**Ефективність адемолу при експериментальній черепно-мозковій травмі щодо впливу на оксидативний стрес**

**Семененко С.І., Семененко А.І., Яковлева О.О.**

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

**Мета.** Оцінити ефективність і безпеку адемолу щодо оксидативного стресу в головному мозку щурів при черепно-мозковій травмі (ЧМТ).

**Матеріали та методи.** У 260 щурів-самців масою 160-180 г досліджено доклінічну ефективність адемолу на власно розробленій моделі ЧМТ. Сформовано декілька груп тварин: псевдооперовані (ЧМТ + 0,9 % NaCl внутрішньовенно), контрольна патологія (ЧМТ + 0,9 % NaCl внутрішньовенно), ЧМТ + адемол 2 мг/кг внутрішньовенно, препарат порівняння (ЧМТ + амантадину сульфат). Експериментальну модель спричинили дією потоку вуглекислого газу під тиском із використанням газобалонного пневматичного пістолета «Байкал МР-654К», оцінювали лише ЧМТ тяжкого ступеня (отвір пневматичного пістолета притулений до центру трепанаційного отвору в щурів). Адемол (Адемол-Дарниця, Україна) вводили в декількох дозах для визначення умовно-ефективної дози. Референс-препарат амантадину сульфат (ПК-Мерц, Швейцарія) вводили повільно інфузоматом протягом 2 год через 12 год упродовж 8 діб, через 60 хв після травми. Біохімічні процеси в травматично-пошкодженому головному мозку (в гомогенатах і постядерному супернатанту) досліджували на 8-й день, параметри оксидативного стресу оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, карбонільних груп протеїнів (КГП) – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином, активність антиоксидантних ферментів – за реакцією із супероксиддисмутазою (СОД), глутатіонпероксидазою (ГПО) та каталазою. Статистичну обробку проводили в програмах StatPlus, за параметричними та непараметричними критеріями, відмінності вважали значущими при р<0,05.

**Результати та їх обговорення.** У структурах головного мозку травмованих щурів реєструється гіперактивація вільнорадикального окиснення ліпідів біомембран. У групі псевдооперованих тварин медіана вмісту вторинного метаболіту ліпопероксидації МДА в мозку становила 13,2 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 12,8-14,2) мкмоль/г сухої тканини. У групі контрольної патології показник МДА у 2,28 раза (р<0,05) перевищує такий у псевдооперованих тварин, медіана – 30,8 (95 % ДІ 28,6-33,3) мкмоль/г сухої тканини. Застосування досліджуваних препаратів зменшує активацію процесів перекисного окиснення ліпідів у тканинах мозку. Найактивніший вплив чинив адемол. У групі тварин, лікованих цим препаратом, уміст МДА в мозку був меншим на 58,3 % (р<0,05), ніж у групі контрольної патології, медіана становила 14,6 (95 % ДІ 12,6-15,5) мкмоль/г сухої тканини. Амантадину сульфат поступався адемолу: вміст МДА в мозку був меншим на 48,4 % (р<0,05), медіана становила 16,1 (95 % ДІ 14,9-16,7) мкмоль/г сухої тканини.

ЧМТ асоціювалася з активацією окисної модифікації КГП. У псевдооперованих тварин медіана вмісту КГП у мозку становила 4,73 (95 % ДІ 4,29-5,01) мкмоль/г сухої тканини, концентрація вище в 1,77 раза (р<0,05) в групі контрольної патології. Активним превентивним препаратом був адемол: уміст КГП у мозку зменшився на 40,1 % (р<0,05) порівняно з тваринами контрольної групи, медіана становила 4,90 (95 % ДІ 4,62-5,54) мкмоль/г сухої тканини. Амантадин дещо поступався адемолу за цим ефектом: уміст КГП у мозку був меншим на 39,1 % (р<0,05) проти групи контрольної патології, медіана становила 4,99 (95 % ДІ 4,65-5,59) мкмоль/г сухої тканини. Оксидативний стрес відбувався на тлі зниження швидкості інактивації супероксидного аніон-радикалу: медіана активності за участі СОД у мозку псевдооперованих тварин становила 2,68 (95 % ДІ 2,23-3,05) ум. од/мг протеїну; реєструється також зменшення активності СОД у мозку на 51,7 % (р<0,05) у групі контрольної патології, медіана активності ензиму дорівнювала 1,31 (95 % ДІ 0,97-1,57) ум. од/мг протеїну. Фармакотерапія запобігала падінню швидкості реакції СОД: на тлі адемолу вона на 105 % перевищувала показник контрольної групи, медіана її активності дорівнювала 2,69 (95 % ДІ 2,17-3,16) ум. од/мг протеїну. Амантадину сульфат дещо поступався адемолу: активність СОД у мозку була менше на 101 %, медіана її активності – 2,53 (95 % ДІ 2,09-3,11) ум. од/мг протеїну. ЧМТ супроводжується також пригніченням інактивації гідрогенпероксиду за участі ферментів ГПО та каталази: зменшення в мозку активності ГПО на 55,3 % і каталази – на 53,0 %. У разі корекції адемолом активність у тканинах мозку ГПО була більшою на 70,9 %, як і активність каталази – на 89,5 % (змінювалася від 6,39 до 7,45 мккатал/мг протеїну), проти рівнів у контрольній групі. Амантадину сульфат сприяв приросту активності ГПО на 44,5 % (від 55,5 до 61,2 мкмоль/хв на 1 мг протеїну), каталази – на 79,0 % (від 6,21 до 6,75 мккатал/мг протеїну) порівняно з показниками в групі контрольної патології.

**Висновки.** Застосування адемолу при ЧМТ у щурів сприяє вірогідному стриманню показників оксидативного стресу – зменшенню прооксидантного впливу травми й активації ферментів антиоксидантного захисту.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, експеримент у щурів, оксидативний стрес, корекція адемолом.

*\* Тези Конгресу з інфузійної терапії опубліковані в журналі «[Інфузія & Хіміотерапія](https://infusiontherapy.org/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)».*

**Efficacy of ademol in experimental cranial injury on the effect of oxidative stress**

**Semenenko S.I., Semenenko A.I., Yakovleva O.O.**

Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of ademol for oxidative stress in the brain of rats with traumatic brain injury (TBI).

**Materials and methods.** In 260 male-rats weighing 160-180 g, the preclinical efficacy of ademol was studied against the background of the actual developed TBI model. Several groups of animals were formed: pseudo-operated (TBI + 0.9 % NaCl intravenously), control pathology (TBI + 0.9 % NaCl intravenously), TBI + ademol 2 mg/kg intravenously, comparison drug (TBI + amantadine sulfate). The experimental model was induced by the action of a stream of carbon dioxide under pressure using a gas-balloon air pistol “Baikal MR-654K”, evaluated only severe trauma (the air pistol hole is close to the center of the trepanation hole in rats). Ademol (Ademol-Darnytsia, Ukraine) was administered in several doses to determine the conditionally effective dose, and the reference drug amantadine sulfate (PC-Merz, Switzerland) was administered slowly with infusomate for 2 h after 12 h for 8 days, 60 min after injury. Biochemical processes in traumatically damaged brain (in homogenates and postnuclear supernatant) were studied on the 8th day, oxidative stress parameters were evaluated by the content of malonic dialdehyde (MDA) by reaction with thiobarbituric acid, carbonyl groups of proteins (CGP) – by reaction with dinitrophenylhydrazine, activity of antioxidant enzymes – by reaction with superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO) and catalase. Statistical processing was performed according to StatPlus programs, by parametric and nonparametric criteria, the differences were considered significant at p<0.05.

**Results and discussion.** Hyperactivation of free radical oxidation of biomembrane lipids is registered in the brain structures of injured rats. In the group of pseudooperated animals, the median content of the secondary metabolite of lipoperoxidation MDA in the brain was 13.2 (95 % confidence interval (CI) 12.8-14.2) μmol/g of dry tissue. In the control pathology group, the MDA index is 2.28 times (p<0.05) higher than in pseudooperated animals, the median is 30.8 (95 % CI 28.6-33.3) μmol/g of dry tissue. The use of the studied drugs reduces the activation of lipid peroxidation processes in brain tissues. Ademol had the most active influence. In the group of animals treated with this drug, the content of MDA in the brain was lower by 58.3 % (p<0.05) than in the control pathology group, the median was 14.6 (95 % CI 12.6-15.5) μmol/g of dry tissue. Amantadine sulfate was inferior to ademol: the content of MDA in the brain was lower by 48.4 % (p<0.05), the median was 16.1 (95 % CI 14.9-16.7) μmol/g of dry tissue.

The development of TBI was associated with the activation of oxidative modification of CGP. In pseudooperated animals, the median content of CGP in the brain was 4.73 (95 % CI 4.29-5.01) μmol/g of dry tissue, the level of CGP is 1.77 times higher (p<0.05) in control pathology group. The active preventive drug was ademol: the content of CGP in the brain decreased by 40.1 % (p<0,05) than in animals of the control pathology group, the median was 4.90 (95 % CI 4.62-5.54) μmol/g of dry cloth. Amantadine was slightly inferior to ademol in this effect: the content of CGP in the brain was lower by 39.1 % (p<0.05), against control pathology, the median was 4.99 (95 % CI 4.65-5.59) μmol/g of dry cloth. Oxidative stress occurred against the background of decreasing the rate of inactivation of the superoxide anion radical: the median activity with the participation of SOD in the brains of pseudooperated animals was 2.68 (95 % CI 2.23-3.05) um. od/mg protein; there was also a decrease in the activity of SOD in the brain by 51.7 % (p<0.05) in the control pathology group, the median activity of the enzyme was 1.31 (95 % CI 0.97-1.57) um. od/mg protein. Pharmacotherapy prevented a drop in the reaction rate of SOD: on the background of ademol, it was 105 % higher than the control pathology group, the median of its activity was 2.69 (95 % CI 2.17-3.16) um. od/mg protein. Amantadine sulfate was slightly inferior to ademol: the activity of SOD in the brain was less by 101 %, the median of its activity was 2.53 (95 % CI 2.09-3.11) um. od/mg of protein. TBI is also accompanied by inhibition of hydrogen peroxide inactivation by the enzymes GPO and catalase: a decrease in brain tissues activity of GPO by 55.3 % and catalase by 53.0 %. When corrected with ademol, the activity of GPO in brain was higher by 70.9 %, as well as the activity of catalase – by 89.5 % (ranged from 6.39 to 7.45 μcatal/mg protein), against levels in the control pathology group. Amantadine sulfate contributed to an increase in the activity of GPO by 44.5 % (from 55.5 to 61.2 μmol/min per 1 mg of protein), an increase in catalase – by 79.0 % (from 6.21 to 6.75 μcatal/mg of protein) than indicators in the control pathology group.

**Conclusions.** The use of ademol in rats with TBI contributes to the probable restraint of oxidative stress: reducing the prooxidative effect of trauma and activation of antioxidant enzymes.

**Key words:** traumatic brain injury, experiment in rats, oxidative stress, correction with ademol.

*\* The theses of the Congress on Infusion Therapy are published in the "[Infusion & Chemotherapy](https://infusiontherapy.org/en/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)" journal.*