

Оцінювання впливу різних церебропротекторів на динаміку церебральної та центральної гемодинаміки при черепно-мозковій травмі в щурів

С. І. Семененко^{A,F}, **О. А. Ходаківський**^{A,C}, А. І. Семененко^{*C,D,E}, О. М. Семененко^{B,E}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

черепно-мозкова травма, Адемола, амантадин сульфат, 0,9 % NaCl, гемодинаміка.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 622-626

*E-mail: semenenko05@gmail.com

Недостатньо вивченим є питання щодо вибору ефективного церебропротектора при черепно-мозковій травмі (ЧМТ).

Мета роботи – оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (Адемола) порівняно з амантадином сульфатом і 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної та центральної гемодинаміки в щурів із гострою ЧМТ.

Матеріали та методи. Терапевтичну дію Адемола на змодельованій черепно-мозковій травмі оцінили, застосувавши дозу 2 мг/кг внутрішньовенно (в/в) кожні 12 год протягом 8 днів. Псевдооперовані тварини та контрольна група отримували 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг в/в, група порівняння – амантадин сульфат у дозі 5 мг/кг у тому самому режимі. Для визначення ефективності препаратів під час лікування ЧМТ використовували показники центрального венозного тиску (ЦВТ), об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК) та артеріального тиску (АТ).

Результати. Восьмиденне застосування Адемола вказує не тільки на кращу ефективність цього лікарського засобу порівняно з групою контролю та амантадину сульфату на 76,2 % та 34,8 % ($p < 0,05$) відповідно, але й на відсутність на 8 день спостереження вірогідної різниці за динамікою ОШМК між групою Адемола та вихідним показником.

Уведення щурів Адемола виявилось вірогідно ефективнішим і сприяло стабілізації рівня АТ у межах фонових значень протягом усього терміну спостереження, а з 4 доби рівень АТ у групі з Адемолом не відрізнявся від групи псевдооперованих тварин (вихідного рівня).

Терапія модельної ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторів сприяла стабілізації ЦВТ, хоча на тлі Адемола, на відміну від амантадину сульфату, показник, що досліджували, в жодному періоді експерименту вірогідно не відрізнявся від фонових значень.

Висновки. Курсова лікувальна терапія щурів із ЧМТ важкого ступеня розчином Адемола (в дозі 2 мг/кг в/в) вірогідно краще щурів групи контрольної патології з 0,9 % NaCl і групи з амантадином сульфатом сприяє підтриманню мозкового кровотоку, запобігає зниженню основних показників центральної гемодинаміки – АТ і ЦВТ ($p < 0,05$).

Key words:

traumatic brain injury, Ademol, amantadine sulfate, 0.9 % NaCl, hemodynamics.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 622-626

Assessment of the effect of various cerebroprotectors on the dynamics of cerebral and central hemodynamics in traumatic brain injury in rats

S. I. Semenenko, **O. A. Khodakivskiy**, A. I. Semenenko, O. M. Semenenko

Now the issue regarding the choice of effective cerebroprotective agents for traumatic brain injury (TBI) remains insufficiently studied.

Aim. To assess the effect of using the adamantane derivative 1-adamantylethylloxa-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) compared with amantadine sulfate and 0.9 % NaCl solution on the state of cerebral and central hemodynamics in rats with acute TBI.

Materials and methods. The therapeutic effect of Ademol on experimental TBI was assessed using a dose of 2 mg/kg intravenously (i/v) every 12 hours for 8 days. The pseudo-operated animals and the control group received 0.9 % NaCl solution at a dose of 2 ml/kg i/v, and the comparison group received amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg in the same regimen.

To determine the effectiveness of the studied drugs in brain injury, the following indicators were used: central venous pressure (CVP), volumetric rate of cerebral circulation (VRCC) and blood pressure (BP).

Results. The 8-day use of Ademol indicates not only the best efficacy of this drug compared with the control group and amantadine sulfate by 76.2 % and 34.8 % ($P < 0.05$), respectively, but also the absence of a significant difference between the dynamics of VRCC in the Ademol group and the baseline on the 8th day of observation.

Ademol administration in rats was significantly more effective and resulted in BP stabilization within the background values during the entire observation period, and from the 4th day, the BP level in the Ademol group did not differ from the group of pseudo-operated animals (baseline).

Therapy of modeled TBI with NMDA receptor blockers resulted in the stabilization of CVP, although in addition to Ademol, unlike amantadine sulfate, the studied parameter did not differ significantly from the background values in all periods of the experiment.

Conclusions. The course of treatment in rats with severe TBI with Ademol solution at a dose of 2 mg/kg i/v is probably better helps to maintain cerebral blood flow and prevents a drop in one of the main indicators of central hemodynamics (BP and CVP) ($P < 0.05$) than that in rats of the control pathology group with 0.9 % NaCl and the amantadine sulfate group.

Оценка влияния различных церебропротекторов на динамику церебральной и центральной гемодинамики при черепно-мозговой травме у крыс

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

Недостаточно изученным остается вопрос выбора эффективного церебропротектора при черепно-мозговой травме (ЧМТ).

Цель работы – оценить влияние применения производного адамантана 1-адамантилэтилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (Адемола) по сравнению с амантадином сульфатом и 0,9 % раствором NaCl на состояние церебральной и центральной гемодинамики у крыс с острой ЧМТ.

Материалы и методы. Терапевтическое действие Адемола на смоделированной черепно-мозговой травме оценивали при применении дозы 2 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 12 ч в течение 8 суток. Псевдооперированные животные и контрольная группа получали 0,9 % раствор NaCl (доза 2 мл/кг в/в), а группа сравнения – амантадин сульфат в дозе 5 мг/кг в том же режиме. Для определения эффективности исследуемых препаратов при ЧМТ использовали показатели центрального венозного давления (ЦВД), объемной скорости мозгового кровообращения (ОСМК) и артериального давления (АД).

Результаты. Восемидневное применение Адемола указывает не только на лучшую эффективность этого лекарственного средства по сравнению с группой контроля и амантадина сульфата 76,2 % и 34,8 % соответственно ($p < 0,05$), но и отсутствие на 8 день наблюдения достоверной разницы в динамике ОСМК между группой Адемола и исходным показателем. Введение крысам Адемола оказалось достоверно более эффективным и способствовало стабилизации АД в пределах фоновых значений в течение всего срока наблюдения, а с 4 суток уровень АД в группе с Адемолом не отличался от группы псевдооперированных животных (исходного уровня). Терапия модельной ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторов способствовала стабилизации ЦВД, хотя на фоне Адемола, в отличие от амантадина сульфата, исследуемый показатель во всех периодах эксперимента достоверно не отличался от фоновых значений.

Выводы. Курсовая лечебная терапия крыс с ЧМТ тяжелой степени раствором Адемола дозой 2 мг/кг в/в достоверно лучше крыс группы контрольной патологии с 0,9 % NaCl и группы амантадина сульфата способствует поддержанию мозгового кровотока и препятствует снижению основных показателей центральной гемодинамики – АД и ЦВД ($p < 0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, Адемола, амантадин сульфат, 0,9 % NaCl, гемодинамика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 622-626

Черепно-мозгову травму (ЧМТ) у практичній охороні здоров'я називають «тихою епідемією» через зростання масштабів цієї проблеми, недостатню обізнаність щодо її значущості та недовготу епідеміологічних даних [1–3].

Важкі форми ЧМТ (важкий забій мозку, здавлення мозку внутрішньочерепними гематомами, дифузне аксональне ушкодження) діагностують у 20–40 % пацієнтів із ЧМТ [4,5]. Залежно від характеру травми мозку та тяжкості постраждалих летальність при ЧМТ коливається від 5 % до 65 % [6].

Сподівання сучасної медицини на нейропротекторну терапію спонукали науковців світу до активного пошуку нових ефективних засобів впливу на патофізіологічні каскади розвитку нейронального пошкодження [7,8].

Серед провідних механізмів захисної (протекторної) дії деяких церебропротекторних засобів, що використовують для лікування ЧМТ та інших нозологій, які супроводжуються ураженням головного мозку, провідне місце посідає здатність препарату поліпшувати мозковий кровообіг, не пригнічуючи регіонарну та центральну гемодинаміку [9–12]. Саме інтегративним патогенетичним показником позитивного впливу нейропротектора на пошкоджений головний мозок є відновлення адекватного церебрального кровотоку, що надалі клінічно проявляється зменшенням летальності, ліквідацією неврологічного дефіциту, відновленням когнітивно-мнестичних функцій [12,13].

Нейропротекторні ефекти нових церебропротекторів, наприклад, похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гідрохлориду (Адемола), пов'язані також з наявністю стимулювального впливу на кровопостачання головного мозку. У дослідженнях показана наявність в Адемолу стимулювальної дії на мозковий кровотік у басейні внутрішньої сонної артерії у разі гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом [14].

Для ґрунтовного з'ясування впливу Адемола на перебіг ЧМТ цікаво дослідити вплив курсової терапії цим лікарським засобом (ЛЗ) на стан церебральної гемодинаміки при травматично пошкодженню головному мозку.

Мета роботи

Оцінити вплив застосування похідної адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гідрохлориду (Адемола) порівняно з амантадином сульфатом і 0,9 % розчином NaCl на стан церебральної та центральної гемодинаміки в шурів із гострою ЧМТ.

Матеріали і методи дослідження

Досліди здійснили на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію. Дотримувалися етичних норм щодо здійснення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (м. 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, м. Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) і балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ – 12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739). Щурам в умовах пропоролового наркозу (60 мг/кг) після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат виконали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа проєкції середньої мозкової артерії, діаметр отвору – 5 мм². Після фіксації щура в положенні

Таблиця 1. Динаміка кровообігу у ВСА щурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії досліджуваних ЛЗ ($M \pm m$, $n = 5$)

Час спостереження	0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)		Адемола, 2 мг/кг		Амантадину сульфат, 5 мг/кг	
	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %
Вихідний стан						
–	7,58 ± 0,16	–	7,50 ± 0,17	–	7,48 ± 0,29	–
ЧМТ						
1 год	3,02 ± 0,19 °	-60,2	5,96 ± 0,26 ***	-20,5	3,56 ± 0,22 **	-52,4
12 год	2,40 ± 0,08 °	-68,3	6,24 ± 0,21 ***	-16,8	3,58 ± 0,15 **	-52,1
24 год	2,36 ± 0,06 °	-68,9	6,72 ± 0,20 ***	-10,4	3,76 ± 0,20 **	-49,7
4 доба	2,90 ± 0,08 °	-61,7	6,92 ± 0,15 ***	-7,73	4,72 ± 0,21 **	-36,9
8 доба	4,04 ± 0,22 °	-46,7	7,12 ± 0,15 ***	-5,1	5,28 ± 0,14 **	-29,4

°: $p < 0,05$ щодо псевдооперованих тварин; *: $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології; **: $p < 0,05$ відносно групи амантадину сульфату.

на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл упритул), кістковий фрагмент на окісті разом з апоневрозом повертали на місце, рану зашивали пошарово. Так моделювали ЧМТ важкого ступеня.

Терапевтичну дію Адемола («Адемола-Дарниця», Україна, 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали із застосуванням дози 2 мг/кг внутрішньовенно. Лікували шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, що тривало 2 год з інтервалом 2 р/д (через кожні 12 год) протягом 8 діб. Лікування починали через 1 год після моделювання патологічного стану. Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанція черепа) без маніпуляцій, котрі безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Їм також вводили еквівалентну до дози Адемола кількість 0,9 % розчину NaCl. Як лікарський засіб для контрольної групи застосовували 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг в/в у тому самому режимі, а для групи порівняння – амантадину сульфат («ПК-Мерц», Merz Pharmaceuticals, Швейцарія, 200 мг/500 мл) на модельній ЧМТ оцінювали із застосуванням дози 5 мг/кг внутрішньовенно в тому самому режимі.

Для визначення ефективності досліджуваних препаратів при ЧМТ використовували показник церебральної гемодинаміки – об'ємну швидкість мозкового кровообігу (ОШМК), який вимірювали за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Flowmeters T-106 Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe № 1RB1854, що накладений на внутрішню сонну артерію (ВСА), реєстрував швидкість мозкового кровообігу у мл/хв [12]. Показник ОШМК починали реєструвати через 5 хв після початку інфузії амантадину сульфату впродовж усього періоду введення (2 год) з інтервалом кожні 30 хв.

Показники центральної гемодинаміки, які вивчали: артеріальний тиск (АТ), який вимірювали у стегновій артерії за допомогою датчика Pressure Transducer; центральний венозний тиск (ЦВТ), динаміку якого реєстрували шляхом приєднання до канюлі катетера, що встановлений на контрлатеральній до інфузії стегновій вені, кінець якого знаходився у просвіті нижньої порожнистої вени поліхлорвенілової прозорої трубки завдовжки 5 см і з внутрішнім діаметром 2 мм, котру заповнювали

0,9 % розчином NaCl. Показник ЦВТ визначали у мм водного стовпчика за висотою рівня рідини в системі. Нульовий рівень – lig. inguinale (пупартова зв'язка). Ефективність терапії визначали за динамікою (y %) ОШМК, ЦВТ, АТ щодо вихідного рівня (без моделювання ЧМТ/псевдооперовані), прийнятого за 100 %, а також порівняно з контрольною групою у відповідні терміни спостереження [12].

Кількісні дані опрацювали за допомогою статистичної програми StatPlus, 2009. Використовували параметричний критерій t Стюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій T Вілкоксона [15]. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, в щурів групи контрольної патології ЧМТ суттєво погіршувала кровопостачання головного мозку, що мало проградієнтний характер упродовж перших 24 год спостереження. У цей період ОШМК низилась у середньому на 60–69 %. Це показує початок розвитку адаптаційних процесів шляхом інтенсифікації ендогенних механізмів церебропротекції (початок ангиогенезу та розкриття колатералей). Саме цими процесами можна пояснити підвищення показника ОШМК наприкінці терміну спостереження щодо 4 доби в середньому на 15,0 %, але мозковий кровотік залишався меншим щодо вихідного стану в середньому на 46,7 %.

Терапія Адемолом вірогідно протидіяла зниженню показника ОШМК, що вказує на покращення мозкової перфузії через басейн ВСА при важкій ЧМТ. Так, уже в першу годину застосування Адемолу визначили вірогідну різницю за поліпшенням мозкової перфузії в басейні ВСА щодо контрольної групи та щурів, які отримували амантадину сульфат, на 97,3 % та 67,4 % відповідно ($p < 0,05$).

Восьмиденна терапія з застосуванням Адемолу вказує не тільки на кращу ефективність цього ЛЗ порівняно з групою контролю та амантадину сульфату на 76,2 % і 34,8 % відповідно ($p < 0,05$), але й відсутність на 8 день спостереження вірогідної різниці за динамікою ОШМК між групою Адемолу та вихідним показником.

У групі контрольної патології 8-денний період після важкої ЧМТ супроводжувався не тільки пригніченням мозкової, але й суттєвим зниженням показників центральної гемодинаміки рівнів АТ і ЦВТ (табл. 2, 3).

Так, на противагу розчину амантадину сульфату, введення щурам Адемолу виявилось вірогідно ефективнішим і сприяло стабілізації рівня АТ у межах фонових значень протягом усього терміну спостереження, а з 4 доби рівень АТ у групі з Адемолом не відрізнявся від групи псевдооперованих тварин (вихідного рівня). У групі щурів з амантадином сульфатом спостерігали відносно стабільне зниження рівня АТ протягом усього терміну спостереження з 1 до 8 доби. АТ знижений у межах 21–25 % щодо вихідного рівня, на 27–29 % – щодо групи з Адемолом. До того ж терапія церебральної травми обома препаратами, які вивчали, вірогідно перешкоджала стрімкому зниженню АТ.

Терапія модельної ЧМТ блокаторами NMDA-рецепторів сприяла стабілізації ЦВТ (табл. 3), хоча на тлі Адемола, на відміну від амантадину сульфату, досліджуваний показник у жодному періоді експерименту вірогідно не відрізнявся від фонових значень. Група амантадину сульфату мала вірогідно кращі показники ЦВТ порівняно з групою контролю, але рівень показника, який дослідили, був вірогідно нижчим щодо групи Адемола в усі терміни спостереження ($p < 0,05$).

Обговорення

Терапія Адемолом вірогідно протидіяла зниженню показника ОШМК, що вказує на поліпшення мозкової перфузії через басейн ВСА при важкій ЧМТ. Так, динаміка показника ОШМК для групи шурів із важкою ЧМТ, які отримували Адемола та амантадин сульфат, на 4 та 8 добу свідчить про активніший початок розвитку адаптаційних процесів унаслідок інтенсифікації ендogenous механізмів церебропротекції з застосуванням цих церебропротекторів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки рівня ЦВТ у шурів групи контрольної патології показав: поряд зі зниженням АТ зменшується приплив крові до правих відділів серця, що може бути пов'язано з порушенням центральної регуляції і системної, і церебральної гемодинаміки.

Оцінювання впливу застосування Адемола й амантадину сульфату на динаміку рівня кровообігу у ВСА, АТ і ЦВТ як показників гемодинаміки показує, що ефективність Адемола є вірогідно кращою, ніж відповідна терапія ЧМТ амантадином сульфатом.

Висновки

1. Курсова лікувальна терапія шурів із ЧМТ важкого ступеня розчином Адемола в дозі 2 мг/кг в/в вірогідно краще від шурів групи контрольної патології з 0,9 % NaCl і групи з амантадином сульфатом сприяє підтриманню мозкового кровотоку та перешкоджає зниженню основних показників центральної гемодинаміки – АТ і ЦВТ.

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок у разі ЧМТ є здатність Адемола підтримувати достатній рівень кровопостачання головного мозку внаслідок нівелювання проявів системної гіпотензії під час важкої церебральної травми.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.02.2020

Відомості про авторів:

Семененко С. І., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки лікарських засобів та біологічно-активних речовин «Фармадар», Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Таблиця 2. Динаміка АТ у стегнової артерії шурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії Адемола та амантадину сульфату ($M \pm m, n = 5$)

Час спостереження	0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)		Адемола, 2 мг/кг		Амантадину сульфат, 5 мг/кг	
	мм рт. ст.	зміни, %	мм рт. ст.	зміни, %	мм рт. ст.	зміни, %
Вихідний стан						
–	107,0 ± 2,33	–	115,0 ± 1,44	–	114,0 ± 2,23	–
ЧМТ						
1 год	66,0 ± 2,99 °	-38,31	110,0 ± 2,50**	-4,34	85,0 ± 2,50**	-25,4
12 год	59,0 ± 2,66 °	-44,85	111,0 ± 1,70**	-3,47	86,0 ± 2,66**	-24,56
24 год	60,0 ± 2,50 °	-43,90	114,0 ± 2,37**	-0,86	88,0 ± 2,32**	-22,81
4 доба	75,0 ± 2,50 °	-29,90	115,0 ± 1,44**	0	90,0 ± 2,04**	-21,05
8 доба	89,0 ± 0,91 °	-16,82	115,0 ± 1,44**	0	90,0 ± 2,04**	-21,05

*: $p < 0,05$ щодо псевдооперованих тварин; **: $p < 0,05$ щодо групи контрольної патології;

*: $p < 0,05$ щодо групи амантадину сульфату.

Таблиця 3. Динаміка ЦВТ у нижній порожнистій вені шурів із ЧМТ на тлі курсової інфузії Адемола та амантадину сульфату ($M \pm m, n = 5$)

Час спостереження	0,9 % розчин NaCl (контрольна патологія)		Адемола, 2 мг/кг		Амантадину сульфат, 5 мг/кг	
	мм рт. ст.	зміни, %	мм рт. ст.	зміни, %	мм рт. ст.	зміни, %
Вихідний стан						
–	75,2 ± 1,06	–	74,2 ± 2,92	–	74,6 ± 2,05	–
ЧМТ						
1 год	58,8 ± 2,24 °	-21,8	72,4 ± 2,82**	-2,42	69,0 ± 1,58**	-7,51
12 год	52,2 ± 0,79 °	-30,58	73,0 ± 2,90**	-1,61	68,8 ± 2,39**	-7,77
24 год	49,6 ± 0,89 °	-34,04	73,8 ± 2,99**	-0,54	69,0 ± 2,06**	-7,51
4 доба	55,6 ± 1,97 °	-26,06	73,8 ± 2,90**	-0,54	69,6 ± 1,86**	-6,70
8 доба	60,0 ± 1,35 °	-20,2	73,8 ± 2,72**	-0,54	70,0 ± 1,89**	-6,16

*: $p < 0,05$ щодо псевдооперованих тварин; **: $p < 0,05$ щодо групи контрольної патології;

*: $p < 0,05$ щодо амантадину сульфату.

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко О. М., канд. мед. наук, доцент каф. фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Information about authors:

Semenenko S. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Khodakivskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Preclinical Evaluation of Pharmaceuticals and Biologically Active Substances "Farmadar" Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Семененко С. І., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. учебно-науково-дослідницької лабораторією з доклінічної оцінки лікарських засобів та біологічно-активних речовин «Фармадар», Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини неотложных состояний, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко О. Н., канд. мед. наук, доцент каф. фармации,
Винницкий национальный медицинский университет
имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- [1] Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury / C. Y. Li et al. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018. Vol. 99. Issue 7. P. 1279-1288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.006>
- [2] Попішук М. Є. Нейротравматологія – актуальна складова науки про травму. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014. Т. 20. № 3. С. 312-316.
- [3] Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. / K. Janish et al. *Journal of Trauma & Treatment*. 2016. Vol. 5. Issue 3. P. 320. <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000320>
- [4] A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda / B. J. Kuo et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 10. P. e0182285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182285>
- [5] Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney et al. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80. Issue 1. P. 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- [6] Rickels E. Focus on traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017. Vol. 43. Issue 6. P. 729-730. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0866-7>
- [7] Оцінювання впливу інфузійної терапії на динаміку ендотеліну-1 у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом / А. І. Семененко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 27-32. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155796>
- [8] Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours) / T. Geeraerts et al. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2018. Vol. 37. Issue 2. P. 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.001>
- [9] Khalili H., Niakan A., Ghaffaripasand F. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017. Vol. 152. P. 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
- [10] Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study / P. Talving et al. *Journal of Neurosurgery*. 2013. Vol. 119. Issue 5. P. 1248-1254. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS122255>
- [11] Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring / A. Farahvar et al. *Journal of Neurosurgery*. 2012. Vol. 117. Issue 4. P. 729-734. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111816>
- [12] 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. С. 49-52.
- [13] Mazzeo A. T., Gupta D. Monitoring the injured brain. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2018. Vol. 62. Issue 5. P. 549-562. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04465-X>
- [14] Порівняльна оцінка впливу адемола та німодипіну на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку / О. А. Ходаківський та ін. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3. С. 150-153.
- [15] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка. 2-е изд., перераб., доп. Киев: МОРИОН, 2001. 407 с.

References

- [1] 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. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(7), 1279-1288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.006>
- [2] Polischuk, N. E. (2014). Neurotraumatologia – aktualna skladova nauky pro travmu [Neurotraumatology – an urgent component of the science of injury]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 20(3), 312-316 [in Ukrainian].
- [3] Janish, K., Nguyen, H. S., Patel, M., Shabani, S., Montoure, A., & Doan, N. (2016). Management of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *Journal of Trauma & Treatment*, 5(3), Article 320. <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000320>
- [4] Kuo, B. J., Vaca, S. D., Vissoci, J., Staton, C. A., Xu, L., Muhumuza, M., Ssenyonjo, H., Mukasa, J., Kiryabwire, J., Nanjula, L., Muhumuza, C., Rice, H. E., Grant, G. A., & Haglund, M. M. (2017). A prospective neurosurgical registry evaluating the clinical care of traumatic brain injury patients presenting to Mulago National Referral Hospital in Uganda. *PLOS ONE*, 12(10), Article e0182285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182285>

- [5] Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R., Harris, O. A., Kissoon, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J., Wright, D. W., & Ghajar, J. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6-15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- [6] Rickels, E. (2017). Focus on traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 43(6), 729-730. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0866-7>
- [7] Semenenko, A. I., Semenenko, N. O., Khrebti, H. I., Malyk, S. L., Bodnar, R. Ya., & Hinhuliak, O. M. (2019). Otsiniuvannia vplyvu infuziinoi terapii na dynamiku endotelinu-1 u patientsiv iz hostrym ishemichnym insultom [Assessment of infusion therapy impact on the dynamics of endothelin-1 in patients with acute ischemic stroke]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 27-32. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155796> [in Ukrainian].
- [8] Geeraerts, T., Velly, L., Abdennour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teyssedre, S., Dahyot-Fizelier, C., Dailler, F., David, J. S., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergelé, L., Ichai, C., Javouhey, É., ... Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française (Adarpef). (2018). Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 37(2), 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.001>
- [9] Khalili, H., Niakan, A., & Ghaffaripasand, F. (2017). Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 152, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.011>
- [10] Talving, P., Karamanos, E., Teixeira, P. G., Skiada, D., Lam, L., Belzberg, H., Inaba, K., & Demetriades, D. (2013). Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1248-1254. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS122255>
- [11] Farahvar, A., Gerber, L. M., Chiu, Y. L., Carney, N., Härtl, R., & Ghajar, J. (2012). Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *Journal of Neurosurgery*, 117(4), 729-734. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111816>
- [12] Semenenko, A. I. (2014). Otsenka terapevticheskogo efekta 0,9% rastvora NaCl po pokazatelyam tserebral'noi gemodinamiki pri ishemii-reperfuzii golovnoho mozga krysy [Assessment of the therapeutic effect of 0.9% NaCl on indicators of cerebral hemodynamics in ischemia-reperfusion of rat brain]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, (3), 49-52. [in Russian].
- [13] Mazzeo, A. T., & Gupta, D. (2018). Monitoring the injured brain. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 62(5), 549-562. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04465-X>
- [14] Khodakovskiy, O. A., Zhaboiedova, N. V., Rokunets, I. L., & Zagorin, G. V. (2016). Porivnialna otsinka vplyvu adevomolu ta nimodypinu na tserebralnu hemodynamiku v kori holovnoho mozku [Comparative estimation of influence of ademoi and nimodipine]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (3), 150-153. [in Ukrainian].
- [15] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel: Eksperimental'nye issledovaniya. Klinicheskie ispytaniya. Analiz farmatsevticheskogo rynku [Statistical methods in biomedical researches using Excel: an experimental study. Clinical trials. Pharmaceutical market analysis]* (2nd ed.). MORION. [in Russian].