

# ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АДЕМОЛУ ТА МАГНІЮ СУЛЬФАТУ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

*С.І. Семененко*

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

## **Ключові слова:**

черепно-мозкова травма, Адемол, магнію сульфат, неврологічний дефіцит.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №3 (69). С.63-69.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.273

**Мета роботи** - порівняти ефективність застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемолу) та магнію сульфату для корекції мнестичної функції та неврологічного дефіциту на моделі черепно-мозкової травми у щурів.

**Матеріали та методи.** Терапевтичну дію Адемолу на змодельованій черепно-мозковій травмі оцінювали при застосуванні доз 1, 2 та 4 мг/кг внутрішньовенно. Псевдооперовані тварини отримували 0,9% розчин NaCl із розрахунку до об'єму найбільш ефективної дози Адемолу. В якості лікарського засобу для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в і у тому ж режимі. Неврологічний дефіцит у щурів із черепно-мозковою травмою оцінювали на першу добу та в кінці гострого періоду (на восьму добу) за шкалою stroke-index С.Р. McGrow. Здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання. Методика заснована на вродженому інстинкті щурів до обмеженого затемненого простору. Збереження умовної реакції перевіряли через добу за зміною латентного часу входу щура до темної камери. Також відмічали кількість тварин, які намагались увійти до темної камери, але не завершили спробу.

**Результати.** Аналізуючи вплив курсової терапії розчином Адемолу на ступінь деескалації неврологічного дефіциту, можна зазначити, що за цією властивістю досліджуваний препарат переважав розчин магнію сульфату на першу добу застосування на 24% та на восьму добу на 30% ( $p < 0,05$ ). Щодо відновлення мнестичних функцій при черепно-мозковій травмі, восьмиденна терапія щурів розчином магнію сульфату децю покращувала пам'ять, але поступалась за ефективністю Адемолу, який наближав показники тесту умовної реакції пасивного уникання до результатів псевдооперованих тварин.

**Висновки.** Отримані результати, щодо корекції неврологічного дефіциту дають можливість стверджувати про відсутності достовірної ефективності застосування магнію сульфату при експериментальній черепно-мозковій травмі у щурів. Адемол, на відміну від розчину магнію сульфату, сприяв зменшенню виразності неврологічних порушень, що супроводжувалося покращенням мнестичних функцій у тварин на восьму добу черепно-мозкової травми.

## **Ключевые слова:**

черепно-мозговая травма, Адемол, магния сульфат, неврологический дефицит.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №3 (69). С.63-69.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЕМОЛА И МАГНИЯ СУЛЬФАТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

*С.И. Семененко*

**Цель работы** - сравнить эффективность применения производной адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гидрохлорида (Адемола) и магния сульфата для коррекции мнестической функции и неврологического дефицита на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

**Материалы и методы.** Терапевтическое действие Адемола на смоделированные черепно-мозговой травме оценивали при применении доз 1, 2 и 4 мг/кг. Псевдооперированные животные получали 0,9% раствор NaCl из расчета до объема наиболее эффективной дозы Адемола. В качестве лекарственного средства для контрольной группы применяли 0,9% раствор NaCl в дозе 2 мл/кг в/в и в том же режиме. Неврологический дефицит у крыс с черепно-мозговой травмой оценивали в первые сутки и в конце острого периода (на восьмые сутки) по шкале stroke-index С.Р. McGrow. Способность животных к обучению и запоминанию аверсивного стимула исследовали в тесте условной реакции пассивного избегания. Методика основана на врожденном инстинкте крыс к ограниченному затемненному пространству. Сохранение условной реакции проверяли через сутки по изменению латентного времени входа крысы в темный отсек. Также отмечали количество

животных, которые пытались войти в темную камеру, но не завершили попытку.

**Результаты.** Анализируя влияние курсовой терапии раствором Адемола на степень деэскалации неврологического дефицита, можно отметить, что за этим свойством исследуемый препарат преобладал раствор магния сульфата в первые сутки применения на 24% и на восьмые сутки на 30% ( $p < 0,05$ ). По восстановлению мнестических функций при черепно-мозговой травме, восьмидневная терапия крыс раствором магния сульфата несколько улучшала память, но уступала по эффективности Адемолу, который приближал показатели теста условной реакции пассивного избегания к результатам псевдооперированных животных.

**Выводы.** Полученные результаты, относительно коррекции неврологического дефицита, дают возможность утверждать об отсутствии достоверной эффективности применения магния сульфата при экспериментальной черепно-мозговой травме у крыс. Адемола, в отличие от раствора магния сульфата, способствовал уменьшению выраженности неврологических нарушений, что сопровождалось улучшением мнестических функций у животных на восьмые сутки черепно-мозговой травмы.

#### STUDY OF CEREBROPROTECTIVE EFFICIENCY OF ADEMOL AND MAGNESIUM SULPHATE IN EXPERIMENTAL MODEL OF THE TRAUMATIC BRAIN INJURY

S.I. Semenenko

**Objective** - compare the effectiveness of adamantane derivative 1-adamantyletylox-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) and magnesium sulfate for the correction of mystic function and neurological deficit in a rat model of traumatic brain injury.

**Material and methods.** The therapeutic effect of Ademol on simulated traumatic brain injury was assessed using doses of 1, 2 and 4 mg/kg. Pseudo-operated animals received a 0,9% solution of NaCl at the rate of up to the volume of the most effective dose of Ademol. As a drug for the control group, 0,9% NaCl solution was used at a dose of 2 ml/kg intravenous in the same regimen. Neurological deficit in rats with traumatic brain injury was assessed on the first day and at the end of the acute period (on the eighth day) using the stroke-index C.P. McGrow. The ability of animals to learn and memorize an aversive stimulus was investigated in a passive avoidance conditional response test. The technique is based on the innate instinct of rats to a limited darkened space. Preservation of the conditioned reaction was checked after 24 hours by the change in the latent time of entry of the rat into the dark compartment. Also noted The number of animals that tried to enter the dark chamber, but did not complete the attempt was also noted.

**Results.** Investigating the effect of course therapy with Ademol solution on the degree of neurological deficit reduction, it can be noted that this property of the studied drug was dominated by magnesium sulfate solution in the first day of application 24% and on the eighth day 30% ( $p < 0,05$ ). In restoring mental functions in traumatic brain injury, eight-day rat therapy with magnesium sulphate solution somewhat improved memory, but was inferior in performance to Ademol, which approached the test results of the passive avoidance conditional test to the results of pseudo-operated animals.

**Conclusion.** The results, obtained for the correction of neurological deficit, make it possible to assert that there is no reliable efficacy of using magnesium sulfate in experimental traumatic brain injury in rats. Ademol, in contrast to magnesium sulfate solution, contributed to a reduction in the severity of neurological disorders, which was accompanied by an improvement in the mental functions in animals on the eighth day of traumatic brain injury.

#### Key words:

traumatic brain injury, Ademol, magnesium sulfate, neurological deficit.

Clinical and experimental pathology. Vol. 18, №3 (69), P.63-69.

#### Вступ

За даними Консенсусу з досліджень захворювань мозку в Європі, більше 700 тис. європейців страждають через наслідки черепно-мозкової травми (ЧМТ) [1]. Щорічно із загального числа вперше визнаних інвалідами внаслідок церебральних травм, травматичний генез інвалідності відзначається у понад 35% [2]. Інвалідність внаслідок ЧМТ, як правило, є тривалою, і в 30-35% випадків встановлюється безстроково [3]. Розробка та

впровадження в практику лікарів невідкладної неврології та нейрохірургічної практики нових препаратів, котрі здатні впливати на вторинне пошкодження нейронів у хворих з 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 Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

всього світу на активний пошук нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [4, 5]. Дисбаланс нейромедіаторів на сьогоднішній день залишається найперспективнішою мішенню для фармакологічного впливу на вторинне ушкодження нейронів [6]. Дослідження продемонстрували, що при ЧМТ спостерігається підвищений синтез нейротрансмітерів, що корелює з погіршенням прогнозу пацієнта із травмою головного мозку [7]. Найбільший ушкоджуючий ефект притаманний глутамату, що запускає каскад ексайтотоксичності [8]. Гіперактивація NMDA- та AMPA-рецепторів викликає надмірне надходження іонів кальцію в клітину з активацією фосфоліпаз, ендонуклеаз, каспаз, тощо; котрі руйнують цитозольні структури і призводять до запуску апоптозу клітини [9]. У багатьох дослідженнях продемонстрована ефективність призначення антагоністів глутаматних NMDA-рецепторів. Блокада NMDA-рецепторів вважається однією з основних ланок нейропротекції [10].

### Мета роботи

Порівняти ефективність застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемолу) та магнію сульфату для корекції мнестичної функції та неврологічного дефіциту на моделі черепно-мозкової травми у щурів.

### Матеріали та методи дослідження

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 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 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 проекції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм<sup>2</sup>. 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.

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 лікарського засобу для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в

дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі.

Неврологічний дефіцит у щурів із ЧМТ важкого ступеня (так само як і інші функціональні та лабораторні показники) на першу добу та в кінці гострого періоду через 12 год після останнього введення препаратів (на 8-му добу) оцінювали за шкалою stroke-index С.Р. McGrow [10]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів - легкий ступінь, від 3 до 7 балів - середній ступінь, вище 7 балів - тяжкий ступінь. Відмічали тремор, парези, паралічі кінцівок, птоз, манежні рухи, бічне положення, здатність щурів утримуватися на стрижні діаметром 15 см, що обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували на 8-му добу, визначали суму балів (однобічний напівптоз - 0,5 бала; однобічний птоз - 1 бал; тремор - 0,5 бала; манежні рухи - 0,5 бала; парези кінцівок (за кожен кінцівку) - 1 бал; параліч кінцівок (за кожен кінцівку) - 2 бали; бокове положення - 3 бали; нездатність утриматись на обертовому стрижні протягом 4 хв. - 3 бали).

Здатність тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в аналогічний період (8-ма доба) ЧМТ в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [11]. Методика заснована на вродженому інстинкті щурів до обмеженого затемненого простору. Навчання щурів проводили в двокамерній установці, що складається з двох відсіків - світлого та темного. Тварину вміщували до світлого відсіку, фіксували латентний час входу в темний відсік, де щур отримував подразнення електричним струмом та вибігав у світлий відсік. Збереження УРПУ перевіряли через добу за зміною латентного часу входу щура до темного відсіку. Також відмічали кількість тварин, які намагались увійти до темної камери, але не завершили спробу.

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 - для визначення змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера [12] - при обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Більшість дослідників розглядають магній, як іон з нейроседативними властивостями, внаслідок його здатності блокувати проведення нервового імпульсу [13]. У клінічній практиці, сульфат магнію тривалий час використовували, як антигіпертензивний засіб і засіб для зниження внутрішньочерепного тиску [14]. Встановлено, що іони Mg<sup>2+</sup> блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом і, вступаючи з глутаматом у неконкурентний антагонізм, пригнічують його вивільнення, гальмуючи ексайтотоксичність [15]. Не дивлячись на те, що сульфат магнію є давно відомим лікарським препаратом і за думкою багатьох неврологів "застарілим підходом", вивчення його патофізіологічних впливів активно продовжуються і сьогодні, відкриваючи нові горизонти до застосування в

клінічній практиці. K.S. Vujovic, S. Vuckovic, Durovic A., et al. у 2018 році при дослідженні на щурах встановили, що пригнічення нейрональної NO-синтази є одним із патофізіологічних механізмів розвитку гіпотермії при введенні комбінації кетаміну та сульфату магнію [16]. У доклінічних дослідженнях було виявлено значне зменшення зони ішемії при використанні сульфату магнію; у хворих на ішемічний інсульт використання цього засобу в перші години захворювання покращувало кінцевий результат, а при моделюванні ЧМТ значно зменшувало рівень глутамату і апоптоз нейронів [17]. Проте, не можуть не привертнути увагу наукової спільноти результати мультицентрового дослідження MASH-II, у котрому вивчався вплив сульфату магнію на затримку церебральної ішемії, що розвинулась внаслідок субарахноїдальної кровотечі аневризматичного походження [18]. Введення сульфату магнію не продемонструвало суттєвої відмінності у впливі на зону ішемії та ішемічного пошкодження і цей факт дав поштовх до виникнення наукових суперечок щодо перспектив подальшого використання препарату в неврологічній та нейрохірургічній практиці [19]. Нашу зацікавленість викликав опублікований I. Lingam, N.J. Robertson у 2018 році ретельний літературний огляд всіх вдалих та провальних досліджень застосування сульфату магнію в нейропрактиці [19]. Вчені прийшли до висновку, що потрібні подальші дослідження даного препарату, дослідження які б розкрили науці додаткові можливості його призначення, а призначення сульфату магнію при ЧМТ на сьогоднішньому етапі продовжують залишатись предметом наукових дискусій [19].

Зусилля сучасної нейрофармакології направлені на пошук ефективних молекул, котрі можуть попередити вторинне нейрональне пошкодження, що визнане на сьогоднішній день найперспективнішою мішенню впливу фармацевтичних препаратів за умов гострого мозкового травматизму. Первинна нейропротекція направлена на пригнічення швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду. Причому, найбільші сподівання у

цьому напрямку покладені на блокатори NMDA-рецепторів. Перспективною для подальшого вивчення є сполука, яка володіє нейропротекторними властивостями, синтезована під керівництвом акад. М.О. Лозинського в Інституті органічної хімії НАН України, похідна адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (лабораторний шифр ЮК-1, умовна назва Адемол) [20, 21, 22]. Стимулом для поглибленого дослідження церебропротекторної дії Адемолу стали дані про те, що він є низькоафінним неконкурентним блокатором поліамінового сайту NMDA-рецепторів іонофорного комплексу пірамідних нейронів гіпокампу з дуже швидкою кінетикою деблокади NMDA-рецепторів [23].

Нейропротекторні ефекти Адемолу, певною мірою, пов'язані з наявністю стимулюючого впливу на кровопостачання головного мозку. У дослідженнях продемонстровано наявність у Адемолу стимулюючої дії на мозковий кровоприток у басейні внутрішньої сонної артерії при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом [24], подібний позитивний вплив на церебральну гемодинаміку отримано і на моделях геморагічного інсульту [25]. 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 Адемолу [26].

Саме тому було доцільним провести оцінку церебропротекторних властивостей інтенсивної терапії ЧМТ Адемолем визначеної умовно-ефективної дози 2 мг/кг в/в за динамікою неврологічного статусу щурів в порівнянні з розчином магнію сульфату, що у ряді досліджень продемонстрував позитивний вплив на перебіг мозкового травматизму, проте за результатом проведеного метааналізу, потребує подальшого вивчення (табл. 1).

Проведене дослідження показало, що як і на-

Таблиця 1

### Вплив курсової інфузії Адемолу та магнію сульфату на неврологічний дефіцит у щурів із черепно-мозковою травмою на 8-му добу експерименту ( $M \pm m$ , $n=10$ )

Група тварин	Неврологічний дефіцит за шкалою С.Р. McGrow	
	1 доба	8 доба
Псевдоперовані тварини+ 0,9% розчин NaCl	0,3±0,25	0,00±0,00
ЧМТ + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	16,25±0,25	15,80±0,62
ЧМТ + Адемол, 2 мг/кг в/в	12,3±0,23 <sup>о*</sup>	9,40±0,29 <sup>о*</sup>
ЧМТ + магнію сульфат, 250 мг/кг в/в	15,33±0,30 <sup>о*</sup>	12,30±0,31 <sup>о*</sup>

Примітки: 1. ЧМТ – черепно-мозкова травма; 2. <sup>о</sup> –  $p < 0,05$  відносно псевдоперованих тварин; 3. <sup>\*</sup> –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології; 4. <sup>•</sup> –  $p < 0,05$  відносно групи магнію сульфату (250 мг/кг в/в)

прикінці першої доби ЧМТ, так і через 8-м діб після моделювання патології, у щурів мали місце важкі неврологічні зміни: судоми, паралічі, парези та птоз, які в групі контрольної патології не зникали повністю. Однак, за балами по шкалі С.Р. McGrow неврологічний дефіцит у щурів із ЧМТ важкого ступеню, що отримували лише 0,9% розчин NaCl на 24 год після отримання травми є

співвідносним із таким, що мав місце на 8-му добу, та достеменно не відрізнявся. Так, тваринам, яким в якості терапії ЧМТ вводили лише 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія), середній бал за шкалою С.Р. McGrow на 1 та 8 день дослідження складав: 16,25±0,25 та 15,80±0,62 відповідно, що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики, і корелює із високим по-

казником летальності (90%). Варто зазначити, що застосування 0,9% розчину NaCl протягом 8 діб не спричинило зменшення летальності та неврологічного дефіциту відповідно.

Аналізуючи вплив курсової терапії розчином Адемолу на ступінь зменшення неврологічного дефіциту, можна зазначити, що за цією властивістю досліджуванний препарат переважав розчин магнію сульфату на першу добу застосування на 24% ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи ефективність проведеної терапії ЧМТ на восьму добу спостереження, досліджуванний препарат достовірно переважав розчин магнію сульфату на 30% - при цьому середній бал за шкалою С.Р. McGrow становив  $9,40 \pm 0,29$  (Адемол) проти  $12,30 \pm 0,31$  (магнію сульфат) у досліджуваних групах.

Щодо відновлення мнестичних функцій при ЧМТ, восьмиденна терапія шурів розчином магнію сульфату

поступалась за ефективністю Адемолу умовно-ефективною дозою 2 мг/кг в/в, який краще наближав показники тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) до результатів псевдооперованих тварин (табл. 2).

Латентний період УРПУ у шурів, що отримували Адемол та магнію сульфат, вірогідно покращився відповідно: 11,00 та 15,3 порівняно з контрольною групою 19,7 ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Проведені дослідження продемонстрували, що нейропротекторна дія Адемолу пов'язана з модулюючим впливом на активність NMDA-рецепторів, 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 [27]. Гостра

Таблиця 2

**Вплив курсової інфузії Адемолу та магнію сульфату на навчання та пам'ять шурів і з черепно-мозковою травмою за тестом умовної реакції пасивного уникнення (кінець 8-ої доби)**  
( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Група тварин	Латентний період входу в темну камеру, с	
	до навчання	через 24 год після навчання
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	$5,30 \pm 0,42$	$223,80 \pm 1,66$
ЧМТ + 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	$19,70 \pm 0,47$ ° (+271,7%)	$48,90 \pm 0,96$ ° (-78,2%)
ЧМТ + Адемол, 2 мг/кг в/в	$11,00 \pm 0,28$ °*• (+107,5%) [-44,7%]	$98,80 \pm 2,50$ °*• (-55,7%) [+102,0%]
ЧМТ + магнію сульфат, 250 мг/кг в/в	$15,30 \pm 0,28$ °* (+188,7%) [-22,4%]	$65,0 \pm 1,04$ °* (-70,9%) [+32,9%]

Примітки: 1. ЧМТ – черепно-мозкова травма; 2. ° –  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; 3. \* –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології; 4. • –  $p < 0,05$  відносно групи магнію сульфату (250 мг/кг в/в); 5. У круглих дужках – зміни (%) відносно показника псевдооперованих тварин, у квадратних дужках – відносно показника тварин із ЧМТ, яким вводили 0,9 % розчин NaCl (контрольна група)

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 у ініціації вторинних пошкоджень при травматичних враженнях головного мозку [27]. Отримані в нашому дослідженні результати є патогенетично обґрунтованими та істотною мірою відкривають перспективи подальших досліджень.

### Висновки

1. У шурів із важкою ЧМТ спостерігались тяжкий неврологічний дефіцит, погіршення процесів навчання і пам'яті у відновному періоді.

2. Отримані результати, щодо корекції неврологічного дефіциту у шурів із важкою ЧМТ препаратами порівняння продемонстрували відсутність достовірної ефективності застосування магнію сульфату при експериментальній ЧМТ у шурів.

3. Адемол достовірно краще впливав на зменшення неврологічних порушень, порівняно з розчином магнію сульфату, що супроводжувалося покращенням мнестичних функцій у тварин із ЧМТ.

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3(69)

### Список літератури:

- Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 12];1(2):e76-e83. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2816%2930017-2> doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2
- Gardner RC, Dams-O'Connor K, Morrissey MR, Manley GT. Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *J Neurotrauma*. 2018; 35(7):889-906. doi: 10.1089/neu.2017.5371
- 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
- Arun P, Ariannur PS, Moffett JR, Xing G, Hamilton K, Grunberg NE, et al. Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(1):293-8. doi: 10.1089/neu.2009.0994
- Семененко АІ, Кобеляцький ЮЮ, Кондрацький БО, Семененко НО. Оцінка терапевтичної ефективності 0,9% розчину NaCl та розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за неврологічним дефіцитом. *Медицина неотложных состояний*. 2016;6:98-101. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82174>
- Albert-Weissenberger C, Sirén AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. 2010[cited 2019 Sep 15];2(1):16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930598/pdf/2040-7378-2-16.pdf> doi: 10.1186/2040-7378-2-16
- Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in

ischemia. *Life Sci.* 2001;69(4):369-81. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01142-0

8. Cooper AJ, Jeitner TM. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules* [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 15];6(2):E16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919911/pdf/biomolecules-06-00016.pdf> doi: 10.3390/biom6020016

9. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston M. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85-101. doi: 10.1016/bs.apha.2016.02.003

10. Olloquequi J, Cornejo-Córdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Bivignat O, Auladell C, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):265-75. doi: 10.1177/026988118754680

11. Буреш Я, Бурешова О, Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва: Высшая школа; 1991. 399 с.

12. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2001. 408 с.

13. Long B, Kozyfman 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

14. Ameliorate JL, Ghabriel MN, Vink R. Magnesium enhances the beneficial effects of NK1 antagonist administration on blood-brain barrier permeability and motor outcome after traumatic brain injury. *Magnes Res.* 2017;30(3):88-97. doi: 10.1684/mrh.2017.0427

15. Arango MF, Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008[cited 2019 Sep 13];4:CD005400. Available from: <https://www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005400.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD005400.pub3

16. Vujovic KS, Vuckovic S, Durovic A, Knezevic NN, Prostran M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate the hypothermic effect of ketamine-magnesium sulfate combination in rats. *J Therm Biol.* 2018;74:1-5. doi: 10.1016/j.jtherbio.2018.02.013

17. Vink R, Cook NL, van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update. *Magnes Res* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 13];22(3):158S-62S. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/41ee/ab83469fcb269049081b1174ef1c3dcb05d.pdf> doi: 10.1684/mrh.2009.0175

18. Dorhout Mees SM, Leijenaar JF, Algra A, van Buuren M, Al-Shahi Salman R, Brekelmans GJ, et al. Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II study group. *Int J Stroke.* 2008;3(1):63-5. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00168.x

19. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Dev Neurosci.* 2018;40(1):1-12. doi: 10.1159/000484891

20. Загорій ГВ, Ходаківський ОА, винахідники; Загорій ГВ, патентовласник. Фармацевтична композиція 1-адамантилетоксис-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлориду або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування цереброваскулярної патології. Патент України № 106032. 2014 Лип 10.

21. Короткий ЮВ, Степанюк ГІ, Ходаківський ОА, Лозинський МО, Смертенко ОА, Чорнаїван НГ, винахідники; Інститут органічної хімії НАН України, патентовласник. Застосування 1-(адамантил-1-алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів як засобів, які мають церебропротекторну активність. Патент України № 51684. 2010 Лип 26.

22. Короткий ЮВ, Ходаківський ОА, Степанюк ГІ, Чорнаїван НГ, Лозинський МО, Смертенко ОА, винахідники; Інститут органічної хімії Національної Академії Наук України, патентовласник. Застосування 1-(1-адамантил-1-алкокси)-3-аміно-2-пропанолів, як засобів, які мають кардіопротекторну активність. Патент України № 59354. 2011 Тра 10.

23. Ходаківський ОА. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів. *Клінічна фармація.* 2011;15(4):60-3.

24. Ходаківський ОА. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження) [автореферат]. Одеса; 2014. 32 с.

25. Ходаківський ОА, Жабоедова НВ, Рокунець ІІ, Загорій ГВ. Порівняльна оцінка впливу адемола та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку. *Світ медицини та біології.* 2016;3:150-3.

26. Ходаковський АА, Маринич ЛІ, Багаури ОВ. Особливості формування постреперфузійного пошкодження нейронів - характеристика моделі "ішемія-реперфузія". Нові напрями та перспективи розвитку сучасної церебропротекторної терапії ішемічного інсульту. *Врач-аспірант.* 2013;58(3):69-76.

27. Ходаковський АА. Нейроморфологічна оцінка ефективності адемола в острому періоді модельного порушення мозгового кровообігу. *Курський науково-практичний вестник "Человек и его здоровье".* 2013;1:32-7.

## References

1. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 12];1(2):e76-e83. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2816%2930017-2> doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2

2. Gardner RC, Dams-O'Connor K, Morrissey MR, Manley GT. Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *J Neurotrauma.* 2018;35(7):889-906. doi: 10.1089/neu.2017.5371

3. Llompart-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

4. Arun P, Ariyannur PS, Moffett JR, Xing G, Hamilton K, Grunberg NE, et al. Metabolic acetate therapy for the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27(1):293-8. doi: 10.1089/neu.2009.0994

5. Semenenko AI, Kobelyatskiy YiYi, Kondratskiy BA, Semenenko NA. Otsinka terapevtychnoi efektyvnosti 0,9% rozchynu NaCl ta rozchynu manitu v patsientiv iz hostrym ishemicnym insultom za nevrolohichnym defitsytom [Evaluation of the Therapeutic Efficacy of 0.9% NaCl Solution and the Solution of Mannitol in Patients with Acute Ischemic Stroke by Neurologic Deficit]. *The Journal Emergency Medicine.* 2016;6:98-101. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.6.77.2016.82174> (in Ukrainian)

6. Albert-Weissenberger C, Sirén AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. 2010[cited 2019 Sep 15];2(1):16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930598/pdf/2040-7378-2-16.pdf> doi: 10.1186/2040-7378-2-16

7. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci.* 2001;69(4):369-81. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01142-0

8. Cooper AJ, Jeitner TM. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules* [Internet]. 2016[cited 2019 Sep 15];6(2):E16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919911/pdf/biomolecules-06-00016.pdf> doi: 10.3390/biom6020016

9. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston M. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85-101. doi: 10.1016/bs.apha.2016.02.003

10. Olloquequi J, Cornejo-Córdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Bivignat O, Auladell C, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):265-75. doi: 10.1177/026988118754680

11. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston Dzh. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya [Methods and basic experiments to study the brain and behavior]. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 399 p. (in Russian)

12. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Klinična ta eksperymental'na patologiya. 2019. T.18, №3 (69)

Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion; 2001. 408 p. (in Russian)

13. 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

14. Ameliorate JL, Ghabriel MN, Vink R. Magnesium enhances the beneficial effects of NK1 antagonist administration on blood-brain barrier permeability and motor outcome after traumatic brain injury. *Magnes Res.* 2017;30(3):88-97. doi: 10.1684/mrh.2017.0427

15. Arango MF, Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008[cited 2019 Sep 13];4:CD005400. Available from: <https://www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005400.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD005400.pub3

16. Vujovic KS, Vuckovic S, Durovic A, Knezevic NN, Prostran M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase attenuate the hypothermic effect of ketamine-magnesium sulfate combination in rats. *J Therm Biol.* 2018;74:1-5. doi: 10.1016/j.jtherbio.2018.02.013

17. Vink R, Cook NL, van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update. *Magnes Res* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 13];22(3):158S-62S. Available from: [https://pdfs.semanticscholar.org/41ee/ab83469fcb269049081b117\\_4ef1c3dc b05d.pdf](https://pdfs.semanticscholar.org/41ee/ab83469fcb269049081b117_4ef1c3dcb05d.pdf) doi: 10.1684/mrh.2009.0175

18. Dorhout Mees SM, Leijenaar JF, Algra A, van Buuren M, Al-Shahi Salman R, Brekelmans GJ, et al. Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II study group. *Int J Stroke.* 2008;3(1):63-5. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00168.x

19. Lingam I, Robertson NJ. Magnesium as a Neuroprotective Agent: A Review of Its Use in the Fetus, Term Infant with Neonatal Encephalopathy, and the Adult Stroke Patient. *Dev Neurosci.* 2018;40(1):1-12. doi: 10.1159/000484891

20. Zahorii HV, Khodakiv'skyi OA, vynakhidnyky; Zahorii HV, patentovlasnyk. Farmatsevtichna kompozitsiia 1-adamantyletoksy-3-diethylamino-2-propanolu hidrokhlorydu abo yoho farmatsevtichno pryiniatnykh solei dlia stvorennia likars'kykh zasobiv dlia likuvannia tserebrovaskuliarnoi patolohii [Pharmaceutical composition of 1-adamantylethoxy-3-diethylamino-2-propanol hydrochloride or its pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of drugs for the treatment of cerebrovascular pathology]. Patent Ukrainy № 106032. 2014 Lyp 10. (in Ukrainian)

21. Korotkyi YuV, Stepaniuk HI, Khodakiv'skyi OA, Lozyn'skyi MO, Smertenko OA, Chornaivan NH, vynakhidnyky; Instytut orhanichnoi khimii NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Zastosuvannia

1-(adamantyl-1-alkoksi)-3-dialkilamino-2-propanoliv yak zasobiv, yaki maiut' tserebroprotektornu aktyvnist' [The use of 1- (adamantyl-1-alkoxy) -3-dialkylamino-2-propanol as a means of cerebroprotective activity]. Patent Ukrainy № 51684. 2010 Lyp 26. (in Ukrainian)

22. Korotkyi YuV, Khodakiv'skyi OA, Stepaniuk HI, Chornaivan NH, Lozyn'skyi MO, Smertenko OA, vynakhidnyky; Instytut orhanichnoi khimii Natsional'noi Akademii Nauk Ukrainy, patentovlasnyk. Zastosuvannia 1-(1-adamantyl-1-alkoksi)-3-amino-2-propanoliv, yak zasobiv, yaki maiut' kardioprotektornu aktyvnist' [The use of 1- (1-adamantyl-1-alkoxy) -3-amino-2-propanol as agents having cardioprotective activity]. Patent Ukrainy № 59354. 2011 Tra 10. (in Ukrainian)

23. 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 ndma receptors]. *Clinical pharmacy.* 2011;15(4):60-3. (in Ukrainian)

24. Khodakiv'skyi OA. Patohenytychne obgruntuvannia dot-sil'nosti vykorystannia novykh pokhidnykh adamantanu pry eksperymental'nii terapii hostroi ishemii holovnoho mozku ta miokarda (eksperymental'ne doslidzhennia) [ Pathogenetic substantiation of expediency of using new adamantane derivatives in experimental therapy of acute cerebral ischemia and myocardium (experimental study)] [avtoreferat]. Odesa; 2014. 32 p. (in Ukrainian)

25. Khodakovskiy OA, Zhaboiedova NV, Rokunets IL, Zagorii GV. Porivnial'na otsinka vplyvu ademolu ta nimodypinu na tserebral'nu hemodynamiku v kori holovnoho mozku [Comparative estimation of influence of ademol and nimodipine]. *World of Medicine and Biology.* 2016;3:150-3. (in Ukrainian)

26. Khodakovskiy AA, Marynych LI, Bagauri OV. Osobennosti formirovaniya postreperfuzionnogo povrezhdeniya neyronov - kharakteristika modeli "ishemiya-reperfuziya". Novye napravleniya i perspektivy razvitiya sovremennoy tserebroprotektornoy terapii ishemicheskogo insulta [Features of the formation of the neurons' postperfusion damage - characteristic of "ischemia - reperfusion" model. New directions and perspectives of the development of modern cerebroprotective therapy of ischemic insult]. *Postgraduate Doctor.* 2013;58(3):69-76. (in Russian)

27. Khodakovskiy AA. Neyromorfologicheskaya otsenka effektivnosti ademola v ostrom periode model'nogo narusheniya mozgovoogo krovoobrashcheniya [Neuromorphological evaluation of ademol efficiency in acute period of simulated disorder of cerebral circulation]. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2013;1:32-7. (in Russian)

#### 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, Vinnitsia

Стаття надійшла до редакції 23.08.2019

Рецензент – проф.І.І. Кричун

© С.І. Семененко, 2019