



## Застосування Тіоцетаму в комплексній терапії бойової контузії головного мозку

І. Ф. Беленічев<sup>1,2,3,A,F</sup>, К. Ю. Нерянов<sup>1,3,B,C</sup>, В. І. Черній<sup>1,A,F</sup>, Д. А. Серета<sup>1,3,C</sup>,  
Л. І. Кучеренко<sup>1,2,3,A,C</sup>, Н. В. Дерев'янка<sup>1,2,D,E</sup>, К. І. Кандибей<sup>1,2,B,E</sup>

<sup>1</sup>ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>3</sup>ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

При гострій мозковій ішемії, що спричинена черепно-мозковою травмою (ЧМТ), кожен хворий є унікальним випадком зі своїми особливостями та проблемами.

**Мета роботи** – вивчення застосування Тіоцетаму в комплексній терапії бойової контузії головного мозку та оцінювання його терапевтичної дії в пацієнтів із легкою та середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою порівняно з базисною терапією.

**Матеріали та методи.** Обстежили 79 хворих із легкою та середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою. У 76 осіб ЧМТ спричинена мінно-вибуховою травмою; діагностували струс головного мозку, забій головного мозку легкого ступеня, перелом склепіння черепа. Хворі надходили до відділення в гострому періоді. Під час дослідження використано клінічні та функціональні методи оцінювання стану центральної нервової системи. Проаналізовано результати комплексного лікування.

**Результати.** Застосування Тіоцетаму не спричинило підвищення збудливості, нервозності, порушення сну в пацієнтів. Проаналізували вегетативну реактивність після лікування Тіоцетамом. Встановили, що показник нормальної вегетативної реактивності збільшився до 60 %, а в контрольній групі – до 42 %. Показники пацієнтів із підвищеною вегетативною реакцією зменшилися з 42,8 % до 17,9 %, у контрольній групі – з 38,5 % до 23,1 %. Позитивний клінічний ефект в основній групі пацієнтів, які отримували Тіоцетам, спостерігали у 94 % випадків у перші 5 днів. У контрольній групі позитивний клінічний ефект визначили в 76 % випадків. Поліпшення виявили і в клінічній сфері, і за показниками вегетативної реактивності ЕЕГ, шкали дослідження когнітивних функцій MMSE.

**Висновки.** Застосування Тіоцетаму в гострому періоді легкої та середньотяжкої закритої бойової черепно-мозкової травми підвищує нейропротективну дію базисної терапії. Поєднання ноотропного й нейропротекторного ефектів, що властиві комбінованому препарату Тіоцетам, дає змогу істотно зменшити або уникнути побічних дій, характерних для традиційних рацетамних ноотропів.

**Ключові слова:** ноотропні засоби, травми головного мозку, оксидативний стрес, нейропротекторні засоби, контузії, когнітивні функції.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 2(42). С. 170-174**

### The use of Thiocetam in the complex therapy of combat-related brain contusion

I. F. Bielenichev, K. Yu. Nerianov, V. I. Chernii, D. A. Sereda, L. I. Kucherenko, N. V. Derevianko, K. I. Kandybei

Each patient presents a unique set of characteristics and challenges when it comes to acute cerebral ischemia resulting from cranio-cerebral injury.

**The aim** of this study is to investigate the utilization of Thiocetam as part of a comprehensive treatment approach for combat-related cerebral contusion and to assess the therapeutic effects of Thiocetam in patients with mild and moderate closed combat craniocerebral trauma in comparison to standard basic therapy.

**Materials and methods.** 79 patients with mild and moderate closed combat craniocerebral trauma were examined. Among them, 76 patients experienced craniocerebral trauma due to an explosive blast injury, which included conditions such as brain concussion, mild cerebral contusion, and cranial vault fractures. All patients were admitted to the department during the acute period of their injuries.

During the study, various clinical and functional methods were employed to assess the condition of the central nervous system. These methods were used to evaluate the effects of the complex treatment administered to the patients.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/281460>

UDC 616.831-001.31-02:355.422]-085.27.015  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.2.281460](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281460)

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2023. 16(2), 170-174

**Key words:** nootropic agents, brain injuries, oxidative stress, neuroprotective agents, contusions, cognitive function.

\*E-mail: [natalia.parniuk@gmail.com](mailto:natalia.parniuk@gmail.com)

Received: 18.05.2023 // Revised: 31.05.2023 // Accepted: 14.06.2023

**Results.** The administration of Thiocetam to the patients did not result in an increase in excitability, nervousness, or sleep disturbances. Furthermore, the examination of autonomic reactivity following Thiocetam treatment revealed that the indicator of normal autonomic reactivity increased to 60 % in the treated group, whereas it only increased to 42 % in the control group. Additionally, the patients with initially heightened vegetative reactions experienced a decrease from 42.8 % to 17.9 % in the treated group, while the control group saw a decrease from 38.5 % to 23.1 %. In terms of clinical outcomes, a positive effect was observed in 94 % of patients in the Thiocetam-treated group within the first 5 days. In comparison, the control group showed a positive clinical effect in 76 % of cases. This improvement was evident both in the clinical field and based on indicators of autonomic reactivity in EEG data, as well as cognitive function assessed by the MMSE cognitive function test scale.

**Conclusions.** The utilization of Thiocetam during the acute phase of mild and moderate closed combat craniocerebral trauma enhances the neuroprotective effects of basic therapy. The combined drug Thiocetam, which possesses both nootropic and neuroprotective effects, offers the advantage of reducing or even avoiding the side effects commonly associated with traditional racetam nootropics.

**Key words:** nootropic agents, brain injuries, oxidative stress, neuroprotective agents, contusions, cognitive function.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(2), 170-174**

Згідно з даними ВООЗ, у світі щороку черепно-мозкові травми (ЧМТ) виявляють у більш ніж у 10 млн осіб, із них 250–300 тис. постраждалих вмирають. У Європі ЧМТ є основною причиною смерті хворих віком менше ніж 35 років. Останнім часом частота ЧМТ в Україні у різних регіонах становила 2,3–6,0 %, у середньому – 4,0–4,2 %, тобто виникала у 200 тис. осіб протягом року. Майже кожні 10–15 років частота ЧМТ зростає приблизно вдвічі [1–3].

ЧМТ характеризується значною поширеністю, показники якої неухильно зростають. Найчастіше ЧМТ діагностують в осіб молодого та середнього віку (20–50 років), тобто в найбільш працездатний період. Останніми роками у великих промислових регіонах країни травматизм набуває епідемічного характеру.

Наведені факти, а також різноманітність клінічних проявів і тяжкості перебігу ЧМТ зумовлюють необхідність розроблення стратегій науково обґрунтованих підходів до її патогенетичного лікування, що ґрунтується на вивченні різних аспектів її патогенезу [4–6].

Актуальність проблеми лікування ЧМТ та її наслідків пов'язана зі значними економічними втратами, а також високими показниками інвалідизації (10–12 % постраждалих).

У патогенезі ЧМТ важливу роль відіграють вторинні пошкодження тканини головного мозку, передусім церебральна ішемія, внаслідок чого формуються порушення енергетичного метаболізму, вуглеводного обміну, гіперактивація вільнорадикальних процесів, що ініціюють процеси переокиснення [7,8]. Вивчення особливостей перебігу патофізіологічних процесів цереброваскулярних розладів (і гострих, і хронічних) та травматичного пошкодження мозку показало: в основі поширення порушень цілісності клітин і руйнування тканин при різних формах внутрішньочерепних гематом – механізми апоптозу або некрозу [9].

Сучасна медицина має великий асортимент лікарських засобів для лікування та запобігання наслідкам ЧМТ, але не всі препарати відповідають сучасним вимогам. Тому пошук і розроблення нових високоефективних, безпечних засобів фармакологічного захисту мозку, що відрізняються політропністю фармакодинамічних ефектів, спрямованих на одночасну корекцію різних ланок пато-

генезу ЧМТ, – один із пріоритетних напрямів розвитку фундаментальної та клінічної медицини.

Нині на фармацевтичному ринку України є чимало препаратів із нейропротекторними властивостями, але немає можливості здійснити мультицентрові рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження цих нейропротекторів. При гострій мозковій ішемії, що спричинена ЧМТ, кожен хворий є унікальним випадком зі своїми особливостями та проблемами [10–12].

Перспективним може бути застосування церебропротективного препарату, який є комбінацією пірацетаму з тіотріазоліном (Тіоцетам). Імовірно, його можна й треба застосовувати в усі періоди перебігу ЧМТ, але ефект може бути дозозалежним.

## Мета роботи

Вивчення застосування Тіоцетаму в комплексній терапії бойової контузії головного мозку та оцінювання його терапевтичної дії в пацієнтів із легкою та середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою порівняно з базисною терапією.

## Матеріали і методи дослідження

В одній із лікарень м. Запоріжжя обстежили 79 хворих із легкою та середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою (13–15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ)). Вік хворих становив від 23 до 55 років. У більшості випадків (n = 76) ЧМТ спричинена мінно-вибуховою травмою.

Клінічно більшість ЧМТ виявляли як струс головного мозку – 67 випадків; у 12 пацієнтів діагностували забій головного мозку легкого ступеня, у 2 випадках – переломи склепіння черепа. Всі хворі надходили до нейрохірургічного відділення в гострому періоді (1–3 доби з моменту поранення). Зазначимо, що у 100 % випадків ЧМТ поєднана з акубаротравмою.

Під час лікування пацієнтів використовували розчин Тіоцетаму 10 мл виробництва АТ «Галичфарм».

Застосували клінічні та функціональні методи оцінювання стану центральної нервової системи. Так, здійснили клінічне та неврологічне обстеження, виконали електроенцефалографію (ЕЕГ), застосували метод

систематизації, класифікації та кодування електроенцефалограм людини, виконали топографічне картування електроенцефалограми з розрахунком спектральної потужності та когерентності, використали методи інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ та нейромережевого моделювання, здійснили ультразвукове доплерографічне дослідження судин мозку.

Інтрацеребральні заходи, що вжиті в 1, 2 і 3 періодах травматичної хвороби головного мозку (ТХГМ), – аналігоседація; мембраностабілізація та первинна нейропротекція; усунення церебрального вазоспазму; покращення венозного відтоку з порожнини черепа; профілактика та лікування набряку та набухання головного мозку; відновлення енергетичного дефіциту нервової тканини та вторинна нейропротекція; відновлення нейромедіаторного обміну та вторинна нейропротекція. Інтрацеребральні заходи, що вжиті в 4 періоді ТХГМ, – нейрореабілітація, нейромедіаторна та нейротрофічна терапія.

Надалі аналізували результати комплексного лікування, що передбачало застосування Тіоцетаму, в 39 поранених із легкою та середньотяжкою закритою бойовою ЧМТ. Група контролю – 40 пацієнтів, яким призначали стандартну терапію. Хворих рандомізували на основну та контрольну групу, враховуючи тяжкість ЧМТ, вік і супутню патологію. Тіоцетам вводили протягом 5 днів внутрішньовенно крапельно з першої доби надходження пацієнтів у відділення нейрореанімації в середній дозі 0,2–0,3 мл/кг на 150 мл фізіологічного розчину протягом години.

Первинний критерій для оцінювання нейропротективної дії комбінованої терапії, що включала розчин для парентерального застосування Тіоцетам, у гострому періоді ЧМТ – нейрон-специфічна енолаза (NSE) як специфічний маркер у сироватці крові пацієнтів. Крім того, в сироватці крові визначали білок S-100, що належить до класу нейромаркерів і відбиває активність нейроглії як закономірну відповідь на масивне руйнування нейронів. Отже, вивільнення ферменту та білка з нейронів у кров – маркер ушкодження нервової тканини.

Активність NSE (нг/мл) і вміст S-100 (нг/мл) визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, використовуючи набори NSE, Elisa kit #ab217778 (ABCAM, USA) та S-100 Elisa kit #LS-F6208 (LifeSpan Biosciences Inc., USA).

Як маркер оксидативного стресу та для оцінювання антиоксидантної дії комплексної терапії, що включала Тіоцетам, у сироватці визначали нітритрозин методом твердофазного імуоферментного аналізу, застосовуючи набори Nitrotyrosine, Elisa kit #HK501 (Hycult Biotech, USA). Дослідження здійснили на мікропланшетному імуоферментному рідері Sirio-S (Seac Radim Company, Італія).

Результати дослідження аналізували, застосовуючи програму Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), а також SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro–Wilk. Дані наведено

як середнє значення та похибку середнього, а також як абсолютні значення та відсотки. Достовірність різниці між середніми значеннями визначали за критерієм Стьюдента, якщо розподіл даних відповідав нормальному закону. Якщо розподіл даних не відповідав нормальному закону, а також під час аналізу порядкових змінних використовували критерій U Mann–Whitney. Для порівняння незалежних змінних у більш ніж двох вибірках застосували дисперсійний аналіз (ANOVA) при нормальному розподілі, критерій Kruskal–Wallis – для розподілу, що відрізнявся від нормального. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  (95 %).

## Результати

Дані, що одержали, свідчать про порівняно ранній регрес суб'єктивних симптомів стресу головного мозку та забиття середнього ступеня в постраждалих із закритою бойовою ЧМТ основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи. Так, після 5 діб 9 % осіб мали скарги на періодичний помірний головний біль, а в контрольній групі – 20 % поранених. Помірно виражені астеничні й когнітивні порушення після 5 діб зафіксували в 9,7–14,3 % пацієнтів основної групи, у контрольній – у 18,0–27,0 % випадків. Зазначимо, що раннє застосування Тіоцетаму в основній групі пацієнтів (починаючи з другої доби) не спричиняло підвищення збудливості, нервозності, порушення сну, тобто симптоми, що характерні для приймання високих доз рацетамних ноотропів (пірацетам, фенотропіл, прамістар, оксирацетам, аніпацетам тощо).

У результаті дослідження вегетативної реактивності після лікування препаратом Тіоцетам порівняно з контрольною групою виявили: цей показник підвищився до 60 %, а в контрольній групі – до 42 %. У пацієнтів із підвищеною вегетативною реакцією зафіксували зниження показників із 42,8 % до 17,9 %, у контрольній групі – з 38,5 % до 23,1 %.

Позитивний клінічний ефект в основній групі пацієнтів, які отримували Тіоцетам, спостерігали у 94 % випадків у перші 5 днів. У контрольній групі позитивний клінічний ефект виявили у 76 % випадків. Поліпшення спостерігали й у клінічній сфері, за даними вегетативної реактивності ЕЕГ, результатами шкали дослідження когнітивних функцій MMSE.

Побічні реакції та ознаки непереносності препарату не зафіксували в жодного пацієнта протягом усього спостереження у клініці.

## Обговорення

За результатами лабораторних досліджень, у крові пацієнтів із легкою та середньотяжкою закритою ЧМТ (13–15 балів за ШКГ) у гострий період активність маркера мембранної цілісності нейронів NSE достовірно підвищена щодо відносно здорових осіб. Це свідчить про суттєву деструкцію нейронів і превалювання некро-

**Таблиця 1.** Концентрація маркерів нейродеструкції нейронспецифічної енолази (NSE), білка S-100 і маркера оксидативного стресу нітритирозину в крові пацієнтів після бойової ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості та 5-добової комбінованої терапії

| Групи пацієнтів                          | NSE, нг/мл               | S-100, нг/мл            | Нітритирозин, нг/мл      |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Відносно здорові, n = 15                 | 0,210 ± 0,024            | 0,120 ± 0,007           | 0,870 ± 0,035            |
| ЧМТ під час надходження, n = 79          | 6,87 ± 0,16              | 0,67 ± 0,04             | 11,4 ± 0,57              |
| ЧМТ + базисна терапія, n = 40            | 5,12 ± 0,18*<br>-25,5 %  | 0,49 ± 0,03#<br>-26,8 % | 8,83 ± 0,43#<br>-22,5 %  |
| ЧМТ + базисна терапія + Тіоцетам, n = 39 | 4,72 ± 0,12**<br>-31,3 % | 0,37±0,005**<br>-44,7 % | 5,27 ± 0,09**<br>-53,7 % |

#:  $p < 0,05$  щодо показників під час надходження; \*:  $p < 0,05$  щодо показників пацієнтів із ЧМТ, які одержували базисну терапію.

тичного типу їх загибелі. Рівень іншого маркера, білка S-100, що відбиває активність астроцитарної глії, зміна якої є закономірною відповіддю нервової тканини на некротичні та некробіотичні процеси, значно зріс щодо значень умовно здорових людей.

Ці дані свідчать про первинне ураження масиву нейронів після травми. Крім того, у крові пацієнтів з легкою та середньотяжкою закритою бойовою черепно-мозковою травмою зросла концентрація нітритирозину, що свідчить про активацію оксидативного стресу.

Додавання Тіоцетаму до базисної терапії ЧМТ призводило до зниження нейромаркерів, зокрема S-100 на 44,7 % щодо показників на час надходження ( $p < 0,05$ ). Базисна терапія без Тіоцетаму спричиняла зниження S-100 на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). У разі призначення Тіоцетаму як додаткового засобу до базисної терапії спостерігали зниження NSE на 31,3 % щодо рівня на час надходження ( $p < 0,05$ ).

Базисна терапія без Тіоцетаму призводила до зниження NSE на 25,0 % ( $p < 0,05$ ). Курсове призначення Тіоцетаму в комплексі базисної терапії ЧМТ сприяє зниженню маркера оксидативного стресу нітритирозину на 53,7 % порівняно з показником на час надходження ( $p < 0,05$ ). Базисна терапія ЧМТ без Тіоцетаму знижує рівень нітритирозину на 22,5 % ( $p < 0,05$ ).

Ці дані свідчать про підвищення нейропротективної й антиоксидантної активностей засобів базисної терапії в разі додавання до неї Тіоцетаму (табл. 1).

## Висновки

1. Застосування Тіоцетаму (5 днів, в/в, 0,2–0,3 мл/кг на 150 мл фізіологічного розчину) в комплексному лікуванні легкої та середньотяжкої закритої черепної травми, зокрема бойової ЧМТ (79 пацієнтів) призводило до поліпшення і в клінічній сфері (позитивний ефект у 94 % випадках, у контролі – 76 %), і за показниками вегетативної реактивності ЕЕГ, шкали дослідження когнітивних функцій MMSE. Додавання Тіоцетаму до комплексного лікування ЧМТ спричиняло зниження нейромаркерів S-100 (на 44,7 %) і NSE (на 31,3 %), маркера оксидативного стресу нітритирозину (на 53,7 %) ( $p < 0,05$ ). Значення молекулярних маркерів у групі пацієнтів, які отримували Тіоцетам, вірогідно відрізнялися від контролю. Отже, комплексне клінічне та нейрофізіологічне дослідження показало

доцільність і обґрунтованість застосування Тіоцетаму в гострому періоді легкої та середньотяжкої закритої черепно-мозкової травми, зокрема бойової (13–15 балів за ШКГ), оскільки воно виявилось патогенетично обґрунтованим.

2. Призначення Тіоцетаму в гострому періоді легкої та середньотяжкої закритої бойової черепно-мозкової травми підвищує нейропротективну дію базисної терапії, гальмує оксидативний стрес, сприяє ранньому усуненню неврологічного дефіциту та відновленню когнітивних функцій.

3. Результати дослідження клінічно обґрунтовують перспективність додавання Тіоцетаму як нейропротектора до базисної терапії закритої бойової ЧМТ. Поєднання ноотропного та нейропротекторного ефектів, що притаманні комбінованому препарату Тіоцетам (пірацетам + тіотріазолін), дає змогу істотно зменшити або уникнути побічних дій, що характерні для традиційних рацетамних ноотропів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Нерянов К. Ю., канд. мед. наук, доцент, ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-8607-6533

Черній В. І., професор, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, член-кореспондент Національної академії медичних наук України.

ORCID ID: 0000-0002-9885-9248

Середа Д. А., лікар-нейрохірург вищої категорії, ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-1153-1910

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Дерев'яно Н. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3349-867X



Кандибей К. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-7131-2704

#### Information about authors:

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Nerianov K. Yu., MD, PhD, Associate Professor, LLC SPA "Pharmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Chemii V. I., Professor, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Sereda D. A., Neurosurgeon of the Highest Category, LLC SPA "Pharmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, LLC SPA "Pharmatron", Ukraine.

Derevianko N. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kandybei K. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- [1] Chernii, V. I., Andronova, M. A., Chernii, T. V., & Andronova, I. A. (2016). Doslidzhennia khronichnoi ishemii mozku za dopomohoiu metodu kilkisnoi elektroentsefalografii [Study of chronic brain ischemia using the method of quantitative electroencephalography]. *Zhurnal nevrolohii im. B. M. Mankovskoho*, 4(3), 43-49. [in Ukrainian].
- [2] Chernii, V. I., Chernii, T. V., & Andronova, I. A. (2019). Suchasni mozhlyvosti ta perspektyvy intensyvnoi terapii khvorykh iz hostryim ishemichnym insultom v Ukraini [Modern opportunities and prospects intensive therapy of patients with acute ischemic stroke in Ukraine]. *Zhurnal nevrolohii im. B. M. Mankovskoho*, 7(2), 5-14. [in Ukrainian].
- [3] Chernii, T., Fokina, D., & Chernii, V. (2020). Kompleksne likuvannia khvorykh z khronichnoi ishemiei mozku. Tsilespryamovana korektsiia kohnityvnykh porushen ta vidnovlennia rukhovykh funktsii pislia perenesenoho mozkovoho insultu [Comprehensive treatment of patients with chronic brain ischemia. Purposeful correction of cognitive impairment and recovery of motor functions after a stroke]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, 4(14), 33-43. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(14\).2020.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(14).2020.02)
- [4] Chernii, V. I., & Chernii, T. V. (2021). Suchasni pryntsyipy diahnozyky y likuvannia tiazhkoi cherepno-mozkovoi travmy [Modern principles of diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury]. *Emergency medicine*, 17(5), 6-12. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240700>
- [5] Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Reznichenko, N. Yu., & Feroz Shakh. (2020). *Tiol-disulfidnaya sistema: rol v endogennoi tsito- i organoproteksii, puti farmakologicheskoi modulyatsii* [Thiol-Disulfide System: Role in Endogenous Cyto- and Organoprotection, Pathways of Pharmacological Modulation]. Kyiv : Yuston. [in Russian].
- [6] Belenichev, I., Kucherenko, L., Pavlov, S., Bukhtiyarova, N., Popazova, O., Derevianko, N., & Nimenko, G. (2022). Therapy of post-COVID-19 syndrome: improving the efficiency and safety of basic metabolic drug treatment with tiazotic acid (thiothiazoline). *Pharmacia*, 69(2), 509-516. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e82596>
- [7] Reznichenko, Yu. H., Reznichenko, H. I., Borzenko, Yu. V., Smilian, O. I., Reznichenko, N. Yu., Bielenichev, I. F., Horchakova, H. O., Ryzhenko, O. I., & Siusiuka, V. H. (2020). *Perynatalni urazhennia nervovoi systemy* [Perinatal lesions of the nervous system]. Zaporizhzhia: Prosvita; 2020. [in Ukrainian].
- [8] Belenichev, I., Gorchakova, N., Kuchkovskiy, O., Ryzhenko, V., Varavka, I., Varvanskyi, P., & Gorova, E. (2022). Pryntsyipy metabolitotropnoi terapii u pediatrichnii praktytsi. Kliniko-farmakologichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 1) [Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 1)]. *Fitoterapiia. Chasopys*, (3), 6-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-3-6>
- [9] Belenichev I., Gorchakova N., Kuchkovskiy O., Ryzhenko V., Varavka I., Varvanskyi P., & Gorova E. (2022). Pryntsyipy metabolitotropnoi terapii u pediatrichnii praktytsi. Kliniko-farmakologichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 2). [Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 2)]. *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 30-54. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-4-30>
- [10] *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 30-54. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-4-30>
- [11] Stammel, P. (2017). Blood Biomarkers of Hypoxic-Ischemic Brain Injury after Cardiac Arrest. *Seminars in neurology*, 37(1), 75-80. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593858>
- [12] Welch, R. D., Ellis, M., Lewis, L. M., Ayaz, S. I., Mika, V. H., Millis, S., & Papa, L. (2017). Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, 34(11), 1957-1971. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4772>
- [13] Thelin, E. P., Nelson, D. W., & Bellander, B. M. (2017). A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta neurochirurgica*, 159(2), 209-225. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3046-3>