

# ВПЛИВ ВВЕДЕННЯ АМАНТАДИНУ СУЛЬФАТУ НА ПЕРЕБІГ ПРОЦЕСІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

*С.І. Семененко, О.А. Ходаківський, Г.І. Хребтій<sup>1</sup>, А.І. Семененко, А.В. Сасенко*

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

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

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

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.67-73.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.293

**Мета роботи** - охарактеризувати вплив амантадину сульфату порівняно з 0,9% розчином NaCl на перебіг процесів оксидативного стресу в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

**Матеріали та методи.** Досліди проведено на щурах-самцях. Експериментальну модель важкої ЧМТ створювали із використанням пневматичного пістолета. Терапевтичну дію амантадину сульфату при ЧМТ оцінювали в дозі 5 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 2 р/д протягом 8 діб. У якості лікарського засобу для контрольної групи застосовували 0,9% NaCl в дозі 2 мл/кг. Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували вміст продуктів пероксидації ліпідів, продуктів пероксидації протеїнів та активність антиоксидантних ензимів.

**Результати.** Аналізуючи вплив курсової терапії розчином амантадину сульфату, стримувати пероксидацію ліпідів при експериментальній ЧМТ можна зазначити, що за цією властивістю досліджуваний препарат переважав розчин 0,9% NaCl на восьму добу застосування ( $p < 0,05$ ). Застосування амантадину сульфату стримує активацію процесів окисної деградації білків у тканинах мозку. Так, у тварин, яким застосовували амантадин сульфат, вміст карбонільних груп протеїнів у мозку був меншим на 39,1% ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин групи контрольної патології. У тварин, яким застосовували амантадин сульфат, активність супероксиддисмутази в мозку була меншою на 101%, медіана її активності дорівнювала 2,53 (95% ДІ 2,09-3,11). Фармакотерапія досліджуваним препаратом стримувала падіння активності антиоксидантних ензимів глутатіонпероксидази (ГПО) та каталази у структурах головного мозку. У тварин, яким вводили амантадин сульфат, активність ГПО у тканинах мозку виявилась більшою на 44,5% (коливалась від 55,5 до 61,2 мкмоль / хв на 1 мг протеїну), а активність каталази - на 79,0% (змінювалась від 6,21 до 6,75 мккатал / г протеїну), ніж відповідні показники в групі контрольної патології.

**Висновки.** Застосування амантадину сульфату порівняно з 0,9% розчином NaCl супроводжувалось більш суттєвим зменшенням активності процесів пероксидації ліпідів, окисної деструкції білків та покращенням рівня антиоксидантних ензимів у пошкодженому головному мозку тварин з ЧМТ ( $p < 0,05$ ).

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

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №4 (70). С.67-73.

**ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ АМАНТАДИНА СУЛЬФАТА НА ХОД ПРОЦЕССОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

*С.И. Семененко, А.А. Ходаковский, Г.И. Хребтий, А.И. Семененко, А.В. Сасенко*

**Цель работы** - охарактеризовать влияние амантадина сульфата по сравнению с 0,9% раствором NaCl на ход процессов оксидативного стресса в головном мозге крыс с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

**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 р/д в течение 8 суток. В качестве лекарственного средства для контрольной группы применяли 0,9% NaCl в дозе 2 мл/кг. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали содержание продуктов ПОЛ, продуктов пероксидации белков и активность антиоксидантных ферментов.

**Результаты.** Анализируя влияние курсовой терапии раствора амантадина сульфата сдерживать ПОЛ при экспериментальной ЧМТ можно отметить, что за этим свойством исследуемый препарат преобладал раствор 0,9% NaCl на восьмые сутки применения ( $p < 0,05$ ). Применение амантадина сульфата сдерживает активацию процессов окислительной деградации белков в тканях мозга. Так, у животных, которым применяли амантадин сульфат, содержание карбонильных групп протеинов в мозге было меньше на 39,1% ( $p < 0,05$ ), чем у животных группы

контрольной патологии. У животных, которым применяли амантадин сульфат, активность супероксиддисмутазы в мозге была меньше на 101%, медиана ее активности равнялась 2,53 (95% ДИ 2,09-3,11). Фармакотерапия исследуемым препаратом сдерживала падение активности антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы в структурах головного мозга. У животных, которым вводили амантадин сульфат, активность ГПО в тканях мозга оказалась больше на 44,5% (колебалась от 55,5 до 61,2 мкмоль / мин на 1 мг белка), а активность каталазы - на 79,0% (изменений от 6,21 до 6,75 мккатал / г протеина), чем соответствующие показатели в группе контрольной патологии.

**Выводы.** Применение амантадина сульфата по сравнению с 0,9% раствором NaCl, сопровождалось более существенным уменьшением активности процессов ПОЛ, окислительной деструкции белков и улучшением уровня антиоксидантных ферментов в поврежденном мозге животных с ЧМТ ( $p < 0,05$ ).

**Key words:**  
traumatic brain  
injury, amantadine  
sulfate, rats.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.18,  
№4 (70). P.67-73.

#### THE INFLUENCE OF ADMINISTRATION OF AMANTADINE SULPHATE ON THE PROCESS OF OXIDATIVE STRESS IN THE BRAIN OF RATS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

S.I. Semenenko, O.A. Khodakivsky, G.I. Hrebtiy, A.I. Semenenko, A.V. Saienko

**Purpose.** To characterize the effect of amantadine sulfate compared with 0.9% NaCl solution on the course of oxidative stress in the brain of rats with traumatic brain injury (TBI).

**Material and methods.** The experiments were performed on male rats. An experimental model of heavy TBI was created using a pneumatic gun. The therapeutic effect of amantadine sulfate at TBI was evaluated at a dose of 5 mg/kg intravenously at an interval of 2 g/d for 8 days. As a drug for the control group 0.9% NaCl at a dose of 2 ml/kg was used. The content of lipid peroxidation products, protein peroxidation products and the activity of antioxidant enzymes were used to determine the effectiveness of the test drugs in TBI.

**Results.** Analyzing the effect of course therapy with a solution of amantadine sulfate to restrain lipid peroxidation in experimental TBI, it can be noted that, by this property, the drug under study dominated above a solution of 0.9% NaCl on the eighth day of use ( $p < 0.05$ ). The use of amantadine sulfate inhibits the activation of processes of oxidative degradation of proteins in the brain tissues. Thus, in animals treated with amantadine sulfate, the content of carbonyl groups of proteins in the brain was lower 39.1% ( $p < 0.05$ ) than in animals of the control pathology group. In animal, treated with amantadine sulfate, superoxide dismutase activity in the brain was less than 101%, its median activity was 2.53 (95% CI 2.09-3.11). Pharmacotherapy with the use of the drug under study restrained the fall in the activity of antioxidant enzymes glutathione peroxidase (GPx) and catalase in brain structures. In animals treated with amantadine sulfate, the activity of GPx in brain tissues increased 44.5% (ranged from 55.5 to 61.2  $\mu\text{mol} / \text{min per 1 mg of protein}$ ), and the activity of catalase was 79.0% (varied from 6.21 to 6.75  $\mu\text{cat} / \text{g of protein}$ ) than the corresponding indicators in the control pathology group.

**Conclusions.** The use of amantadine sulfate compared with 0.9% NaCl solution was accompanied by a more significant decrease in the activity of lipid peroxidation processes, oxidative degradation of proteins and an improvement in the level of antioxidant enzymes in damaged brain of animals ( $p < 0.05$ ).

#### Вступ

Генез травматичної інвалідності від черепно-мозкової травми (ЧМТ) може досягати близько 35% в рік [1]. При цьому інвалідність внаслідок ЧМТ, як правило, є тривалою і в 30-35% випадків встановлюється безстроково [2]. Одним із шляхів зменшення інвалідизації є вплив на патогенетичні механізми розвитку нейронального пошкодження, що, на думку науковців, можна досягти шляхом застосування нейропротекторної терапії у хворих з ЧМТ. Значні сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію стимулювали активний пошук нових ефективних засобів впливу на патобіохімічні каскади розвитку нейронального пошкодження [3]. Базовими принципами проведення інтенсив-

ної терапії у хворих з ЧМТ є підтримка метаболізму мозкової тканини і захист її від структурних уражень [4].

Дані сучасної літератури щодо вторинного ушкодження нейронів показують, що дисбаланс нейромедіаторів на сьогодні залишається найперспективнішою мішенню для фармакологічного впливу [5]. Дослідження продемонстрували, що при ЧМТ спостерігається підвищений синтез нейротрансмітерів, що корелює з погіршенням прогнозу пацієнтів із травмою головного мозку [6].

Аналіз літературних джерел вказує на те, що при пошкодженні головного мозку реєструється гіперпродукція активних форм кисню тканинами головного мозку, що активує розвиток у його структурах процесів Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

оксидативного та нітрозативного стресу білків, ліпідів та нуклеїнових кислот нейронів, порушує афінність та специфічність рецепторів, генерацію потенціалів дії та провідність нервового імпульсу [6, 7]. Тому важливим заходом інтенсивної терапії хворих із ЧМТ є використання фармакотерапевтичних засобів із антиоксидантними властивостями [8].

У багатьох дослідженнях щодо лікування нозологій, які супроводжуються пошкодженням головного мозку як травматичного, так і ішемічного характеру, продемонстрована ефективність призначення антагоністів глутаматних NMDA-рецепторів. Блокада NMDA-рецепторів вважається однією з основних ланок нейропротекції [9, 10, 11].

Саме тому доцільно з'ясувати вплив амантадину сульфату при важкій експериментальній моделі ЧМТ на перебіг процесів оксидативного стресу при ЧМТ як лікарського засобу, який здатен блокувати NMDA-рецептори.

### Мета роботи

Охарактеризувати вплив амантадину сульфату порівняно з 0,9% розчином NaCl на перебіг процесів оксидативного стресу в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою.

### 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 пістолета 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 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 діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічно-

го 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. В якості лікарського засобу для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі.

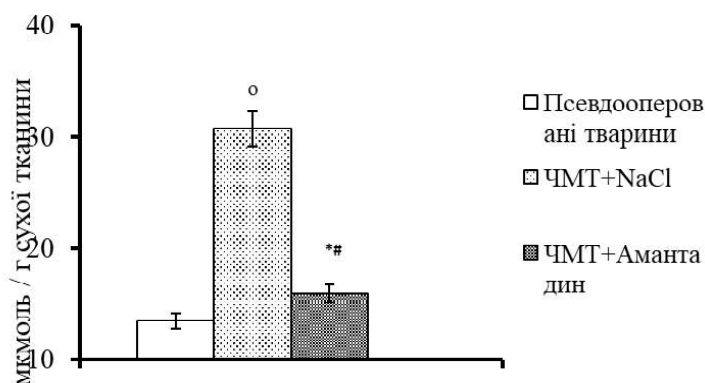
Біохімічні процеси в травматично-пошкодженому ГМ досліджували на 8-му добу ЧМТ. Вміст малонового діальдегіду (МДА) - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, карбонільних груп протеїнів (КГП) - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним. Активність супероксиддисмутази (СОД) оцінювали за відсотком гальмування окиснення кверцетину, а каталази - за швидкістю деградації гідроген пероксиду. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [12].

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 [13] - при обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

На сьогодні багато сучасних експериментальних та клінічних досліджень направлені на пошук ефективних молекул, котрі можуть запобігти вторинному нейронному пошкодженню, що спричинене багатограним патогенетичним механізмом пошкодження головного мозку при ЧМТ. Дія блокаторів NMDA-рецепторів направлена на пригнічення швидких реакцій глутаматкальцієвого каскаду, що може зменшити вторинне пошкодження нейронів на фоні ЧМТ [9, 10, 11].

За умов експериментальної ЧМТ встановлено, що у структурах головного мозку щурів реєструється гіперактивація вільнорадикального окиснення ліпідів біомембран (рис. 1). У групі псевдооперованих тварин медіана вмісту вторинного метаболіту ліпопероксидації малонового діальдегіду (МДА) у мозку становить 13,2 (95% ДІ 12,8-14,2) мкмоль/г сухої тканини, а персентильний інтервал P25-P75 - 13,1-14,0 мкмоль/г сухої тканини. Водночас, у тварин групи контрольної патології цей показник в 2,28 раза ( $p < 0,05$ ) перевищує такий у псевдооперованих тварин, його медіана дорівнює 30,8 (95% ДІ 28,6-33,3) мкмоль/г сухої тканини, а персентильний інтервал P25-P75 знаходиться в межах 29,4-31,8 мкмоль/г сухої тканини. За здатністю стримувати пероксидацію ліпідів амантадин сульфат перевершував групу ЧМТ+NaCl. У тварин, яким застосовували амантадин сульфат, вміст МДА в мозку був меншим на 48,4% ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин групи контрольної патології, медіана становила 16,1 (95% ДІ 14,9-16,7) мкмоль/г сухої тканини, а персентильний інтервал P25-P75 -



**Рисунок 1.** Вплив курсової 8-денної інфузії амантадину сульфату на вміст продуктів пероксидації ліпідів у головному мозку щурів із ЧМТ ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Примітки: ЧМТ - черепно-мозкова травма; <sup>o</sup> -  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; \* -  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології.

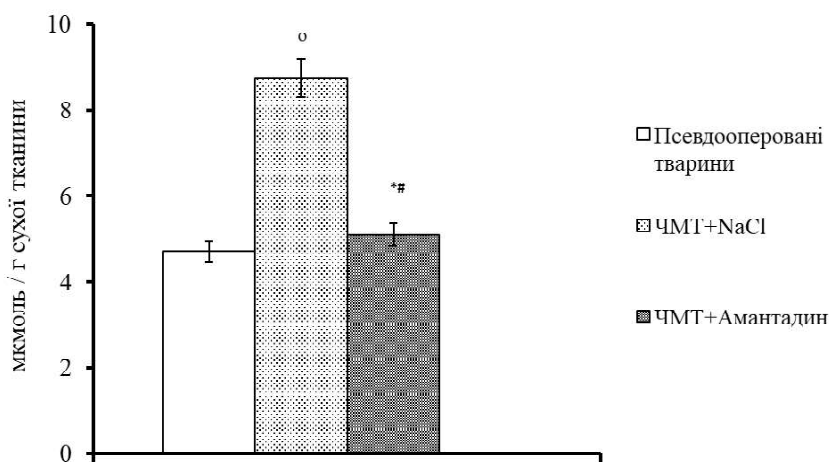
15,5-16,3 мкмоль/г сухої тканини.

Розвиток ЧМТ асоціюється з активацією окисної модифікації протеїнів (рис. 2). У псевдооперованих тварин медіана вмісту карбонільних груп протеїнів (КГП) у мозку становить 4,73 (95% ДІ 4,29-5,01) мкмоль/г сухої тканини, а перцентильний інтервал P25-P75 - 4,57-4,94 мкмоль/г сухої тканини. Натомість за ЧМТ рівень карбонільованих білків у 1,77 раза ( $p < 0,05$ ) перевищував такий у псевдооперованих тварин, його медіана дорівнювала 8,66 (95% ДІ 7,89-9,67) мкмоль/г сухої тканини, а перцентильний інтервал P25-P75 знаходився в межах 8,17-9,28 мкмоль/г сухої тканини. Застосування амантадину сульфату стримує активацію процесів окисної

деградації білків у тканинах мозку. Так, у тварин, яким застосовували амантадин сульфат, вміст КГП в мозку був меншим на 39,1% ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин групи контрольної патології, медіана становила 4,99 (95% ДІ 4,65-5,59) мкмоль/г сухої тканини, а перцентильний інтервал P25-P75 - 4,83-5,39 мкмоль/г сухої тканини.

Отже, застосування амантадину сульфату на тлі ЧМТ запобігає гіперактивації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів біомембран клітин головного мозку.

Гіперактивація перекисного окиснення ліпідів та протеїнів за умов ЧМТ відбувається на тлі зниження швидкості інактивації супероксидного аніон-радикалу



**Рисунок 2.** Вплив курсової 8-денної інфузії амантадину сульфату на вміст продуктів пероксидації протеїнів у головному мозку щурів із ЧМТ ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

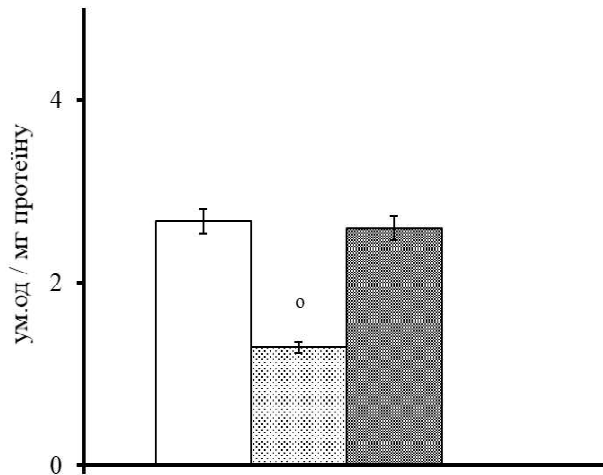
Примітки: ЧМТ - черепно-мозкова травма; <sup>o</sup> -  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; \* -  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології.

(рис. 3). Встановлено, що медіана активності реакції дисмутації супероксиду за участі СОД в мозку псевдооперованих тварин становить 2,68 (95% ДІ 2,23-3,05) ум.од / мг протеїну, а P25-P75 - 2,50-2,87 ум.од / мг протеїну. Водночас, за ЧМТ реєструється вірогідне зменшення активності СОД у мозку на 51,7% ( $p < 0,05$ ), медіана активності цього ензиму дорівнює 1,31 (95% ДІ 0,97-1,57) ум.од / мг протеїну, а P25-P75 - 1,22-1,40 ум.од / мг протеїну.

Застосована фармакотерапія запобігала падінню

швидкості реакції дисмутації супероксид-аніон радикалу в мозку тварин з ЧМТ (рис. 3). У тварин, яким застосовували амантадин сульфат, активність СОД в мозку була меншою на 101%, медіана її активності дорівнювала 2,53 (95% ДІ 2,09-3,11) ум.од / мг протеїну, а P25-P75 - 2,28-2,92 ум.од / мг протеїну.

ЧМТ супроводжується не лише порушенням дисмутації супероксидного аніону в клітинах мозку, а й пригніченням інактивації гідроген пероксиду за участі ферментів ГПО та каталази (табл.). У групі псевдооперу-



**Рисунок 3. Вплив курсової 8-денної інфузії амантадину сульфату на активність СОД у головному мозку щурів із ЧМТ ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

*Примітки:* ЧМТ - черепно-мозкова травма; <sup>0</sup> -  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; \* -  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології.

Таблиця

**Вплив курсової 8-денної інфузії амантадину сульфату на активність антиоксидантних ензимів у головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Групи тварин	Активність ферментів	
	ГПО, мкмоль / хв на 1 мг протеїну	Каталаза, мккатал / мг протеїну
Псевдоперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	72,7±1,37	6,82±0,26
ЧМТ + 0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)	40,2±2,30 <sup>0</sup>	3,62±0,17 <sup>0</sup>
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг в/в	58,1±0,84 <sup>0*</sup>	6,48±0,08 <sup>0*</sup>

Примітки: 1. ЧМТ – черепно-мозкова травма; 2. <sup>0</sup> –  $p < 0,05$  відносно псевдооперованих тварин; 3. \* –  $p < 0,05$  відносно групи контрольної патології

рованих тварин активність ГПО змінюється в межах 69,3-77,9 мкмоль / хв на 1 мг протеїну, а активність каталази - у діапазоні 5,94-7,59 мккатал / мг протеїну. Натомість розвиток ЧМТ спричиняє вірогідне зменшення в мозку активності ГПО на 70,9 % (її активність коливається в межах 32,8-47,2 мкмоль / хв на 1 мг протеїну) та каталази на 46,9 % (її активність коливається в межах 3,01-4,16 мккатал / мг протеїну).

Фармакотерапія досліджуваним препаратом стримувала падіння активності антиоксидантних ензимів ГПО та каталази у структурах головного мозку (табл. 1). У тварин, яким вводили амантадин сульфат, активність ГПО у тканинах мозку виявилась більшою на 44,5% (коливалась від 55,5 до 61,2 мкмоль / хв на 1 мг протеїну), а активність каталази - на 79,0 % (змінювалась від 6,21 до 6,75 мккатал / мг протеїну), ніж відповідні показники в групі контрольної патології.

За результатами проведених досліджень, нами показано, що застосування амантадину сульфату на тлі ЧМТ стримує падіння активності ферментативної антиоксидантної ланки, запобігає накопиченню активних кисневих інтермедіатів та сповільнює перебіг реакцій вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів у структурах головного мозку щурів. Гостра ексайтоток-Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4(70)

сична нейродегенерація, зумовлена надмірною активацією NMDA-рецепторів та патологічними реакціями, розвивається не лише при мозкових інсультах, на сьогодні доведеним є визначальна роль глутамат-кальцієвого ушкодження у ініціації вторинних пошкоджень при травматичних враженнях головного мозку [14], тому отримані в нашому дослідженні результати відкривають можливість подальших досліджень в цьому напрямку.

### Висновки

1. Лікування щурів з ЧМТ амантадином сульфату призводить до зменшення активності процесів пероксидації ліпідів та окисної деструкції білків ( $p < 0,05$ ), а також сприяє нормалізації активності антиоксидантних ензимів у клітинах травматично пошкодженого головного мозку ( $p < 0,05$ ).

2. Застосування амантадину сульфату, порівняно з 0,9% розчином NaCl, супроводжувалося більш суттєвим зменшенням активності процесів пероксидації ліпідів та окисної деструкції білків, а також покращенням рівня антиоксидантних ензимів у пошкодженому головному мозку тварин з ЧМТ ( $p < 0,05$ ).

### Перспективи подальших досліджень

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

Терапевтичний ефект, який отриманий в експерименті від терапії амантадину сульфату, є підставою для більш поглибленого вивчення захисної дії на головний мозок при ЧМТ інших блокаторів NMDA-рецепторів.

#### Список літератури:

1. 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

2. Llompарт-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

3. Семененко АІ, Кобеляцький ЮО, Кондрацький БО, Семененко НО. Оцінка терапевтичної ефективності 0,9% розчину NaCl та розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за неврологічним дефіцитом. *Медицина невідкладних станів*. 2016;6:98-101.

4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury [Internet]. 4th ed. Brain Trauma Foundation; 2016 [cited 2019 Nov 10]. 244 p. Available from: [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines\\_for\\_Management\\_of\\_Severe\\_TBI\\_4th\\_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf)

5. Albert-Weissenberger CA, Sir?n AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. 2010[cited 2019 Nov 12];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

6. Семененко АІ, Кобеляцький ЮО, Кондрацький БО. Зміни показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги на фоні інфузійної терапії при ішемії-реперфузії головного мозку. *Медицина невідкладних станів*. 2015;2:116-9.

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. 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

9. Olloquequi J, Cornejo-C?rdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Binignat O, Auladell C, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol*. 2018;32(3):265-75. doi: 10.1177/0269881118754680

10. Карабань ІН. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012;2:195-201.

11. 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 Nov 12];6(2):E16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919911/pdf/biomolecules-06-00016.pdf> doi: 10.3390/biom6020016

12. Горячковский АМ. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. 3-е изд., испр. и допол. Одесса: Экология; 2005. 616 с.

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

14. Ходаковский АА. Нейроморфологическая оценка эффективности адемола в остром периоде модельного нарушения мозгового кровообращения. *Человек и его здоровье*. 2013;1:32-7.

ademol efficiency in acute period of simulated disorder of cerebral circulation]. *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. моб. тел.: +380677471748

Ходаківський О. А. - д.мед.н., професор кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Хребтій Г. І. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"

#### References:

1. 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

2. Llompарт-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

3. Semenenko AI, Kobelyatskyi YiYi, Kondratskyi B?, Semenenko NA. Otsinka terapevtychnoi efektyvnosti 0,9% rozchynu NaCl ta rozchynu manitu v patsiiientiv iz hostrym ishemichnym insultom za nevrolohichnym defitsytom [Evaluation of the therapeutice efficacy of 0.9% nacl solution and the solution of mannitol in patients with acute ischemic stroke by neurologic deficit]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2016;6:98-101. (in Ukrainian)

4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury [Internet]. 4th ed. Brain Trauma Foundation; 2016 [cited 2019 Nov 10]. 244 p. Available from: [https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines\\_for\\_Management\\_of\\_Severe\\_TBI\\_4th\\_Edition.pdf](https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf)

5. Albert-Weissenberger CA, Sir?n AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. 2010[cited 2019 Nov 12];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

6. Semenenko AI, Kobeliatskyi YuYu, Kondratskyi BO. Zminy pokaznykiv oksydantno-antyoksydantnoi rivnovahy na foni infuziinoi terapii pry ishemii-reperfuzii holovnoho mozku [Changes in indicators of oxidant-antioxidant balance following infusion therapy for cerebral ischemia-reperfusion]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2015;2:116-9. (in Ukrainian)

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. 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

9. Olloquequi J, Cornejo-C?rdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Binignat O, Auladell C, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol*. 2018;32(3):265-75. doi: 10.1177/0269881118754680

10. Karaban IN. Primenenie blokatora glutamatnykh receptorov amantadina v nevrologii [Use of glutamate receptor blocker amantadine in neurology]. *International Neurological Journal*. 2012; 2:195-201. (in Russian)

11. 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 Nov 12];6(2):E16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919911/pdf/biomolecules-06-00016.pdf> doi: 10.3390/biom6020016

12. Gorjachkovskij AM. Klinicheskaja biokhimija v laboratornoj diagnostike [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics]. 3-e izd., ispr. i dopol. Odessa: Jekologija; 2005. 616 p. (in Russian)

13. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion; 2001. 408 p. (in Russian)

14. Khodakovskiy AA. Nejromorfologicheskaja ocenka jeffektivnosti ademola v ostrom periode model'nogo narushenija mozgovogo krovoobrashhenija [Neuromorphological evaluation of

Семененко А. І. - д.мед.н., професор кафедри анестезіології, ІТ та МНС Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Сасенко А. В. - к.мед.н., доцент кафедри 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.

Ходаковский А. А. - д.мед.н., профессор кафедры фармакологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Хребтій Г. І. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізическої реабілітації і спортивної медицини ВГУЗ України "Буковинський державний медичний університет"

Семененко А. И. - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, ИТ та МНС Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Сасенко А. В. - к.мед.н., доцент кафедры фармакологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

**Information about autors:**

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

Khodakivsky O.A. - Doctor of Medicine, Professor of the Department of Pharmacology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

Khrebtii H.I. - PhD in Medical sciences, Associate Professor of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher Education Institution in Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Semenenko A.I. - Doctor of Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology, IT and Emergency Medicine National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

Saienko A.V. - PhD in Medical sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia.

*Стаття надійшла до редакції 2.11.2019*

*Рецензент – проф. І.І. Кричун*

*© С.І. Семененко, О.А. Ходаківський, Г.І. Хребтій, А.І. Семененко, А.В. Сасенко, 2019*