

УДК: 615.015:616.831-005:599.323.4

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1111-1120](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1111-1120)

Волощук Наталія Іванівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, +380673077134, <https://orcid.org/0000-0002-0166-9676>

Ніконов Вадим Володимирович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківський Національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки, 4, +380509709476, <https://orcid.org/0000-0002-0078-9991>

Семененко Наталія Олександрівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, +380985389501, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6375-0333>

Московко Генадій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, +380505861542, <https://orcid.org/0000-0002-8349-8865>

Черешнюк Ігор Леонідович - кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, +380682102101, <https://orcid.org/0000-0002-0809-6663>

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(2-ОКСО-3-МЕТИЛ-2Н-[1,2,4] ТРІАЗИНО [2,3-С] ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ІШЕМІЧНИМ ТИПОМ

Анотація. *Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом є третьою причиною летальності у всьому світі. Зниження перфузії головного мозку на фоні ішемічного інсульту призводить до зниження оксигенації головного мозку, що в кінцевому результаті призводить до загибелі нейронів та викликає ряд клінічних проявів: парези, афазію, неврологічний дефіцит, когнітивні порушення та інші. Однією з пріоритетних задач сучасної фармакології є пошук високоактивних речовин з церебропротекторною дією, придатних для створення нових більш ефективних та безпечних лікарських засобів, які були б ефективними в лікувальних схемах хворих з ГПМК за ішемічним типом. Було цікаво*

дослідити вплив та ефективність натрієвої солі 4 - (2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4] триазин [2,3-с] хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (DSK - 38) за показниками когнітивних функцій та динаміки неврологічного дефіциту в умовах ГПМК за ішемічним типом в хронічному експерименті у щурів, оскільки дані похідні мають церебропротекторні властивості. Мета – провести оцінку ефективності сполуки натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4] тріазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) за показниками когнітивних функцій та динаміки неврологічного дефіциту в умовах ГПМК за ішемічним типом в хронічному експерименті у щурів.

Дослідження проводили при моделюванні ГПМК за ішемічним типом на нелінійних щурах-самцях, шляхом двобічної перев'язки сонних артерій. Через 1 год після відтворення патології починали внутрішньоочеревинне (в/о) введення DSK-38 (10 мг/кг) та препарату порівняння – цитиколіну (250 мг/кг) за аналогічною схемою в лікувальному режимі – через 1 год після відтворення ГПМК і далі кожних 24 год 1 раз/добу упродовж 18 діб спостереження. Зміни неврологічного статусу оцінювали за шкалою stroke-index С. Р. McGrow, динаміку орієнтувально-пошукової діяльності оцінювали у досліді „відкрите поле”, оцінку здатності тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання. Оцінюючи дані проведеного дослідження, можна зазначити, що лікувальна курсова (18-денна) терапія щурів з ГПМК натрієвою сіллю 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (10 мг/кг) так само, як і цитиколіном (250 мг/кг), сприяє зниженню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту. Це проявилось зменшенням показника летальності, а також відсотку тварин з важкою симптоматикою, покращенням орієнтувально-дослідницької діяльності, збільшенням відсотку навчених тварин при проведенні тесту умовної реакції пасивного уникання порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$). При цьому за цими властивостями сполука DSK-38 не поступалась препарату порівняння. Зазначена позитивна дія обох лікувальних засобів на перебіг неврологічного та когнітивного дефіциту, ймовірно, є одним із проявів цитопротекторного ефекту. Курсове (18-денне) введення щурам з ГПМК DSK-38 (10 мг/кг в/о) так само, як і цитиколіну (250 мг/кг), сприяє зниженню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту. За спроможністю покращувати динаміку когнітивних функцій щурів з ГПМК сполука DSK-38 в дозі 10 мг/кг співставлялась з цитиколіном.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, нейропротектори, цитиколін, щурі, когнітивні функції, неврологічний дефіцит, експеримент, головний мозок.

Voloshchuk Nataliya Ivanivna - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, st. Pirogov, 56, +380673077134, <https://orcid.org/0000-0002-0166-9676>

Nikonov Vadim Volodymyrovych - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, ave. Sciences, 4, +380509709476, <https://orcid.org/0000-0002-0078-9991>

Semenenko Nataliya Oleksandrivna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine № 2, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, st. Pirogov, 56, +380985389501, <https://orcid.org/0000-0001-6375-0333>

Moskovko Genadiy Serhiyovych – Candidate of medical sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of postgraduate education, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, st. Pirogov, 56, +380505861542, <https://orcid.org/0000-0002-8349-8865>

Chereshnyuk Ihor Leonidovych - candidate of medical sciences, Senior Researcher, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, str. Pirogov, 56, +380682102101, <https://orcid.org/0000-0002-0809-6663>

**STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE SODIUM SALT OF 4-(2-
OXO-3-METHYL-2H-[1,2,4] TRIAZINO [2,3-C] QUINAZOLIN-6-YL)
BUTANOIC ACID IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL
ACUTE DISORDER OF THE CEREBRAL CIRCULATION OF THE
ISCHEMIC TYPE**

Abstract. Acute ischemic stroke (AIS) is the third leading cause of death worldwide. A decrease in brain perfusion against the background of an ischemic stroke leads to a decrease in brain oxygenation, which ultimately leads to the death of neurons and causes a number of clinical manifestations: paresis, aphasia, neurological deficit, cognitive impairment, and others. One of the priority tasks of modern pharmacology is the search for highly active substances with a cerebroprotective effect, suitable for the creation of new, more effective and safer drugs, which would be effective in the treatment regimens of patients with AIS. It was interesting to investigate the effect and effectiveness of the sodium salt of 4 - (2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) butanoic acid (DSK- 8) according to indicators of cognitive functions and the dynamics of neurological deficits in the conditions of AIS in a chronic experiment in rats, since these derivatives have cerebroprotective properties. The goal is to evaluate the effectiveness of the compound sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin-6-yl) butanoic acid (DSK-38 compounds) according to indicators of cognitive functions and dynamics of neurological deficit in the conditions of AIS in a chronic experiment in rats.

The research was conducted in the modeling of AIS on non-linear male rats, by bilateral ligation of the carotid arteries. 1 hour after the reproduction of the pathology, the intraperitoneal (i/p) administration of DSK-38 (10 mg/kg) and the comparison drug - citicoline (250 mg/kg) was started according to a similar scheme in the treatment regimen - 1 hour after the reproduction of AIS and then every 24 hours 1 time/day for 18 days of observation. Changes in the neurological status were evaluated according to the stroke-index scale of C. P. McGrow, the dynamics of orienting and search activity were evaluated in the "open field" experiment, the assessment of the ability of animals to learn and remember an aversive stimulus was studied in the test of conditioned reaction of passive avoidance. Evaluating the data of the conducted research, it can be noted that the therapeutic course (18-day) therapy of rats with AIS with the sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino[2,3-s] quinazolin-6-yl) butanoic acid (10 mg/kg), as well as citicoline (250 mg/kg), helps reduce neurological and cognitive deficits in animals. This was manifested by a decrease in the mortality rate, as well as the percentage of animals with severe symptoms, an improvement in orientation and research activity, and an increase in the percentage of trained animals when conducting the conditioned reaction of passive avoidance test compared to the control group ($p < 0.05$). At the same time, in terms of these properties, the DSK-38 compound was not inferior to the comparison drug. The indicated positive effect of both medicinal products on the course of neurological and cognitive deficits is probably one of the manifestations of the cytoprotective effect. Course (18-day) administration of DSK-38 (10 mg/kg) to rats with AIS, as well as citicoline (250 mg/kg), helps to reduce neurological and cognitive deficits in animals. The DSK-38 compound at a dose of 10 mg/kg was comparable to citicoline in terms of its ability to improve the dynamics of cognitive functions in rats with AIS.

Key words: acute ischemic stroke, neuroprotectors, citicoline, rats, cognitive functions, neurological deficit, experiment, brain.

Постановка проблеми. Смертність від цереброваскулярних захворювань протягом декількох десятиріч посідає друге місце в структурі загальної смертності населення України, а *гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом* є третьою причиною летальності у всьому світі [1, 2]. Зниження перфузії головного мозку на фоні ішемічного інсульту призводить до зниження оксигенації головного мозку, що в кінцевому результаті призводить до загибелі нейронів та викликає ряд клінічних проявів: парези, афазію, неврологічний дефіцит, когнітивні порушення та інші [1, 3]. Пошук нових та доказових методів нейропротекції, які б могли провести відновлення нейронів в зоні ішемічної півтіні є одним із перспективних підходів пошуку ефективних та достовірних методів лікування пацієнтів з ішемічним інсультом [2, 3]. Тому, однією з пріоритетних задач сучасної фармакології є пошук високоактивних речовин з церебропротекторною дією,

придатних для створення нових більш ефективних та безпечних лікарських засобів, які були б ефективними в лікувальних схемах хворих з ГПМК за ішемічним типом.

Тому було цікаво дослідити вплив та ефективність натрієвої солі 4 - (2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4] триазин [2,3-с] хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (DSK - 38) за показниками когнітивних функцій та динаміки неврологічного дефіциту в умовах ГПМК за ішемічним типом в хронічному експерименті у щурів, оскільки дані похідні мають церебропротекторні властивості [4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Гострий ішемічний інсульт є найпоширенішим типом інсульту, на нього припадає 70% усіх інсультів [5]. У разі ранньої діагностики гострого ішемічного інсульту (протягом 4,5 год після появи симптомів інсульту) деякі пацієнти можуть претендувати на внутрішньовенну терапію рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (альтеплаза) [6]. Рекомендації Американської кардіологічної асоціації (АНА)/Американської асоціації інсульту (ASA) схвалили використання тенектеплази як ще одного препарату для тромболізу у пацієнтів з інсультом [7]. Ряд досліджень показує проблематичність використання препаратів для проведення тромболітичної терапії, що пов'язано з подовженням часу «терапевтичного вікна», протипоказами до використання даних препаратів тощо. Саме тому сьогодні ведеться інтенсивний пошук нових лікарських засобів із церебропротекторними властивостями, які б могли стати основою для застосування хворим з ішемічним мозковим інсультом при неможливості застосування тромболітичної терапії [8]. Згідно сучасних уявлень, лише ті лікарські засоби, які позитивно впливають на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, структуру та функцію мембран, попереджають розвиток в них необоротних змін, оптимізують роботу мозку як в фізіологічних умовах, так і при патології, можуть бути зараховані до розряду церебропротекторів [3, 9].

Виходячи із наведених даних та зважаючи на виявлені церебропротекторні властивості натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4] тріазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38), представляло інтерес дослідити, як ця речовина впливає на динаміку когнітивних функцій і неврологічного статусу щурів з ГПМК при курсовому лікувальному введенні в організм тварин даної речовини.

Мета статті – провести оцінку ефективності сполуки натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4] тріазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) за показниками когнітивних функцій та динаміки неврологічного дефіциту в умовах ГПМК за ішемічним типом в хронічному експерименті у щурів.

Виклад основного матеріалу. Досліди проведено на 80 нелінійних щурах-самцях, масою 160-180 г, тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого корму за встановленими нормами. ГПМК

моделювали шляхом двобічної перев'язки сонних артерій. Через 1 год після відтворення патології починали внутрішньоочеревинне (в/о) введення DSK-38 (10 мг/кг) та препарату порівняння – цитиколіну (250 мг/кг) за аналогічною схемою в лікувальному режимі – через 1 год після відтворення ГПМК і далі кожних 24 год 1 раз/добу упродовж 18 діб спостереження. Обидві речовини використовували в оптимальних церебропротекторних дозах, запозичених із літератури [4]. Моделювання церебральної ішемії та виведення тварин з експерименту проводили в умовах прополового наркозу (60 мг/кг в/о).

Досліджувані щурі утримувались на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. При проведенні експериментальної частини дослідження з тваринами дотримувались всіх необхідних вимог та правил гуманного відношення до експериментальних тварин, які були затверджені комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова; Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами згідно “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” [10]. Евтаназію лабораторних тварин під час експериментальної частини дослідження здійснювали шляхом декапітації після попереднього прополового наркозу (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) [8].

Зміни неврологічного статусу оцінювали за шкалою stroke-index С. Р. McGrow, динаміку орієнтувально-пошукової діяльності оцінювали у досліді „відкрите поле”, оцінку здатності тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом варіаційної статистики з допомогою редактора «Microsoft Office Excel». Вірогідність різниці середніх значень досліджуваних показників оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Зміни вважали статистично вірогідними при $p \leq 0,05$. При нульовому та 100% значеннях показників – за методом Р. Б. Стрелкова.

Результати проведенного експерименту показали, що двостороння перев'язка СА у щурів без лікування викликає важкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз, з максимальним проявом на 4-ту добу. Так, в цей термін спостереження у групі нелікованих тварин середній бал за шкалою С. Р. McGrow складав 16,2 бали, що відповідає важкому ступеню неврологічної симптоматики, а показник летальності становив 65 % (табл. 1).

На 18-ту добу дослідження встановлено, що в групі нелікованих тварин з ГПМК не спостерігалось повного відновлення втрачених функцій ЦНС. На це вказувала наявність у щурів даної групи значного неврологічного (6,9 бали) та когнітивного дефіциту, що проявилось пригніченням орієнтувально-дослідницької діяльності та зниженням латентного періоду УРПУ (табл. 1).

Курсове введення щурам з ГПМК в лікувальному режимі натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти

(сполуки DSK-38) в дозі 10 мг/кг в/о, так само, як і цитиколіну (250 мг/кг в/о), створювало виражений церебропротекторний ефект.

За показниками орієнтувально-дослідницької діяльності натрієва сіль 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти дещо поступалось препарату порівняння. Так, на 4-ту добу експерименту середній бал неврологічного дефіциту за шкалою С.Р. McGrow зменшився відносно контролю і становив відповідно 12,9 та 12,1, проти 16,2 балів у групі нелікованих щурів ($p \leq 0,05$).

Таблиця 1

Вплив DSK-38 та цитиколіну на виживання та розвиток
неврологічного дефіциту у тварин в різні терміни після ГПМК ($M \pm m$, $n=20$)

Група тварин	Кількість щурів з важкою симптоматикою, %		Середній бал за шкалою С.Р. McGrow		Кількість тварин, що вижили на 4-ту добу, %
	на 4-ту добу	на 18-ту добу	на 4-ту добу	на 18-ту добу	
Інтактні тварини	0	0	1,0 $\pm$ 0,28	0,00 $\pm$ 0,00	100
Тварини з ГПМК без лікування	100	58	16,2 $\pm$ 0,10	6,9 $\pm$ 0,30	35
Тварини з ГПМК+ Цитиколін	100	20*	12,1 $\pm$ 0,32*	3,7 $\pm$ 0,58*	60*
Тварини з ГПМК+ DSK-38	100	30*	12,9 $\pm$ 0,41*	4,2 $\pm$ 0,65*	55

Примітка. * - $p \leq 0,05$ по відношенню до контролю.

Показник летальності на фоні терапії сполукою DSK-38 та цитиколіном вірогідно зменшився по відношенню до контролю (65 %) і склав 45 % та 40 % відповідно. Тобто, за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит та показник летальності на 4-ту добу дослідження сполука DSK-38 зіставлялася з цитиколіном (див. табл.1). На 18-ту добу після моделювання ГПМК, курсове введення сполуки DSK-38, як і референс-препарату, приблизно в 2 рази зменшило відсоток щурів з тяжкою симптоматикою в порівнянні з контрольною групою. Так, неврологічний дефіцит за шкалою С.Р. McGrow склав всього 4,2 та 3,7 проти 6,9 балів в групі нелікованих щурів відповідно ($p \leq 0,05$) (див. табл.1).

Разом з цим лікувальна курсова терапія щурів з модельованим ГПМК сполукою DSK-38 подібно до цитиколіну сприяла вірогідному підвищенню орієнтувально-дослідницької діяльності тварин в обидва терміни експерименту в порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Вплив DSK-38 та цитиколіну на орієнтувально-дослідницьку діяльність тварин в різні терміни після ГПМК ($M \pm m$, $n=20$)

Групи тварин	Кількість горизонтальних рухів (3 хв.)		Кількість вертикальних рухів (3 хв.)		Кількість зазирань в нірки (3 хв.)	
	4 доба	18 доба	4 доба	18 доба	4 доба	18 доба
Інтактні тварини	24,1 $\pm$ 0,68	31,7 $\pm$ 0,4	11,6 $\pm$ 0,35	12,7 $\pm$ 0,35	22,2 $\pm$ 0,54	24,4 $\pm$ 0,41
Контроль	2,1 $\pm$ 0,34	8,4 $\pm$ 0,37	1,4 $\pm$ 0,20	3,7 $\pm$ 0,36	0,00 $\pm$ 0,0	1,8 $\pm$ 0,26
ГПМК + Цитиколін	11,5 $\pm$ 0,3*	22,7 $\pm$ 0,*	7,4 $\pm$ 0,36*	12,6 $\pm$ 0,3*	4,75 $\pm$ 0,3*	14,5 $\pm$ 0,58*
ГПМК + DSK-38	8,8 $\pm$ 0,51*	17,9 $\pm$ 0,2 *	6,1 $\pm$ 0,38*	11,0 $\pm$ 0,7*	3,3 $\pm$ 0,26*	12,3 $\pm$ 0,4*

Примітка. * - $p \leq 0,05$ по відношенню до контролю.

Так, на 18-ту добу експерименту у щурів, що отримували сполуку DSK-38, кількість горизонтальних, вертикальних рухів та кількість зазирань в „нірки” вірогідно збільшилась відносно контролю і становила відповідно: 17,9; 11,0 та 12,3 ($p \leq 0,05$) (табл. 2). Лікування тварин з ГПМК сполукою DSK-38 так само, як і цитиколіном, зменшувало явища когнітивного дефіциту в кінці експерименту (18 діб). Так, латентний період УРПУ у щурів, що отримували сполуку DSK-38 та референс-препарат, вірогідно покращився з 10,0 та 11,0 порівняно з контрольною групою 17,1, а кількість повністю навчених тварин становила відповідно 80 % та 90 % проти 42 % в контролі ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Вивчення відновлення когнітивно-мнестичних функцій у тварин з ГПМК в тесті УРПУ на 18-ту добу експерименту ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Латентний період заходу в темну камеру до навчання, сек.	Латентний період заходу в темну камеру через 24 год після навчання, с	Кількість навчених тварин, %
Контроль	17,1 $\pm$ 0,74	45,5 $\pm$ 1,34	42,8
Цитиколін	11,0 $\pm$ 0,49*	116,5 $\pm$ 1,31*	85,7*
DSK-38	10,0 $\pm$ 0,31*	90,2 $\pm$ 1,21*	71,4*

Примітка. * - $p \leq 0,05$ відносно контролю

Таким чином, оцінюючи дані проведеного дослідження, можна зазначити, що лікувальна курсова (18-денна) терапія щурів з ГПМК натрієвою

сіллю 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (10 мг/кг в/о) так само, як і цитиколіном (250 мг/кг в/о), сприяє зниженню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту. Це проявилось зменшенням показника летальності, а також відсотку тварин з важкою симптоматикою, покращенням орієнтувально-дослідницької діяльності, збільшенням відсотку навчених тварин при проведенні тесту УРПУ порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$). При цьому за цими властивостями сполука DSK-38 не поступалась препарату порівняння. Зазначена позитивна дія обох лікувальних засобів на перебіг неврологічного та когнітивного дефіциту, ймовірно, є одним із проявів цитопротекторного ефекту.

Висновки.

1. Курсове (18-денне) введення щурів з ГПМК за ішемічним типом DSK-38 (10 мг/кг в/о) так само, як і цитиколіну (250 мг/кг в/о), сприяє достовірному зниженню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту.

2. За спроможністю покращувати динаміку когнітивних функцій щурів з ГПМК сполука DSK-38 в дозі 10 мг/кг співставлялась з цитиколіном (250 мг/кг).

3. Оцінка впливу натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38) та цитиколіну на перебіг неврологічного та когнітивного дефіциту у щурів з ГПМК за ішемічним типом є віддзеркаленням їх цитопротекторного ефекту.

Література:

1. Platz, T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. *Front Neurol.* 2019;10:200-208. doi: 10.3389/fneur.2019.00200. eCollection 2019. PMID: 30930832; PMCID: PMC6423914.
2. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;17:56–66. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x
3. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke.* 2019;50:344–418. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211.
4. Ходаківський ОА. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії – Reports of morphology. 2011;17(1): 62-65.
5. Stuntz M, Busko K, Irshad S, Paige T, Razhkova V, Coan T. Nationwide trends of clinical characteristics and economic burden of emergency department visits due to acute ischemic stroke. *Open Access Emerg Med.* 2017;9:89–96. doi: 10.2147/OAEM.S146654
6. Fan Y, Liao X, Pan Y, Dong K, Wang Y, Wang Y, et al. Intravenous thrombolysis is safe and effective for the cryptogenic stroke in china: data from the thrombolysis implementation and monitor of acute ischemic stroke in China (TIMS-China). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:220–6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.041

7.Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke. 2020;51:3440–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029749

8.Liao C, Liao N, Chen W, Chang H, Tsuei Y, Shen C, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. J Chin Med Assoc. 2020;83(6):551-556. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000342. PMID: 32371664.

9.Orellana-Urzúa S. Rojas I. Líbano L. Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. Curr Pharm Des. 2020;8:2174-2174. doi: 10.2174/1381612826666200708133912. PMID: 32640953.

10.Boulton AA, Baker GB, Butterworth RF. Animal Models of Neurological Disease. Totowa, New Jersey : Humana Press, 1992; 373.

11.European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. (1986). Council of Europe. Strasbourg.

References:

1.Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. Front Neurol. 2019;10:200-208. doi: 10.3389/fneur.2019.00200. eCollection 2019. PMID: 30930832; PMCID: PMC6423914.

2.Kaplan G, Windsor W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;1:56–66. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x

3.Powers W, Rabinstein A, Ackerso T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke. 2019; 50: 344–418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31662037.

4.Khodakivskyi OA. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії [Evaluation of the effect of experimental therapy with ademol on the intensity of the course of destructive changes in the membranes of neurons in Mongolian gerbils in conditions of acute cerebral ischemia]. Вісник Морфології – Reports of morphology. 2011;17(1): 62-65. (in Ukrainian).

5.Stuntz M, Busko K, Irshad S, Paige T, Razhkova V, Coan T. Nationwide trends of clinical characteristics and economic burden of emergency department visits due to acute ischemic stroke. Open Access Emerg Med. 2017;9:89–96. doi: 10.2147/OAEM.S146654

6.Fan Y, Liao X, Pan Y, Dong K, Wang Y, Wang Y, et al. Intravenous thrombolysis is safe and effective for the cryptogenic stroke in china: data from the thrombolysis implementation and monitor of acute ischemic stroke in China (TIMS-China). J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28:220–6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.041

7.Warach S, Dula A, Milling T. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke. 2020;51:3440–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029749

8.Liao C, Liao N, Chen W, Chang H, Tsuei Y, Shen C, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. J Chin Med Assoc. 2020;83(6):551-556. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000342. PMID: 32371664.

9.Orellana-Urzúa S. Rojas I. Líbano L. Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. Curr Pharm Des. 2020;8:2174-2174. doi: 10.2174/1381612826666200708133912. PMID: 32640953.

10.Boulton A, Baker G, Butterworth R. Animal Models of Neurological Disease. Totowa, New Jersey : Humana Press, 1992; 373.

11.European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. 1986. Council of Europe. Strasbourg.