

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-05

УДК: 615:612.82:599.323.4

МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Семененко С.І.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: semenenko1@rambler.ru

Статтю отримано 15 травня 2019 р.; прийнято до друку 26 червня 2019 р.

Анотація. Розробка та впровадження в практику лікарів невідкладної неврології нових препаратів, котрі здатні впливати на вторинне пошкодження нейронів у хворих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), дозволила суттєво впливати на відновлення таких пацієнтів. Метою роботи було оцінити величину церебропротекторної дії амантадину сульфату за показником порушення вуглеводного обміну головного мозку на фоні експериментальної ЧМТ. Експериментальну модель ЧМТ важкого ступеня тяжкості викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолету. Терапевтичну дію амантадину сульфату на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг. Псевдооперовані тварини та контрольна група отримували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$. В ході проведеного експерименту виявлено, що лікування щурів із модельною ЧМТ 0,9% розчином NaCl достовірно не сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну ($p < 0,05$) та не зменшує прояви метаболічного ацидозу в пошкодженому мозку ($p < 0,05$). Застосування амантадину сульфату у щурів з ЧМТ достовірно краще коригує порушення вуглеводного обміну ніж 0,9% розчину NaCl та сприяє зменшенню проявів метаболічного ацидозу в пошкодженому головному мозку ($p < 0,05$).

Ключові слова: черепно-мозкова травма, амантадин сульфат, щурі.

Вступ

Розробка та впровадження в практику лікарів невідкладної неврології та нейрохірургічної практики нових препаратів, котрі здатні впливати на вторинне пошкодження нейронів у хворих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), дозволила суттєво впливати на відновлення таких пацієнтів, зменшувати тривалість перебування у відділеннях інтенсивної терапії, знижувати летальність, покращити реабілітацію та відновлення когнітивних функцій. Великі сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію, стимулювали науковців всього світу на активний пошук нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [2, 3, 5].

Одним із пускових механізмів пошкодження головного мозку є порушення процесів енергозабезпечення. Невідповідність енергопродукції в системі мітохондріального окиснювального фосфорилування енергопотребам клітин мозку призводить до порушення чисельних енергозалежних процесів: мембранного транспорту, синтезу структурних молекул, біорегуляторів та нейромедіаторів тощо [9]. Цілком очевидно, що ефективність нейропротекторних засобів значною мірою визначається їх здатністю нормалізувати метаболізм аденілових нуклеотидів та асоційовані з ним біохімічні процеси в мозку [4].

На сьогодні основною складовою інтенсивної терапії при ЧМТ є терапія, яка включає в себе ряд заходів, що направлені на спроможність попереджати розвиток та корегувати прояви порушення гомеостазу, що ідуть поряд з травматичним пошкодженням головного мозку. Згідно сучасних уявлень відповідний захист головного

мозку на фоні травматичного пошкодження можуть здійснювати церебропротектори [6, 8]. Одним із ускладнень, що супроводжують ЧМТ є гостра церебральна ішемія [6]. Вибір лікарських засобів (ЛЗ) при ушкодженнях ГМ є однією з найбільш складних проблем в комплексі лікування таких хворих [7].

З огляду на це значний інтерес представляє дослідження впливу різних церебропротекторів на стан енергетичного метаболізму при ЧМТ.

Мета роботи - оцінити величину церебропротекторної дії амантадину сульфату за можливістю фармакологічної корекції порушення вуглеводного обміну в головному мозку щурів на фоні експериментальної 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 з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І 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 пістолету марки "Байкал МР-654К" (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ - 12 г) під тиском (Crosman, США, Несерії 456739). Щурам в умовах пропфолового наркозу (60 мг/кг), після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати

інфузію через інфузомат, здійснювали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа проєкції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм². Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл вприціл), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом, повертали на місце і рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ важкого ступеня.

Терапевтичну дію амантадину сульфату ("ПК-Мерц", Merz Pharmaceuticals, Швейцарія), 1 флакон 500 мл концентрацією 200 мг/500 мл на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг внутрішньовенно. Лікування відбувалось шляхом повільної внутрішньовенної (в/в) інфузії інфузоматом з інтервалом 2 р/д (через кожні 12 год.) впродовж 8-ми діб. Лікування розпочинали через 1 год. після моделювання патологічного стану Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанація черепа) за виключенням 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 амантадину сульфату. В якості лікарського засобу для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі.

Для біохімічних досліджень, після евтаназії тварин, виділяли головний мозок щурів, перфузували його холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв. (тефлон-скло) в середовищі 1,15% калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв. при 600 g, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірці Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при температурі - 20 оС.

Вміст аденілових нуклеотидів визначали в безбілковому трихлороцтовому екстракті тканин головного мозку 1:10 (10% розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом Вміст пірувату та лактату-калориметричним методом В.С. Асатиани [1]. Енергетичний заряд розраховували за формулою:

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати. Обговорення

Порушення енергетичного обміну в травматично-пошкоджених нейронах є одним з основних патогенетичних механізмів розвитку нейродеструктивних змін при ЧМТ. Тому, доцільним було оцінити стан енергетичного метаболізму в тканинах мозку щурів за ЧМТ й на тлі курсової 8-ми денної терапії амантадином сульфатом.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що у тварин групи контрольної патології відмічаються пору-

шення енергетичного обміну в тканинах головного мозку та розвивається гіпоенергетичний стан (табл. 1). У псевдооперованих щурів в тканинах мозку рівень АТФ знаходився в діапазоні 1,50-4,73 мкмоль/г сухої тканини, вміст АДФ - 0,904-1,02 мкмоль/г сухої тканини, концентрація АМФ - 0,608-0,743 мкмоль/г сухої тканини, а енергетичний заряд (P5-P95). В той же час у нелікованих тварин з ЧМТ рівень АТФ в мозку був меншим на 47,1% ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами, і коливався від 1,44 до 1,88 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95). За цих умов вміст АДФ та АМФ перевищував показники псевдооперованих тварин на 130 та 58,9% ($p < 0,05$), і змінювався відповідно в межах 1,94-2,43 мкмоль/г сухої тканини та 0,95-1,14 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95). Поряд з цим за ЧМТ змінювалось співвідношення між аденіловими нуклеотидами, про що свідчило вірогідне падіння енергетичного заряду на 73,0% ($p < 0,05$). Так, у псевдооперованих тварин енергетичний заряд змінювався в межах 0,753-0,786, а у тварин групи контрольної патології був у діапазоні 0,547-0,579 (P5-P95)

Отримані результати підтверджують формування гіпоенергетичного стану в клітинах головного мозку щурів на тлі ЧМТ, що ймовірно є наслідком пригнічення процесів окисного фосфоритування та його супряження з тканинним диханням.

Встановлено, що курсове введення амантадину сульфату дещо попереджувало пертурбації в метаболізмі аденілових нуклеотидів. В групі тварин, лікованих амантадином, вміст АТФ та енергетичний заряд були на 52,4 та 23,4% ($p < 0,05$) вищими, порівняно з псевдооперованими тваринами, і змінювались в діапазоні 2,13-2,87 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95) та 0,674-0,709, відповідно. За цих умов концентрації АДФ і АМФ в мозку були меншими на 36,6 та 30,5% ($p < 0,05$), порівняно з псевдооперованими тваринами, та змінювались в межах 1,28-1,51 та 0,686-0,772 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95), відповідно.

За результатами численних експериментальних досліджень показано, що формування дефіциту АТФ та надлишку ди- та трифосфатів нуклеозидів в структурах головного мозку за ЧМТ спричиняє активацію регуляторних ферментів анаеробного гліколізу за алостеричним механізмом. Гіперактивація гліколізу супроводжується посиленою продукцією молочної кислоти, розвитком метаболічного ацидозу, що поглиблює альтерацію клітин головного мозку за ЧМТ.

Результати наших досліджень підтверджують той факт, що ЧМТ супроводжується активацією анаеробного гліколізу та пригніченням аеробного окиснення глюкози, доказом чого є виникнення дисбалансу між рівнем інтермедіатів лактатом та піруватом. У псевдооперованих тварин рівень лактату змінюється в межах 1,68-1,98 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95), пірувату - у діапазоні 0,255-0,417 мкмоль/г сухої тканини (P5-P95), а співвідношення лактат/піруват знаходиться в діапазоні 3,94-6,96. Натомість, за ЧМТ відмічається статистично вірогідне зростання

Таблиця 1. Вплив курсової 8-ми денної інфузії амантадину сульфату на вміст аденілових нуклеотидів у головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою ($M \pm m$, $n=7$).

Групи тварин	Показники			
	АТФ, мкмоль/г сухої тканини	АДФ, мкмоль/г сухої тканини	АМФ, мкмоль/г сухої тканини	Енергетичний заряд
Псевдоперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	3,13±0,49	0,957±0,018	0,667±0,022	0,767±0,006
ЧМТ + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	1,66± 0,07 [^]	2,20±0,07 [^]	1,06± 0,03?	0,560±0,006 [^]
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг	2,52±0,11? [*]	1,40±0,04 ^{^*}	0,737±0,014? [*]	0,691±0,006 ^{^*}

Примітки: ЧМТ - черепно-мозкова травма; [^] - $p < 0,05$ відносно псевдоперованих тварин; ^{*} - $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології.

Таблиця 2. Вплив курсової 8-ми денної інфузії амантадину сульфату на вміст метаболітів глюкози в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою ($M \pm m$, $n=7$).

Групи тварин	Показники		
	Лактат, мкмоль / г сухої тканини	Піруват, мкмоль / г сухої тканини	Лактат / Піруват
Псевдоперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	1,82±0,05	0,347±0,025	5,45±0,45
ЧМТ + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	7,02±0,14 [^]	0,152±0,008 [^]	47,1±2,94 ^o
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг	3,42±0,24 ^{^*}	0,317±0,012 ^{^*}	10,9±0,84 ^{^*}

Примітки: ЧМТ - черепно-мозкова травма; [^] - $p < 0,05$ відносно псевдоперованих тварин; ^{*} - $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології.

рівня лактату в 3,58 рази (знаходиться в діапазоні 6,55-7,47 мкмоль/г сухої тканини), зниження вмісту пірувату на 56,2% (коливається в межах 0,122-0,178 мкмоль/г сухої тканини) та збільшення співвідношення лактат/піруват у 8,64 рази порівняно з псевдоперованими тваринами.

Застосування амантадину сульфату, зменшувало активність анаеробного гліколізу, сприяло активації аеробного окиснення глюкози та зменшувало ознаки лактат-ацидозу в клітинах головного мозку за ЧМТ (табл. 2). Використання амантадину сульфату ефективно впливало на процеси аеробного метаболізму вуглеводів. У групі тварин, яким проводили 8-ми денну інфузію амантадину реєструвалось вірогідне зменшення вмісту молочної кислоти в 2,1 рази (її рівень коливався в межах 2,57-4,22 мкмоль/г сухої тканини), зростання рівня пірувату на 109% (знаходився в діапазоні 0,274-0,357 мкмоль/г сухої тканини) та зниження співвідношення лактат / піруват у 4,3 рази, порівняно з показниками у тварин групи контрольної патології.

Отримані дані свідчать, що 8-ми денна інфузія щурам із черепно-мозковою травмою амантадину сульфату, стримувала гіперактивацію анаеробного гліколізу, стимулювала процеси тканинного дихання, зменшувала озна-

ки лактат-ацидозу та розвиток вторинної альтерації клітин головного мозку недоокисненими продуктами. Отже, серед молекулярних механізмів церебропротекторної активності амантадину сульфату слід виділити його здатність зменшувати енергодефіцит та покращувати аеробний метаболізм глюкози в клітинах головного мозку щурів на тлі черепно-мозкової травми.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівняно з псевдоперованими тваринами, лікування щурів із модельною ЧМТ 0,9% розчином NaCl достовірно не сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну ($p < 0,05$) та не зменшує прояви метаболічного ацидозу в пошкодженому мозку ($p < 0,05$).

2. Застосування амантадину сульфату у щурів з ЧМТ достовірно краще коригує порушення вуглеводного обміну, ніж 0,9% розчину NaCl та сприяє зменшенню проявів метаболічного ацидозу в пошкодженому головному мозку ($p < 0,05$).

Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від терапії амантадином сульфату, є підставою для вивчення захисної дії інших церебропротекторів при ЧМТ.

Список посилань

1. Прохорова, М. І. (1982). *Современные методы биохимических исследований*. Л.: Из-во Ленинградского ун-та.
2. Семененко, А. І. (2013). Динаміка активності нейрон-специфічної енолази та вмісту білка S 100 у крові щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу та курсового введення 0,9% розчину NaCl. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 6 (36), 9-13. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft_2013_6_3.
3. Семененко, А. І., Кобеляцький, Ю. Ю., Кондрацький, Б. О., & Семененко, Н. О. (2016). Оцінка терапевтичної ефективності 0,9% розчину NaCl та розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за неврологічним дефіцитом. *Медицина неотложных состояний*, 6 (77), 98-101. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_6_17.
4. Ходаківський, О. А. (2013). Вплив адемола на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю гострої церебральної ішемії. *Буковинський медичний вісник*, 2 (66), 140-143. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2013_17_2_38.
5. Arun, P., Ariyannur, P. S., Moffett, J. R., Xing, G., Hamilton, K., Grunberg, N. E., ... Namboodiri, A. M. (2010). Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. *J.*

- Neurotrauma*, 27 (1), 293-298. doi: 10.1089/neu.2009.0994.
- Han, J., Yang, F., Jiang, W., Guangyun, Zhang, Zhirong, Liu, Xuedong, Liu, ... Gang, Zhao (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride injection as adjunctive therapy in patients with cerebral hypoperfusion. *BMC Neurol.*, 12, 127-135. DOI:10.1186/1471-2377-12-127.
 - Lehmann, L., Bendel, S., Uehlinger, D. E., Takala, J., Schafer, M., Reinert, M., & Jakob, S. M. (2013). Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 18 (1), 5-12. doi: 10.1007/s12028-012-9764-3.
 - Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P. ... Citerio, G. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med.*, 44 (4), 449-463. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
 - Saniova, B., & Drobny, M. (2006). Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26 (7-8), 1475-1482. DOI: 10.1007/s10571-006-9033-0.
- References**
- Prohorova, M. I. (1982). *Sovremennyye metody biohimicheskikh issledovanij. L.: Iz-vo Leningradskogo un-ta [Modern methods of biochemical research].* Iz-vo Leningrad University.
 - Semenenko, A. I. (2013). Dynamika aktyvnosti neuron-spetsyficnoi enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovii shchuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9% rozchynu NaCl [Dynamics of activity of neuron-specific enolase and the content of S100 protein in blood of rats in conditions of acute cerebrovascular accident and course administration of 0.9% NaCl]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia - Pharmacology and drug toxicology*, 6 (36), 9-13. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/fit_2013_6_3.
 - Semenenko, A.I., Kobeliatskyi, Y.Y., Kondratskyi, B.O., Semenenko, N.O. (2016). Otsinka terapevtychnoi efektyvnosti 0,9% rozchynu NaCl ta rozchynu manitu v patsientiv iz hostrym ishemičnym insultom za nevrolohichnym defitsytom [Evaluation of therapeutic efficacy of 0.9% NaCl solution and mannitol solution in patients with acute ischemic stroke on neurological deficiency]. *Medytsyna neotlozhnikh sostoianyi - Emergency Medicine*, 6 (77), 98-101. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_6_17.
 - Khodakivsky, O.A. (2013). Vplyv ademolu na pokaznyky enerhetychnoho obminu v holovnomu mozku shchuriv iz modelliu hostroi tserebralnoi ishemii [Influence of ademol on indicators of energy metabolism in the brain of rats with a model of acute cerebral ischemia]. *Bukovyna medical journal - Bukovyna Medical Bulletin*, 2 (66), 140-143. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2013_17_2_38.
 - Arun, P., Ariyannur, P. S., Moffett, J. R., Xing, G., Hamilton, K., Grunberg, N. E., ... Namboodiri, A. M. (2010). Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 27 (1), 293-298. doi: 10.1089/neu.2009.0994.
 - Han, J., Yang, F., Jiang, W., Guangyun, Zhang, Zhirong, Liu, Xuedong, Liu, ... Gang, Zhao (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride injection as adjunctive therapy in patients with cerebral hypoperfusion. *BMC Neurol.*, 12, 127-135. DOI:10.1186/1471-2377-12-127.
 - Lehmann, L., Bendel, S., Uehlinger, D. E., Takala, J., Schafer, M., Reinert, M., & Jakob, S. M. (2013). Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 18 (1), 5-12. doi: 10.1007/s12028-012-9764-3.
 - Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P. ... Citerio, G. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med.*, 44 (4), 449-463. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
 - Saniova, B., & Drobny, M. (2006). Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26 (7-8), 1475-1482. DOI: 10.1007/s10571-006-9033-0.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Семененко С.И.

Аннотация. Разработка и внедрение в практику врачей неотложной неврологии новых препаратов, которые способны влиять на вторичное повреждение нейронов у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), позволила существенно влиять на восстановление таких пациентов. Целью работы было оценить величину церебропротекторного действия амантадина сульфата по показателю нарушения углеводного обмена головного мозга на фоне экспериментальной ЧМТ. Экспериментальную модель ЧМТ тяжелой степени тяжести вызвали действием потока углекислого газа под давлением, создавали с использованием газобаллонного пневматического пистолета. Терапевтическое действие амантадина сульфата на модельной ЧМТ оценивали при применении дозы 10 мг/кг. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, изменения показателей считали достоверными при $p < 0,05$. В ходе проведенного эксперимента выявлено, что лечение крыс с модельной ЧМТ 0,9% раствором NaCl достоверно не способствует восстановлению нарушенных процессов энергетического обмена ($p < 0,05$) и не уменьшает проявления метаболического ацидоза в поврежденном мозге ($p < 0,05$). Применение амантадина сульфата у крыс с ЧМТ достоверно лучше корректирует нарушения углеводного обмена 0,9% раствора NaCl и способствует уменьшению проявлений метаболического ацидоза в поврежденном мозге ($p < 0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, амантадин сульфат, крысы.

THE POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE DISTURBANCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN BRAIN RATS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

Semenenko S.I.

Annotation. The development and introduction into practice of emergency neurology of new drugs capable of influencing the secondary damage of neurons in patients with traumatic brain injury (TBI) has significantly affected the recovery of such patients. The aim of the study was to evaluate the magnitude of the cerebroprotective effect of amantadine sulfate on the index of impaired carbohydrate metabolism of the brain against the background of experimental TBI. The experimental TBI model of severe severity was caused by the action of a carbon dioxide flow under pressure created using a gas balloon pneumatic gun. The therapeutic effect of

amantadine sulfate on model TBI was evaluated using a dose of 10 mg/kg. The pseudoperated animals and control group received 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg i/v. The obtained results were processed by the method of variational statistics using Student's t-test, changes of indicators were considered probable at $p > 0.05$. In the course of the experiment, it was found that the treatment of rats with model TBI with 0.9% NaCl solution did not significantly contribute to the restoration of impaired energy metabolism ($p < 0.05$) and did not reduce the manifestation of metabolic acidosis in the damaged brain ($p < 0.05$). The use of amantadine sulfate in TBI rats significantly better corrects carbohydrate metabolism disorders than 0.9% NaCl solution and contributes to the reduction of metabolic acidosis in the damaged brain ($p < 0.05$).

Keywords: *traumatic brain injury, amantadine sulfate, rats.*
