

ВПЛИВ АДЕМОЛУ НА ФОРМУВАННЯ СТЕРОЇДНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА РІВНЕМ КОРТИЗОЛУ В УМОВАХ МОДЕЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**С. І. Семененко**

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

Однією із клітинних мішеней для патогенетичного впливу на перебіг черепно-мозкової травми (ЧМТ) є використання фармакологічних агентів, які здатні протидіяти негативному впливу надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів (глюкокортикоїдна нейротоксичність) на нейрони головного мозку при церебральній патології.

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

Матеріали та методи. Терапевтична дія Адемолу при експериментальній ЧМТ оцінювалась при застосуванні дози 2 мг/кг (в/в) кожні 12 годин протягом 8 діб. Псевдооперовані тварини і контрольна група отримували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в, а група порівняння – амантадин сульфат в дозі 5 мг/кг в тому ж режимі. Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували рівень кортизолу.

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

Висновки. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ тяжкого ступеня розчином Адемолу дозою 2 мг/кг внутрішньовенно, ймовірно, краще щурів групи контрольної патології з 0,9% NaCl та групи з амантадином сульфату сприяє формуванню стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу, водночас Адемолом переважає референс-препарат в середньому на 49,2% ($p < 0,05$). Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є здатність Адемолу корегувати формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу при тяжкій церебральній травмі.

Ключові слова:

адемолом, травма мозку, щури, рівень кортизолу, кров.

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71). С.85-90.

DOI:10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.317

ВЛИЯНИЕ АДЕМОЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ СТЕРОИДНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ЗА УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**С.И. Семененко**

Одной из клеточных мишеней для патогенетического влияния на ход черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является использование фармакологических агентов, которые способны противодействовать негативному влиянию избыточных концентраций глюкокортикоидов (глюкокортикоидная нейротоксичность) на нейроны головного мозга при церебральной патологии.

Цель работы. Оценить влияние применения производной адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанола гідрохлоріда (Адемолу) по сравнению с амантадином сульфата и 0,9% раствором NaCl на формирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола у крыс с острой ЧМТ.

Материалы и методы. Терапевтическое действие Адемола при экспериментальной ЧМТ оценивалось при применении дозы 2 мг/кг (внутривенно) каждые 12 часов в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг внутривенно, а группа сравнения – амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали уровень кортизола.

Результаты. Применена фармакотерапія в виде Адемола и амантадина сульфата предупреждала нарастание уровня кортизола в крови у животных с ЧМТ, однако ее эффективность зависела от выбранного препарата. У крыс, получавших Адемолом (2 мг/кг внутривенно), уровень кортизола в крови колебался от 179 до 188 нг/мл

Ключевые слова:

адемолом, черепно-мозговая травма, крысы, уровень кортизола, кровь.

Клиническая и экспериментальная патология. 2020. Т.19, №1(71). С.85-90.

(P5-P95) и был меньше в 2,58 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольной патологии. Зато эффект амантадина сульфата (10 мг/кг в/в) на уровень кортизола в крови сагиттального синуса был достоверно меньше, чем в группе Адемол. В этих условиях концентрация кортизола в крови находилась в диапазоне 271-280 нг/мл (P5-P95), была меньше в 1,73 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольной патологии, и на 49,2% ($p < 0,05$) превышала соответствующий показатель у животных, леченных Адемолем.

Выводы. Курсовая лечебная терапия крыс с ЧМТ тяжелой степени раствором Адемол дозой 2 мг/кг внутривенно, вероятно лучше крыс группы контрольной патологии с 0,9% NaCl и группы амантадина сульфата способствует формированию стероидной нейротоксичности по уровню кортизола, причем Адемол преобладал референтс – препарат в среднем на 49,2% ($p < 0,05$). Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность Адемол корректировать формирование стероидной нейротоксичности по уровню кортизола при тяжелой церебральной травме.

Key words:

ademol, brain injury, rats, cortisol level, blood.

Clinical and experimental pathology. 2020. Vol.19, №1 (71). P.85-90.

ADEMOL INFLUENCE ON STEROID NEUROTOXICITY FORMATION BY CORTISOL LEVEL UNDER CONDITIONS OF MODELLED CRANIOCEREBRAL INJURY

S. E. Semenenko

Abstract. One of the cellular targets for pathogenetic influence on the course of traumatic brain injury (TBI) is the use of pharmacological agents that are able to counteract the negative effects of excess concentrations of glucocorticoids (glucocorticoid neurotoxicity) on the brain neurons in cerebral pathology.

The goal of the work. To evaluate the effect of adamantane derivative 1-adamantylethyloxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) in comparison with amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the formation of steroidal neurotoxicity in rats with acute TBI.

Material and methods. The therapeutic effect of Ademol in rats with TBI was evaluated with a dose of 2 mg/kg (iv) every 12 hours for 8 days. The pseudoperated animals and control group received 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg (iv), and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same mode. Cortisol levels were used to determine the efficacy of the test drugs in TBI.

Results. Applied pharmacotherapy in the form of ademol and amantadine sulfate prevented an increase in the blood cortisol levels of TBI animals, but its effectiveness depended on the drug selected. In rats treated with ademol (2 mg/kg), the level of cortisol in the blood ranged from 179 to 188 ng/ml (P5-P95) and was 2.58-fold lower ($p < 0.05$) compared to control pathology group. However, the effect of amantadine sulfate (10 mg/kg) on the level of cortisol in the blood of the sagittal sinus was significantly less than that of ademol. Under these conditions, the concentration of cortisol in the blood ranged from 271-280 ng/ml (P5-P95), was 1.73 times lower ($p < 0.05$), compared with the control pathology group, and 49.2% ($p < 0.05$) exceeded the corresponding value in animals treated with ademol.

Conclusions. Therapeutic treatment of rats with severe TBI with a solution of 2 mg/kg ademol dose, preferably better than rats in the control pathology group with 0.9% NaCl and the group with amantadine sulfate promotes the formation of steroid neurotoxicity by cortisol, with overdose being cortisol the drug averaged 49.2% ($p < 0.05$). One of the pathogenetic mechanisms of the brain protective action in TBI is the ability of Ademol to correct the formation of steroidal neurotoxicity by cortisol levels in severe cerebral trauma.

Вступ

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я сьогодні називають "тихою епідемією" внаслідок зростання масштабів цієї проблеми, низькою обізнаністю стосовно її значущості та неповнотою епідеміологічних даних [1, 2, 3]. Тяжкі форми ЧМТ (тяжкий забій мозку, здавлення мозку внутрішньочерепними гематомами, дифузне аксональне ушкодження) діагностують у 20–40% хворих з ЧМТ [4]. Залежно від характеру травми мозку та тяжкості постраждалих летальність

при ЧМТ коливається від 5 до 65% [5]. Інвалідність внаслідок ЧМТ, як правило, є тривалою, і в 30–35% випадків встановлюється безстроково [6]. Отже, на сьогоднішній день ЧМТ є основною та найбільш розповсюдженою причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, коли смертність від ЧМТ у 10 разів вища, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вища, ніж від злоякісних новоутворень [4, 5, 6, 7].

Великі сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію стимулювали науковців

усього світу на активний пошук нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [8]. Неоднозначність результатів клінічних випробувань стосовно вивчення ефективності нейропротекторних впливів мотивувала доцільність нейропротекторної терапії і на сьогоднішній день залишається предметом гострих дискусій [9]. Говорячи про нейропротекцію, перш за все, слід мати на увазі запобігання і зменшення пошкодження нейронів, що мають чітке доказове обґрунтування, тобто підтвержені в експериментальних і рандомізованих клінічних дослідженнях [9, 10].

Дослідження продемонстрували, що при ЧМТ спостерігається підвищений синтез нейротрансмітерів, що корелює з погіршенням прогнозу пацієнта із травмою головного мозку [11]. Однією із клітинних мішеней для патогенетичного впливу на перебіг ЧМТ є використання фармакологічних агентів, які здатні протидіяти негативному впливу надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів (глюкокортикоїдна нейротоксичність) на нейрони головного мозку при цереброваскулярній патології. Високі рівні глюкокортикостероїдів у ЦНС, які зберігаються тривалий час, призводять до когнітивних порушень, відіграють важливу роль у розвитку деменції та інших деструктивно-дегенеративних захворювань. Саме тому одним із можливих шляхів реалізації патогенетичних засад нейропротекції при мозковій травмі може бути зменшення проявів глюкокортикоїдної ексайтотоксичності [12].

У дослідженнях продемонстровано наявність у нових церебропротекторів, а саме: похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемола) стимулюючої дії на мозковий кровоплин в басейні внутрішньої сонної артерії при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом, подібний позитивний вплив на церебральну гемодинаміку отримано і на моделях геморагічного інсульту [13, 14]. Слід зауважити, що інтегративними показниками впливу нейропротектора на ішемізований головний мозок є, поряд із зменшенням летальності, швидка ліквідація неврологічного дефіциту та відновлення когнітивно-мнестичних функцій, що і мало місце у проведених дослідженнях адемола. Нейропротекторні ефекти продемонстровано при гострому порушенні мозкового кровообігу [14].

У літературі [13, 14] добре описані стрес- та актопротекторні ефекти адемола. Зважаючи на це, було доцільним охарактеризувати вплив адемола на рівень кортизолу як одного із маркерів стероїдної нейротоксичності при модельній ЧМТ.

Мета роботи

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

Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160-190 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно із "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ЧМТ викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолета марки «Байкал МР-654К» (РФ, Іжевськ, № сертифіката РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ – 12 г) під тиском (Crosman, США, №серії 456739). Щурам в умовах прополового наркозу (60 мг/кг), після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат, здійснювали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа проекції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм². Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл впритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом, повертали на місце і рану зашивали пошарово. У такий спосіб моделювалася ЧМТ тяжкого ступеня.

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

Для визначення рівня кортизолу по закінченні терапії при ЧМТ (на 8-му добу) у щурів шляхом пункції сагітального синуса, брали проби крові (0,2-0,4 мл). Рівень кортизолу вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору CORTISOL KIT (Німеччина) на приладі фірми "Hirson" (Чехія) [15].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона [16].

Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дослідження концентрації кортизолу у щурів в умовах ЧМТ показав, що на 8-му добу після

моделювання патології його рівень вірогідно підвищився (табл.). Так, у групі псевдооперованих щурів вміст кортизолу в крові сагітального синусу головного мозку коливався в межах 60,9-106 нг/мл (P5-P95). Натомість, у тварин з ЧМТ рівень цього глюкокортикоїду був вищим в 5,65 раза і знаходився

Таблиця

Вплив курсової 8 денної інфузії адемола та амантадину сульфату на концентрацію кортизолу в крові сагітального синусу головного мозку щурів із черепно-мозковою травмою ($M \pm m$, $n=5$)

Групи тварин	Кортизол (нг/мл)
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	84,3±6,80
ЧМТ + 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	477±16,0°
ЧМТ + адемола, 2 мг/кг в/в	185±1,53 °*#
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг в/в	276±1,35 °*

Примітки:

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

в діапазоні 424-516 нг/мл (P5-P95). Отримані результати підтверджують формування глюкокортикоїдної ексайтотоксичності за ЧМТ. Підвищення рівня нейроглюкокортикоїдів має морфогенетичний вплив на функціонування та диференціацію клітин головного мозку [17]. Патогенетично, з високим рівнем кортизолу в умовах гострої церебральної ішемії корелює зменшення щільності пірамідних нейронів зони CA1 гіпокампа, нейроапоптоз, погіршення неврологічного статусу, розвиток церебральної коми, порушення здатності до запам'ятовування та значна летальність.

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

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

Отримані результати засвідчують наявність у

адемола та, меншою мірою, амантадину сульфату коригувального впливу на баланс стероїдів в ЦНС. Антистероїдний ефект адемола є важливим чинником, який забезпечує його здатність перешкоджати розвитку деструктивних змін в ішемізованому мозку та сприяти збереженню морфофункціональної активності нейроцитів.

Проведені дослідження продемонстрували, що нейропротекторна дія адемола пов'язана зі здатністю позитивно впливати на зменшення формування стероїдної нейротоксичності, що ми можемо бачити за рівнем кортизолу. Також встановлено, що препарат володіє комплексним впливом, проявляючи властивості як первинного, так і вторинного церебропротектора, зі значними перевагами, порівняно з іншими, представленими на сучасному фармацевтичному ринку, нейропротекторами [13, 14]. Гостра ексайтотоксична нейродегенерація, зумовлена надмірною активацією NMDA-рецепторів та патологічними реакціями глутамат-кальцієвого ушкодження, розвивається не лише при мозкових інсультах; доведеним на сьогоднішній день є її визначальна роль в ініціації вторинних пошкоджень при травматичних ураженнях головного мозку [13, 14]. Отримані в нашому дослідженні результати є патогенетично обґрунтованими та істотною мірою відкривають перспективи подальших досліджень.

Висновки

1. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ тяжкого ступеня розчином адемола дозою 2 мг/кг внутрішньовенно, ймовірно, краще щурів

групи контрольної патології з 0,9% NaCl та групи з амантадином сульфату сприяє формуванню стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу, водночас адемола переважав референс-препарат у середньому на 49,2% ($p < 0,05$).

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність адемола корегувати формування стероїдної нейротоксичності за рівнем кортизолу при тяжкій церебральній травмі.

Список літератури

- Janish K, Nguyen HS, Patel M, Shabani S, Montoure A, Doan N. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *J Trauma Treat* [Internet]. 2016[cited 2020 Feb 27];5(3):1000320. Available from: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/management-of-adult-traumatic-brain-injury-a-review-2167-1222-1000320.pdf> doi: 10.4172/2167-1222.1000320
- Li CY, Karmarkar A, Adhikari D, Ottenbacher K, Kuo YF. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(7):1279-88.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.12.006
- Long B, Koefman A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(1):107-33. doi: 10.1016/j.emc.2017.08.007
- Kuo BJ, Vaca SD, Vissoci JRN, Staton CA, Xu L, Muhumuza M, et al. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2020 Feb 17];12(10):e0182285. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663334/pdf/pone.0182285.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0182285
- Rickels E. Focus on traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(6):729-30. doi: 10.1007/s00068-017-0866-7
- Llompert-Pou JA, Pérez-Bárcena J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. *Med Intensiva*. 2019;43(1):44-6. doi: 10.1016/j.medin.2018.02.009
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;180(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
- Semenenko AI, Kondratsky BO, Hrebtiy GI, Malyk SL, Hinhuliak MG, Bodnar RY, et al. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. *Wiad Lek*. 2019;72(4):543-7.
- Geeraerts T, Velly L, Abdenour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(2):171-86. doi: 10.1016/j.acepm.2017.12.001
- Ходаківський ОА. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів. *Клінічна фармація*. 2011;15(4):60-3.
- Семененко АІ, Семененко НО, Ходаківський ОА, Лисенко СА. Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної ендолази хворих з гострим ішемічним інсультом. *Запорозький медичний журнал*. 2018;20(6):757-61. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146545>
- Beraki S, Litrus L, Soriano L, Monbureau M, To LK, Braithwaite SP, et al. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2020 Mar 13];8(7):e69233. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715457/pdf/pone.0069233.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0069233

- Ходаковський АА, Маринич ЛІ, Багаури ОВ. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта. *Врач-аспирант*. 2013;3:69-76.
- Ходаківський ОА, Жабєєдова НВ, Рокунець ІЛ, Загорій ГВ. Порівняльна оцінка впливу адемола та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку за умов експериментального субарахноїдального крововиливу. *Світ медицини та біології*. 2016;3:150-3.
- Bensalah M, Donaldson M, Aribi Y, Iabassen M, Cherfi L, Nebbal M, et al. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury - A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(5):627-36. doi: 10.1111/cen.13562
- Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2001. 408 с.
- MacLulich MJ, Ferguson KJ, Reid LM, Deary IJ, Starr JM, Wardlaw JM, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012[cited 2020 Mar 10];33(1):207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977035/pdf/emss-57912.pdf> doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.010

References

- Janish K, Nguyen HS, Patel M, Shabani S, Montoure A, Doan N. Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *J Trauma Treat* [Internet]. 2016[cited 2020 Feb 27];5(3):1000320. Available from: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/management-of-adult-traumatic-brain-injury-a-review-2167-1222-1000320.pdf> doi: 10.4172/2167-1222.1000320
- Li CY, Karmarkar A, Adhikari D, Ottenbacher K, Kuo YF. Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(7):1279-88.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.12.006
- Long B, Koefman A. Secondary Gains: Advances in Neurotrauma Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(1):107-33. doi: 10.1016/j.emc.2017.08.007
- Kuo BJ, Vaca SD, Vissoci JRN, Staton CA, Xu L, Muhumuza M, et al. A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2020 Feb 17];12(10):e0182285. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663334/pdf/pone.0182285.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0182285
- Rickels E. Focus on traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(6):729-30. doi: 10.1007/s00068-017-0866-7
- Llompert-Pou JA, Pérez-Bárcena J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. *Med Intensiva*. 2019;43(1):44-6. doi: 10.1016/j.medin.2018.02.009
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;180(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
- Semenenko AI, Kondratsky BO, Hrebtiy GI, Malyk SL, Hinhuliak MG, Bodnar RY, et al. Correction of neurological deficiency in patients with acute ischemic stroke by application of different qualitative composition of infusion solutions. *Wiad Lek*. 2019;72(4):543-7.

9. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(2):171–86. doi: 10.1016/j.accpm.2017.12.001
10. Khodakivsky OA. Porivnial'na otsinka vplyvu pokhidnykh adamantanu spoluk YuK-1 ta YuK-4 na aktyvnist' NMDA-retseptoriv [A comparative estimation of influence of adamantane derivatives of compounds UK-1 and UK-2 on the activity of NMDA receptors]. *Clinical pharmacy.* 2011;15(4):60–3. (in Ukrainian)
11. Semenenko AI, Semenenko NO, Khodakivskyi OA, Lysenko SA. oslidzhennia vplyvu riznykh za yakisnym skladom infuziinykh rozchyniv na dynamiku aktyvnosti neironspetsyficnoi enolazy khvorykh z hostryim ishemichnym insultom [Investigation of the infusion solutions of different qualitative composition influence on the dynamics of neuron specific enolase activity in patients with acute ischemic stroke]. *Zaporozhye medical journal.* 2018;20(6):757–61. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146545> (in Ukrainian)
12. Beraki S, Litrus L, Soriano L, Monbureau M, To LK, Braithwaite SP, et al. A pharmacological screening approach for discovery of neuroprotective compounds in ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2020 Mar 13];8(7):e69233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715457/pdf/pone.0069233.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0069233
13. Hodakovskij AA, Marinich LI, Bagauri OV. Osobennosti formirovaniya postreperfuzionnogo povrezhdenija neuronov – harakteristika modeli «ishemija–reperfuzija». *Novye napravlenija i perspektivy razvitija sovremennoj cerebroprotektoinoj terapii ishemičeskogo insulta* [Features of the formation of post-reperfusion damage to neurons is a characteristic of the ischemia – reperfusion model. New directions and prospects for the development of modern cerebroprotective therapy of ischemic stroke]. *Vrach–aspirant.* 2013;3:69–76. (in Russian)
14. Khodakovskiy OA, Zhaboiedova NV, Rokunets IL, Zagorii GV. Porivnial'na otsinka vplyvu ademolu ta nimodypinu na tserebral'nu hemodynamiku v kori holovnoho mozku za umov eksperymental'noho subarakhnoidal'noho krovovylyvu [Comparative estimation of influence of ademol and nimodipine]. *World of Medicine and Biology.* 2016;3:150–3. (in Ukrainian)
15. Bensalah M, Donaldson M, Aribi Y, Iabassen M, Cherfi L, Nebbal M, et al. Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury - A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(5):627–36. doi: 10.1111/cen.13562
16. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologičeskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion; 2001. 408 p. (in Russian)
17. MacLulich MJ, Ferguson KJ, Reid LM, Deary IJ, Starr JM, Wardlaw JM, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012[cited 2020 Mar 10];33(1):207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977035/pdf/emss-57912.pdf> doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.010

Відомості про авторів:

Семененко С. І. – к.мед.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Сведения об авторах:

Семененко С. И. – к.мед.н., доцент кафедры клинической фармации и клинической фармакологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Information about authors:

Semenenko S.I. – PhD in Medical sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2020

Рецензент – проф. Заморський І.І.

© Семененко С.І. , 2020

