

УДК: 339.13.017:615.22:616.831-005.1

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-1104-1114](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-1104-1114)

Карімулін Руслан Фанісович аспірант кафедри анестезіології інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, +380977494226 <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

СКРИНІНГ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Анотація. Збереження функціональної здатності та відновлення нейронів в зоні ішемічної півтіні шляхом розробки нових методів нейропротекції є одним із перспективних підходів, так поєднання різних за механізмом дії нейропротекторів, шляхом пошуку фармакологічно ефективних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом є одним з сучасних напрямків на які орієнтовані дослідники в пошуку ефективних методів лікування гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом у пацієнтів, яким не показано тромболізис та тромбектомія. Мета – провести скринінг фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань за показником летальності та рівнем нейронспецифічної енолази у щурів з експериментальним ішемічним інсультом. Дослідження проводили при моделюванні ГПМК за ішемічним типом на нелінійних щурах-самцях, шляхом двобічної перев'язки сонних артерій. Як досліджувані нейропротекторні комплекси (НПК), були відібрані спочатку 10 різних комбінацій НПК, величину нейропротекторного ефекту яких на головний мозок оцінювали за середньою тривалістю життя у годинах та динамікою (у %) показника летальності щурів з ГПМК за ішемічним типом відносно контрольної групи тварин. Після аналізу летальності щурів з ГПМК було визначено чотири найбільш ефективні комбінації нейропротекторних комплексів: церебролізін + мексидол; церебролізін + цитіколін; церебролізін + едаравон; церебролізін + холін альфосцерат, які були виявлені, як найбільш дієві, попередньо, після проведення скринінгу терапевтичної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань. Визначення вмісту нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові щурів як показника нейродеструкції за експериментального ішемічного інсульту на тлі лікування проводили після лікування чотирма найбільш ефективними комбінаціями НПК протягом 7 діб спостереження, після чого було визначено за показниками вмісту NSE найбільш ефективні та дієві комбінації нейропротекторних комплексів. Проведене дослідження скринінгу фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань за

показником летальності щурів з гострим ішемічним інсультом показало найбільшу достовірну ефективність чотирьох нейропротекторних комплексів: церебролізін + мексидол (НПК №1); церебролізін + цитіколін (НПК №2); церебролізін + едаравон (НПК №3); церебролізін + холін альфосцерат (НПК №4) ($p < 0,05$). Визначення вмісту нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові щурів як показника нейродеструкції за експериментального ішемічного інсульту на тлі лікування чотирма найбільш ефективними комбінаціями нейропротекторів дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності: НПК №2 \geq НПК №1 $>$ НПК №4 \geq НПК №3 ($p < 0,05$).

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, нейропротектори, щурі, нейрон-специфічна енолаза.

Ruslan Fanisovych Karimulin graduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, st. Pirogov, 56, +380977494226, <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669> +380977494226

SCREENING OF CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF DIFFERENT COMBINATIONS OF NEUROPROTECTORS IN RATS WITH EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

Abstract. Preservation of functional capacity and restoration of neurons in the ischemic penumbra zone through the development of new methods of neuroprotection is one of the promising approaches, so the combination of neuroprotectors with different mechanisms of action by searching for pharmacologically effective combinations that could be used in patients with acute ischemic stroke (AIS) is one of the modern directions for which are oriented researchers in the search for effective methods of treatment of acute cerebrovascular accident of the ischemic type in patients who are not indicated for thrombolysis and thrombectomy. The goal is to screen the pharmacological effectiveness of various neuroprotectors and their combinations according to the lethality index and the level of neuron-specific enolase in rats with experimental ischemic stroke. The study was conducted in the modeling of AIS on non-linear male rats by bilateral ligation of the carotid arteries. As researched neuroprotective complexes (NPC), 10 different combinations of NPC were initially selected, the magnitude of the neuroprotective effect of which on the brain was evaluated by the average life expectancy in hours and the dynamics (in %) of the mortality rate of rats with AIS relative to the control group of animals. After analyzing the lethality of rats with AIS, the four most effective combinations of neuroprotective complexes were determined: cerebrolysin + mexidol; cerebrolysin + citicoline; cerebrolysin + edaravone; cerebrolysin + choline alfoscerate, which were found to be the most effective, previously, after

screening the therapeutic effectiveness of various neuroprotectors and their combinations. Determination of the content of neuron-specific enolase (NSE) in the blood serum of rats as an indicator of neurodestruction during experimental ischemic stroke against the background of treatment was carried out after treatment with the four most effective combinations of NPC during 7 days of observation, after which the most effective and efficient combinations of neuroprotective complexes were determined based on the NSE content.

The conducted study of the screening of the pharmacological effectiveness of various neuroprotectors and their combinations according to the mortality rate of rats with acute ischemic stroke showed the most reliable effectiveness of four neuroprotective complexes: cerebrolysin + mexidol (NPC №1); cerebrolysin + citicoline (NPC №2); cerebrolysin + edaravone (NPC №3); cerebrolysin + choline alfoscerate (NPC №4) ($p < 0.05$).

Determination of the content of neuron-specific enolase (NSE) in the blood serum of rats as an indicator of neurodestruction during experimental ischemic stroke against the background of treatment with the four most effective combinations of neuroprotectors made it possible to identify the most effective combinations and arrange them in order of decreasing effectiveness: NPC №2 \geq NPC №1 $>$ NPC №4 \geq NPC №3 ($p < 0.05$).

Key words: acute ischemic stroke, neuroprotectors, rats, neuron-specific enolase.

Постановка проблеми. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом є третьою причиною летальності у всьому світі та домінуючою патологією, що спричинює стійку інвалідизацію пацієнта [1]. Провідним етіологічним варіантом гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом є тромбоемболічний інсульт однієї або декількох мозкових артерій. Формування обструкції по ходу артерії призводить до зниження перфузії головного мозку в ділянці кровопостачання ураженої артерії, зниження оксигенації головного мозку, що в результаті призводить до загибелі нейронів та викликає ряд клінічних проявів (паралічі, парези, афазію тощо) [1, 2]. Збереження функціональної здатності та відновлення нейронів в зоні ішемічної півтіні шляхом розробки нових методів нейропротекції є одним із перспективних підходів [2, 3], так поєднання різних за механізмом дії нейропротекторів, шляхом пошуку фармакологічно ефективних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом є одним з сучасних напрямків на які орієнтовані дослідники в пошуку ефективних методів лікування ГПМК у пацієнтів, яким не показано тромболісис та тромбектомія.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Однією з найбільш поширених причин ГПМК є обструкція однієї або декількох мозкових артерій, що найбільш часто спричинено тромбом. Формування обструкції по ходу

артерії призводить до зниження перфузії головного мозку в ділянці кровопостачання ураженої артерії [3]. Зменшення кровопостачання ураженої ділянки приводить до повної або часткової втрати оксигенації тканин мозку, що в результаті призводить до загибелі нейронів, а це в свою чергу викликає ряд клінічних проявів у вигляді: неврологічного дефіциту, моторних порушень тощо [4]. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі, а в Україні ще й дія воєнного стану – все це призвело до того, що система надання медичної допомоги при мозковому інсульті неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультаційною допомогою хворих, зменшення кількості процедур внутрішньовенного тромболізу та механічної тромбектомії [5].

Мета статті – провести скринінг фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань за показником летальності та рівнем нейронспецифічної енолази у щурів з експериментальним ішемічним інсультом.

Виклад основного матеріалу. Скринінг фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань проведено на 120 нелінійних щурах-самцях, масою тіла 180-250 г, розподілених на 12 груп по 10 щурів-самців у кожній з них. Моделювання ішемічного ураження головного мозку проводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) шляхом перев'язки обох загальних сонних артерій (ЗСА) до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки [6]. Під ЗСА проводили лігатурні нитки з наступною їх оклюзією через 10 хв після виходу тварин з наркозу в стані легкої седатії. Спостереження і фіксація кількості загиблих щурів проводили протягом 96 годин, починаючи з 1-ї години після моделювання ГПМК за ішемічним типом (а саме: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 і 96 год). Перше введення досліджуваних нейропротекторів (цитиколін, мексидол, едаварон, церебролізин, холін альфосцерат) у рекомендованих дозових режимах відповідно інструкції виробника проводили через 30 хв після моделювання ГПМК за ішемічним типом. Контрольна група або контрольна патологія (КП) тварин були щури, яким проводилась катетеризація вени без введення нейропротекторів, але із введенням ізотонічного 0,9% NaCl у відповідному об'ємі, який відповідав об'єму відповідного нейропротектора або їх комбінації під час експерименту. Ефект досліджуваних нейропротекторів та їх комбінацій оцінювали за середньою тривалістю життя в годинах і динамікою показника летальності щурів з ГПМК за ішемічним типом (у відсотках).

Досліджувані щури 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 (протокол № 14 від 26 грудня 2016 року); Міжнародних вимог про гуманне поводження з

тваринами згідно “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” [7]. Евтаназію лабораторних тварин під час експериментальної частини дослідження здійснювали шляхом декапітації після попереднього пропофолового наркозу (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) [8].

Під час експериментального скринінгу використовували комбінації нейропротекторних комплексів порівнюючи їх ефективність з псевдооперованими тваринами та тваринами з ГПМК за ішемічним типом без лікування нейропротекторами (щурі отримували 0,9% натрій хлорид у відповідному об’ємі введення нейропротекторів (контрольна патологія - КП):

1. Псевдооперовані щури
2. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували 0,9% натрій хлорид (контрольна патологія - КП)
3. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + мексидол) НПК №1 (ІІ + НПК №1)
4. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + цитіколін) НПК №2 (ІІ + НПК №2)
5. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + едаравон) НПК №3 (ІІ + НПК №3)
6. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (церебралізін + холін альфосцерат) НПК №4 (ІІ + НПК №4)
7. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (мексидол + цитіколін) НПК №5 (ІІ + НПК №1)
8. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (мексидол + холін альфосцерат) НПК №6 (ІІ + НПК №2)
9. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (мексидол + едаравон) НПК №7 (ІІ + НПК №3)
10. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (цитіколін + холін альфосцерат) НПК №8 (ІІ + НПК №4)
11. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (цитіколін + едаравон) НПК №9 (ІІ + НПК №3)
12. Щурі з ішемічним інсультом, які отримували комплекс нейропротекторів (холін альфосцерат + едаравон) НПК №10 (ІІ + НПК №4)

Статистичну обробку результатів дослідження проводили в ліцензованому стандартизованому пакеті “Statistica 13.3 for Windows” і включали аналіз характеру розподілу характеристик за критерієм Шапіро-Вілка W та аналіз розбіжностей за критерієм Манна-Уїтні для непараметричних даних і критерій зіставлених рангів Вілкоксона для оцінки змін у внутрішньогруповій динаміці, $p < 0,05$ вважали значущим.

Результати дослідження показника летальності щурів за експериментального гострого порушення мозкового кровообігу і на тлі корекції комбінаціями різних нейропротекторів наведені в табл. 1. Встановлено, що в групі контрольної патології через 24 години після каротидної оклюзії вижило

7 тварин (показник виживаності становив 35 %), а станом на 4 добу експерименту (через 96 годин після оклюзії) залишилось живими 4 тварини (показник виживаності – 20 %).

Застосовані комбінації різних нейропротекторів з різною ефективністю впливали на виживаність тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу.

Найвищу ефективність показали комбінації нейропротекторів НПК №1 та НПК №2. У цих групах тварин виживаність щурів на всіх термінах дослідження була вірогідно більшою, ніж у нелікованих тварин з ішемічним інсультом. Станом на 2, 3 та 4 добу експерименту показники смертності в цих групах тварин були меншими в 1,8-2,2 рази, порівняно з контрольною патологією.

Комбінації нейропротекторів НПК №3 та НПК №4 за здатністю зменшувати смертність щурів за ішемічного інсульту дещо поступались НПК №1 та НПК №2. Так, в групах тварин, які отримували НПК №3 чи НПК №4, смертність хоч і була меншою на 30 %, але не досягала вірогідних відмінностей від показника в групі контрольної патології.

Використання комбінацій НПК №5 та НПК №6 за ішемічного інсульту також зменшувало смертність у різні терміни на 15-20 %, однак вірогідних відмінностей порівняно з нелікованими тваринами не реєструвалось.

Таблиця 1

Вживаність тварин за експериментального ішемічного інсульту та на тлі застосування різних комбінацій нейропротекторів
(в 1 групі n=10, в інших групах n=20)

Групи тварин		Показник летальності, %		
		Термін дослідження		
		24 години	48 годин	96 годин
1	Псевдооперовані тварини	0	0	0
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	65	70	80
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	30*	35*	45*
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	30*	35*	40*
5	Ішемічний інсульт + НПК №3	35	40*	50*
6	Ішемічний інсульт + НПК №4	35	40*	50*
7	Ішемічний інсульт + НПК №5	45	55	60
8	Ішемічний інсульт + НПК №6	45	55	60
9	Ішемічний інсульт + НПК №7	50	60	65
10	Ішемічний інсульт + НПК №8	55	60	70
11	Ішемічний інсульт + НПК №9	50	60	65
12	Ішемічний інсульт + НПК №10	55	60	70

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно тварин з контрольною патологією.

Найменшу ефективність щодо впливу на показник смертності за гострого порушення мозкового кровообігу мали комбінації нейропротекторів НПК №7, НПК №8, НПК №9 та НПК №6. За використання цих комбінацій смертність зменшувалась лише на 10-15 % і статистично достовірно не відрізнялась від групи контрольної патології.

Проведені дослідження засвідчили, що саме перші чотири комбінації нейропротекторів в найбільшій мірі збільшували виживаність тварин за гострого порушення мозкового кровообігу.

Визначення вмісту нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові щурів як показника нейродеструкції за експериментального ішемічного інсульту на тлі лікування проводили після проведення скринінгу терапевтичної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань де було визначено за показниками летальності чотири найбільш ефективні комбінації нейропротекторних комплексів (НПК):

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

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 [6]. Під судини підводили лігатури з наступною їх оклюзією через 10 хв після виходу щурів з наркозу в стані легкої седації. НПК вводили за аналогічною схемою. Оцінка лікувальної дії НПК проводилась на 2 та 7 добу терапії у порівнянні з псевдооперованими щурами та щурами з ішемічним інсультом, які отримували 0,9% натрій хлорид (контрольна патологія - КП).

Вміст нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "CanAg NSE EIA Kit" (Fujirebio Diagnostics Inc., Goteborg, Sweden) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Активність нейродеструкції оцінювали на основі вивчення сироваткового рівня нейронспецифічної енолази (NSE) на різних термінах після моделювання ішемічного інсульту (рис. 1), а також на тлі застосованої терапії (табл. 2).

Виявилось, що у псевдооперованих тварин рівні NSE в сироватці крові через 24 години та на 7 добу експерименту були низькими і вірогідно не відрізнялись між собою. Так, у псевдооперованих тварин через добу після початку експерименту сироватковий вміст NSE коливався в межах 0,371-0,531 нг/мл (P₅-P₉₅), а на 7 добу – 0,343-0,531 нг/мл (P₅-P₉₅).

За експериментального ішемічного інсульту реєструвалось вірогідне зростання вмісту NSE в сироватці крові. Так, через добу після моделювання інсульту сироватковий вміст NSE за середнім показником зростав в 9,4 рази ($p < 0,001$), порівняно з відповідною групою псевдооперованих тварин. За цих умов показник медіани сироваткового рівня NSE становив 4,21 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 3,91-4,51 нг/мл. Станом на 7 добу після ішемічного інсульту зростання NSE в сироватці крові було вірогідно меншим (6,2 рази, $p < 0,001$): показник медіани становив 4,21 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 3,91-4,51 нг/мл.

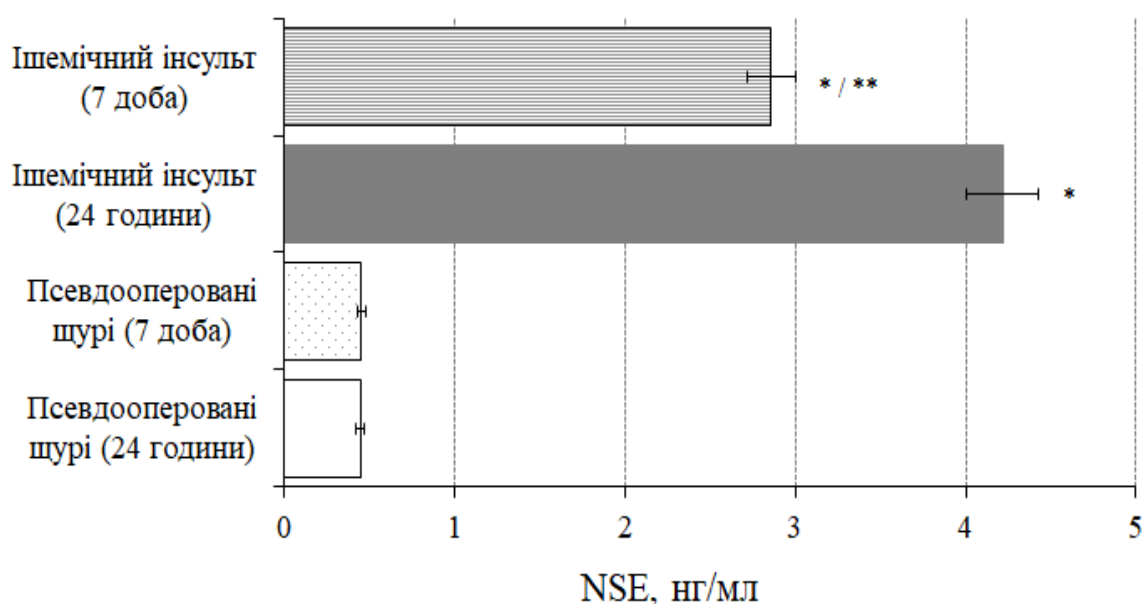


Рис. 1 Динаміка рівня NSE в сироватці крові щурів на тлі ішемічного інсульту ($n=7$; $M \pm m$).

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно відповідної групи псевдооперованих щурів; ** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між тваринами з ішемічним інсультом на різних термінах дослідження.

Застосовані комбінації нейропротекторів з різною ефективністю зменшували нейродеструкцію на тлі ішемічного інсульту (табл. 2). За умов використання комбінації НПК №1 сироватковий вміст NSE був достовірно меншим на 46,5 % (через 24 години) та 53,2 % (станом на 7 добу) порівняно з відповідними показниками у тварин з контрольною патологією. У групі тварин, які отримували комбінацію НПК №2, вміст NSE у сироватці крові був вірогідно меншим на 50,9 % (через 24 години) та 58,4 % (станом на 7 добу) відносно відповідної групи тварин без лікування. Використання комбінацій нейропротекторів НПК №3 та НПК №4 показало найменшу здатність зменшувати нейродеструкцію у тварин на тлі ішемічного інсульту. Так, в групі

тварин «Ішемічний інсульт + НПК №3» через 24 години після моделювання інсульту сироватковий вміст NSE був достовірно меншим на 24,2 % ($p<0,05$), а станом на 7 добу – на 17,1 % ($p<0,05$) відносно показників нелікованих тварин. За використання НПК №4 протягом 1 доби та 6 діб після моделювання інсульту показник рівня NSE в сироватці крові був вірогідно меншим відповідно на 27,7 та 24,8 % ($p<0,05$) порівняно з групою контрольної патології.

Таблиця 2
Вплив різних комбінацій нейропротекторів на сироватковий рівень NSE у щурів за умов ішемічного інсульту ($n=7$; $M\pm m$)

Групи тварин		NSE, нг/мл	
		Термін дослідження	
		24 години	7 доба
1	Псевдооперовані тварини	$0,450\pm 0,028$	$0,458\pm 0,030$
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	$4,22\pm 0,19^*$	$2,86\pm 0,17^{*\S}$
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	$2,26\pm 0,13^{*\#}$	$1,34\pm 0,08^{*\#\S}$
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	$2,07\pm 0,11^{*\#}$	$1,19\pm 0,09^{*\#\S}$
5	Ішемічний інсульт + НПК №3	$3,20\pm 0,17^{*\#\&}$	$2,37\pm 0,14^{*\#\&\S}$
6	Ішемічний інсульт + НПК №4	$3,05\pm 0,15^{*\#\&}$	$2,15\pm 0,11^{*\#\&\S}$

Примітки:

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

Наступним кроком було проведення порівняльної оцінки нейроцитопротективної дії (за відносною динамікою сироваткового рівня NSE станом через 24 год після моделювання інсульту, коли активність нейродеструкції максимальна) чотирьох досліджуваних комбінацій нейропротекторів за експериментального ішемічного інсульту. Встановлено, що за ішемічного інсульту найбільшу цитопротекторну активність виявляла комбінація НПК №2, їй дещо поступалась комбінація НПК №1. Найменша нейропротекторна активність була зафіксована у комбінацій НПК №3 та №4 – за здатністю зменшувати сироватковий рівень NSE на тлі ішемічного інсульту ці комбінації нейропротекторів в 1,4-1,5 рази ($p<0,05$) поступались комбінаціям НПК №1 та №2.

Далі планується вивчити та проаналізувати ефективність найбільш дієвих комбінацій нейропротекторів визначених в експерименті за клінічних умов.

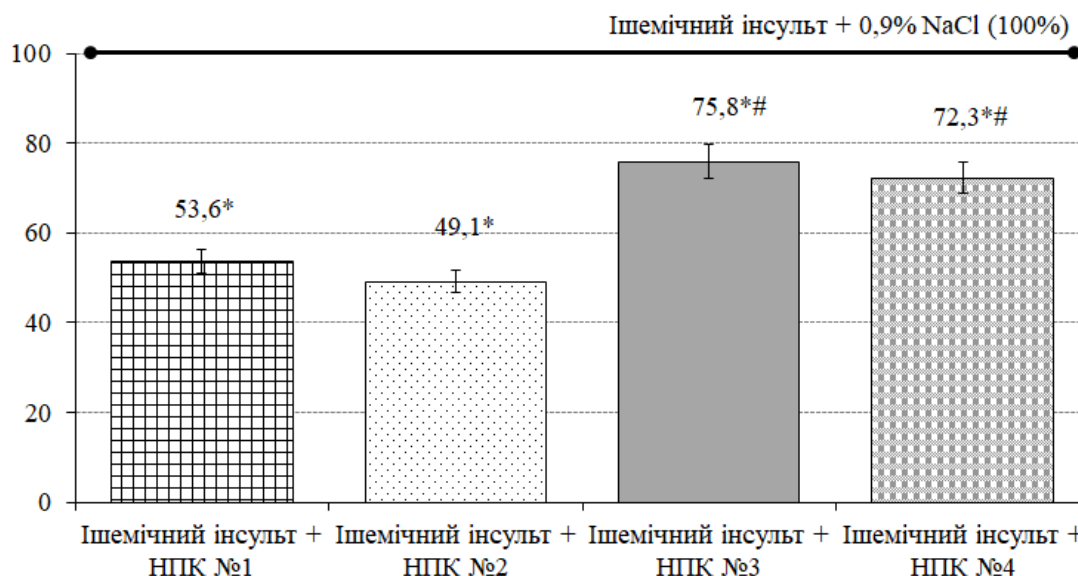


Рис. 2 Відносна динаміка рівня NSE в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 2 добу експерименту (n=7; $M \pm m$).

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).

Висновки.

1. Проведене дослідження скринінгу фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань за показником летальності щурів з гострим ішемічним інсультом показало найбільшу достовірну ефективність чотирьох нейропротекторних комплексів: церебролізин + мексидол (НПК №1); церебролізин + цитіколін (НПК №2); церебролізин + едаравон (НПК №3); церебролізин + холін альфосцерат (НПК №4).

2. Визначення вмісту нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові щурів як показника нейродеструкції за експериментального ішемічного інсульту на тлі лікування чотирма найбільш ефективними комбінаціями нейропротекторів дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності: НПК №2 \geq НПК №1 $>$ НПК №4 \geq НПК №3.

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.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. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.

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

4.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.

5.Akhtar N, Abid F, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJardi S, et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;30(1):105435-105442. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33171425; PMCID: PMC7605738.

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

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

8.Семененко АІ. Вплив інфузійних розчинів на динаміку показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов гострої церебральної ішемії у щурів. Клінічна та експериментальна патологія – Clinical and experimental pathology. 2015;XIV,4(54):151-154. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIII.1.47.2014.30>.

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.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.

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

4.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.

5.Akhtar N, Abid F, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJardi S, et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;30(1):105435-105442. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33171425; PMCID: PMC7605738.

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

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

8.Semenenko AI. 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. 2015;XIV,4(54):151-154. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIII.1.47.2014.30>. (in Ukrainian).