

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-04

УДК: 615.216:617.5+616.831:599.323.4

## ОЦІНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АДЕМОЛУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Семененко С.І., Ходаківський О.А., Семененко О.М., Яковлева О.О., Семененко Н.О.

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

Відповідальний за листування:  
e-mail: semenekos1@rambler.ru

Статтю отримано 11 березня 2019 р.; прийнято до друку 18 квітня 2019 р.

**Анотація.** Вибір лікарських засобів при травматичних ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем у комплексі лікування таких хворих. Метою роботи було оцінити величину церебропротекторної дії Адемолу за показником летальності щурів на фоні експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Експериментальну модель ЧМТ важкого ступеня тяжкості викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолету. Терапевтичну дію Адемолу на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні доз 1, 2 та 4 мг/кг внутрішньовенно. Псевдооперовані тварини та контрольна група отримували 0,9% розчин NaCl у дозі 2 мл/кг в/в. Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували кутове перетворення Фішера при обліку результатів в альтернативній формі. У ході проведеного експерименту виявлено, що у групі контрольної патології наприкінці експерименту, 8 доба після моделювання ЧМТ зареєстровано загибель 90% щурів  $p < 0,05$ . Найбільшу захисну дію на головний мозок Адемол проявив у дозі 2 мг/кг, де загибель щурів становила 30% на 8 добу експерименту. Отримані дані свідчать, що поміж досліджуваних доз - 1, 2 та 4 мг/кг умовно-ефективною є саме 2 мг/кг, в якій Адемол проявив найбільшу нейропротекторну активність ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, Адемол, щурі.

### Вступ

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я сьогодні називають "тихою епідемією" внаслідок зростання масштабів цієї проблеми, низькою обізнаністю щодо її значущості та неповнотою епідеміологічних даних [3]. 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 [1, 4]. Одним із ускладнень, що супроводжують ЧМТ є гостра церебральна ішемія [2]. Вибір лікарських засобів (ЛЗ) при ушкодженнях ГМ є однією з найбільш складних проблем в комплексі лікування таких хворих [5].

**Мета** роботи - оцінити величину церебропротекторної дії Адемолу за показником летальності щурів на фоні експериментальної ЧМТ.

### Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160-190 г, які перебували у стандартних умовах виварію, 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 CO<sub>2</sub> - 12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739). Щурам в умовах пропофолового 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 впритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом, повертали на місце і рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ важкого ступеня тяжкості.

Терапевтичну дію Адемолу на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні доз 1, 2 та 4 мг/кг внутрішньовенно. Псевдооперовані тварини отримували 0,9% розчин NaCl із розрахунку до найбільш ефективної по об'єму дози Адемолу. В якості ЛЗ для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в і у тому ж режимі.

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували кутове перетворення Фішера при обліку результатів в альтернативній формі (летальність, виживаність). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

У ході проведеного експерименту виявлено, що у псевдооперованих тварин, яким проводили кістково-пластичну трепанацію у місці проєкції правої середньої мозкової артерії без здійснення холостого пострілу (тобто без моделювання ЧМТ), упродовж усього терміну спостереження не було відмічено жодного випадку леталь-

Таблиця 1. Вплив курсової інфузії Адемолу на летальність щурів із ЧМТ.

Термін, год	Летальність, абс. / %				
	Псевдооперовані тварини+0,9% NaCl (2 мл/кг), n=20	Контрольна патологія (ЧМТ+2 мл/кг 0,9% NaCl) n=20	ЧМТ+Адемоп (1 мг/кг в/в) n=20	ЧМТ+Адемоп (2 мг/кг в/в) n=20	ЧМТ+Адемоп (4 мг/кг в/в) n=20
28 год.	0 / 0%	16 / 80% <sup>§</sup>	0 / 0%*	0 / 0%*	1 / 5%*
30 год.	0 / 0%	16 / 80% <sup>§</sup>	0 / 0%*	0 / 0%*	2 / 10% <sup>#</sup>
36 год.	0 / 0%	16 / 80% <sup>§</sup>	2 / 10% <sup>#</sup>	0 / 0%*	4 / 20% <sup>§*</sup>
48 год.	0 / 0%	17 / 85% <sup>§</sup>	3 / 15% <sup>§*</sup>	0 / 0%*	6 / 30% <sup>§*</sup>
60 год.	0 / 0%	17 / 85% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	2 / 10% <sup>#</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>
72 год.	0 / 0%	17 / 85% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	2 / 10% <sup>#</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>
96 год.	0 / 0%	17 / 85% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	6 / 30% <sup>§*</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>
5 доба	0 / 0%	18 / 90% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	6 / 30% <sup>§*</sup>	8 / 40% <sup>§*</sup>
6 доба	0 / 0%	18 / 90% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	6 / 30% <sup>§*</sup>	8 / 40% <sup>§*</sup>
7 доба	0 / 0%	18 / 90% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	6 / 30% <sup>§*</sup>	9 / 45% <sup>§*</sup>
8 доба	0 / 0%	18 / 90% <sup>§</sup>	7 / 35% <sup>§*</sup>	6 / 30% <sup>§*</sup>	10 / 50% <sup>§*</sup>

Примітки: ЧМТ - черепно-мозкова травма; <sup>§</sup> - p<0,01 щодо псевдооперованих тварин; <sup>#</sup> - p<0,05 щодо псевдооперованих тварин; \* - p<0,01 щодо контрольної патології.

ності. Отже, саме оперативне втручання, як це вже було зазначено вище не супроводжується смертністю, що вказувало на задовільну оперативну техніку та перебіг післяопераційного періоду без ускладнень (табл. 1).

У щурів (група контрольної патології) із моделлю ЧМТ+0,9% NaCl, яка була викликана пострілом з пневматичного пістолету впритул до трепанаційного отвору в черепі щурів упродовж першої доби відмічалось прогресуюче збільшення показника летальності.

Так, у групі контрольної патології (ЧМТ+0,9% NaCl 2 мл/кг) більше половини тварин (60%) загинуло упродовж перших 6 год. від початку спостереження, що можна вважати за критичний рубіж для даної патології. У подальшому цей показник зростав, і вже через 20 год. становив 80%, p<0,05. Наприкінці експерименту, а це 8 доба після моделювання ЧМТ нами було зареєстровано загибель 90% щурів груп контрольної патології. Подібна негативна динаміка смертності щурів з ЧМТ важкого ступеня на тлі 0,9% розчину NaCl впродовж усього експерименту вказує на те, що упродовж усього часу спостереження в експерименті інтенсивно відбуваються процеси патобіохімічного каскаду в нейронах ГМ із формуванням вогнища ішемії та зони пенумбри. Максимально, ці явища відбуваються у перші 24 год., а з другої доби, процес організації нейродеструктивної зони перебігає менш стрімко, однак, неухильно, що і відображається у низькій виживанні на 8-му добу в межах 10%.

Суттєві терапевтичні ефекти були реалізовані при 8-денному застосуванні Адемолу в дозах 1 та 2 мг/кг (летальність відповідно 35 та 30%). Так, упродовж 8 діб модельної ЧМТ на фоні лікування Адемолом аналіз ефективності застосування даного препарату та скринінг умовно-ефективної церебропротективної дози Адемолу за показником летальності вказує на те, що макси-

мальна терапевтична дія досліджуваного препарату проявилась при його застосуванні у дозі 2 мг/кг, яка є умовно-ефективною в умовах даного патологічного стану.

Внутрішньовенна інфузія Адемолу в дозі 2 мг/кг забезпечувала статистично достовірний церебропротекторний ефект упродовж перших 2-х діб спостереження. Підвищення, аналогічно, як і зменшення цієї дози удвічі - не знайшло віддзеркалення у вірогідному зменшенні летальності порівняно з дозою 2 мг/кг.

Так, упродовж перших трьох діб терапії ЧМТ розчином Адемолу, його внутрішньовенна інфузія дозою 2 мг/кг вірогідно переважала за деескалацією рівня смертності тварин із модельною травмою головного мозку його застосування у дозах 1 та 4 мг/кг.

На противагу цьому, в групі контрольної патології показник летальності щурів з ЧМТ дорівнював 85%. У кінці спостереження, станом на 8-му добу ЧМТ, летальність у цій дослідній групі була лише 30%, що є на 60% меншою, ніж у групі контролю (p<0,01).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Найбільшу захисну дію на головний мозок Адемоп проявив у дозі 2 мг/кг внутрішньовенно.

2. Отримані дані щодо найбільшої нейропротекторної активності Адемолу саме дозою 2 мг/кг в/в дають змогу зробити висновок, проте, що з поміж інших досліджуваних доз (1 та 4 мг/кг) саме вона є умовно-ефективною.

Терапевтичний ефект, який був отриманий на фоні експериментальної ЧМТ від терапії Адемолом, є підставою для більш поглибленого вивчення його захисної дії на головний мозок при ЧМТ.

### Список посилань - References

1. Han, J., Yang, F., Jiang, W., Zhang, G., Liu, Z., Liu, X., ... Zhao, G. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride injection as adjunctive therapy in patients with cerebral hypoperfusion. *BMC Neurol*, 12, 127-135.
2. 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.
3. Li, C. Y., Karmarkar, A., Adhikari, D., Ottenbacher, K., & Kuo, Y. F. (2018). Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 17, 1466-1471.
4. 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*, Mar 2. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
5. Semenenko, A. I. (2013). 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. *Pharmacology and drug toxicology*, 6 (36), 9-13.

### ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ АДЕМОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Семененко С.И., Ходаковский А.А., Семененко О.Н., Яковлева О.А., Семененко Н.А.**

**Аннотация.** Выбор лекарственных средств при травматических повреждениях головного мозга является одной из наиболее сложных проблем в комплексе лечения таких больных. Целью было оценить величину церебропротекторного действия Адемолу по показателю летальности крыс на фоне экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Экспериментальную модель ЧМТ тяжелой степени тяжести вызывали действием потока углекислого газа под давлением, который создавали с использованием газобаллонного пневматического пистолета. Терапевтическое действие Адемолу на модельной ЧМТ оценивали при применении доз 1, 2 и 4 мг/кг. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в. Результаты обрабатывали с помощью статистической программы StatPlus 2009. Использовали угловое преобразование Фишера при учете результатов в альтернативной форме. В ходе проведенного эксперимента выявлено, что в группе контрольной патологии в конце эксперимента, на 8 сутки после моделирования ЧМТ зарегистрирована гибель 90% крыс ( $p < 0,05$ ). Наибольшее защитное действие на головной мозг Адемол проявил в дозе 2 мг/кг, при которой гибель крыс составила 30% на 8 сутки эксперимента. Полученные данные свидетельствуют, что между исследуемых доз - 1, 2 и 4 мг/кг условно-эффективная именно 2 мг/кг, в которой Адемол проявил наибольшую нейропротекторную активность ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, Адемол, крысы.

### EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF ADEMOL WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY CONDITIONS

**Semenenko S.I., Khodakivsky O.A., Semenenko O.M., Yakovleva O.O., Semenenko N.O.**

**Annotation.** The choice of drugs in traumatic injuries of the head is one of the most complex problems in the complex treatment of such patients. The aim was to estimate the cerebroprotective action of Ademol on the indicator of lethality of rats against the background of an experimental traumatic brain injury (TBI). The experimental model of the TBI of severe severity was caused by the action of the flow of carbon dioxide under pressure that was created using a gas cylinder pneumatic gun. The therapeutic effect of Ademol on the model TBI was evaluated at doses of 1, 2 and 4 mg/kg intravenously. Pseudo-operative animals and control group received a 0.9% NaCl solution at a dose of 2 ml/kg. The results were processed using the statistical program StatPlus 2009. Used Fisher angular transformation when accounting for results in an alternative form. In the course of the experiment, it was found that in the control group at the end of the experiment, 8 days after the TBI model, death of 90% of the rats was recorded  $p < 0.05$ . Ademol showed the highest protective effect on the brain at a dose of 2 mg/kg where the death of rats was 30% on the 8th day of the experiment. The obtained data indicate that among the studied doses 1; 2 and 4 mg/kg is conventionally effective at just 2 mg/kg, in which Ademol exhibited the highest neuroprotective activity ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** traumatic brain injury, Ademol, rats.