

Семененко С.І., Семененко А.І., Семененко І.Ф.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Вплив амантадину сульфату на стан церебральної та центральної гемодинаміки при експериментальній черепно-мозковій травмі

Резюме. *Актуальність.* Серед провідних механізмів захисної дії деяких лікарських засобів (ЛЗ), що використовуються для лікування черепно-мозкової травми (ЧМТ), провідне місце посідає здатність ЛЗ покращувати мозковий кровообіг, не пригнічуючи регіонарну та центральну гемодинаміку. **Мета:** охарактеризувати вплив амантадину сульфату та 0,9% розчину NaCl на стан церебральної й центральної гемодинаміки у щурів із гострою черепно-мозковою травмою. **Матеріали та методи.** Досліди проведено на щурах-самцях. Експериментальну модель тяжкої ЧМТ створювали з використанням пневматичного пістолета. Терапевтичну дію амантадину сульфату при ЧМТ оцінювали в дозі 5 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 2 рази/добу протягом 8 діб. Як ЛЗ для контрольної групи застосовували 0,9% NaCl у дозі 2 мл/кг. Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували показник об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК), артеріальний тиск (АТ) та показник центрального венозного тиску (ЦВТ). **Результати.** Порівняльний аналіз ефективності амантадину сульфату на 4-ту та 8-му добу спостереження показав вірогідно кращу динаміку відновлення ОШМК у групі амантадину сульфату порівняно з контролем відповідно на 62,7 та 30,6 % ($p < 0,05$). У групі щурів з амантадином сульфатом спостерігалось відносно стабільне зниження рівня АТ протягом усього терміну спостереження з 1-ї по 8-му добу. Цей показник був зниженням на 21–25 % щодо вихідного рівня, але при цьому був вірогідно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Група амантадину сульфату мала вірогідно кращі показники рівня ЦВТ порівняно з групою контролю, але при цьому ж рівень досліджуваного показника був вірогідно нижчим щодо групи псевдооперованих тварин у всі терміни спостереження ($p < 0,05$). **Висновки.** Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є здатність амантадину сульфату підтримувати достатній рівень кровопостачання головного мозку за рахунок нівелювання проявів системної гіпотензії при тяжкій церебральній травмі.

Ключові слова: амантадину сульфат; церебральна гемодинаміка; центральна гемодинаміка; гостра черепно-мозкова травма

Вступ

За результатами останніх досліджень, у Європі через наслідки черепно-мозкової травми (ЧМТ) щороку страждає більше ніж 700 тис. людей [1, 2]. Щорічно із загального числа вперше визнаних інвалідами внаслідок церебральних травм травматичний генез інвалідності відзначається у понад 35 % осіб [3]. Розробка та впровадження в практику лікарів невідкладної неврології та нейрохірургічної практи-

ки нових лікарських засобів (ЛЗ), що здатні впливати на вторинне пошкодження нейронів у хворих із травматичним і/або ішемічним генезом ушкодження, дозволила суттєво впливати на відновлення таких пацієнтів, зменшувати тривалість перебування у відділеннях інтенсивної терапії, знижувати летальність, покращити реабілітацію та відновлення когнітивних функцій постраждалих [4–6]. Великі сподівання сучасної медицини на нейропротекторну

терапію стимулювали науковців всього світу на активний пошук нових ефективних ЛЗ, що впливають на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [5–7]. Серед провідних механізмів захисної (протекторної) дії деяких церебропротекторних засобів, що використовуються для лікування як ЧМТ, так і інших нозологій, що супроводжуються ураженням головного мозку (ГМ), провідне місце посідає здатність препарату покращувати мозковий кровообіг, не пригнічуючи регіонарну та центральну гемодинаміку [8–12]. Для ґрунтовного з'ясування впливу ізоосмолярного розчину 0,9% NaCl та амантадину сульфату на перебіг ЧМТ становило інтерес дослідження впливу курсової терапії цими ЛЗ на стан церебральної гемодинаміки при травматично-мозковому пошкодженні головного мозку.

Мета: охарактеризувати вплив амантадину сульфату та 0,9% розчину NaCl на стан церебральної і центральної гемодинаміки у щурів із гострою ЧМТ.

Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію, із дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно із «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 з використанням газобалонного пневматичного пістолета марки «Байкал МР-654К» (РФ, Іжевськ, номер сертифіката РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ — 12 г) під тиском (Crosman, США, серія номер 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 у проекції середньої мозкової артерії, із діаметром отвору 5 мм². Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл із фіксованої відстані (постріл упритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом повертали на місце й рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ тяжкого ступеня.

Терапевтичну дію амантадину сульфату, 1 флакон 500 мл концентрацією 200 мг/500 мл, на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг внутрішньовенно. Лікування відбувалося шляхом повільної внутрішньовенної (в/в) інфузії інфузоматом з інтервалом 2 рази/добу (через кожні 12 год) упродовж 8 діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічного стану. Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична 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 амантадину сульфату. Як лікарський засіб для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl — 2 мл/кг в/в у тому ж режимі.

Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували показник об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК), що вимірювали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Floowmeters T-106 Series (США). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe # 1RB1854, накладений на внутрішню сонну артерію (ВСА), реєстрував швидкість мозкового кровообігу в мл/хв [8, 13]. Показник ОШМК починали реєструвати через 5 хв після початку інфузії амантадину сульфату упродовж усього періоду введення (2 год) з інтервалом кожні 30 хв.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали в стегновій артерії за допомогою датчика Pressure Transducer. Динаміку центрального венозного тиску (ЦВТ) реєстрували шляхом приєднання до канюлі катетера, установленого на контралатеральній до інфузії стегнової вени, кінець якого знаходився у просвіті нижньої порожнистої вени, поліхлорвінілової прозорої трубки довжиною 5 см та внутрішнім діаметром 2 мм, яка заповнювалася 0,9% розчином NaCl. Показник ЦВТ визначали у міліметрах водного стовпчика за висотою рівня рідини в системі. Нульовим рівнем служила lig. inguinale (пупартова зв'язка). Ефективність терапії визначали за динамікою (%) ОШМК, ЦВТ, АТ відносно вихідного рівня (без моделювання ЧМТ/псевдооперовані), прийнятого за 100 %, а також порівняно з контрольною групою у відповідні терміни спостереження [8, 13].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта — за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона — для визначення змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера [14] — при обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Як видно з табл. 1, у щурів групи контрольної патології ЧМТ значно погіршувала кровопостачання головного мозку, що мало прогресивний характер упродовж перших 24 год спостереження. У цей період ОШМК знизилася в середньому на 60–69 %.

Застосування амантадину сульфату вже на першу годину вказує на вірогідну різницю в покращенні мозкової перфузії в басейні ВСА порівняно з контрольною групою на 17,8 % ($p < 0,05$).

На 12–24-ту год експерименту, коли у тварин групи контрольної патології відмічалася максимальне зниження ОШМК, введення амантадину сульфату вірогідно підвищувало мозковий кровотік на 49,1 та 59,3 % (відповідно на 12-ту та 24-ту год) ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз ефективності амантадину сульфату на 4-ту та 8-му добу застосування показує вірогідно кращу ефективність даного ЛЗ за динамікою ОШМК, що відображає церебральний кровообіг, порівняно з групою контрольної патології. Так, 4-та та 8-ма доба спостереження показали вірогідно кращу динаміку відновлення ОШМК у групі амантадину сульфату порівняно з контролем відповідно на 62,7 та 30,6 % ($p < 0,05$).

У групі контрольної патології 8-денний період після тяжкої ЧМТ супроводжувався не тільки пригніченням мозкової, а й значним падінням показників центральної гемодинаміки, а саме рівнів АТ та ЦВТ (табл. 2, 3).

Максимальне зниження АТ у групі контролю (у середньому на 44 % щодо вихідного рівня) на тлі введення тваринам із ЧМТ 0,9% розчину NaCl

мало місце в період з 12-ї по 24-ту год модельованої патології. На 4-ту та 8-му добу спостереження за досліджуваним показником показало динаміку відновлення рівня АТ щодо вихідного рівня, але на 8-му добу рівень АТ залишався вірогідно нижчим на 16,82 % у групі контрольної патології порівняно з псевдооперованими тваринами.

У групі шурів з амантадину сульфатом спостерігалось відносно стабільне зниження рівня АТ протягом усього терміну спостереження з 1-ї по 8-му добу в межах 21–25 % щодо вихідного рівня, але при цьому АТ був вірогідно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих даних щодо зниження ЦВТ у шурів групи контрольної патології показує схожу максимальну динаміку зменшення досліджуваного показника на 30,58 та 34,04 % щодо вихідного рівня на 12-ту та 24-ту годину спостереження, що ко-

Таблиця 1. Динаміка кровообігу у внутрішній сонній артерії шурів із черепно-мозковою травмою на тлі курсової терапії амантадину сульфатом ($M \pm m, n = 5$)

Час спостереження	0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)		Амантадину сульфат 5 мг/кг	
	Кровообіг, мл/хв	Зміни, %	Кровообіг, мл/хв	Зміни, %
Вихідний стан				
–	7,58 ± 0,16	–	7,48 ± 0,29	–
ЧМТ				
1 год	3,02 ± 0,19*	–60,2	3,56 ± 0,22*, **	–52,4
12 год	2,40 ± 0,08*	–68,3	3,58 ± 0,15*, **	–52,1
24 год	2,36 ± 0,06*	–68,9	3,76 ± 0,20*, **	–49,7
4-та доба	2,90 ± 0,08*	–61,7	4,72 ± 0,21*, **	–36,9
8-ма доба	4,04 ± 0,22*	–46,7	5,28 ± 0,14*, **	–29,4

Примітки: тут і в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$ порівняно з псевдооперованими тваринами; ** — $p < 0,05$ порівняно з групою контрольної патології.

Таблиця 2. Динаміка артеріального тиску в стегновій артерії шурів із черепно-мозковою травмою на тлі курсової терапії амантадину сульфатом ($M \pm m, n = 5$)

Час спостереження	0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)		Амантадину сульфат 5 мг/кг	
	АТ, мм рт.ст.	Зміни, %	АТ, мм рт.ст.	Зміни, %
Вихідний стан				
–	107,00 ± 2,33	–	114,00 ± 2,23	–
ЧМТ				
1 год	66,00 ± 2,99*	–38,31	85,00 ± 2,50*, **	–25,4
12 год	59,00 ± 2,66*	–44,85	86,00 ± 2,66*, **	–24,56
24 год	60,00 ± 2,50*	–43,90	88,00 ± 2,32*, **	–22,81
4-та доба	75,00 ± 2,50*	–29,90	90,00 ± 2,04*, **	–21,05
8-ма доба	89,00 ± 0,91*	–16,82	90,00 ± 2,04*, **	–21,05

Таблиця 3. Динаміка центрального венозного тиску у нижній порожнистій вені шурів із черепно-мозковою травмою на тлі курсової терапії амантадину сульфатом ($M \pm m, n = 5$)

Час спостереження	0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)		Амантадину сульфат 5 мг/кг	
	ЦВТ, мм рт.ст.	Зміни, %	ЦВТ, мм рт.ст.	Зміни, %
Вихідний стан				
–	75,20 ± 1,06	–	74,60 ± 2,05	–
ЧМТ				
1 год	58,80 ± 2,24*	–21,8	69,00 ± 1,58*, **	–7,51
12 год	52,20 ± 0,79*	–30,58	68,80 ± 2,39*, **	–7,77
24 год	49,60 ± 0,89*	–34,04	69,00 ± 2,06*, **	–7,51
4-та доба	55,60 ± 1,97*	–26,06	69,60 ± 1,86*, **	–6,70
8-ма доба	60,00 ± 1,35*	–20,2	70,00 ± 1,89*, **	–6,16

релює з динамікою летальності. При цьому оцінка досліджуваного показника ЦВТ вказує на тенденцію до стабілізації рівня системної гемодинаміки на 4-ту та 8-му добу спостереження, але при цьому рівень ЦВТ залишається вірогідно нижчим на 26,06 та 20,2 % порівняно з вихідним рівнем.

Група амантадину сульфату мала вірогідно кращі показники рівня ЦВТ порівняно з групою контролю, але при цьому ж рівень досліджуваного показника був вірогідно нижчим щодо групи псевдооперованих тварин у всі терміни спостереження ($p < 0,05$).

Обговорення

Отримані дані ОШМК у щурів групи контрольної патології станом на 4-ту добу ЧМТ вказують на припинення зниження досліджуваного показника на рівні майже 60 % щодо вихідного рівня. Це свідчить про початок розвитку адаптаційних процесів за рахунок інтенсифікації ендогенних механізмів церебропротекції (початок ангиогенезу та розкриття коллатералей) [15]. Саме цими процесами можна пояснити підвищення показника ОШМК у кінці терміну спостереження щодо 4-ї доби в середньому на 15 %, але при цьому мозковий кровотік залишався меншим щодо вихідного стану в середньому на 46,7 %.

Терапевтичне застосування шурам із ЧМТ амантадину сульфату упродовж усього посттравматичного періоду вірогідно краще впливає на відновлення церебрального кровообігу порівняно із застосуванням 0,9% розчину NaCl. Терапія амантадину сульфатом вірогідно протидіяла зниженню показника ОШМК, що вказує на покращення мозкової перфузії через басейн ВСА при тяжкій ЧМТ.

Оцінка динаміки показника ОШМК для групи щурів із тяжкою ЧМТ, які отримували амантадину сульфат, на 4-ту та 8-му добу свідчить про активніший початок розвитку адаптаційних процесів за рахунок інтенсифікації ендогенних механізмів церебропротекції при застосуванні даного ЛЗ порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Як видно з отриманих даних динаміки церебрального кровообігу, подібна за своєю спрямованістю та ступенем вираженості дія амантадину сульфату, що була направлена на покращення кровообігу (показника ОШМК) у басейні ВСА, спостерігалась упродовж усього експерименту.

Аналізуючи динаміку АТ у групі контрольної патології на фоні ЧМТ, можна сказати, що зниження даного показника в першу добу ЧМТ було вірогідно стабільним щодо вихідного стану.

Аналіз динаміки рівня ЦВТ у щурів групи контрольної патології показав, що поряд із падінням АТ має місце зниження припливу крові до правих відділів серця, що може бути пов'язаним із порушенням центральної регуляції системної й церебральної гемодинаміки.

Аналізуючи вплив застосування амантадину сульфату на динаміку рівня АТ як одного з показників системної гемодинаміки, можна стверджувати, що ефективність амантадину сульфату є вірогідно кращою, ніж відповідна терапія ЧМТ 0,9% розчином NaCl.

Терапія модельованої ЧМТ амантадину сульфатом сприяла вірогідно кращій стабілізації ЦВТ порівняно з групою контролю.

Висновки

1. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ тяжкого ступеня розчином амантадину сульфату (умовно-ефективна доза 5 мг/кг в/в) вірогідно краще сприяє підтриманню мозкового кровотоку та перешкоджає падінню одних з основних показників центральної гемодинаміки (АТ та ЦВТ) порівняно із групою контрольної патології із застосуванням 0,9% NaCl

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є здатність амантадину сульфату підтримувати достатній рівень кровопостачання головного мозку за рахунок нівелювання проявів системної гіпотензії при тяжкій церебральній травмі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. *Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. Lancet Public Health. 2016 Dec. 1(2). e76-e83. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2.*
2. Abou El Fadl M.H., O'Phelan K.H. *Management of Traumatic Brain Injury: An Update. Neurosurg. Clin. N. Am. 2018. № 29(2). 213-221.*
3. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. September 2016. [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines%20for%20Management%20of%20Severe%20TBI%204th%20Edition.pdf).*
4. Gardner R.C., Dams-O'Connor K., Morrissey M.R., Manley G.T. *Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. J Neurotrauma. 2018 Feb 15. doi: 10.1089/neu.2017.5371.*
5. Llompart-Pou J.A, Pérez-Bárcena J. *Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. Med. Intensiva. 2019 Ja-Feb. 43(1). 44-46.*
6. Arun P., Ariyannur P.S., Moffett J.R., Xing G., Hamilton K., Grunberg N.E., Ives J.A., Namboodiri A.M. *Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2010. 27(1). 293-298.*
7. Hatefi M., Behzadi S., Dastjerdi M.M., Ghahnavieh A.A., Rahmani A., Mahdizadeh F., Hafezi Ahmadi M.R., Asadollahi K. *Correlation of Homocysteine with Cerebral Hemodynamic Abnormality, Endothelial Dysfunction Markers, and Cognition Impairment in Patients with Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2017. 97. 70-79. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.080.*
8. Семенов А.І., Кобеляцький Ю.Ю., Кондрацький Б.О., Семенов І.Ф. *Особливості впливу деяких інфузійних розчинів на церебральну гемодинаміку при гострому ішемічному інсульті. Медицина невідкладних станів. 2016. 4(75). 118-121.*

9. Ходаківський О.А. Оцінка впливу похідного адамантану (сполуки ЮК-1) на церебральну гемодинаміку в умовах наркозу та гострої церебральної ішемії. *Патологія*. 2010. 2. 35-37.

10. Talving P., Karamanos E., Teixeira P.G., Skiada D., Lam L., Belzberg H., Inaba K., Demetriades D. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J. Neurosurg*. 2013. 119(5). 1248-1254. doi: 10.3171/2013.7.

11. Farahvar A., Gerber L.M., Chiu Y.L., Carney N., Härtl R., Ghajar J. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *J. Neurosurg*. 2012. 117(4). 729-734. doi: 10.3171/2012.7.

12. Бояринов Г.А., Дерюжина А.В., Яковлева Е.И. и др. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенесших черепно-мозговую травму. *Цитология*. 2016. 8(58). 610-617.

13. Семененко А.И. Оценка терапевтического эффекта 0,9% раствора NaCl по показателям церебральной гемодинамики при ишемии-реперфузии головного мозга крыс. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. 3 (47). 49-52.

14. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.

15. Eroğlu O., Deniz T., Kisa Ü., Atasoy P., Aydinuraz K. Effect of hypothermia on apoptosis in traumatic brain injury and hemorrhagic shock model. *Injury*. 2017. 48(12). 2675-2682. doi: 10.1016/j.injury.2017.09.032.

Отримано/Received 18.06.2019

Рецензовано/Revised 02.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 15.07.2019 ■

Семененко С.И., Семененко А.И., Семененко И.Ф.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Влияние амантадина сульфата на состояние церебральной и центральной гемодинамики при экспериментальной черепно-мозговой травме

Резюме. Актуальность. Среди ведущих механизмов защитного действия некоторых лекарственных средств (ЛС), которые используются для лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ), ведущее место занимает способность ЛС улучшать мозговое кровообращение, не подавляя регионарную и центральную гемодинамику. **Цель:** охарактеризовать влияние амантадина сульфата и 0,9% раствора NaCl на состояние церебральной и центральной гемодинамики у крыс с острой черепно-мозговой травмой. **Материалы и методы.** Опыты проведены на крысах-самцах. Экспериментальную модель тяжелой ЧМТ создавали с использованием пневматического пистолета. Терапевтическое действие амантадина сульфата при ЧМТ оценивали в дозе 5 мг/кг с интервалом 2 раза/сутки на протяжении 8 суток. В качестве ЛС для контрольной группы применяли 0,9% NaCl в дозе 2 мл/кг. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали показатель объемной скорости мозгового кровообращения (ОСМК), артериальное давление (АД) и показатель центрального венозного давления (ЦВД). **Результаты.** Сравнительный анализ эффективности амантадина сульфата на 4-е и 8-е сутки наблюдения показал

достоверно лучшую динамику восстановления ОСМК в группе амантадина сульфата по сравнению с контролем соответственно на 62,7 и 30,6 % ($p < 0,05$). В группе крыс с амантадина сульфатом наблюдалось относительно стабильное снижение АД в течение всего срока наблюдения с 1-х по 8-е сутки. Этот показатель был сниженным на 21–25 % относительно исходного уровня, но при этом был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Группа амантадина сульфата имела достоверно лучшие показатели уровня ЦВД по сравнению с группой контроля, но при этом уровень исследуемого показателя был достоверно ниже по отношению к группе псевдооперированных животных во все сроки наблюдения ($p < 0,05$). **Выводы.** Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность амантадина сульфата поддерживать достаточный уровень кровоснабжения головного мозга за счет нивелирования проявлений системной гипотензии при тяжелой церебральной травме.

Ключевые слова: амантадина сульфат; церебральная гемодинамика; центральная гемодинамика; острая черепно-мозговая травма

S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, I.F. Semenenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Effect of amantadine sulfate on cerebral and central hemodynamics in experimental traumatic brain injury

Abstract. Background. Among the leading mechanisms of the protective action of certain drugs, which are used to treat traumatic brain injury (TBI), the leading place belongs to the ability of drugs to improve cerebral circulation without suppressing regional and central hemodynamics. **Purpose:** to characterize the effect of amantadine sulfate and 0.9% NaCl solution on the state of cerebral and central hemodynamics in rats with acute traumatic brain injury. **Materials and methods.** Studies were conducted on male rats. An experimental model of severe TBI was created using a pneumatic gun. The therapeutic effect of amantadine sulfate in TBI was evaluated at a dose of 5 mg/kg twice a day for 8 days. As the drug for the control group, 0.9% NaCl was used at a dose of 2 ml/kg. To determine the efficacy of the studied drugs in TBI, the cerebral blood flow rate, blood pressure and central venous pressure were used. **Results.** Comparative analysis of the effectiveness of amantadine sulfate on days 4 and 8 of observation showed significantly better restoration of cere-

bral blood flow rate in amantadine sulfate group compared to the controls: 62.7 and 30.6 %, respectively ($p < 0.05$). In the group of amantadine sulfate, a relatively stable decrease in blood pressure was observed during the entire observation period, from 1 to 8 days. This indicator was reduced by 21–25 % compared to baseline, but it was significantly higher than that in the control group ($p < 0.05$). The amantadine sulfate group had significantly better central venous pressure levels compared to the control group, but at the same time, the level of the studied indicator was significantly lower than in the group of pseudo-operated animals during all periods of observation ($p < 0.05$). **Conclusions.** One of the pathogenetic mechanisms of the protective action on the brain in TBI is the ability of amantadine sulfate to maintain a sufficient level of blood supply to the brain by leveling the manifestations of systemic hypotension in severe cerebral injury.

Keywords: amantadine sulfate; cerebral hemodynamics; central hemodynamics; acute traumatic brain injury