Kimberly W.T. et al. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // *Neurocritical care*. – 2014. – V.20, N2. – P. 319-333.
98. Soltani Z., Khaksari M., Jafari E., Iranpour M., Shahrokh N. Is genistein neuroprotective in traumatic brain injury? // *Physiology and behavior*. – 2015. – V.152, N2 (Pt. A). – P. 26-31.
99. Wallisch J., Jha R., Vagni V. et al. Effect of the novel aquaporin-4 antagonist AER-271 in combined TBI plus hemorrhagic shock in mice // *Critical Care Medicine*. – 2015. – V.43, N12. – P. 6-7.
100. Winkler E.A., Minter D., Yue J.K., Manley G.T. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2016. – V.27, №4. – P. 473-488.
101. Wolburg H., Noell S., Mack A. et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex // *Cell and tissue research*. – 2009. – V.335, N1. – P. 75-96.
102. Yu L., Yi J., Ye G. et al. Effects of curcumin on levels of nitric oxide synthase and AQP-4 in a rat model of hypoxia-ischemic brain damage // *Brain research*. – 2012. – V.1475. – P. 88-95.
103. Yuan J., Liu W., Zhu H. et al. Curcumin attenuates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice // *The Journal of surgical research*. – 2017. – V.207. – P. 85-91.
104. Zafardoost P., Ghasemi A.A., Salehpour F. et al. Evaluation of the Effect of Glibenclamide in Patients With Diffuse Axonal Injury Due to Moderate to Severe Head Trauma // *Trauma Monthly*. – 2016. – V.21, N5. – e25113.
105. Zhang J., Pu H., Zhang H. et al. Inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury // *Neurochemistry international*. – 2017. – N11. – P. 23-31.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Понамарева Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Яснецов Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: biochim@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.