

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-03

УДК: 339.13.017:615.22:615.825:616.831-005.1

ВПЛИВ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ, МОТОРНУ Й ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКУ АКТИВНІСТЬ, КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Карімулін Р. Ф., Семененко А. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dr.karimulin@gmail.com

Статтю отримано 13 червня 2023 р.; прийнято до друку 17 липня 2023 р.

Анотація. На сьогодні максимальні зусилля науковців спрямовані на збереження функціональної здатності та відновлення нейронів у зоні ішемічної півтини шляхом розробки нових методів нейропротекції, одним із таких підходів могло б бути поєднання різних нейропротекторів за механізмом дії. Мета дослідження - вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність, когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту. Дослідження проводили при моделюванні ГПМК за ішемічним типом на нелінійних щурах-самцях шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій. Як досліджувані нейропротекторні комплекси (НПК) були відібрані чотири найбільш ефективні їх комбінації: церебролізін + мексидол; церебролізін + цитиколін; церебролізін + едаравон; церебролізін + холін альфосцерат, які були виявлені як найбільш дієві попередньо - після проведення скринінгу терапевтичної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань. Оцінку лікувальної дії НПК проводили на 4-ту та 7-му добу терапії. Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою McGraw Stroke Index. Локомоторну й орієнтовно-дослідницьку активність визначали в тесті "відкрите поле". Когнітивні функції досліджували в тесті "екстраполяційне вивільнення". Статистична обробка результатів дослідження включала використання критерію Шапіро-Вілкс W, критерію Манна-Уїтні та критерію зіставлених рангів Вілкоксона. Проведене дослідження церебропротекторних властивостей чотирьох різних комбінацій нейропротекторів на експериментальній моделі ішемічного враження головного мозку за показниками неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності, когнітивних функцій дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності: НПК №2 ≥ НПК №1 > НПК №4 ≥ НПК №3.

Ключові слова: ішемічний інсульт, шурі, нейропротектори, церебролізін, едаравон, мексидол, холін альфосцерат.

Вступ

Мозковий інсульт (МІ) є головною причиною інвалідності, другою за поширеністю причиною деменції та третьою причиною летальності в усьому світі [8]. До 85% всіх МІ мають ішемічне походження, що найчастіше пов'язано із закупоркою однієї або декількох мозкових артерій тромботичними масами і, як наслідок, зменшення мозкової перфузії [9].

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом виникає в результаті закупорки мозкової артерії, яка призводить до втрати оксигенації тканин мозку, що в підсумку викликає загибель нейронів і незворотній неврологічний дефіцит [8]. Сучасна ефективна терапія гострого інсульту спрямована на усунення артеріальної оклюзії [7]. Час проведення реперфузії ішемічної тканини є критичним фактором: як правило, з плином часу після блокування церебральної артерії все більше тканин зазнає необоротної загибелі клітин [6]. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі, а в Україні ще й дія воєнного стану призвели до того, що система надання медичної допомоги при мозковому інсульті неминуче зазнала серйозних змін, зокрема відбувається затримка з консультаційною допомогою хворим, зменшення кількості процедур внутрішньовенного тромболілізу та механічної тромбектомії [1].

На сьогодні [9] максимальні зусилля науковців спрямовані на збереження функціональної здатності та

відновлення нейронів у зоні ішемічної півтини шляхом розробки нових методів нейропротекції, одним із таких підходів, на нашу думку, могло б бути поєднання різних нейропротекторів за механізмом дії, шляхом пошуку фармакологічно ефективних та економічно вигідних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом, яким не показано тромболізіс та механічну тромбектомію.

Мета дослідження - вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність, когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту.

Матеріали та методи

Дослідження проводили при моделюванні ГПМК за ішемічним типом на нелінійних щурах-самцях масою 160-180 г в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій [2]. Під судини підводили лігатури з наступною їх оклюзією через 10 хв після виходу щурів з наркозу в стані легкої седатії.

Під час експериментального дослідження нейропротектори вводили внутрішньовенно (в/в) у нижню порожнисту вену після катетеризації в асептичних умовах стегнової вени за допомогою інфузійного насосу. Дозу та тривалість застосування нейропротекторів на різних

етапах експериментального дослідження проводили згідно з інструкцією до лікарського засобу мг(мл)/кг маси тіла щура. Початкове ведення нейропротектора здійснювали через 30 хв після експериментального моделювання ішемічного інсульту, кожне наступне застосування проводили один раз на добу протягом 7 днів.

Як досліджувані нейропротекторні комплекси (НПК) були відібрані чотири найбільш ефективні їх комбінації: церебралізін + мексидол; церебралізін + цитиколін; церебралізін + едаравон; церебралізін + холін альфосцерат, які були виявлені як найбільш дієві попередньо - після проведення скринінгу терапевтичної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань. Оцінка лікувальної дії нейропротекторних комплексів (НПК) проводилась на 4-ту та 7-му добу терапії порівняно з псевдооперованими щурами і щурами з ішемічним інсультом, які отримували 0,9% натрій хлорид (контрольна патологія - КП).

- Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + мексидол) НПК №1 (II + НПК №1)
- Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + цитиколін) НПК №2 (II + НПК №2)
- Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + едаравон) НПК №3 (II + НПК №3)
- Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + холін альфосцерат) НПК №4 (II + НПК №4)

Досліджувані щурі утримувались на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. Під час проведення експериментальної частини дослідження дотримувалися всіх необхідних вимог та правил гуманного ставлення до експериментальних тварин, які були затверджені комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 14 від 26 грудня 2016 року), а також відповідно до Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами згідно з Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою [5]. Евтаназію лабораторних тварин під час експериментальної частини дослідження здійснювали шляхом декапітації після попереднього пропофолового наркозу (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) [10].

Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою McGraw Stroke Index. Для кожної тварини підраховували сумарну кількість балів і за бальною шкалою оцінювали ступінь неврологічних порушень: до 3 балів - легкі порушення; від 3 до 7 балів - порушення середнього ступеня важкості; більше 7 балів - важкі порушення [3].

Локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності визначали в тесті "відкрите поле". Оцінювали такі показники активностей: горизонтальну (число перетнутих квадратів), вертикальну (число стійок) та дослідницьку

(число оглянутих нірок) [3].

Когнітивні функції досліджували в тесті "екстраполяційне вивільнення". Визначали кількість тварин, які пройшли тест за 180 с, а також час виконання тесту (час пірнання) [4].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили в ліцензованому стандартизованому пакеті "Statistica 13.3 for Windows", застосовували аналіз характеру розподілу характеристик за критерієм Шапіро-Вілکا W, аналіз розбіжностей за критерієм Манна-Уїтні для непараметричних даних, а також критерій зіставлених рангів Вілкоксона для оцінки змін у внутрішньоруповій динаміці, $p < 0,05$ вважали значущим.

Результати. Обговорення

Дослідження неврологічного статусу щурів різних груп наведені в табл. 1. Виявилось, що в псевдооперованих щурів відсутній неврологічний дефіцит на всіх термінах дослідження. За експериментального ішемічного інсульту реєстрували розвиток важкого неврологічного дефіциту у щурів. Так, станом на 2-гу добу експерименту бал за шкалою McGraw коливався від 8,3 до 11,0 (P5-P95), а медіана становила 10,0. Водночас на 7-му добу відзначали вірогідне покращення неврологічної симптоматики: бал за шкалою McGraw коливався від 7,0 до 9,0 (P5-P95), його медіана становила 8,0, а середній показник був на 19,1% меншим ($p < 0,05$), ніж у псевдооперованих щурів.

Уведення комбінацій нейропротекторів з різною ефективністю зменшувало неврологічний дефіцит у щурів за ішемічного інсульту. У групі тварин, які отримували НПК №1, середній бал за шкалою McGraw був статистично достовірно меншим на 26,5% (станом на 2-гу добу) та 32,7% (станом на 7-му добу) порівняно з такими показниками нелікованих тварин з ішемічним інсультом.

Таблиця 1. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на середній бал за шкалою McGraw у щурів за умов ішемічного інсульту ($n=7$; $M \pm m$).

Групи тварин	Шкала McGraw, бали	
	Термін дослідження	
	2-га доба	7-ма доба
1 Псевдооперовані тварини	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
2 Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	9,71 $\pm$ 0,42*	7,86 $\pm$ 0,34*§
3 Ішемічний інсульт + НПК №1	7,14 $\pm$ 0,34*#	5,29 $\pm$ 0,42*#§
4 Ішемічний інсульт + НПК №2	6,00 $\pm$ 0,31*#&	4,00 $\pm$ 0,31*#§
5 Ішемічний інсульт + НПК №3	8,43 $\pm$ 0,37*#&	6,71 $\pm$ 0,42*#&§
6 Ішемічний інсульт + НПК №4	8,57 $\pm$ 0,37*#&	6,57 $\pm$ 0,43*#&§

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи псевдооперованих тварин; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією; & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1; § - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між різними термінами дослідження в межах групи.

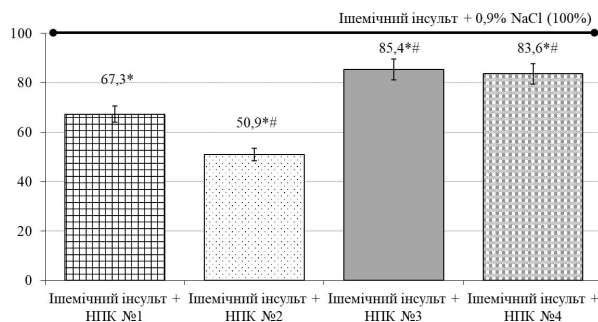


Рис. 1. Зміни неврологічного дефіциту на тлі лікування у щурів з ішемічним інсультом станом на 7-му добу експерименту (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з контрольною патологією; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1; 100% - рівень показника в групі "Ішемічний інсульт + 0,9% NaCl" (контрольна патологія).

Таблиця 2. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на локомоторну та орієнтовально-дослідницьку активності у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m).

Групи тварин	Локомоторна активність	Орієнтовально-дослідницька активність	
	Число перетнутих квадратів	Число стійок	Число оглянутих нірок
1 Псевдооперовані тварини	27,0±0,31	9,57±0,37	11,1±0,40
2 Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	14,7±0,52*	6,29±0,29*	5,43±0,37*
3 Ішемічний інсульт + НПК №1	19,6±0,37*#	7,71±0,29*#	8,86±0,26*#
4 Ішемічний інсульт + НПК №2	20,6±0,43*#	8,14±0,26*#	9,29±0,29*#
5 Ішемічний інсульт + НПК №3	17,7±0,42*#&	7,14±0,26*#	6,43±0,30*#&
6 Ішемічний інсульт + НПК №4	18,3±0,29*#&	7,29±0,29*#	6,57±0,20*#&

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи псевдооперованих тварин; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією; & - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №1.

За використання комбінації НПК №2 неврологічний дефіцит був найменшим і відповідав середньому ступеню важкості: середній бал за шкалою McGraw був вірогідно меншим на 38,2% (станом на 2-гу добу) та 49,1% (станом на 7-му добу) порівняно з такими показниками групи контрольної патології. У групах тварин "Ішемічний інсульт + НПК №3" та "Ішемічний інсульт + НПК №4" показники неврологічного дефіциту були найгіршими серед усіх лікованих тварин: середній бал за шкалою McGraw лише на 11,8-16,4% перевищував показники групи контрольної патології.

Порівняльна характеристика ефективності застосованих комбінацій нейропротекторів щодо покращення неврологічної симптоматики за ішемічного інсульту наведена на рисунку 1.

Виявилось, що за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит при ішемічному інсульті досліджувані нейропротекторні комплекси можна розташувати так: НПК №2 > НПК №1 > НПК №4 ≥ НПК №3. Використання НПК №2 виявляє найвищу ефективність щодо покращення неврологічної симптоматики, адже зниження середнього бала за шкалою McGraw в 1,5-3,4 рази перевищувало таке за використання інших комбінацій нейропротекторів. Застосування НПК №1 дещо поступалось НПК №2 за здатністю коригувати неврологічний статус, а найменшу ефективність зафіксовано в НПК №3 та НПК №4.

Результати дослідження локомоторної та орієнтовально-дослідницької активності у щурів дослідних груп наведені в табл. 2. Встановлено, що у тварин з ішемічним інсультом реєструється вірогідне зниження показників горизонтальної активності (середнє число перетнутих квадратів на 45,5% менше), вертикальної активності (число стійок менше на 34,3%) та дослідницької активності (число оглянутих нірок на 51% менше) порівняно з псевдооперованими тваринами.

Використані нейропротекторні комбінації вірогідно покращували рухову та дослідницьку активності у щурів з ішемічним інсультом, хоча їхня ефективність залежала від виду нейропротекторного комплексу. Найбільш ефективний вплив на вказані показники мали НПК №2 та НПК №1: в групах тварин, які отримували ці комбінації нейропротекторів фіксували вірогідне зростання середнього числа перетнутих квадратів (відповідно на 39,8 та 33%), числа стійок (відповідно на 29,6 та 22,7%) та числа оглянутих нірок (відповідно на 71,1 та 63,2%) порівняно з групою контрольної патології. Слід зауважити, що досліджувані показники фізичної активності вірогідно не відрізнялись між групами тварин, які отримували НПК №2 та НПК №1.

Найменший вплив на локомоторну та орієнтовально-дослідницьку активності у щурів за ішемічного інсульту було зареєстровано у НПК №3 та НПК №4. Так, у групі щурів "Ішемічний інсульт + НПК №3" число перетнутих квадратів, число стійок та оглянутих нірок були більшими відповідно на 20,4, 13,6 та 18,4% порівняно з контрольною патологією, але вірогідно меншими (наприклад, за числом оглянутих нірок на 27,4-30,8%), ніж у тварин, які отримували НПК №1 або НПК №2.

У тварин, яким застосовували НПК №4, показники локомоторної та орієнтовально-дослідницької активності перевищували такі у групі контрольної патології на 15,9-24,3%, а за числом перетнутих квадратів та оглянутих нірок вірогідно поступались тваринам, які отримували НПК №1 або НПК №2.

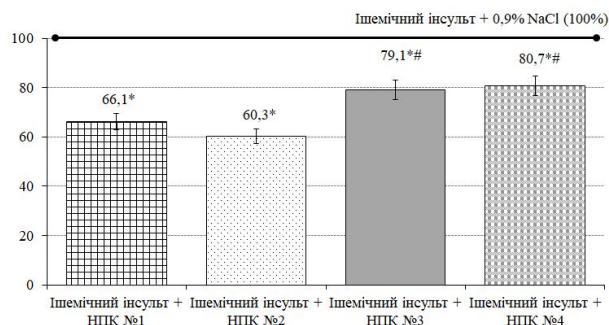
Дослідження когнітивних функцій у щурів за умов ішемічного інсульту і на тлі лікування наведені в таблиці 3.

У групі псевдооперованих тварин когнітивні функції

Таблиця 3. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на когнітивні функції у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m).

Групи тварин	Час пірнання, с
1 Псевдооперовані тварини	56,7±8,96
2 Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	161±9,37*
3 Ішемічний інсульт + НПК №1	107±8,80*#
4 Ішемічний інсульт + НПК №2	97,3±6,76*#
5 Ішемічний інсульт + НПК №3	128±9,76*#&
6 Ішемічний інсульт + НПК №4	130±8,64*#&

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи псевдооперованих тварин; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією; & - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно відповідної групи тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №2.

**Рис. 2.** Зміни когнітивних функцій на тлі лікування у щурів з ішемічним інсультом станом на 7-му добу експерименту (n=7; M±m).

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з контрольною патологією; # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно тварин з ішемічним інсультом, які отримували НПК №2; 100% - рівень показника в групі "Ішемічний інсульт + 0,9% NaCl" (контрольна патологія).

збережені повною мірою, адже тест "екстраполяційне вивільнення" вчасно виконали всі піддослідні щури, а середній час на його виконання коливався в діапазоні 35,3-89,6 с ($P_{5-P_{95}}$), медіана становила 45,0 с.

За умов ішемічного інсульту спостерігається розвиток виразної когнітивної дисфункції, доказом чого є те, що 4 тварини (57%) не пройшли тест "екстраполяційне вивільнення" за 180 с, а середній показник часу виконання тесту був вірогідно більшим в 2,84 рази, ніж у групі псевдооперованих тварин.

Список посилань - References

- [1] Akhtar, N., Abid, F., Kamran, S., Singh, R., Imam, Y., AlJerd, S., ... & Shuaib, A. (2020). Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 30(1), 105435-105442. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435
- [2] Bulton A. A., Baker G. B., & Butterworth R. F. (1992). *Animal Models of Neurological Disease*. Totowa, New Jersey : Humana Press.
- [3] Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Nagorna, O. O., Gorchakova, N. O., Lukianchuk, V. D., Bukhtiyarova, N. V., ... & Sirova, G. O.

Застосована терапія різною мірою покращувала когнітивні функції у щурів на тлі ішемічного інсульту. Так, у тварин, які отримували НПК №1 та НПК №2, середній час виконання тесту "екстраполяційного вивільнення" був вірогідно меншим відповідно на 33,9 та 39,7%, ніж у нелікованих тварин. За умов використання НПК №2 та НПК №3 середній час пірнання вірогідно перевищував показник в групі контрольної патології відповідно на 20,9 та 19,3%.

Порівняльна характеристика здатності різних комбінацій нейропротекторів покращувати когнітивні функції за ішемічного інсульту наведена на рисунку 2.

Зважаючи на сучасну концепцію максимального збереження функціональної та морфологічної цілісності нейронів у зоні ішемічного ураження [9] під час інсульту, проведене дослідження підтверджує парадигми сучасних літературних джерел відносно максимально ефективної та дієвої фармакологічної терапії під час ІМІ [7, 8], що показано здатністю НПК коригувати когнітивні розлади на тлі гострого порушення мозкового кровообігу, при цьому їх можна розташувати за ефективністю їхньої дії при експериментальному інсульті так: НПК №2 ≥ НПК №1 > НПК №3 ≥ НПК №4. На нашу думку та на думку різних авторів [1, 3], які постійно намагаються знайти сучасні ефективні методи покращення лікування хворих з ІМІ, застосування в клінічних умовах найбільш ефективних НПК може бути допоміжним ефективним фармакологічним інструментом в боротьбі за функціонально збережені нейрони в зоні ішемічного ураження при неможливості проведення тромболізи та тромбектомії.

Висновки та перспективи подальших розробок

Проведене дослідження церебропротекторних властивостей чотирьох різних комбінацій нейропротекторів на експериментальній моделі ішемічного ураження головного мозку за показниками неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності, когнітивних функцій дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності: НПК №2 ≥ НПК №1 > НПК №4 ≥ НПК №3.

Надалі плануємо вивчити та проаналізувати ефективність найбільш дієвих комбінацій нейропротекторів, визначених в експерименті за клінічних умов.

- (2016). *Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: методичні рекомендації [Preclinical study of the specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection: Guidelines]*. Київ - Kyiv. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026>
- [4] Deyko, R. D., Shtrigol, S. Y., Kolobov, A. A., & Mishchenko, O. Y. (2015). Корекція неврологічних та когнітивних розладів на моделі церебральної ішемії з використанням оригінальних нейроактивних олігопептидів [Correction of neurological

- and cognitive disorders in the model of cerebral ischemia using original neuroactive oligopeptides]. *Фармакологія та лікарська токсикологія - Pharmacology and drug toxicology*, 1, 24-29.
- [5] European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. (1986). Council of Europe. Strasbourg.
- [6] Liao, C., Liao, N., Chen, W., Chang, H., Tsuei, Y., Shen, C., ... & Chen, P. (2020). Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Chin Med Assoc.*, 83(6), 551-556. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000342
- [7] Pierot, L., Jayaraman, M., Szikora, I., Hirsch, J., Baxter, B., Miyachi, S., ... & Terbrugge, K. (2018). Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *J Neurointerv Surg.*, 10, 1121-1126. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014287
- [8] Platz, T. (2019). Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. *Front Neurol.*, 10, 200-208. doi: 10.3389/fneur.2019.00200
- [9] Powers, W., Rabinstein, A., Ackerson, T., Adeoye, O., Bambakidis, N., Becker, K., ... & Tirschwell, D. (2019). 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*, 50, 344-418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
- [10] Semenenko, A. I. (2015). Вплив інфузійних розчинів на динаміку показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов гострої церебральної ішемії у щурів [The influence of infusion solutions on the dynamics of indicators of oxidant-antioxidant balance under conditions of acute cerebral ischemia in rats]. *Клінічна та експериментальна патологія - Clinical and experimental pathology*, XIV, 4(54), 151-154. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIII.1.47.2014.30>

EFFECT OF DIFFERENT COMBINATIONS OF NEUROPROTECTORS ON NEUROLOGICAL DEFICIT, MOTOR AND ORIENTATION-RESEARCH ACTIVITY, COGNITIVE FUNCTIONS DURING EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

Karimulin R. F., Semenenko A. I.

Annotation. Today, the maximum efforts of scientists are aimed at preserving the functional capacity and restoring neurons in the ischemic penumbra zone by developing new methods of neuroprotection, one of such approaches could be the combination of different neuroprotectors according to the mechanism of action. The purpose of the study is to study the effect of different combinations of neuroprotectors on neurological deficits, motor and orientation-research activity, and cognitive functions during experimental ischemic stroke. The study was conducted in the modelling of acute stroke according to the ischemic type on non-linear male rats by bilateral ligation of the internal carotid arteries. The four most effective combinations of neuroprotective complexes were selected as neuroprotective complexes (NPC) under investigation: cerebrolysin + mexidol; cerebrolysin + citicoline; cerebrolysin + edaravone; cerebrolysin + choline alfoscerate, which were previously discovered after screening the therapeutic effectiveness of various neuroprotectors and their combinations. Evaluation of the therapeutic effect of NPC was carried out on the 4th and 7th day of therapy. Neurological deficits were assessed using the McGraw Stroke Index. Locomotor and orientation-research activity was determined in the "open field" test. Cognitive functions were investigated in the extrapolation release test. The study of the cerebroprotective properties of four different combinations of neuroprotectors on an experimental model of an ischemic impression of the brain based on indicators of neurological deficit, locomotor and orientation-research activity, and cognitive functions made it possible to identify the most effective combinations and arrange them in order of decreasing effectiveness: NPC № 2 ≥ NPC №1 > NPC №4 ≥ NPC №3.

Keywords: ischemic stroke, rats, neuroprotectors, cerebrolysin, edaravone, mexidol, choline alfoscerate.