

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT FARMACIE**

**PROTOCOL DE RESUSCITARE NEURONALĂ POST
AGRESIUNE GRAVĂ
O NOUĂ ABORDARE TERAPEUTICĂ A TRAUMATISMELOR
CRANIOCEREBRALE GRAVE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. DR. GÎRD CERASELA ELENA**

**STUDENT – DOCTORAND
GODEANU SORIN CONSTANTIN**

2022

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	5
Lista de abrevieri.....	6
Introducere.....	7
1. Leziunea traumatică cerebrală. Fiziopatologie și atitudine terapeutică.....	10
1.1. Leziunile cerebrale.....	11
1.1.1. Leziunile focale.....	12
1.1.2. Leziunile secundare.....	13
1.1.2.1. Excitotoxicitatea.....	13
1.1.2.2. Disfuncția mitocondrială.....	14
1.1.2.3. Eliberarea de ROS și peroxidarea lipidică.....	15
1.1.2.4. Neuroinflamația.....	16
1.1.2.5. Degenerarea axonală.....	16
1.1.2.6. Cicatricea glială și inhibitorii de creștere axonală asociați mielinei.....	16
1.1.2.7. Moartea celulară prin apoptoza neuronilor și a oligodendrocitelor.....	17
1.1.2.8. Afectarea autofagiei și căilor lizozomale.....	17
1.2. Terapiile în posttraum cerebrală.....	18
1.2.1. Protecția neuronilor și a gliei împotriva toxicității.....	18
1.2.2. Inhibitorii canalelor de calciu și enzimele inhibitoare de calciu.....	19
1.2.3. Tratamentul stresului chimic pentru neuroni și glie.....	19
1.2.4. Agenți antiinflamatori și antiapoptotici.....	20
1.2.5. Eritropoietina.....	20
2. Compușii naturali. Intervenție terapeutică în TBI.....	21
3. Discutarea unor cazuri clinice care au beneficiat de Protocolul de Tratament Floreasca.....	32
Caz clinic 1.....	33
Caz clinic 2.....	35
Caz clinic 3.....	38
Caz clinic 4.....	43
Caz clinic 5.....	45
Caz clinic 6.....	47

Caz clinic 7.....	50
Caz clinic 8.....	56
Caz clinic 9.....	59
Caz clinic 10.....	66
4. Influența indusă de administrarea sucului proaspăt de cătină asupra unor parametrii biochimici, la pacienții cu traumatism craniocerebral.....	77
4.1. Analiza fitochimică comparativă a fructelor de cătină și a sucului aferent.....	77
4.1.1. Dozarea flavonelor.....	77
4.1.2. Dozarea polifenolilor totali.....	79
4.1.3. Dozarea carotenoidelor.....	81
4.2. Determinarea acțiunii antioxidante în sistem acelular.....	83
5. Influența indusă de administrarea unor suplimente alimentare asupra unor parametrii biochimici, la pacienții cu traumatism craniocerebral.....	102
6. Considerații asupra potențialelor mecanisme de acțiune induse de fitocomplexele administrate la pacienții cu neurotrumă.....	124
6.1. Potențiale mecanisme induse de fitocomplexul din suc de cătină.....	124
6.2. Potențiale mecanisme induse de fitocomplexul din Ursomax.....	133
Concluzii generale.....	137
Gradul de originalitate.....	139
Perspectivă de cercetare.....	140
Bibliografie.....	141
Anexe.....	163

INTRODUCERE

Accidentul este produsul hazardului. Caracterul imprevizibil îl transformă într-un factor care intervine oricând, de exemplu într-o intersecție, respectând regulile de circulație, un alt vehicul intră pe „roșu”, din sens opus. Accidentul este grav. Șoferul este încarcerat, necesitând descarcerare rapidă și intervenția Smurd-ului. Avem de a face cu o politraumă. Probabil sunt afectate toracele, abdomenul, membrele superioare și/sau inferioare și, nu în ultimul rând, capul. Începe numărătoarea inversă pentru salvarea și recuperarea vieții pacientului. Întreaga procedură se desfășoară conform unui protocol acceptat de întreaga lume medicală. Așa cum cunoaștem după evaluarea patologiei traumatice, începem tratamentul care are ca scop nu numai salvarea vieții pacientului, ci și recuperarea lui neuromotorie. Viața care printr-o circumstanță favorabilă i-a fost salvată, trebuie să îi ofere motivația existențială de a retrăi emoțiile și plăcerile vieții, cel puțin la același nivel comparativ cu viața de dinainte de accident.

Terapiile herbale au apărut datorită necesităților stringente de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților, mai ales că este vorba de pacienți care până în momentul producerii accidentului au fost profund implicați în viața profesională, viața de familie, viața socială. Orice întârziere intervenită are un preț pe care pacientul îl suportă împreună cu echipa care îl manageriază. Terapia herbală este un factor care intervine activ în terapia polivalentă prin diminuarea stresului oxidativ și a factorilor inflamatori care intervin în cascada de citokine - terapia herbală reduce factorul de necroză tumorală, oxidul nitric, reduce permeabilitatea barierei hematoencefalice, scade conținutul de apă cerebrală (antiedem).

Pornind de la aceste premise, obiectivul principal al tezei a fost să evidențiem rolul suplimentelor alimentare în ameliorarea simptomatologiei induse de traumele craniocerebrale, cât și în recuperarea acestor pacienți.

Obiectivele specifice tezei au vizat:

- ✚ sistematizarea datelor de literatură referitoare la leziunea traumatică cerebrală;
- ✚ sistematizarea datelor de literatură referitoare la compușii naturali care și-au dovedit eficacitatea în testele de laborator în ceea ce privește efectele benefice induse ca pretratament sau posttratament la animalele de experiență;
- ✚ sistematizarea datelor de literatură referitoare la potențialele mecanisme de protecție neuronală induse de diverși compuși naturali;

- ✚ prezentarea sintetică a 10 cazuri clinice care au beneficiat de Protocolul de tratament Floreasca;
- ✚ prezentarea la fiecare caz clinic a punctului personal de vedere, pacienții fiind îngrijiți stric sub coordonarea subsemnatului;
- ✚ derularea cercetărilor fitochimice care au vizat screening-ul fitochimic cantitativ al fructelor și sucului de cătină;
- ✚ determinarea acțiunii antioxidante a sucului de cătină, un parametru important în reducerea stresului oxidativ;
- ✚ evaluarea influențelor induse asupra unor parametrii biochimici cât și a scorului Glasgow la administrarea sucului de cătină la pacienții cu neurotraumă;
- ✚ evaluarea influențelor induse asupra unor parametrii biochimici cât și a scorului Glasgow la administrarea suplimentului Ursomax și a sucului de cătină la pacienții cu neurotraumă;
- ✚ previzionarea unor potențiale mecanisme de acțiune;
- ✚ corelarea tuturor rezultatelor obținute și diseminarea acestora în reviste din fluxul științific internațional.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. LEZIUNEA TRAUMATICĂ CEREBRALĂ FIZIOPATOLOGIE ȘI ATITUDINE TERAPEUTICĂ

Leziunea traumatică cerebrală (TBI) reprezintă o cauză de mortalitate importantă. În anul 2005 au fost raportați peste 3117000 de pacienți cu complicații posttraumatice neurologice, psihosociale și probleme sechelare [1]. Manifestările clinice se concretizează prin stare comatoasă, convulsii, cefalee, afazie, amnezie, anomalii comportamentale. Incidența traumelor cerebrale este la nivelul populației civile. Traumele penetrante prin corp străin, pot trece prin calotă și traversa duramater și parenchimul cerebral. În privința traumelor craniocerebrale închise dilacerarea produce distrugerii focalizate, hemoragii cerebrale, edem cerebral și ischemie. Severitatea afectării neurologice este în corelație cu mărirea, viteza, traiectoria și puterea corpului străin care penetrează creierul. Suprainfectarea țesutului cerebral poate reprezenta o complicație relativ frecventă. Traumele craniocerebrale interpretate în cadrul politraumelor complexe se pot asocia cu insuficientă respiratorie, pneumonii (prin aspirație), pierderi de țesut cerebral în situația existenței unei soluții de continuitate [2]. “Grosso modo” leziunile cerebrale pot fi primare, produse prin forțe mecanice în timpul traumei și secundare, leziuni tisulare și celulare secundare traumei primare.

Distrugerile țesutului cerebral în faza primară nu sunt reversibile, scopul tratamentului inițiat fiind stabilizarea traumei și prevenirea distrugerilor în faza secundară [3]. Intervenția terapeutică determină pierderea de neuroni și țesut glial din jurul epicentrului unde deja există răspuns inflamator, excitotoxicitate, stres oxidativ și apoptoză [4].

2. COMPUȘII NATURALI. INTERVENȚIE TERAPEUTICĂ ÎN TBI

În cadrul acestui capitol, informațiile vor fi țintite pe compușii naturali izolați din diferite tipuri de materii prime vegetale, cu evidențierea avantajelor induse în pretratamentul, tratamentul sau post-tratamentul diferitelor forme de TBI. De menționat sunt cercetările raportate pentru: alicină [5], apocinină [6], baicalozidă [7], cafeină [8], curcumină [9], crocină [10], acid elagic [11], epigallocatechin-3-galatul [12], luteolina [13], naringenina [14], quercitina [15] etc.

CERCETĂRILE PERSONALE

IPOTEZA CERCETĂRII

În spitalele de urgență, politraumele fac parte din cazuistica obișnuită. Implicarea patologiei craniocerebrale adaugă un plus de gravitate la tabloul complex cu politraume: abdomen, torace, membre superioare/inferioare. Tendința la un pacient venit în stare generală extrem de gravă este să îl readucem pe funcționalitate normală, urmărind parametrii cardiovasculari, respiratori, pacientul fiind sub analgosedare. Crearea acestui „confort,, terapeutic are de multe ori un preț exagerat, deoarece analizarea unui diagnostic neurologic se poate face pe un pacient conștient și cooperant. Cazurile grave sau politraumele grave vin în stare comatoasă, de multe ori profundă, care poate necesita analgosedare, ceea ce face imposibilă determinarea unui status neurologic clinic real. Sigur că dispunem de ajutorul imagisticii, care ne poate raporta afectarea reală a creierului că și a cutiei craniene. Doar în momentul în care oprim analgosedarea putem obține date utile unui scor Glasgow.

Experiență obținută în Spitalul Floreasca, pe secția de Neurochirurgie, ne-a învățat că precocitatea unui tratament de neuroprotecție este esențială.

Pacienții pe care noi i-am primit reprezintă accidente rutiere, feroviare, agresiuni fizice, etc. Supraviețuirea pacientului este prioritatea absolută a secției de Terapie Intensivă, dar pacientul care supraviețuiește are nevoie de un sistem nervos capabil să prelucreze eficient și să emită comenzi compatibile cu mediul în care există pacientul. Finalitatea activității pe STI Neurochirurgie se cuantifică în numărul de pacienți care se externează conștienți și cooperanți. Sechele neurologice sunt invalidante și transformă viața omului care până atunci a fost normală, într-un coșmar fără limite.

Noi am folosit un protocol terapeutic care aplicat la pacienți ne-a dovedit eficiență terapeutică surprinzător de bună, la pacienții care deja fuseseră internați în secțiile de Terapie Intensivă și care au evoluat favorabil în domeniul patologiei respiratorii, circulatorie, digestive, dar neurologic rămăseseră cu un GCS la un nivel greu de acceptat pentru o persoană tânără și pentru care viață mai avea multe de oferit. Am avut pacienți de vârste 19/20/35/50/60 ani, practic întregul evantai de vârstă și la care aplicarea protocolului a determinat o evoluție neașteptat de bună. Trebuie remarcat simplitatea administrării acestui protocol, cât și simplitatea procurării acestor produse. Este vorba de **sucul de cătină** obținut prin presare mecanică, care obligatoriu trebuie administrat în stare proaspătă, pe cale orală sau sondă nazogastrică (când pacientul este în comă), și care după folosire în nenumărate cazuri niciodată nu am avut incompatibilități sau efecte secundare, produse de substanță în sine. Refluxul gastroesofagian poate exista, dar l-am anihilat prin administrarea de prokinetice sau poziționarea pacientului în patul de terapie intensivă. **Ursomax, al doilea produs al protocolului**, se administrează tot oral sau pe sondă nazogastrică și deasemenea nu am avut incompatibilități sau efecte secundare. Pacienții cărora li s-a administrat acest protocol, așa cum demonstrează evoluțiile zilnice ale pacienților, au avut o tendință de ameliorare a scorului Glasgow, cu îmbunătățirea capacității de a înțelege și a executa ordinele primite, cu capacitatea de a înțelege ceea ce se întâmplă în jurul lor și, mai mult, de a se integra. Politrauma este o neșansă care apare la un moment dat al vieții, însă perpetuarea neșansei cu tendința de permanentizare, transformă viața în coșmar. Este obligația medicilor de a înțelege această situație și de a ajuta bolnavii să depășească această dramă din viața lor, întorcându-se exact acolo de unde au plecat - un mediu normal, în care pacientul avea o familie, prieteni, etc. Rezultatele noastre de la Floreasca ne dau curajul să considerăm că viața fiecărui om este cel mai important lucru care există, pentru el și societate, și tot ceea ce facem noi să genereze forță motrice care să-l ajute să depășească această încercare dramatică prin care a trecut.

3. DISCUTAREA UNOR CAZURI CLINICE CARE AU BENEFICIAT DE PROTOCOLUL DE TRATAMENT FLOREASCA

În acest capitol am prezentat în detaliu doar 10 cazuri clinice de pacienți cu diferite tipuri de neurotraume, care au fost suplimentar supuși și Protocolului Floreasca. Toată intervenția cu cele două tipuri de suplimente, suc de cătină și Ursomax a avut aprobarea CE a SCUB.

CAZ CLINIC 1

Observația personală asupra cazului evaluat. În momentul în care pacientul cu nenumărate focare hemoragice, atât în zona subarahnoidiană, cât și intraparenchimatous este predispus printr-un eventual

tratament anticoagulant la confluarea lor și la organizarea unui hematom cu efect compresiv în interiorul cutiei craniene, alternativa administrării de suc de cătină, intervine în modul cel mai eficient, prin mai multe mecanisme: oprește înaintarea coagulării în focarele traumatice unde sunt eliberați în același timp factori inflamatori și procoagulanti; oprește stresul oxidativ și limitează oxidarea lipo-peroxidica; vitamina C și polifenolii, în stare naturală, din cătină aduce un plus de eficiență antioxidantă.

CAZ CLINIC 2

Observația personală asupra cazului evaluat. CE, pacient tânăr cu familie, victima unui accident grav, se internează pe 28.08.2016 cu un diagnosticul: „Politraumatism craniocerebral grav. Leziune cerebrală hemoragică ...” cu alterarea stării de conștientă de lungă durată. Fiind vorba de o politraumă abordul concomitent pluridisciplinar în STI-NCH. În primele 3 săptămâni pacientul primește din Protocolul Floreasca - Ursomax, 2 cp/3 ori/zi, adăugându-se ulterior și suc de cătină (10ml/kg corp) Evoluția pacientului a avut un demaraj mai lent constatându-se, la consulturile din septembrie, pupile miotice, izocore, reactive la stimuli luminoși, reflexe de trunchi prezente (tușe pozitiv), Babinski pozitiv, hiperreflexie extremități bilateral, mobilizează discret ambele membre inferioare. Fiind vorba de un pacient tânăr și de un traumatism cervical cu fractură odontoidă tip 2 subclasa B, mobilizarea pacientului s-a executat în parametrii limitați de către kinetoterapeut observându-se o ameliorare a stării generale astfel încât la examenul neurologic din 2.11.2016 avem un pacient conștient, adevărat, cu cooperare dificilă și cu un examen RMN cerebral cu contuzii hemoragice și leziuni axonale difuze (postTCC acut). Evoluția ulterioară a pacientului a fost excelentă.

CAZ CLINIC 3

Observația personală asupra cazului evaluat. Pacient în vârstă de 22 ani, internat pe 28.12.2016 cu diagnosticul: „Accident rutier. Politraumatism craniocerebral grav. Hematom subdural acut de emisfer stâng Edem cerebral difuz Contuzie hemoragică trunchi cerebral. În afară de diagnosticul neurochirurgical mai era vorba de o ruptură de capsulă renală, un pneumotorax drept , fractură de bazin, fractură de coloana lombară, contuzie hepatică segment 6, boală epileptică. Prognosticul vital a fost rezervat de la internare. Pe întreagă perioadă, la STI, a fost necesar administrarea de Depakine, câte 500mg/2 ori/zi. Progresul acestui pacient a fost lent, s-au depus eforturi persistente pentru mobilizarea lui de cel puțin 3 ori/zi și pentru administrarea Protocolului Floreasca, suc de cătină (10ml/kg corp) + Ursomax. Trebuie să recunosc că acest caz ne-a oferit satisfacția și privilegiul de-ai oferi unui tânăr șansă de supraviețuire.

CAZ CLINIC 4

Observația personală asupra cazului evaluat. Pacient în vârstă de 19 ani, se internează pe dată de 27.05.2017 la spitalul Floreasca în urmă unui accident rutier cu un bilanț lezional complex: TCC grav, leziuni axonale difuze, traumatism toracic cu fracturi costale multiple și hemopneumotorax bilateral drenat, ruptură hemidiafragm stâng, contuzie pol splenic superior și renal stâng, fractură de bazin. Diagnosticul în complexitatea lui ne vorbește despre cinetică care a produs trauma. Este limpede că pacientul fiind în comă profundă a necesitat suport ventilator și intervenția echipelor din specialitățile corespunzătoare. CT-ul cerebral descrie prezența cisternelor perimezencefalice cu mici zone de contuzie hemoragică frontal dreapta. Pacientul a venit în Glasgow 3. Primește cu acordul familiei Protocolul Floreasca, suc de cătină (500ml, împărțită în 3 doze: 200/200/100ml, orele: 8-11-13 și Ursomax (2cp/3ori/zi). Pacientul este cooperant, devine interesat de ceea ce se petrece în jurul lui, pune întrebări și așteaptă răspunsuri, cooperează cu personalul de la kinetoterapie, execută comenzi și mobilizează membrele superioare și inferioare.

CAZ CLINIC 5

Observația personală asupra cazului evaluat. Pacient în vârstă de 22 de ani, victima unui accident rutier, cu alterarea stării generale, GCS=4p, cu diagnosticul: Politraumatism, Traumatism craniocerebral grav, Leziune cerebrală hemoragică difuza, tip Marshall II. Evoluția acestui caz demonstrează colaborarea excelentă între protocoalele clasice cu protocolul Floreasca. Fiind un pacient tânăr, cu rezerve funcționale remarcabile, îmbunătățirea stării generale s-a produs în ritm alert, ceea ce ne-a permis să recomandăm dirijarea pacientului către Clinică de Recuperare Neuromusculară.

CAZ CLINIC 6

Observația personală asupra cazului evaluat. GMV, pacient în vârstă de 21 ani, victima unui accident rutier, s-a internat pe 28.08.18 cu diagnosticul: Traumatism cranio cerebral grav. Leziune hemoragică difuza tip Marshall II. Pe dată de 30.09.18, se recomandă cu acordul familiei, Protocolul Floreasca: suc proaspăt de cătină (10ml/kgcorp, administrat în 3 tranșe:8-12-14) și Ursomax (2cp/3 ori/zi). Evoluția favorabilă nu s-a lăsat așteptată, examenele neurologice repetate descriu în evoluție un pacient care deja pe 27.10 era conștient, cooperant, afebril, respiră spontan, cu TA=145/96mmHg, AV=107bpm.

CAZ CLINIC 7

Observația personală asupra cazului evaluat. PMR, pacient în vârstă de 19 ani, fără patologie preexistentă, se internează în Spitalul Floreasca, cu diagnosticul: Accident rutier

Politraumatism craniocerebral grav Comă Glasgow 4p Hemoragie subarahnoidiana difuza Edem cerebral difuz Traumatism vertebral cervical cu subluxatie C4-C5 grd 1. Deoarece starea generală a pacientului este foarte gravă, se decide cu acordul familiei, aplicarea protocolului Floreasca (suc proaspăt de cătină (10ml/kg cort în reprize de 3, orele: 8-12-14) și Ursomax (2 cp /3ori/zi).), alături de tratamentul complex executat în terapie intensivă. Evoluția după externare a fost favorabilă.

CAZ CLINIC 8

Observația personală asupra cazului evaluat. Pacient în vârstă de 39 ani, se internează pe dată de 01.08.2020 la spitalul clinic Floreasca în urmă unei agresiuni în timpul serviciului, pacientul fiind taximetrist. Este adus în stare alterată a conștiinței, GCS=11p, anizocorie, OD>OS, deficit brahial stâng. CT-ul cranian descrie hematom epidural TP drept, subiacent unui focar de fractură craniană. Pe dată de 07.08, ținând seama de evoluția pacientului și de riscurile subsegmente propunem familiei protocolul Floreasca: suc de cătină proaspăt (10 ml/kg corp) cu administrare de 3 ori pe zi astfel: 250ml ora 8, 250ml ora 12 și 200ml ora 14.30 și Ursomax (2 cp/3ori/zi) pe sondă nasogastrică. Pe 18.09.20, avem un pacient conștient, cooperant, ușor somnolent, încă bradipsihic, nu are redoare de ceafă, pupile egale, deglutitie păstrată pentru solide și lichide, hemipareză dreapta, 2/5 membru superior, 3/5 membru pelvin. ROT prezente. Pe 22.09 pacientul e conștient, cooperant, fără deficite motorii, respiră spontan, eficient, fără edeme periferice. Acest caz complex aparent fără șanse prin complicațiile neurochirurgicale și pulmonare a reușit să-și remedieze în mod salutar evoluția prin intermediul unei echipe care l-a monitorizat și acordat suportul de specialitate. Trebuie menționat că pacientul nostru era posesorul unei infecții hepatice cu virus hepatic B, cu performanțe afectate în apărarea antiinfecțioasă. Este evident că protocolul Floreasca l-a ajutat foarte mult. După externarea din spital, pacientul a avut o evoluție normală cu o inserție remarcabilă în societate și familie.

CAZ CLINIC 9

Observația personală asupra cazului evaluat. Pacienta în vârstă de 39 ani se internează pe dată de 12.12.19 la Spitalul Clinic Floreasca cu diagnosticul: Politraumatism prin accident feroviar. Traumatism craniocerebral grav. Fractură baza de craniu. La admisie, pacienta prezintă stare generală extrem de gravă, analgosedata, curarizata rezidual, pupile miotice, anizocorie, OD>OS, lent reactive, intubata orotraheal, ventilata mecanic în mod controlat în presiune. Am recomandat cu acordul familiei, protocolul Floreasca: suc proaspăt de cătină (10ml/kg corp, împărțit în 3 doze la orele 8-12-14.30) și Ursomax (2cp /3 ori/zi). Așa cum se observă, protocolul Floreasca a accelerat mecanismele de recuperare neuromotorie și în cele câteva zile de

tratament sistemul nervos a manifestat abilități adaptative în dinamică. În perioada de cca 1 luna și jumătate, cât a fost sub tratament în STI-NCH, scorul GCS efectiv s-a dublat. Această perioadă este aprox. egală cu cea de la internare pe secțiile POLI I și POLI II, de unde s-a transferat cu GCS=6p, pe secția STI-NCH. Acest caz extrem de dificil dovedește aportul esențial al fitoterapiei în complementaritate cu principiile medicinei clasice alopate. Practic, într-o luna jumate, pacienta a reușit să supraviețuiască disfuncțiilor produse de gravul accident, datorită profesionalismului și devotamentului echipelor medicale, funcțiile importante ale organismului stabilizându-se. Misiunea noastră a fost să împingem valoarea acestui scorului de GCS=6p spre o cifra unde pacienta avea puterea de a prelucra informațiile și a da soluția potrivită.

CAZ CLINIC 10

Observația personală asupra cazului evaluat. MF, pacienta 20 ani, se internează pe 30.04.21, în Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, pentru Politrauma cu TCC grav la nivelul nucleilor bazali, este prezentă leziune hemoragică de 14/8mm, important edem cerebral difuz cu dispariția șanțurilor corticale și a spațiilor cisternale, infra și supratentoriale. Pacienta fiind în stare extrem de gravă, cu acordul familiei, se aplică Protocolul Floreasca care constă în: suc proaspăt de cătină (10ml/kg corp/zi, administrat în 3 reprize: 250ml orele 8.00; 250ml orele 12 și 200ml orele 14.30, precum și Ursomax (câte 2 cp/3ori/zi). Evoluția stării generale s-a încadrat în „Status psiho-cognitiv și agitație psiho-motorie marcată”, ceea ce a determinat o lipsă de comunicare între mamă și fiica. După consultul la domiciliu, am recomandat continuarea tratamentului având la baza Protocolul Floreasca. Doresc să menționez că Protocolul Floreasca a fost oprit încă de la a două jumătate a lunii iulie 2021, fără acordul meu. Reluarea protocolului la domiciliu a însemnat un salt neurocognitiv remarcabil, care a constat, în primul rând, în oprirea stării de agitație, cât și o creștere semnificativă a capacității de recepție, sinteză și a asocierii ideatică.

4. INFLUENȚA INDUSĂ DE ADMINSTRAREA SUCULUI PROASPĂT DE CĂTINĂ ASUPRA UNOR PARAMETRII BIOCHIMICI, LA PACIENȚII CU TRAUMATISM CRANIOCEREBRAL

În cadrul acestui capitol sunt prezentate cercetările fitochimice efectuate pe suc de cătină, produs foarte important în terapia suplimentară la pacienții cu neurotrauma. Au fost determinat cantitativ conținutul în flavone, polifenoli totali și carotenoide. A fost evaluată și acțiunea antioxidantă indusă de fitocomplexul din suc de cătină. Pentru realizarea acestui deziderat științific, s-a determinat capacitatea de scavenger asupra radicalilor liberi (DPPH și ABTS) și capacitatea de reducere a fierului

(Fe⁺³). Aceste metode au fost folosite și de alți autori în evaluarea activității antioxidante pentru diferite tipuri de produse vegetale, extracte vegetale [16].

Activitatea antioxidantă determinată pentru sucul de cătină

Metoda	DPPH	ABTS ^{•+}	Reducerea fierului
EC ₅₀ (μL)	4.70 ± 0.2687	2.1250 ± 0.1060	11.66 ± 0.1272
Echivalenți de acid ascorbic (mM ascorbic acid/100 mL suc proaspăt)	4.2732 ± 3.3491	19.5275 ± 7.9394	1.0748 ± 0.0853

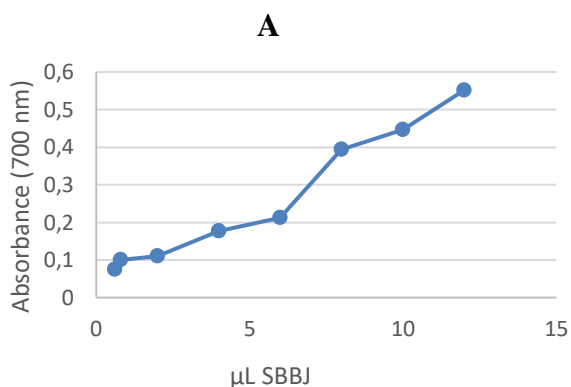
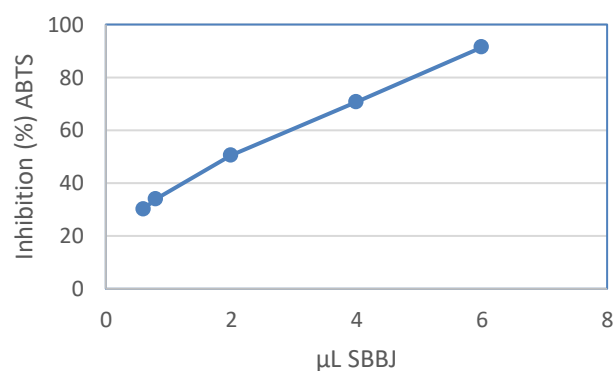
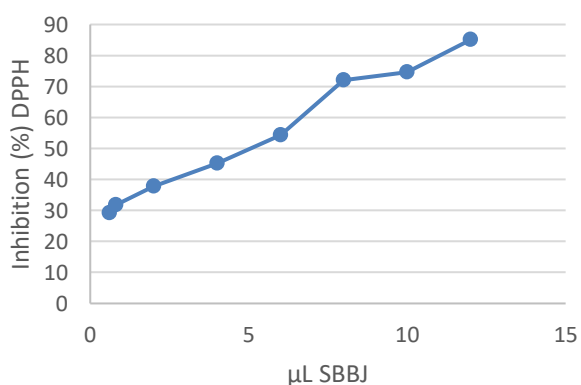


FIGURA 1.
Evaluarea acțiunii antioxidante
Legendă: A - DPPH, B - ABTS^{•+},
C – reducerea fierului

Rezultatele obținute au arătat capacitatea de scavenger a sucului de cătină asupra radicalului DPPH și ABTS, precum și proprietățile reducătoare asupra fierului.

După cum se observă în figura 1A, activitatea de captare a radicalilor liberi DPPH variază între 29,11% (pentru 0,6 μl) și 85,07% (pentru 12 μl). Capacitatea de captare a radicalului liber DPPH a fost mai mare în comparație cu valorile publicate de către Tian Ye și colab., care a găsit o valoare inhibitorie de doar 29-35% [17]. În ceea ce privește radicalul ABTS, sucul proaspăt de

cătină a produs captarea acestui radical într-o manieră dependent de doză, cea mai mare inhibare, de 91,36% a fost obținută pentru 6 μl (fig. 1B). Activitatea antioxidantă este mai mare față de radicalul ABTS în comparație cu DPPH, posibil consecință a unui mecanism diferit de acțiune. Este bine cunoscut faptul că metoda DPPH se bazează în principal pe transferul de electroni și se aplică de obicei antioxidantilor hidrofilii (flavone, acizi fenolcarboxilici, proantocianidine etc.), în timp ce testul ABTS are un mecanism mixt, atât transferul de electroni, cât și de protoni. Și compuși lipofili (carotenoide) sunt de asemenea responsabile de efectul antioxidant generat [18]. În ceea ce privește reducerea fierului (fig. 1C), cea mai mare absorbantă de 0,5518 a fost găsită la cea mai mare concentrație de suc proaspăt – 12 μl. Conform datelor înscrise în tabelul IV.5, cea mai mare activitatea antioxidantă a fost evidențiată prin metoda ABTS, urmat apoi de DPPH și de reducerea fierului.

Protocolul de resuscitare neuronală (protocolul Floreasca) a vizat administrarea sucului de cătină proaspăt (obținut prin presare la rece), în scopul preîntâmpinării producerii de leziuni secundare la pacienții cu neurotraumă, internați la Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Clinica Anestezie Terapie Intensivă (NCH-STI).

Menționăm că un lot de 26 de pacienți au primit pe lângă medicația specifică afecțiunii și suc proaspăt de cătină. Administrarea s-a făcut prin sondă nazogastrică, în fiecare dimineață între orele 8.30-10.30, câte 10ml/kg corp/zi. Este important ca pacientul să nu primească mâncare într-un interval de 2h înainte și după administrarea sucului de cătină. În situații excepționale, dacă pacientul are tendința să facă stază gastrică, se vor face spălături gastrice pe sonda nazogastrică cu ceai de anason și fenicul circa un litru, după care se administrează Prodigest, câte 4 comprimate (suspensia obținută după dispersarea acestora în apă, administrare prin sonda nazogastrică). În lipsa ceaiurilor medicinale se poate folosi ser fiziologic. După această manevră, se administrează suc proaspăt de cătină. Pacienții au fost monitorizați timp de 20 de zile, parametrii evaluați au fost sodiul și lactatul seric (laboratorul de analize medicale al spitalului) și scorul de coma Glasgow, comparativ cu un lot martor format din 5 pacienți la care s-a administrat doar medicația specifică afecțiunii.

Lactatul de sodiu a fost măsurat din serul sanguin prin determinarea cu ajutorul EAB, cel puțin o dată pe zi (de obicei în cursul dimineții).

Na seric a fost evaluat prin ionograma serică (prelevată, de asemenea în cursul dimineții). Ionul de sodiu are efect determinant în evaluarea osmolarității plasmatice implicate în evoluția edemului cerebral al creierului supus unei traume grave.

Din analiza datelor se constată o normalizare a parametrului sodiu seric, fapt care atrage după sine reducerea edemului cerebral cu ameliorarea parametrilor funcționali respiratori, cardiac și în mod concludiv ameliorarea scorului Glasgow. Se constată o normalizare a parametrului lactat seric. Revenirea acestui parametru la valori normale se încadrează în evoluția clinică a pacienților aflați sub tratamentul specific Protocolului Floreasca. Evoluția treptată a scorului Glasgow a demonstrat eficacitatea protocolului aplicat la pacienții cu neurotrauma. Menționez că toți pacienții s-au internat cu un Glasgow scăzut (stare comatoasă) cu evoluție favorabilă. Analiza statistica s-a efectuat folosind software-ul open source R. Setul de date este de tip longitudinal, caracterizat prin măsuri repetate, efectuate pe același individ de-a lungul a 20 de zile. Scopul principal al acestui studiu de tip longitudinal este să caracterizăm schimbările observate de-a lungul timpului (20 de zile) la 3 variabile răspuns de tip continuu: Na seric, Lactat seric, scor Glasgow. De asemenea, este important de evidențiat diferențele dintre cele două grupuri: martor și testat. Pentru variabila răspuns Na seric am obținut diferențe semnificative între grupuri (p value=0,0049) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,002) dar o interacțiune nesemnificativă între cei doi factori timp și grup. Diferențele semnificative post hoc între grupuri s-au observat în zilele 1,3,4,7,8. Pentru variabila răspuns Lactat seric am obținut diferențe semnificative între grupuri (p value=0,00012) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,002) și, de asemenea, o interacțiune semnificativă între cei doi factori timp și grup (p value=0,009). Diferențe semnificative post hoc între grupuri s-au observat în zilele 1,2,3,4,5,11,13,18,19,20. Pentru variabila răspuns score Glasgow am obținut diferențe extrem de semnificative între grupuri (p value<0,0001) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,0011) și, de asemenea, o interacțiune semnificativă între cei doi factori timp și grup (p value=0,0066). Diferențele semnificative post hoc între grupuri s-au observat în toate cele 20 de zile urmărite în studiu. În partea secundă a analizei statistice am urmărit evoluția scorului Glasgow median în raport cu valorile medii ale celor doi parametri Na și Lactatul de-a lungul celor 20 de zile. Am utilizat testarea parametrică de tip Pearson, deoarece presupunerea de normalitate și bivariată a rezidurilor este îndeplinită. Se observă că mărimea efectului statistic de tip Pearson indică o corelare negativă extrem de mare în grupul testat (-0.962 lactat și -0.96 Na) și o valoare negativă medie în grupul control (-0.62 lactat și -0.68 Na), interpretări date de Cohen. Valorile p pentru coeficienții Pearson sunt extrem de semnificative (p value<0.001).

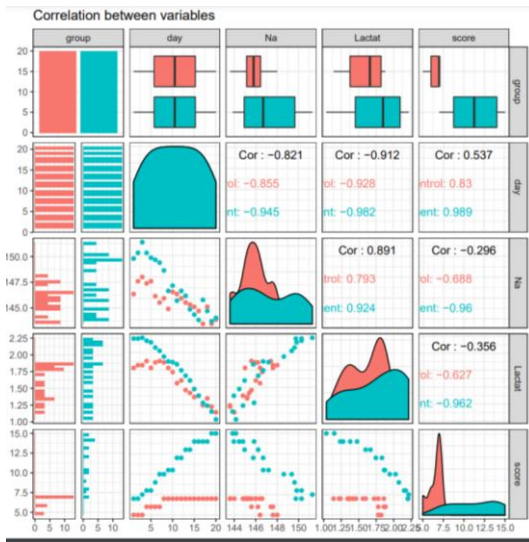


FIGURA 2.

Corelația tuturor parametrilor evaluați
(Na, Lactat, Glasgow scor/timp/loturi)

5. INFLUENȚA INDUSĂ DE ADMINSTRAREA UNOR SUPLIMENTE ALIMENTARE ASUPRA UNOR PARAMETRII BIOCHIMICI, LA PACIENȚII CU TRAUMATISM CRANIOCEREBRAL

Într-un alt studiu de cercetare personală, am urmărit efectele benefice induse de administrarea la pacienții cu neurotraumă a unui alt tip de supliment alimentar. Proiectul nostru a pornit de la construirea unei relații consistente de continuitate între modul de viață înainte de accident cu modul de viață de după accident prin efortul conjugat al unei echipe cu experiență îndelungată în politrauma (ATI, neurochirurgie, chirurgie generală, chirurgie toracică, ORL, oftamologie, ortopedie, medicina internă, cardiologie, hematologie, kinetoterapie, psihologie și monitorizare 24/7 pentru evitarea tulburărilor și tratamentul lor în momentul în care apar). Realizarea arcului de normalitate preaccident - postaccident implică redresarea fiziologiei normale a organismului și în mod deosebit a sistemului nervos central pentru reconstrucția vieții de familie și a vieții socioprofesionale într-o formă mai plastică, individul își regăsește identitatea în societate. Pentru realizarea tuturor acestor deziderate, protocolul de resuscitare neuronală (protocolul „Spitalul de Urgență Floreasca”, București, România) a fost utilizat și pentru administrarea suplimentului Ursomax la pacienții cu neurotraumă, internați în aceeași Unitate de Anestezie și Terapie Intensivă (NCH-ITS), la Spitalul de Urgență Floreasca. Deoarece rezultatele parțiale nu au fost notabile din punct de vedere terapeutic, s-a decis asocierea și a sucului de cătină. Pacienții au urmat tratamentul 21 de zile. S-au administrat prin sonda nazogastrică suspensia (15-20 ml) rezultată în urma dispersării conținutului a 2 comprimate în apa distilată și câte 10 ml/kg corp/zi

suc de cătină. Administrarea s-a făcut de 3 ori pe zi iar pacienții nu au primit alimente două ore înainte și după administrarea suplimentelor.

În toată perioada monitorizării pe probele de sânge recoltate de la pacienți s-au determinat: sodiu, potasiu, hemoglobina, leucocitele, limfocitele, ureea, creatinina, proteina C reactivă și s-a urmărit evoluția scorului Glasgow. Rezultatele clinice obținute au fost satisfăcătoare, chiar și în situația când SCG era 3, ceea ce presupune prezența multiplelor disfuncții de organ.

Din analiza statistică preliminară s-a constatat că:

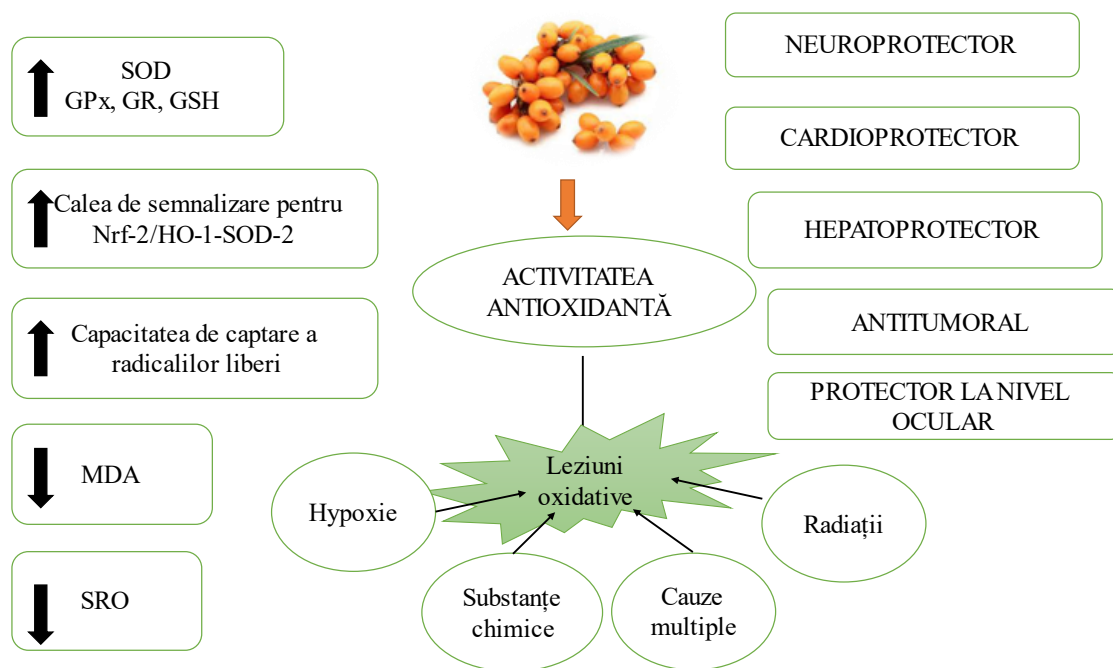
- ✓ corelații negative între sodiu seric și proteina C-reativă, coeficientul de corelație = -0,46, valoarea p pentru semnificația statistică fiind de de 0,0382;
- ✓ corelații negative între potasiul seric și creatinină, coeficient de corelație = -0,62, valoarea p=0,0026;
- ✓ corelații pozitive, semnificative statistic între potasiu seric și proteina C-reativă, coeficient de corelați = 0,48, valoarea p = 0,0264;
- ✓ corelații pozitive, semnificative statistic între ureea din sânge și creatinina serică, coefficient de corelație = 0,55, valoarea p = 0,0098.

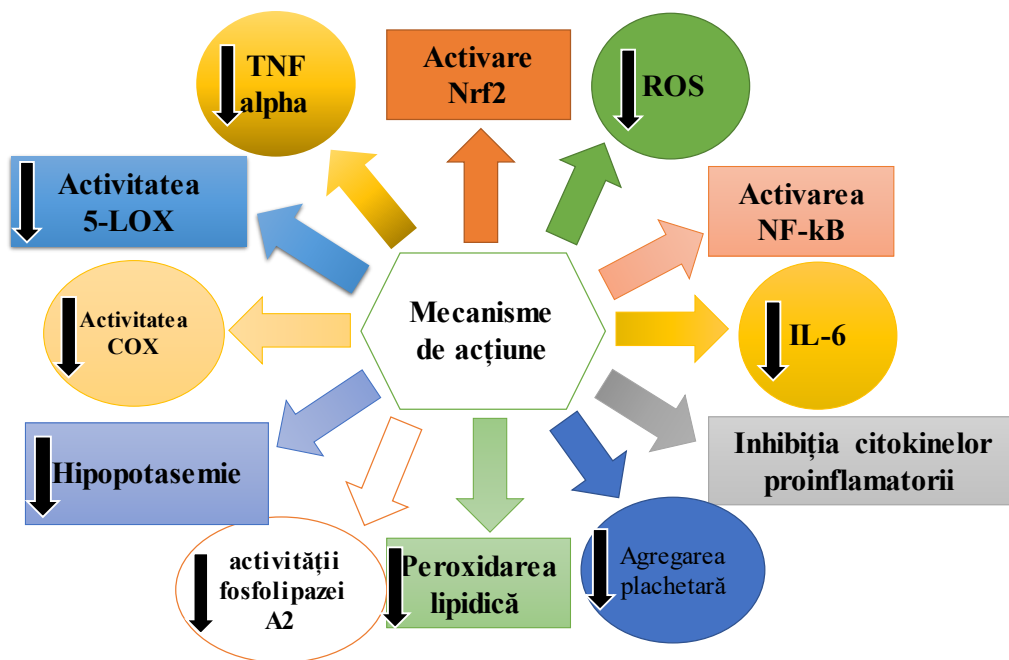
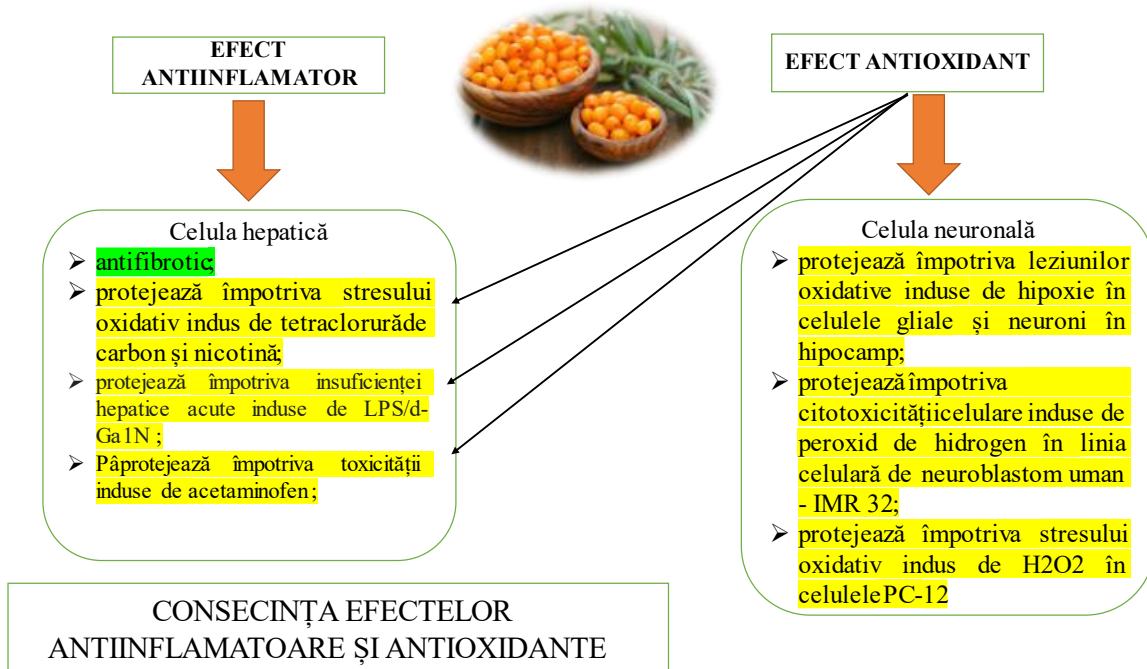
Corelarea valorii service a sodiului/potasiului și proteinei C-reactive au fost evidențiate și de Yilmaz și colb., autorii studiului constatând că există o relație directă între aportul ridicat de sodiu, procesul infamator și proteina C-reativă. Prin urmare, ar fi de remarcat corelația negative dintre sodiu seric și proteina C-reativă și corelația pozitivă între potasiu seric și proteina C-reativă, fapt datorat probabil mecanismului compensator de excreție urinară la pacienții cu aport mare de sare [213]. Relația pozitivă dintre potasiu seric și proteina C-reativă ar putea fi cauzată de alterarea funcției renale la anumiți pacienți. În ziua a 13-a de tratament a fost identificată existența relației între nivelurile de uree și SCG, coeficient de corelație =0,43, valoarea p = 0,0527. În ziua a 19-a de tratament, există o corelație negativă între creatinine serică și proteina C-reativă, coefficient de corelație = -0,50, valoarea p = 0,0223, precum și între proteina C-reativă și SCG, coefficient de corelare = -0,54, valoarea p = 0,0399.

În concluzie, asocierea suplimentului Ursomax și a sucului de cătină a dezvoltat efecte benefice la pacienții cu neurotrauma, influențarea tuturor parametrilor evaluați fiind în concordanță cu scorul Glasgow.

6. CONSIDERAȚII ASUPRA POTENȚIALELOR MECANISME DE ACȚIUNE INDUSE DE FITOCOMPLEXELE ADMINISTRATE LA PACIENȚII CU NEUROTRAUMĂ

Pacienții cărora li s-a administrat acest protocol, așa cum demonstrează evoluțiile zilnice, au avut o tendință de ameliorare a scorului Glasgow, cu îmbunătățirea capacității de a înțelege și a executa ordinele primite, cu capacitatea de a înțelege ceea ce se întâmplă în jurul lor și, mai mult, de a se integra. Politrauma este o neșansă care apare la un moment dat al vieții, însă perpetuarea neșansei cu tendința de permanentizare, transformă viață în coșmar. Este obligația medicilor de a înțelege această situație și de a ajuta bolnavii să depășească această drama din viața lor, întorcându-se exact acolo de unde au plecat - un mediu normal, în care pacientul avea o familie, prieteni, etc. Rezultatele noastre de la Floreasca ne dau curajul să considerăm că viața fiecărui om este cel mai important lucru care există, pentru el și societate, și tot ceea ce facem noi să genereze forță motrice care să-l ajute să depășească această încercare dramatică prin care a trecut. Dacă ar fi să sintetizăm toată paleta de compuși biologic activi, precum și efectele benefice aduse de administrarea sucului de cătină și a Ursomax acestea ar arăta astfel:





CONCLUZII GENERALE. GRAD DE ORIGINALITATE.

PERSPECTIVE DE CERCETARE

CONCLUZII GENERALE

În urma studiilor efectuate, se pot desprinde următoarele concluzii:

- am prezentat rezumativ cele mai importante aspecte legate de trauma cerebrală, precum și abordările terapeutice ale acestei multiple patologii;
- am sistematizat datele de literatură referitoare la principiile active administrate în experimentele de laborator la animalele de experiență care au fost supuse unor traumatisme craniene;
- am urmărit efectele benefice induse de administrarea sucului de cătină și a suplimentului Ursomax la pacienții cu neurotraumă internați pe Secția de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență Floreasca;
- am selectat 10 cazuri clinice ale unor pacienți internați cu traumatisme craniocerebrale pe Secția de Neurochirurgie a Spitalului Clinic de Urgență Floreasca, la care s-a administrat Protocolul Floreasca (suc proaspăt de cătină 10ml/kg corp, împărțit în 3 doze la orele 8-12-14.30 și Ursomax - 2cp /3 ori/zi);
pentru fiecare caz clinic prezentat am inserat și punctul personal de vedere, aspect referitoare la evoluția pacienților la care s-au administrat aceste suplimente; menționez că toate cazurile selectate s-au aflat sub observația personală;
- cercetările fitochimice efectuate pe sucul de cătină/fructele proaspete de cătină justifică asocierea acestuia la pacienții cu neurotrauma, astfel acesta are un conținut de 0.0934 ± 0.0104 /100 ml flavone, exprimare în hiperozidă, 0.2895 ± 0.0162 / 100 ml polifenoli totali, exprimare în acid tanic, 3.0940 ± 0.23 mg β -caroten /100 g fructe proaspete și 0.1595 ± 0.014 mg licopen/100 g fructe proaspete;
- determinarea acțiunii antioxidante prin cele trei metode - DPPH, ABTS, reducerea fierului, justifică efectul antioxidant, astfel, activitatea de captare a radicalilor liberi DPPH variază între 29,11% (pentru 0,6 ml) și 85,07% (pentru 12 ml); în ceea ce privește radicalul ABTS, sucul proaspăt de cătină a produs captarea acestui radical într-o manieră dependent de doză, cea mai mare inhibare, de 91,36% a fost obținută pentru 6 ml; activitatea antioxidantă este mai mare față de radicalul ABTS în comparație cu DPPH, posibil consecință a unui mecanism diferit de acțiune; este bine cunoscut faptul că metoda DPPH se bazează în principal pe transferul de electroni și se aplică de obicei antioxidantilor hidrofilii (flavone,

acizi fenolcarboxilici, proantocianidine etc.), în timp ce testul ABTS are un mecanism mixt, atât transferul de electroni, cât și de protoni; și compuși lipofili (carotenoide) sunt de asemenea responsabile de efectul antioxidant generat; în ceea ce privește reducerea fierului, cea mai mare absorbantă de 0,5518 a fost găsită la cea mai mare concentrație de suc proaspăt – 12 ml;

- am urmărit efectul indus de administrarea sucului de cătină asupra unor parametrii biologici și scorul Glasgow: pentru variabila răspuns Na seric am obținut diferențe semnificative între grupuri (p value=0,0049) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,002) dar o interacțiune ne semnificativă între cei doi factori timp și grup; pentru variabila răspuns Lactat seric am obținut diferențe semnificative între grupuri (p value=0,00012) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,002) și, de asemenea, o interacțiune semnificativă între cei doi factori timp și grup (p value=0,009); pentru variabila răspuns score Glasgow am obținut diferențe extrem de semnificative între grupuri (p value<0,0001) și diferențe semnificative relativ la factorul timp (p value=0,0011) și, de asemenea, o interacțiune semnificativă între cei doi factori timp și grup (p value=0,0066);
- am urmărit efectele induse de administrarea suplimentului Ursomax și a sucului de cătină asupra unor parametrii biochimici și scorul Glasgow la pacienții cu neurotrauma: corelații negative între sodiu seric și proteina C-reactivă, coeficientul de corelație = -0,46, valoarea p pentru semnificația statistică fiind de 0,0382; corelații negative între potasiul seric și creatinina, coeficient de corelație = -0,62, valoarea p=0,0026; corelații pozitive, semnificative statistic între potasiu seric și proteina C-reactivă, coeficient de corelație = 0,48, valoarea p = 0,026; corelații pozitive, semnificative statistic între ureea din sânge și creatinina serică, coeficient de corelație = 0,55, valoarea p = 0,0098;
- am identificat potențiale mecanisme de acțiune care pot justifica efectele benefice induse la pacienții cu neurotraumă

GRADUL DE ORIGINALITATE

Secția de terapie intensivă, în orice spital este locul unde funcționează, ultima frontieră între A FI și A NU FI. Succesul în terapia intensivă se masoară prin numărul de vieți salvate. Acolo unde protocoalele terapeutice din medicina internă, cardiologie, chirurgie generală, neurochirurgie eșuează, începe terapia intensivă. Disponând de capacități de monitorizare metabolică, neurologică, hemodinamică, respiratorie etc, intervine activ în reglarea tulburărilor pe toate aceste

compartimente fiziopatologice pentru a aduce disfuncțiile organice la starea de normalitate. Cei care practică terapia intensivă de mai mulți ani sunt mai puțin familiarizați cu intervenția terapeutică a plantelor medicinale, pentru că responsabilitatea medico-legală este monitorizată prin legi internaționale care stabilesc, în primul rând, condiția esențială Hipocratică - *Primum Non Nocere Deinde Salutare*. Majoritatea drogurilor folosite în terapia intensivă au indicații stricte cu timp de înjumătățire cunoscut, ceea ce permite utilizarea controlată a acestora. Pentru ca anumite plante să fie folosite în acest domeniu, atât de special, este necesar ca proprietățile lor terapeutice să fie evidente și recunoscute în literatura internațională, pentru a ne încadra în actul medical profesionist care efectiv salvează pacientul aflat în situație critică.

Utilizarea cătinei în terapia intensivă a pornit de la nivelul unei experiențe terapeutice ambivalente desfășurată de mulți ani și care ne-a permis să abordăm cazuistica terapiei intensive, în mod responsabil și profesional, fără a aduce prejudicii nici unui factor care intră în ecuația tratamentului efectuat de noi. Acordul scris, ca și explicațiile detaliate, au convins întotdeauna aparținătorii de soliditatea raționamentului terapeutic și, într-adevăr, lucrurile au funcționat conform previziunilor. Traumatologia neurochirurgicală a reprezentat terenul pe care noi am utilizat protocoalele terapeutice care au dus, nu numai la salvarea pacienților, cât și la realizarea performanțelor neurologice, permițând întoarcerea lor la un mod de viață apropiat de realitatea cotidiană. Ca și cazul cătinei, Ursomax-ul reprezintă apelul pe care plantele din arealul carpatic reconfigurează, în situații critice, revenirea parametrilor la nivel de normalitate prin activitatea principiilor active din *Allium ursinum*, *Taraxacum officinale*, *Urtica dioica* la nivelul membranelor celulare și mitocondriale.

Cătina, din câte cunosc, nu a mai fost folosită în serviciile de terapie intensivă de la noi din țară. Utilizarea ei într-o disciplină de vârf a fost motivată de calitățile excepționale ale principiilor terapeutice existente în această plantă. Mărturisesc că am avut surpriza plăcută să constat că pacienții sub tratament cu suc proaspăt de catină și Ursomax au avut o evoluție neașteptat de bună, ceea ce m-a convins că arsenalul terapeutic poate fi îmbunătățit în beneficiul pacienților.

PERSPECTIVE DE CERCETARE

Consider că protocolul Floreasca reprezintă doar un început promițător pentru o viitoare abordare terapeutică majoră în Terapia Intensivă.

Asocierea și a altor tipuri de suplimente pentru reducerea perioadei de recuperare a pacienților cu neurotraumă constituie noul obiectiv.

Bibliografie selectivă:

1. Marik PE, Varon J, Trask T, Management of head trauma. *Chest*, 2002; 122:699-711
2. Bramlett HM, Dietrich WD, Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2004;24(2):133 – 50
3. Johnston MV, Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain pathology*, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00526.x>
4. Northington FJ, Graham EM, Martin LJ, Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited? *Brain Research Reviews*, 2005;50(2):244-257
5. Jones NC, Constantin D, Gibson CL, Prior MJ, Morris PG, Marsden CA, Murphy S, A detrimental role for nitric oxide synthase-2 in the pathology resulting from acute cerebral injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2004;63:708–720
6. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW, A time course of NADPH-oxidase up-regulation and endothelial nitric oxide synthase activation in the hippocampus following neurotrauma. *Free Radic. Biol. Med.* 2014;77: 21–29
7. Kaltschmidt B, Widera D, Kaltschmidt C, Signaling via NF-kappaB in the nervous system. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005;1745:287–299
59. Al Moutaery K, Al Deeb S, Ahmad Khan H, Tariq M, Caffeine impairs short-term neurological outcome after concussive head injury in rats. *Neurosurgery* 2003;53:704–711
8. Sharma S, Ying Z, Gomez–Pinilla F, A pyrazole curcumin derivative restores membrane homeostasis disrupted after brain trauma. *Exp. Neurol.*, 2010;226:191–199
9. Kopan R, Ilagan MX, The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*, 2009;137:216–233
10. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K, A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J. Neurosurg.*, 1994;80:291–300
11. Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Mizuguchi N, Hashimoto S, Ito A, Satou T, (-)-Epigallocatechin-3-gallate increases the number of neural stem cells around the damaged area after rat traumatic brain injury. *J. Neural. Transm.*, 2012;119,:877–890
12. Sawmiller D, Li S, Shahaduzzaman M, Smith AJ, Obregon D, Giunta B, Borlongan CV, Sanberg PR, Tan J, Luteolin reduces Alzheimer's disease pathologies induced by traumatic brain injury. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014;15:895–904

13. Cui QJ, Wang LY, Wei ZX, Qu WS, Continual naringin treatment benefits the recovery of traumatic brain injury in rats through reducing oxidative and inflammatory alterations. *Neurochem. Res.* 2014;39:1254–1262
14. Yao C, Zhang J, Liu G, Chen F, Lin Y, Neuroprotection by (-)-epigallocatechin-3-gallate in a rat model of stroke is mediated through inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Mol. Med. Rep.*,2014;9:69–76
15. Jurca T, Pallag AM, Marian E, Mureşan ME, Stan RL, Vicaş LG, The histo-anatomical and the polyphenolic profile of antioxidant complex active ingredients from three *Viola* species. *Farmacia*, 2019; 67(4):634-640
16. Tian Y, Pukanen A, Alakomi HL, Uusitupa A, Saarela M, Yang B, Antioxidative and antibacterial activities of aqueous ethanol extracts of berries, leaves, and branches of berry plants. *Food research international*, 2018; 106: 291-303
17. Dudonné S, Vitrac X, Coutierré P, Woillez M, Mérillon JM, Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD and ORAC assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009; 57(5): 1764-1778
18. Yilmaz R, Akoglu H, Altun B, Yildirim T, Arici M, Erdem Y, Dietary salt intake is related to inflammation and albuminuria in primary hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr.*, 2012; 66: 1214-1218

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste cotate ISI

1. **Godeanu SC**, Marin D, Stănciulescu L, Gane D, Văleanu A, Ghica M, Lupuliasa D, Gîrd CE, Efficacy evaluation of the association of some vegetal extracts in patients suffering from traumatic brain injury. Pilot study (II), *Farmacia*, 2021, Vol. 69(6):1139-1144; <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.6.18>
2. **Godeanu CS**, Costea T, Ghica M, Lupuliasa D, Gîrd CE, Evidence-based use of sea buckthorn fresh juice for patients with traumatic brain injury. A pilot study, *Farmacia*, 2020, 68(3): 541-546, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.3.21>

Lucrări comunicate la conferințe naționale și internaționale cu publicarea în rezumat

1. **Godeanu CS**, Stanciulescu EL, Popescu M, Grintescu IM, A novel approach to treatment of haemorrhagic cerebral vascular accidents. *Euroanaesthesia*, Geneva, 3-6.05.2017, Rezumat publicat în *European Journal of Anaesthesiology*, volume 34, supplement 55 (The abstract has been published in the e-Supplement of the *European Journal of Anaesthesiology* (Volume 34, Supplement 55, June 2017) under the Accepted Abstract Number reference)
2. **Godeanu CS**, Marin DE, Druță V, Năstatse P, Stănciulescu EL, Rolul fitoterapiei în managementul complex al traumei. Conferința națională interdisciplinară cu vizibilitate internațională - Abordări comprehensive în problematica durerii și în patologia vertebro-medulară în contextual marcării Zilei internaționale a leziunilor mileice, *Techirghiol*, 2017. Rezumat publicat în *Balneo Recherche Journal*, editura Balneara, 8(3):164