

АНОТАЦІЯ

Карімулін Р.Ф. «Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження)». - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі інтенсивної терапії – пошуку доказових методів лікування гострого періоду ішемічного мозкового інсульту направлених на збереження нейронів в зоні ішемічного ураження шляхом удосконалення та розробки ефективних методів нейропротекції.

Незважаючи на динамічний розвиток медицини, гострий ішемічний інсульт залишається однією з основних причиною смерті, інвалідності та найчастішою причиною стійкої втрати працездатності в дорослому віці. Велика кількість сучасних наукових робіт акцентують увагу на даній патології, але незважаючи на це, залишається досить актуальним завданням пошук доступних, доказових та ефективних методик лікування та профілактики інсульту. В дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної інтенсивної терапії, що базується на визначенні доцільності застосування комбінацій нейропротекторів при ГПМК за ішемічним типом в гострому періоді лікування даної патології шляхом експериментального та клінічного аналізу ефективності дії різних комбінацій нейропротекторних комплексів у складі традиційних схем лікування ІМІ.

Дослідження виконано в два етапи: експериментальна та клінічна частини. Пошук найбільш ефективних комбінацій нейропротекторних комплексів (НПК) проводили в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом в гострий період інсульту на 440 нелінійних щурах-самцях. З метою визначення в експериментальних умовах найбільш ефективних

комбінацій за показником виживаності тварин з модельним ГПМК за ішемічним типом (білатеральна перев'язка обох загальних сонних артерій до місця їх біфуркації) проведено скринінгове дослідження терапевтичної дії різних комбінацій нейропротекторів: НПК №1 (церебrolізін + мексидол), НПК №2 (церебrolізін + цитиколін), НПК №3 (церебrolізін + едаравон), НПК №4 (церебrolізін + холін альфосцерат), НПК №5 (мексидол + цитиколін), НПК №6 (мексидол + холін альфосцерат), НПК №7 (мексидол + едаравон), НПК №8 (цитиколін + холін альфосцерат), НПК №9 (цитиколін + едаравон) та НПК №10 (холін альфосцерат + едаравон).

Ефективність комбінацій нейропротекторних комплексів порівнювали з псевдооперованими тваринами та тваринами з ГПМК за ішемічним типом без лікування нейропротекторами (контрольна патологія). Всі лікарські засоби використовувалися в дозах запозичених із літератури та у вигляді ампульованих розчинів. Початкове ведення досліджуваних нейропротекторів на експериментальному етапі здійснювали через 30 хв після моделювання ішемічного інсульту, кожне наступне застосування проводили в залежності від етапу дослідження та його кратності, яке було необхідне в експерименті.

Скринінг лікувального ефекту НПК визначив, що саме перші чотири комбінації нейропротекторів №1, 2, 3 та 4 в найбільшій мірі збільшували виживаність тварин при ішемічному мозковому інсульті (ІМІ), тому в подальші поглиблені експериментальні дослідження саме вони були обрані, як такі які мали найбільш позитивний вплив на показник виживаності тварин: НПК №1 (церебrolізін + мексидол); НПК №2 (церебrolізін + цитиколін); НПК №3 (церебrolізін + едаравон); НПК №4 (церебrolізін + холін альфосцерат).

Аналіз подальшого семиденного експериментального застосування НПК №1, НПК №2, НПК №3 та НПК №4 у щурів з ІМІ дозволив виявити дві найбільш дієві комбінації нейропротекторів і розташувати їх в порядку зменшення ефективності дії: НПК №2 \geq НПК №1 $>$ НПК №4 \geq НПК №3 ($p < 0,05$) за показниками впливу на неврологічний дефіцит, локомоторну та орієнтувально-дослідницьку активність, динаміку сироваткових рівнів

біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопротекції (NSE та білка S100).

Експериментально доведено, що інтенсивна терапія гострого ІМІ нейропротекторними комплексами: церебралізін + мексидол; церебралізін + цитіколін; церебралізін + едаравон; церебралізін + холін альфосцерат розпочата в межах «терапевтичного вікна» при ІМІ, сприяє зменшенню некрозу та апоптозу в ГМ, що в подальшому зменшує летальність та неврологічний дефіцит. Уточнено основні варіанти найоптимальніших схем (церебралізін + мексидол та церебралізін + цитіколін) нейропротекторних комплексів при ІМІ на основі аналізу переваг та недоліків цих схем.

В клінічній частині роботи з метою вирішення поставленої мети хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня були рандомно поділені на групи, залежно від характеру лікування: група з НПК №1 (церебралізін + мексидол) та НПК №2 (церебралізін + цитіколін) церебропротектори пацієнтам вводили внутрішньовенно крапельно в аналогічних дозах та режимах, які відповідають інструкції виробника та експериментальній частині дослідження, одразу при підтвердженні діагнозу за СКТ), і далі щодоби через кожні 24 год впродовж 7-ми діб. Всі клінічні групи отримували традиційну (стандартну) терапію (згідно Наказу МОЗ України від 03.08.2012 № 602) та додатково кожна з груп отримувала відповідний НПК №1 чи №2. За порівняльну групу брались пацієнти, що отримували лише традиційну (стандартну) терапію.

Порівняльна оцінка ефективності впливу НПК №1 та НПК №2, які входили до складу різних схем терапії пацієнтів з ІМІ показала, що застосування НПК №2 достовірно краще коригувало порушення свідомості у пацієнтів за шкалою ком Глазго та шкалою FOUR відповідно в порівнянні з групою лише традиційної терапії, а також в 1,7-2,0 рази та 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищувала за ефективністю групу пацієнтів з НПК №1.

Встановлено, що лікування, яке включало призначення НПК №2 характеризувалось достовірно найвищою ефективністю щодо корекції

нейрокогнітивного статусу пацієнтів з ІМІ середнього та важкого ступенів за шкалою NIHSS, MMSE та MoCA в порівнянні з групою пацієнтів з НПК №1 та групою, яка отримувала лише традиційну терапію ($p < 0,05$).

Включення НПК №2 до схеми традиційного лікування гострого періоду ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості показало найвищу ефективність щодо корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації, так терапія з НПК №2 за ступенем зниження сироваткового рівня NSE та білка S100 перевищувала відповідно в 1,6-2,6 та 1,7-2,7 рази ($p < 0,01$) стандартне лікування та відповідно в 1,2-1,4 та 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) – стандартну терапію поєднану з використанням НПК №1.

Проведені дослідження засвідчили, що серед застосованих схем інтенсивної терапії ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості, поєднання традиційної терапії та НПК №2 показало найбільш виразну нейропротекторну дію, яка асоціювалась з потужними антиоксидантним, протизапальним, ендотеліопротекторним та антиапоптозним ефектами, тобто за дослідженими показниками біохімічних маркерів нейродеструкції (рівень NSE), нейрогліопроліферації (вміст білка S100), оксидативного стресу (активності НАДФН-оксидази, супероксиддисмутази СОД, рівні малонового діальдегіду МДА та карбонільних груп протеїнів КГП), ендотеліальної дисфункції (рівень ендотеліну-1), запалення (вміст ІЛ-6) та апоптозу (рівень каспази-8) за вказаними ефектами терапія з включенням НПК №2 достовірно перевищувала стандартну (традиційну) терапію, а також схему лікування, яка включала НПК №1 ($p < 0,05$).

Новизна роботи полягає в тому, що проведений порівняльний аналіз та вивчені переваги та недоліки різних схем нейропротекторних комплексів при ГПМК за ішемічним типом в експерименті та клініці. Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми впливу диференційованих схем терапії при використанні різних за складом нейропротекторних комплексів на перебіг гострої церебральної ішемії в експерименті та пацієнтів з ІМІ. Дослідження впливу десятиох НПК при гострому ішемічному інсульті в експерименті та

найбільш дієвих в клініці показало, що найкращу ефективність серед досліджуваних сполук при застосуванні упродовж семи днів має комбінація НПК №2 (церебролізін+цитиколін) в складі стандартної (традиційної) інтенсивної терапії гострого ІМІ, включення до традиційного лікування НПК дія яких співставляється із патогенезом ішемічного пошкодження головного мозку є доцільним та ефективним.

Клінічний та експериментальний аналіз неврологічного дефіциту та когнітивних порушень дозволив вперше визначити найбільш ефективну схему нейропротекторної підтримки у вигляді комбінації різних за механізмом дії церебропротекторів, які здатні найефективніше коригувати зміни, що виникають при гострій церебральній ішемії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що було визначено новий доведений метод покращення ефективності стандартної терапії у хворих з ІМІ при наявності протипоказів до проведення тромболізу та тромбектомії шляхом додавання до традиційної терапії ІМІ комбінації нейропротекторів церебролізін + цитиколін при цьому найкраще розпочинати лікування в межах «терапевтичного вікна», в дозах визначених згідно інструкції та тривалістю не менше семи діб.

Результати дисертаційного дослідження щодо ефективності впливу різних НПК у складі традиційної терапії на перебіг ІМІ є теоретично обґрунтованими, експериментально доведеними та клінічно підтвердженими, що доводить доцільність використання нейропротекторів з різними патогенетичними механізмами дії у вигляді доведених комбінацій у складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, гострий інсульт, експеримент, мозковий кровотік, цереброваскулярні ускладнення, тромбоемболічні ускладнення, гостра церебральна недостатність, щурі, когнітивні функції, неврологічний дефіцит, когнітивні дисфункції, тест «відкрите поле», білок S100, інтерлейкін-6, апоптоз, нейропротекторні засоби.

SUMMARY

Karimulin R.F. Comparative characteristics of the effectiveness of the use of various combinations of neuroprotectors in acute cerebral ischemia (experimental and clinical study). - Qualifying scientific work in manuscript rights.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care” in specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The dissertation is devoted to the actual problem of intensive therapy - the search for evidence-based methods of treatment of the acute period of ischemic cerebral stroke aimed at preserving neurons in the area of ischemic damage by improving and developing effective methods of neuroprotection.

Despite the dynamic development of medicine, acute ischemic stroke (AIS) remains one of the main causes of death, disability and the most frequent cause of permanent disability in adulthood. A large number of modern scientific works focus attention on this pathology, but despite this, the search for affordable, evidence-based and effective methods of treatment and prevention of stroke remains a rather urgent task. The dissertation presents a solution to the current task of modern intensive care, which is based on the determination of the feasibility of using combinations of neuroprotectors in ischemic stroke in the acute period of treatment of this pathology through experimental and clinical analysis of the effectiveness of various combinations of neuroprotective complexes as part of traditional AIS treatment schemes.

The research was carried out in two stages: experimental and clinical parts. The search for the most effective combinations of neuroprotective complexes (NPC) was carried out in conditions of acute cerebrovascular accident (ACC) of the ischemic type in the acute period of stroke on 440 non-linear male rats. In order to determine in experimental conditions the most effective combinations based on the survival rate of animals with model ACC of ischemic type (bilateral ligation of both common carotid arteries to the place of their bifurcation), a screening study of the therapeutic effect of various combinations of neuroprotectors was conducted: NPC№1 (cerebrolysin +

mexidol), NPC№2 (cerebrolysin + citicoline), NPC№3 (cerebrolysin + edaravone), NPC№4 (cerebrolysin + choline alfoscerate), NPC№5 (mexido + citicoline), NPC№6 (mexidol + choline alfoscerate), NPC№7 (mexidol + edaravone), NPC№8 (citicoline + choline alfoscerate), NPC№9 (citicoline + edaravone) and NPC№10 (choline alfoscerate + edaravone).

The effectiveness of combinations of neuroprotective complexes was compared with sham-operated animals and animals with ischemic type AIS without treatment with neuroprotectors (control pathology). All medicines were used in doses borrowed from the literature and in the form of ampoule solutions. The initial administration of the studied neuroprotectors at the experimental stage was carried out 30 minutes after the simulation of an ischemic stroke, each subsequent application was carried out depending on the stage of the study and its frequency, which was necessary in the experiment.

Screening of the therapeutic effect of NPC determined that it was the first four combinations of neuroprotectors №1, 2, 3 and 4 that increased the survival of animals with ischemic cerebral stroke (ICS) to the greatest extent, therefore, in further in-depth experimental studies, they were chosen as those that had the most positive effect on the survival rate of animals: NPC№1 (cerebrolysin + mexidol); NPC№2 (cerebrolysin + citicoline); NPC№3 (cerebrolysin + edaravone); NPC№4 (cerebrolysin + choline alfoscerate).

The analysis of the subsequent seven-day experimental application of NPC№1, NPC№2, NPC№3 and NPC№4 in rats with ICS allowed us to identify the two most effective combinations of neuroprotectors and arrange them in order of decreasing effectiveness: NPC№2 \geq NPC№1 $>$ NPC№4 \geq NPC№3 ($p<0.05$) according to indicators of influence on neurological deficit, locomotor and orienting research activity, dynamics of serum levels of biochemical markers of neurodestruction and neuroglioproliferation (NSE and protein S100).

It has been experimentally proven that intensive therapy of AIS with neuroprotective complexes: cerebrolysin+mexidol; cerebrolysin + citicoline; cerebrolysin+edaravone; cerebrolysin+choline alfoscerate started within the

"therapeutic window" in ICS, helps to reduce necrosis and apoptosis in ICS, which subsequently reduces mortality and neurological deficit. The main variants of the most optimal schemes (cerebrolysin+mexidol and cerebrolysin+citicoline) of neuroprotective complexes for ICS have been clarified based on the analysis of the advantages and disadvantages of these schemes.

In the clinical part of the work, with the aim of solving the set goal, patients with moderate and severe ischemic stroke were randomly divided into groups, depending on the nature of treatment: group with NPC№1 (cerebrolysin+mexidol) and group with NPC№2 (cerebrolysin+citicoline) cerebroprotectors patients were administered intravenous drip in similar doses and regimens that correspond to the manufacturer's instructions and the experimental part of the study, immediately upon confirmation of the diagnosis by CT), and then every 24 hours for 7 days. All clinical groups received traditional (standard) therapy (according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.08.2012 №602) and in addition, each of the groups received the corresponding NPC№1 or NPC№2. The comparison group consisted of patients who received only traditional (standard) therapy.

A comparative evaluation of the effectiveness of NPC№1 and NPC№2, which were part of different treatment regimens for patients with AIS, showed that the use of NPC№2 significantly improved consciousness impairment in patients according to the Glasgow coma scale and the FOUR scale, respectively, compared to the group of only traditional therapy, as well as by 1.7-2.0 times and 1.2-1.4 times ($p<0.05$), respectively, it exceeded the group of patients with NPC№1 in terms of effectiveness.

It was found that the treatment, which included the appointment of NPC№2, was characterized by a significantly higher efficiency in the correction of the neurocognitive status of patients with AIS of moderate and severe degrees according to the NIHSS, MMSE, and MoCA scales compared to the group of patients with NPC№1 and the group that received only traditional therapy ($p<0.05$).

The inclusion of NPC№2 in the scheme of traditional treatment of the acute period of AIS of medium and severe degrees of severity showed the highest efficiency in correcting the processes of neurodestruction and neuroglioproliferation, so therapy

with NPC№2 in terms of the degree of decrease in the serum level of NSE and S100 protein exceeded, respectively, by 1.6-2.6 and 1.7-2.7 times ($p<0.01$) standard treatment and, respectively, 1.2-1.4 and 1.2-1.4 times ($p<0.05$) – standard therapy combined with using NPC№1.

The conducted studies proved that among the applied schemes of intensive therapy of AIS of medium and severe degrees of severity, the combination of traditional therapy and NPC№2 showed the most pronounced neuroprotective effect, which was associated with powerful antioxidant, anti-inflammatory, endothelioprotective and antiapoptotic effects, that is, according to the investigated indicators of biochemical markers of neurodestruction (NSE level), neuroglioproliferation (S100 protein content), oxidative stress (NADPH oxidase activity, SOD superoxide dismutase activity, MDA malondialdehyde levels and carbonyl groups of KGP proteins), endothelial dysfunction (endothelin-1 level), inflammation (IL-6 content) and apoptosis (level of caspase-8) according to the specified effects, the therapy with the inclusion of NPC№2 significantly exceeded the standard (traditional) therapy, as well as the treatment scheme that included NPC№1 ($p<0.05$).

The novelty of the work is that a comparative analysis was carried out and the advantages and disadvantages of various schemes of neuroprotective complexes for AIS were studied in the experiment and in the clinic. Scientific data on the pathogenetic mechanisms of the influence of differentiated therapy schemes when using neuroprotective complexes of different composition on the course of acute cerebral ischemia in the experiment and patients with AIS have been supplemented. The study of the effect of ten NPCs in acute ischemic stroke in an experiment and the most effective in the clinic showed that the best effectiveness among the studied compounds when used for seven days is the combination of NPC№2 (cerebrolysin + citicoline) as part of standard (traditional) intensive therapy of AIS, including to the traditional treatment of NPC, the action of which is compared with the pathogenesis of ischemic damage to the brain, is expedient and effective.

Clinical and experimental analysis of neurological deficits and cognitive disorders allowed for the first time to determine the most effective scheme of neuroprotective support in the form of a combination of cerebroprotectors with different mechanisms of action, which are able to most effectively correct the changes that occur during acute cerebral ischemia.

The practical significance of the obtained results is that a new proven method of improving the effectiveness of standard therapy in patients with AIS in the presence of contraindications to thrombolysis and thrombectomy was determined by adding to the traditional therapy of AIS the combination of neuroprotectors cerebrolysin+citicoline, while it is best to start treatment within the "therapeutic window», in doses determined according to the instructions and lasting at least seven days.

The results of the dissertation study on the effectiveness of the influence of various NPCs as part of traditional therapy on the course of AIS are theoretically grounded, experimentally proven and clinically confirmed, which proves the feasibility of using neuroprotectors with different pathogenetic mechanisms of action in the form of proven combinations as part of intensive therapy in the acute period of AIS.

Key words: acute cerebrovascular accident, acute stroke, experiment, cerebral blood flow, cerebrovascular complications, thromboembolic complications, acute cerebral insufficiency, rats, cognitive functions, neurological deficit, cognitive dysfunctions, open field test, protein S100, interleukin-6, apoptosis, neuroprotective means.

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Карімулін Р.Ф. (2023). Скринінг церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів у щурів з експериментальним ішемічним інсультом. *«Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 12(30), 1104-1114. *(Фахове видання України).*

2. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність, когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, No3 (Т. 27), 372-376. **(Фахове видання України).**

3. Karimulin R.F., Semenenko A.I. Effect of investigational combinations of neuroprotectants on the level of s 100 and nse protein in the blood serum of patients with moderate and severe ischemic stroke. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10. **(Фахове видання Грузії. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

4. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Дослідження впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, показники ендотеліальної дисфункції та апоптозу в пацієнтів з ішемічними інсультами. *Медицина невідкладних станів*, № 6 (Т. 19), 57-62. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

5. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії. Тези XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 2021. С.139-140. **(Тези).**

6. Карімулін Р. Ф. Вибір найбільш дієвої комбінації церебропротекторів у щурів при гострій церебральній ішемії за показником летальності. Тези XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023». Вінниця, 2023. С.602. **(Тези).**

7. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на рівень нейронспецифічної енолази у сироватці крові хворих

на ішемічний інсульт середнього та важкого ступення. Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2023. Київ, 2023. С. 73. **(Тези)**.

8. Карімулін Р.Ф., Семененко А.І., Мазур Г.М. Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 в сироватці крові хворих на ішемічні інсульти середнього та важкого ступення. Тези XII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності». Вінниця, 2023. С. 66-68. **(Тези)**.

9. Карімулін Р.Ф., Семененко А.І. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит за експериментального ішемічного інсульту. VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». Вінниця, 2023. С. 42-44. **(Тези)**.

10. Карімулін Р.Ф. Оцінка ефективності застосування досліджувальних комбінацій нейропротекторів за показниками когнітивного дефіциту у пацієнтів з інсультом середнього та важкого ступення. XII International Scientific and Practical Conference «New integrations of modern education in universities» Amsterdam, Netherlands December 5 - 8, 2023. С. 190-191. **(Тези)**.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ: ДОСЯГНЕННЯ, НЕДОЛІКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Патогенетичні механізми розвитку гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.....	25
1.2. Сучасні аспекти лікування гострого ішемічного інсульту.....	34
1.3. Раціональні принципи церебропротекції у інтенсивній терапії: не вирішені питання та перспективи подальшого розвитку.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.....	67
3.1. Скринінг церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів за показником летальності у щурів з експериментальним ішемічним інсультом.....	68
3.2. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність та когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту.....	70
3.3. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації за експериментального ішемічного інсульту.....	77
РОЗДІЛ 4. НЕЙРОКОГНІТИВНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ ТА ЗА УМОВ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ.....	85
4.1. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники	

неврологічного статусу у хворих на ішемічний інсульт.....	86
4.2. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на когнітивні функції у хворих на ішемічний інсульт.....	99
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ.....	108
5.1. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації у пацієнтів на ішемічні інсульты.....	109
5.2. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники оксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульты.....	115
5.3. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульты.....	126
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	136
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	161
ДОДАТОК А.....	191
ДОДАТОК Б.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	- артеріальний тиск
БКО	- білатеральна каротидна оклюзія
в/в	- внутрішньовенно
в/о	- внутрішньоочеревинно
ВРО	- вільнорадикальне окислення
ВСА	-внутрішня сонні артерія
ГА	- гостра асфіксія
ГЕБ	- гематоенцефалічний бар'єр
ГМ	- головний мозок
ГПМК	- гостре порушення мозкового кровотоку
ГПР	- глутатіонпероксидаза
ГЦІ	- гостра церебральна ішемія
ЕД	- ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	- електрокардіограма
ІМІ	- ішемічний мозковий інсульт
КГП	- карбонільні групи протеїнів
ЛЗ	- лікарські засоби
МДА	- малоновий діальдегід
ОМБ	- окисна модифікація білків
ОЦК	- об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СКТ	- спіральна комп'ютерна томографія
СОД	- супероксиддисмутаза
УРПУ	- умовний рефлекс пасивного уникання
ЦНС	- центральна нервова система
ШКТ	- Шкала ком Глазго

- FOUR - Full Outline of UnResponsiveness
- MoCA - Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
- NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
- NSE - нейрон-специфічна енолаза

Актуальність теми. Інсульт є однією з основних причиною смерті, інвалідності та найчастішою причиною стійкої втрати працездатності в дорослому віці в усьому світі: у 2019 році захворюваність склала понад 12 мільйонів [128]. Статистичні показники по ішемічному мозковому інсульту (ІМІ) за останні 30 років свідчать про збільшення загальної захворюваності і смертності від даної патології у всьому світі, а в країнах з низьким і середнім рівнем доходу рівень смертності від ішемічного інсульту (ІІ) був у 1,3 рази вищим ніж у країнах з високим рівнем [134]. Незважаючи на тенденції динамічного розвитку медичних технологій та медицини в цілому з 1990 року і по теперішній час спостерігається значне збільшення кількості випадків і кількості смертей від інсульту [134], що супроводжується значними економічними витратами для пацієнтів та країн в цілому [128]. Зважаючи на динамічне зростання кількості випадків ішемічного мозкового інсульту (ІМІ) можна сказати, що існуючі рекомендації по лікуванню і профілактиці ІМІ не задовольняють в повній мірі суспільство, а медичну спільноту тим паче, відсутність доказових та завершених наукових досліджень в різних країнах не дозволяють в повній мірі оцінити та узагальнити різні фактори ризику ішемічного інсульту та запровадити доказово дієвий алгоритм дії для покращення результатів лікування та профілактики даної патології [83, 277].

Дані літературних аналізів свідчать, що збільшення частоти неврологічного дефіциту та інвалідизації в країнах з низьким і середнім доходом може бути пов'язане з низьким доступом пацієнтів до лікарняної допомоги [106], підтвердженням чому стала пандемія коронавірусної хвороби під час якої рівень смертності та інвалідизації пацієнтів з ІМІ також зріс, з чим можна провести паралель щодо доступності таким пацієнтам лікарняної допомоги.

Одним із варіантів зменшення захворюваності на ІМІ може бути зосередження уваги на програмах профілактики інсульту в країнах з низьким і

середнім рівнем доходу, що ймовірно, зменшить ступінь інвалідизації пацієнтів після ІМІ [130], а поглиблене вивчення та проведення аналізу предикторів госпітальної смертності та тяжкості неврологічного дефіциту, могли б допомогти лікарям покращити результати лікування пацієнтам з ІМІ [181]. Ідеальною стратегією вторинної профілактики інсульту на думку багатьох дослідників [94, 144, 145, 163, 177] є лікування яке розпочато вже на етапі перебування хворого у стаціонарі, а саме у гостру фазу захворювання та орієнтоване на основну причину інсульту. Лікування інсульту є критичним за часом, і відповідно до принципу «час – мозок», важливо якомога швидше визначити, можливе чи ні лікування шляхом реканалізації, яке може зберегти зону пенумбри [150, 170, 258].

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі, а в Україні ще й дія воєнного стану призвели до того, що система надання медичної допомоги при ІМІ неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультаційною допомогою хворих, зменшенням кількості процедур внутрішньовенного тромболізису та механічної тромбектомії [64].

На сьогодні залишається незрозумілим чи комбінації різних нейропротекторів може покращити перебіг гострого інсульту чи ні, а використання комбінацій нейропротекторів у пацієнтів з ІМІ могло б підвищити ефективність лікування даної когорти пацієнтів [138, 197]. При цьому багато літературних джерел свідчать про ефективність окремих нейропротекторів при їх застосуванні у пацієнтів з ІМІ [204, 217, 244]. Як свідчать вітчизняні та зарубіжні літературні джерела [16, 44, 80, 88, 136, 138, 197, 204, 217, 244, 273] різні за механізмом дії церебропротектори мають нейропротекторні властивості, при цьому відсутні в достатній кількості дослідження які б підтверджували чи спростовували доцільність поєднання різних за механізмом церебропротекторів з метою їх використання в гострий період ІМІ, як ЛЗ в терапевтичних схемах лікування пацієнтів з даною патологією.

Сучасні настанови свідчать [223, 224], що максимальні зусилля науковців при розробці нових методів лікування ГПМК направлені на збереження

нейронів в зоні ішемічного ураження шляхом розробки нових методів нейропротекції, одним із таких підходів на нашу думку могло б бути поєднання різних нейропротекторів за механізмом дії, шляхом пошуку фармакотерапевтично ефективних, патогенетично обґрунтованих та економічно вигідних комбінацій, які могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом яким не показано тромболізис та механічна тромбектомія в гострий період надання інтенсивної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт (НДР), що виконувалась у Вінницькому національному медичному університеті (ВНМУ) імені М. І. Пирогова МОЗ України: «Діагностика, профілактика та лікування порушень когнітивних функцій у пацієнтів різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0121U110640). Дисертант був співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження – підвищити ефективність та якість лікувальних схем у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, шляхом застосування та визначення найбільш доцільних комбінацій нейропротекторів.

Завдання дослідження:

1. Встановити наявність та оцінити ступінь ефективності різних терапевтичних комбінацій нейропротекторів при гострому ішемічному пошкодженні головного мозку у щурів за показником летальності.

2. З'ясувати ефективність терапевтичної дії досліджуваних нейропротекторних комплексів за показниками неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності при експериментальному ГПМК за ішемічним типом.

3. Експериментально та клінічно оцінити динаміку біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопроліферації на фоні різних схем терапії при ГПМК за ішемічним типом.

4. Клінічно дослідити зміни неврологічного дефіциту та когнітивних порушень на фоні терапевтичного введення найбільш ефективних нейропротекторних комплексів визначених в експерименті у пацієнтів з

середнім та важким ступенем тяжкості ГПМК за ішемічним типом.

5. Вивчити клінічний вплив різних схем терапії у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього та важкого ступенів тяжкості за показниками біохімічних маркерів оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, запалення та апоптозу.

Об'єкт дослідження - гострий ішемічний інсульт.

Предмет дослідження - біохімічне дослідження крові, неврологічного дефіциту та когнітивних порушень в експерименті та у хворих з гострим ішемічним інсультом до та після застосування різних терапевтичних схем.

Методи дослідження: експериментальний, клінічний, лабораторний, інструментальний, статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше проведена порівняльна оцінка ефективності дії різних за складом нейропротекторних комплексів з найбільш вивченими нейропротекторами в експерименті та клінічній практиці в гострий період ІМІ. Вперше клініко-експериментально підтверджено доцільність використання нейропротекторних комплексів з поліфункціональними властивостями у складі традиційної терапії при інтенсивній терапії ІМІ. Експериментально визначено та клінічно уточнено наявність терапевтичного ефекту при лікувальному введенні нейропротекторних комплексів додатково до традиційної терапії при гострому ішемічному інсульті. Патогенетично обгрунтовано ефективність включення в склад традиційної терапії нейропротекторного комплексу церебролізін+цитиколін в гострий період ГПМК за ішемічним типом.

В роботі вперше на основі вивчення результатів комплексної нейропротекторної підтримки в складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ доповнені наукові дані про можливість та доцільність використання нейропротекторних комплексів додатково до традиційних схем лікування ГПМК за ішемічним типом.

Вперше проведений порівняльний аналіз та вивчені переваги та недоліки різних схем нейропротекторних комплексів при ГПМК за ішемічним типом в

експерименті та клініці. Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми впливу диференційованих схем терапії при використанні різних за складом нейропротекторних комплексів на перебіг гострої церебральної ішемії в експерименті та пацієнтів з ІМІ.

Клінічний та експериментальний аналіз неврологічного дефіциту та когнітивних порушень дозволив автору вперше визначити найбільш ефективну схему нейропротекторної підтримки у вигляді комбінації різних за механізмом дії церебропротекторів, які здатні найефективніше коригувати зміни, що виникають при гострій церебральній ішемії.

Вперше експериментально доведено, що інтенсивна терапія гострого ІМІ нейропротекторними комплексами: церебролізин + мексидол; церебролізин + цитіколін; церебролізин + едаравон; церебролізин + холін альфосцерат розпочата в межах «терапевтичного вікна» при ІМІ, сприяє зменшенню некрозу та апоптозу в ГМ, що в подальшому зменшує летальність та неврологічний дефіцит. Уточнено основні варіанти найоптимальніших схем нейропротекторних комплексів при ІМІ на основі аналізу переваг та недоліків цих схем в клінічній практиці.

Доповнені наукові дані, що захисні механізми нейропротекторних комплексів в складі традиційної терапії гострого періоду ГПМК за ішемічним типом пов'язані з усуненням ендотеліальної дисфункції, корекцією антиоксидантно-оксидантної системи, збереженням цитоархітектоніки ГМ, зменшенням нейродеструкції, зменшенням апоптозу та протизапальною дією.

Практична цінність дослідження. Проведена наукова робота дозволила удосконалити існуючі традиційні схеми лікування в складі інтенсивної терапії хворих з ГПМК за ішемічним типом, що дозволило зменшити неврологічний дефіцит у хворих з даною нозологією. Отримані дані щодо терапевтичного застосування нейропротекторних комплексів, а саме: церебролізин + мексидол; церебролізин + цитіколін; церебролізин + едаравон; церебролізин + холін альфосцерат у складі традиційних схем лікування гострого періоду ІМІ, дають можливість удосконалити та оптимізувати інтенсивну терапію хворих з даною

патологією. Проаналізована доцільність застосування різних схем НПК при ІМІ, визначено найбільш ефективна комбінація нейропротекторів, що є достовірно доцільною для застосування при даній нозології.

Результати роботи доповнили та оновили існуючі теоретичні знання про перебіг церебральної ішемії при лікуванні традиційними схемами терапії з додаванням нейропротекторних комплексів різних за якісним складом. Отримані результати експериментальної частини роботи чітко обґрунтовують та підтверджують можливість використання НПК в клінічній практиці.

Результати експериментальної та клінічної частини роботи щодо ефективності терапевтичного введення НПК обґрунтовують практичні рекомендації щодо зменшення поліпрагмазії щодо застосування доказово недоведених по ефективності комбінацій церебропротекторів при ІМІ.

Отримані результати щодо ефективності впливу різних НПК у складі традиційної терапії на перебіг ІМІ є теоретично обґрунтованими, експериментально доведеними та клінічно підтвердженими, що доводить доцільність використання нейропротекторів з різними патогенетичними механізмами дії у вигляді доведених комбінацій у складі інтенсивної терапії гострого періоду ІМІ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальний процес: КП «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «3-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, КНМ «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. І.О. Ющенко Вінницької обласної ради», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автором особисто сформульовано ідею дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук наукової літератури, визначено мету і завдання дослідження. Здобувач безпосередньо брав участь у всіх дослідженнях експериментальної та клінічної частини роботи. Здобувачем опрацьовано експериментальні моделі ІМІ при застосуванні різних НПК.

Автором особисто проведено клінічне обстеження хворих та безпосередня участь у лікуванні хворих з інсультом з постійним аналізом динаміки лікування під час перебування пацієнта у стаціонарі. Здобувач безпосередньо проводив статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, його узагальнення з послідуєчим формуванням відповідних висновків. Самостійно провів написання дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації з їх відображенням у фахових виданнях та впровадженні в клінічну практику.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021), XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023» (Вінниця, 2023), Конгресі Анестезіологів України КАН-2023 (Київ, 2023), XII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (Вінниця, 2023), VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». (Вінниця, 2023), XII International Scientific and Practical Conference «New integrations of modern education in universities» Amsterdam, Netherlands(2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях та 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена на 198 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, з них 67 – кирилицею та 227 – латиницею. Робота ілюстрована 13 рисунками та 40 таблицями.

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ: ДОСЯГНЕННЯ, НЕДОЛІКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенетичні механізми розвитку гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом

Ішемічний мозковий інсульт (ІМІ) – це руйнівна неврологічна патологія, пов'язана з величезною коморбідністю і смертністю [167, 224, 225]. Більше половини з 18 мільйонів людей, котрі щорічно страждають від інсульту в усьому світі, матимуть постійний моторний дефіцит, що є відображенням незворотної втрати нейронів [85, 126, 167]. Мозковий інсульт (МІ) є головною причиною інвалідності, другою за поширеністю причиною деменції та третьою причиною летальності у всьому світі [85, 167, 223]. Це величезне соціальне навантаження для всіх держав, що постійно зростає, разом із збільшенням чисельності населення на планеті [48,85, 93, 167].

У зв'язку з пандемією коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) система надання медичної допомоги при МІ неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультацією і зменшення кількості процедур внутрішньовенного тромболізу і механічної тромбектомії [64, 127]. Дослідження, проведене японськими вченими у 2020 році, продемонструвало, що захворюваність на МІ у пацієнтів з COVID-19 становить приблизно 1,1% [262]. На сьогоднішній день з'ясовано особливості інсульту з COVID-19: більш висока частота ішемічного інсульту, порівняно з геморагічним; збільшення числа молодих пацієнтів; високі рівні D-димеру та більш високий ризик у літніх пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями, такими як гіпертонія і діабет [64, 194, 211]. Згідно проведених досліджень, у пацієнтів з COVID-19, венозна тромбоемболія зустрічається частіше, ніж артеріальна

тромбоемболія, а МІ – значно частіше, ніж гострий коронарний синдром [64, 211, 262].

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 [76, 142, 224]. Інші випадки інсультів є геморагічними, до них належить будь-який внутрішньомозковий, або субарахноїдальний крововилив [51, 76].

Z. Du, L. Xing, M. Lin, Y. Sun у 2020 році висловили припущення, що інфаркт мозку є наслідком складного комплексу процесів, які викликають розвиток взаємопов'язаних гемодинамічних і метаболічних розладів, які спрацьовують разом і виникають в певній ділянці мозку [119]. Він може бути обумовлений порушенням припливу крові в судини мозку, порушенням мозкового кровотоку і утрудненим венозним відтоком [119]. Китайські вчені P. Sun, L. Liu, C. Liu et al. у 2020 році опублікували результати дослідження, у котрому продемонстрували, що ризик МІ виявляє чітку залежність від товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [249]. W. Quan, X. Yang, Y. Li et al. у 2020 році довели статистично вагомих взаємозв'язок між розмірами лівого передсердя та розвитком ІМІ [226]. Спазм мозкових судин, як можливий механізм розвитку ІМІ є важливою ланкою системи ауторегуляції мозкового кровообігу у відповідь на значне підвищення системного артеріального тиску і зниження концентрації вуглекислоти в крові [135, 165, 216, 284].

Залежно від патогенетичного механізму розвитку гострої фокальної ішемії мозку виділяють кілька патогенетичних варіантів ІМІ [51, 224]. Найбільшого поширення набула класифікація TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), в ній виділяють наступні варіанти ІМІ [105, 137]:

- атеротромботичний – внаслідок атеросклерозу великих артерій, що призводить до їх стенозу, або оклюзії; при фрагментації атеросклеротичної бляшки, або тромбу з розвитком атеро-артеріальної емболії [59, 224];
- кардіоемболічний – найбільш частими причинами емболічного МІ

бувають аритмія (тріпотіння і миготіння передсердь), клапанна вада серця, інфаркт міокарда, особливо до 3 міс [96, 142];

– лакунарний – внаслідок оклюзії артерій малого калібру, їх враження найчастіше пов'язане з наявністю артеріальної гіпертензії, або цукрового діабету [59, 105];

– ішемічний – асоційований з рідкісними причинами: неатеросклеротичними васкулопатіями, гіперкоагуляцією крові, гематологічними захворюваннями, гемодинамічним механізмом розвитку фокальної ішемії мозку, розшаруванням стінки артерій [51, 59];

– ішемічний невідомого походження. До нього відносять інсульти з невстановленою етіологією, або з наявністю двох і більше можливих причин, коли неможливо поставити остаточний діагноз [105].

Існують різні підходи до періодизації ІМІ. З урахуванням епідеміологічних показників і сучасних уявлень про можливість застосування при ІМІ тромболітичних препаратів можна виділити наступні періоди [193]:

– найгостріший період – перші 3 доби, з них перші 4,5 години визначають, як терапевтичне вікно (можливість використання тромболітичних препаратів для системного введення); при регресі симптоматики в перші 24 годин діагностують транзиторну ішемічну атаку [224];

– гострий період – до 28 діб;

– ранній відновний період – до 6 міс;

– пізній відновний період – до 2 років;

період залишкових явищ – після 2 років [224].

Використання новітніх методів нейровізуалізації дозволило вивчити вогнищеву церебральну ішемію і її еволюцію на молекулярному рівні, сприяло розробці сучасних концепцій патогенезу ІМІ [162, 224, 248]. Однією з них є концепція порогового ішемічного кровотоку [193, 245]. Поріг визначається критично низьким рівнем мозкового кровотоку (МК) і недостатнім надходженням кисню [112, 165, 201]. Дослідники виділяють певну послідовність виникнення метаболічних розладів у відповідь на розвиток гострої фокальної

ішемії мозку: первинна реакція виникає в разі зниження рівня МК нижче ніж 55 мл/100 г/хв та проявляється гальмуванням синтезу білка [76, 183, 245]. Зниження рівня МК нижче ніж 35 мл/100 г/хв стимулює анаеробний гліколіз, нижче ніж 20 мл/100 г/хв викликає надлишкове вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів і обумовлює порушення енергетичного обміну [76, 78]. У разі зменшення МК нижче ніж 12–10 мл/100 г/хв виникає аноксична деполяризація клітинних мембран [78, 192]. Виділяють нижній ішемічний поріг (енергетичного ушкодження) з кровотоком 12–10 мл/100 г/хв, нижче якого не синтезується АТФ, порушується функція клітинних мембран, нейрони втрачають калій, набирають кальцій, натрій і осмотичним шляхом воду [76, 111, 192]. Підвищення концентрації кальцію в нейронах активізує мембранні фосфоліпази, сприяє вивільненню надтоксичних жирних кислот, а отже є ланкою багатьох процесів, які протягом 6–8 хв від початку виникнення неврологічного дефіциту призводять до руйнування і загибелі клітин мозку [78, 171, 187, 261]. В результаті незворотних змін нейронів формується вогнищевий некроз, утворюється зона інфарктного ядра [112, 183, 245].

Дослідження продемонстрували, що протягом перших годин після розвитку ІМІ, зону інфарктного епіцентру оточує прикордонна область з кровотоком менше ніж 20 мл/100 г/хв, нижче якого порушується синаптична передача, але енергетичний потенціал і функція іонних насосів зберігаються [76, 142, 192]. Цю частину ішемізованого мозку називають "ішемічна півтінь", або "пенумбра" [129, 184]. З клінічної точки зору значення цієї зони полягає в тому, що порушення функції нейронів в ній має зворотний характер, досягаючи 1–6 годин [76, 129, 153]. Доведено, що в енергетичному плані нейрони залежать від адекватного надходження глюкози і кисню, тому при ішемії в цитоплазмі нервових клітин ішемічної півтіні виникає локальна активація гліколізу – анаеробного розщеплення в циклі трикарбонових кислот, за рахунок якого з однієї молекули глюкози утворюється лише дві молекули АТФ разом з молочною кислотою [216, 245]. На сьогоднішній день встановлено, що підвищення утворення лактату та зниження рН призводить до

внутрішньоклітинного і позаклітинного ацидозу [76, 92, 245]. Дослідження продемонстрували, що гостра ішемія викликає надлишкову продукцію нейронами глутамату та інших збуджуючих ексайтотоксинів і надлишкове вивільнення їх з аксональних терміналей; в результаті зниження зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот виникає глутаматна ексайтотоксичність (від англ. to excite – порушувати) [84, 232, 245]. Вивчено, що у звичайних умовах глутамат є збудливим медіатором і міститься в багатьох нейронах мозку, які виділяють його в результаті деполяризації зовнішніх мембран [78, 184, 232]. Завдяки проведеним дослідженням встановлено, що глутамат, який зазвичай зберігається всередині синаптичних терміналів, переходить у позаклітинний простір при дефіциті–енергетичному стані, що в результаті призводить до відкриття кальцієвих каналів, пов'язаних з рецепторами N-метил-D-аспартату (NMDA) та рецепторами α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) [84, 187, 245].

Патофізіологами встановлено, що енергетично залежні функції клітинних мембран, що підтримують іонний гомеостаз, прогресивно знижується; іони калію виходять з клітин у позаклітинний простір, іони натрію і вода входять в клітини, що призводить до цитоплазматичного набряку [78, 231, 232]. Досліджено, що іони кальцію також переміщуються в клітину, де викликають дифункцію мітохондрій і, внаслідок цього, втрату клітинного й іонного гомеостазу (мембранну недостатність) [74, 153, 187]. Підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію обумовлює активацію АТФ-кінази, активацію кальцій-залежних протеаз, фосфоліпаз, порушення фосфорилування білків [187, 245].

Дослідження продемонстрували, що надмірне накопичення в клітинах іонів кальцію і різке посилення окисного процесу викликає синтез оксиду азоту, а порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх елімінувати призводить до розвитку оксидативного стресу [63, 68, 216]. В 2020 році В. Menon, К. Ramalingam, R. Kumar провели дослідження ролі оксидативного стресу при ІМІ, порівнявши

рівні малонового диальдегіду (МДА) 100 хворих з ІМІ і 100 здорових осіб контрольної групи спостереження [151]. МДА був істотно вище у пацієнтів з ІМІ ($7,11 \pm 1,67$), ніж в контролі ($1,64 \pm 0,82$; $p = 0,001$) [1981]. Доведено, що вироблення АФК стимулюють ішемічні клітини продукувати запальні цитокіни і хемокіни, які збільшують кількість молекул адгезії і викликають рекрутмент периферичних лейкоцитів [164, 216, 219]. Науковий інтерес представляють результати дослідження 2020 року, проведеного D.F. Alfieri, M.F. Lehmann, T. Flauzino et al., котрі продемонстрували роль цілої низки прозапальних (лейкоцити, СРБ, інтерлейкін-6), окислювальних (гідроксиперекиси ліпідів) та нітрозативних (метаболіти оксиду азоту) біомаркерів стресу, як предикторів важкості перебігу ІМІ [67]. Залучені запальні клітини вивільняють більше цитокінів, матриксних металопротеїназ (ММП), оксиду азоту і більше АФК [63, 104, 216]. ММП викликають порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), активацію мікроглії і рекрутування периферичних запальних клітин [164, 231]. В 2020 році Y. He, Q. Yang, H. Liu et al. опублікували результати дослідження 341 пацієнта, в котрому продемонстрували, що раннє неврологічне погіршення, що достатньо часто визначається після тромболітичної терапії у хворих з ІМІ (в даному дослідженні - 19,06%), істотно пов'язане з рівнями МДА, супероксиддисмутази, ММР-9, оклюдину й аквапорину-4, визначеними через 24 годин після тромболізу [152]. Дані маркери, на думку багатьох науковців, є предикторами ускладнень реоклюзійної терапії, свідчать про активацію процесів окисного стресу, котрий викликає ушкодження ГЕБ при ІМІ [96, 152, 216].

Проведеними на сьогоднішній день дослідженнями встановлено, що наступними етапами "ішемічного каскаду" є експресія генів, поява "віддалених наслідків" ішемії у вигляді реакції місцевого запалення, мікроваскулярних порушень, пошкодження ГЕБ і розвиток некрозу нейронів [231, 219, 245]. Істотний інтерес представляють результати дослідження 2020 року, в котрому за допомогою МРТ-візуалізації, визначався відсоток пошкодження ГЕБ при ІМІ [96]. У 58% обстежуваних руйнування ГЕБ не перевищувало 20% поріг [96]. На думку J. Butler, P. Heidari, S. Blayney et al., можна подовжити тривалість

терапевтичного вікна для проведення тромболітичної терапії, понад 4,5 години, виділивши хворих з мінімальним ризиком геморагічних ускладнень (порушення ГЕБ до 20%) [96].

На основі проведеного огляду наукових досліджень, можна виділити основні патогенетичні механізми, що беруть участь у пошкодженні тканин при ІМІ:

– **неспроможність мітохондрій** призводить до виснаження запасів клітинної енергії: це спричиняє подальше енергетичне виснаження і може спричинити загибель клітин внаслідок апоптозу [78, 152, 245]. Ішемія також спричиняє втрату калію та АТФ, які є важливими для обміну енергією [74, 245]. Більшість ІМІ зазвичай не викликають повного припинення кровопостачання, проте навіть часткової оклюзії протягом тривалого періоду достатньо для руйнівної дії через порушення градієнту іонів та побічних продуктів (молочна кислота, іони водню), анаеробного метаболізму [231, 245].

– **втрата функції мембранного іонного насоса** та шкідливі наслідки цього: ішемія, що призводить до неадекватності енергопостачання на клітинному рівні призводить до порушення функціонування іонного градієнта, що призводить до втрати калію в обмін на іони натрію, хлориду та кальцію [129, 186]. Це супроводжується притоком води та швидкого набряку нейронів і глії (цитотоксичний набряк) [78, 184, 231].

– **вивільнення збудливих нейромедіаторів.** Ішемічний каскад стимулює вивільнення збудливих нейромедіаторів у мозку, а саме глутамату і аспартату [84, 129, 232]. Глутамат життєво важливий для пластичності нейронів; проте надмірне вивільнення у ішемічні ділянки опосередковує ексайтотоксичну синаптичну передачу шляхом активації NMDA-, AMPA-, або каїнітових рецепторів, що збільшує надходження іонів натрію та кальцію [84, 245]. Це катастрофічно впливає на нейрональну мембрану через: використання вже виснажених запасів АТФ у підтримці балансу кальцію; та спричинення неупорядкованої активації широкого спектру ферментних систем (протеази, ліпази та нуклеази) [78, 186, 232]. Ці ферменти та їх продукти метаболізму, такі

як АФК, пошкоджують клітинні мембрани, генетичний матеріал та структурні білки в нейронах, зрештою, призводять до загибелі клітин [245].

– **утворення вільних радикалів кисню та інших активних форм кисню:** вони взаємодіють і пошкоджують клітинні та позаклітинні елементи, з яких особливо важливий судинний ендотелій [67, 216]. Ушкоджуючий вплив вільних радикалів може реалізуватись за допомогою окислювально-відновного сигналу, з подальшою ініціацією апоптичного шляху [4, 67, 216].

– **апоптоз:** на відміну від некрозу, що спричиняє загибель клітини в ішемічному ядрі, апоптоз відбувається в периферичних нейронах [245, 261]. Ішемічне пошкодження викликає ранню реакцію на експресію генів Bcl-2 та p53, з подальшим вивільненням проапоптотичних молекул, таких як цитохром С та індукуючий апоптоз фактор мітохондрій [92, 255]. Це призводить до активації каспаз та інших генів, які потенціюють загибель клітин [122, 171, 183]. Каспазний шлях може бути активований зовнішнім (залежним від рецептора апоптозу) і внутрішнім (незалежним від рецепторів апоптозу, мітохондріальним) шляхами [78, 92, 122].

Багато науковців на сьогоднішній день присвячують свої дослідження вивченню природніх нейропротекторних механізмів, ініційованих розвитком церебральної ішемії, як захист проти апоптичної та некротичної загибелі клітин [104, 111, 133, 175, 220, 255, 275]. До них належать:

– **сімейство генів Bcl-2:** включає антиапоптотичні та проапоптотичні молекули [111]. Антиапоптотичні члени пригнічують вивільнення секвестрованих білків; а також можуть модулювати потоки кальцію та каспазну активацію в ендоплазматичному ретикулумі та інгібування активної форми Вах в мітохондріях [255, 245, 268].

– **білок теплового шоку 70 (HSP70):** HSP 70 є одним із найперших, що вивільняється після ішемічної оклюзії [103, 104]. Його мРНК експресується протягом 1–2 годин ішемії, з подальшою дерегуляцією через 1-2 дні [175]. У тваринних моделях індуктор HSP70, геранілацетон, продемонстрував ефективність у обмеженні обсягу інфаркту [111, 214]. Він також викликає

збільшення експресії Bcl-2 та інгібування активації моноцитів / макрофагів [175, 255]. Y. Jiang, R. He, Y. Shi et al. у 2020 році довели, що екзосоми плазми можуть забезпечувати захист від ішемічного реперфузійного пошкодження шляхом регуляції HSP70, що сприяє зменшенню окислювального стресу та запобігає пошкодженню мітохондрій [166].

– **білок Prion (PrPc)**: мРНК PrPc регулюється під час гіпоксії і інгібує Вах-індуковану клітинну смерть у нейронах [220]. Дослідження продемонстрували, що делеція PrPc призводить до зниження постішемічного фосфорилування, посиленої активації каспази-3, з потенціюванням ішемічного нейронального пошкодження у тварин [268].

– **нейротрофін-3 (NT-3)**: нейротрофіни є факторами росту, особливо важливими для виживання та підтримки нейронів після ішемії головного мозку [229]. Дослідження на тваринних моделях продемонстрували, що змінена експресія NT-3 після ішемії може бути частиною фізіологічної нейропротекторної реакції після ексайтотоксичного пошкодження [275]. Вчені встановили, що безперервне лікування низькими дозами NT-3 захищає від нейрональної втрати при легкій гіпоксичній травмі головного мозку у новонароджених [133]. Імовірно, це дозволяє припускати, NT-3 може мати певну терапевтичну користь при ІМІ. Результати дослідження 2019 року, проведеного D.A. Duricki, S. Drndarski, M. Bernanos демонструють, що периферична інфузія NT-3 покращує сенсомоторну функцію після ІМІ [120].

– **гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор (G-CSF)**: низка досліджень розкрили нейропротекторний потенціал потужного гемопоетичного фактора G-CSF у моделі ІМІ [200, 205, 265]. Результати дослідження 2020 року, проведеного J. Modi, J. Menzie-Suderam, H. Xu et al. продемонстрували, що G-CSF чинить нейропротекторний вплив при ІМІ за рахунок зменшення мітохондріального стресу і підтримки клітинного гомеостазу за рахунок зниження проапоптичних і збільшення антиапоптичних білків [205].

– **інтерлейкін-10**: експресія гена IL-10 підвищена при більшості захворювань центральної нервової системи та допомагає виживанню нейронів і

гліальних клітин, блокуючи ефекти прозапальних цитокінів і сприяючи експресії сигналів виживання клітин [87, 103]. Дослідження продемонстрували, що після церебральної ішемічної атаки ІЛ-10 може виконувати нейропротекторну роль [103, 246]. Це також підтверджує той факт, при гострих МІ у хворих визначається значне зниження рівня ІЛ-10 у сироватці крові, що свідчить про зниження протизапальних реакцій [221]. Значний інтерес представляють результати метааналізу К. Lv, Y. Yang 2020 року, до якого ввійшло 17 досліджень з 3610 випадками ІМІ та 5171 осіб групи контролю, котрі демонструють статистичну залежність індивідуальної схильності до розвитку ІМІ від поліморфізму гену ІЛ-10 rs1800896 [190].

Знання патофізіологічних механізмів розвитку ІМІ вкрай важливе для того, щоб відновити тканини мозку, що зазнали ішемічного пошкодження. Нейропротекторні препарати, які знешкоджують активні форми кисню, інгібують ексайтотоксичні нейромедіатори, впливають на апоптоз та інші цереброушкоджуючі процеси, або потенціюють власні механізми відновлення після ішемічного ушкодження, можуть допомогти у досягненні цієї мети.

1.2 Сучасні аспекти лікування гострого ішемічного інсульту

ІМІ виникає в результаті закупорки мозкової артерії, яка призводить до втрати оксигенації тканин мозку, що в підсумку викликає загибель нейронів і незворотній неврологічний дефіцит [64, 200]. Сучасна ефективна терапія гострого інсульту спрямована на усунення артеріальної оклюзії [117, 222, 224, 251]. Час проведення реперфузії ішемічної тканини є критичним фактором: як правило, з плином часу після блокування церебральної артерії все більше тканин зазнає необоротної загибелі клітин [129, 184, 245].

Проте, пріоритетним, перед проведенням реперфузії, є визначення типу гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [225]. Гострий ІМІ і внутрішньомозковий крововилив не можна відрізнити клінічно, і лікування тромболітиками ефективно в першому випадку і шкідливо для другого [222,

225]. Отже, всім пацієнтам з підозрою на ГПМК необхідно виконати екстрену візуалізацію головного мозку, і в більшості випадків для початкового лікування досить комп'ютерної томографії (КТ) голови без контрастування [30, 38]. Оскільки результати залежать від часу, візуалізацію головного мозку слід проводити якомога швидше, в ідеалі протягом 20 хвилин після прибуття пацієнта [132, 224].

У 1995 році Національний інститут неврологічних розладів та інсульту США опублікував історичне дослідження, в якому була встановлена ефективність використання тканинного активатора плазміногену (tissue Plasminogen Activator, tPA) при ІМІ [256]. З тих пір додаткові дослідження розширили критерії включення tPA до 4,5 годин після появи симптомів [124, 224, 251]. На сьогоднішній день доведено користь для людей різного віку, типу ІМІ та тяжкості інсульту [222, 250].

Перфузійна візуалізація з використанням КТ, або МРТ використовувалася для відбору пацієнтів для лікування, які знаходяться за межами рекомендованих тимчасових вікон (4,5 години для внутрішньовенної альтеплази, 6 годин для ендovasкулярної терапії) [222, 224]. У перфузійних дослідженнях використовується контраст для вимірювання кількості та часу припливу крові до певних ділянок мозку, що може допомогти виявити області, які були необоротно пошкоджені, або схильні до пошкодження, якщо реперфузія не проведеться [97, 112, 248]. Зони з дуже низьким кровотоком, ймовірно, були безповоротно пошкоджені, тоді як ділянки з достатнім кровотоком, але з великим часом проникнення контрасту (Tmax), схильні до ризику, але ще не пошкоджені [66, 212]. У дослідженні EXTEND використовувалось аналогічне дослідження перфузії, щоб визначити, які пацієнти можуть безпечно отримувати внутрішньовенну альтеплазу (tPA) у вікні 4,5-9 годин [191]. Результати даного дослідження продемонстрували переваги лікування tPA у межах 4,5-9 годин, порівняно зі стандартною терапією [191]. Систематичний огляд і метааналіз досліджень, проведений В.С.В. Campbell, Н. Ма, Р.А. Ringleb et al., продемонстрував, що пацієнти з ІМІ через 4,5-9 годин від початку МІ, або

інсультом після пробудження з підлеглою порятунку мозковою тканиною, які лікувалися альтеплазою, досягли кращих функціональних результатів, ніж пацієнти, які отримували плацебо [98].

Проте, tPA збільшує ризик кровотечі, і тому її використання у пацієнтів з середньою оцінкою за шкалою Національного інституту здоров'я (NIHSS) залишається сумнівним [117, 254]. Недавнє дослідження не показало переваги лікування пацієнтів з ІМІ з оцінкою менше 5 балів за шкалою NIHSS у порівнянні з терапією тільки аспірином, але це дослідження було передчасно припинено через малу кількість учасників дослідження [174].

Ризик геморагічної трансформації після tPA також став стимулом для пошуку альтернативних фармакологічних тромболітичних засобів [250, 272]. Найбільш багатообіцяючою з них є тенектеплаза, яка має більш високу специфічність до фібрину, і більш тривалий період напіввиведення, ніж tPA [117, 250, 272]. NOR-TEST, клінічне дослідження фази III, опубліковане в 2017 році, продемонструвало не меншу ефективність у порівнянні з tPA [188], а метааналіз клінічних досліджень тенектеплази показує більш низький ризик геморагічної трансформації в підгрупі важкого ІМІ на вихідному рівні [272]. У рекомендаціях АНА/ASA з лікування гострого інсульту від 2019 року дано таке керівництво для тенектеплази: "Тенектеплаза, що вводиться у вигляді одноразового внутрішньовенного болюса 0,4 мг/кг, не перевищує та не поступається альтеплазі, але може розглядатися як альтернатива альтеплазі в пацієнтів із незначними неврологічними порушеннями і без серйозної внутрішньочерепної оклюзії" [224]. Ця рекомендація класу IIb була заснована в першу чергу на результатах найбільшого дослідження NOR-TEST [188]. Подальші рекомендації з використання тенектеплази при ІМІ базуються на недавньому метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) А.М. Burgos, J.L. Saver, які порівнюють тенектеплазу і альтеплазу для лікування ІМІ [95]. Аналіз включав 1585 пацієнтів і довів, що тенектеплаза не поступалася альтеплазі при ІМІ, з хорошим результатом (mRS 0-1), досягнутим у 57,9% пацієнтів, які отримували тенектеплазу, і 55,4% пацієнтів, які отримували

альтеплазу [95]. У триваючому дослідженні TIMELESS (III фаза, завершення у 2022 р.) вивчається ефективність тенектеплази в розширеному тимчасовому вікні з 4,5 до 24 годин.

Хоча було показано, що tPA ефективний, його ефективність може знижуватися при більш проксимальних, або масивніших оклюзіях [116, 272]. Ендоваскулярна тромбектомія (ETE) потенційно вирішує цю проблему, механічно видаляючи згусток ендоваскулярним доступом [117, 207]. Широке визнання ефективності ETE при лікуванні гострого ІМІ сталося в 2015 р. з публікацією серії з п'яти клінічних випробувань, які демонструють переваги ETE до 6 годин після появи симптомів ІМІ з використанням стент-пристроїв, в першу чергу, ретриверів другого покоління [86, 97, 139, 169, 233].

Хоча знакові випробування ETE фокусуються на ефективності використання стент-ретриверних пристроїв окремо, або в поєднанні з аспіраційним катетером; тривають дискусії з приводу використання тільки аспірації, яка може зробити процедуру швидшою і дешевшою [109, 259]. Дослідження COMPASS 2019 року продемонструвало, що пряма аспірація, така як тромбектомія першого рівня (метод "ADAPT") не поступається використанню стент-ретриверного пристрою щодо функціонального результату протягом 90 днів [259].

Нові методики ETE продовжують розроблятися і проходять клінічні випробування [54, 151, 172]. Примітно, що нові стент-ретриверні пристрої здатні досягати більш дистальних відділів судинної мережі, наприклад пристрій Tigertriever (Rapid Medical), стент-ретривер, який включає повзунок для контролю ступеня розширення стента [172], і зменшені версії наявних у продажу стент-ретриверів, таких як стент-ретривер Trevo XP ProVue 3×20 мм [54, 151].

При аналізі літературних джерел, визначається тенденція до збільшення кількості досліджень, спрямованих на розширення можливостей лікування, як методом ETE, так і за допомогою тромболітичної терапії [169, 250]. Знакові випробування 2018 року обмежили включення пацієнтів з малим ішемічним ядром і великою півтіною (ядро менше 70 мл в РКД DEFUSE і менше 51 мл в

РКД DAWN), також зі значним неврологічним дефіцитом (за шкалою NIHSS не менше 6 в РКД DEFUSE-3) [66, 212]. У дослідженні SELECT 2019 року, когортний проспективний аналіз 105 пацієнтів показав, що пацієнти з великим ядром також можуть отримати користь від ЕТЕ, з успішним результатом у пацієнтів з розміром ядра до 100 мл [230]. Подальше РКД SELECT-2 ще триває, що стосується ЕТЕ у пацієнтів з легкими симптомами інсульту, проте ретроспективний аналіз і метааналіз показали ефективність і безпеку, аналогічну ефективності та безпеці медикаментозної терапії [141].

У пацієнтів з гострим ІМІ, або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) лікування переслідує дві основні мети: мінімізувати інвалідизацію і якнайшвидше знизити ймовірність повторного інсульту, яка є достатньо високою протягом першого місяця після гострої події [117, 222, 225, 251]. Два РКД [CAST, IST], опубліковані в 1997 році, лягли в основу стандарту лікування пацієнтів з гострим ІМІ аспірином для вторинної профілактики [99, 253].

Дослідження POINT 2020 року, продемонструвало переваги подвійної антитромбоцитарної терапії (аспірин з клопідогрелем) у пацієнтів з ІМІ відносно не лише вторинної профілактики, а й зниження інвалідизації, порівняно з монотерапією аспірином [110]. Схожі результати отримані у дослідженні 2020 року, у котрому подвійна антитромбоцитарна терапія аспірином та відносно новим антиагрегантом, блокатором P2RY12-рецепторів тромбоцитів - тикагрелором мала переваги в профілактиці інсульту, або смертності через 30 днів і знижувала загальний тягар інвалідності через рецидив ІМІ, порівняно з монотерапією аспірином [70].

У деяких дослідженнях оцінювали контроль артеріального тиску при ІМІ [73, 82, 182]. У недавньому дослідженні RIGHT-2 рандомізували пацієнтів в гострому періоді та лікували з використанням трансдермальної форми гліцерил тринітрату, або плацебо; у дослідженні не було виявлено різниці в функціональному результаті, або смерті [82]. Метааналіз 13 РКД, у котрих досліджувались антигіпертензивна терапія, розпочата між 15 годинами і трьома днями після початку ІМІ, також дав нейтральні результати, як щодо ймовірності

смерті, так і по відношенню до повторюваних судинних подій впродовж 3 місяців [182]. В рекомендаціях АНА/АSА з гострого інсульту від 2019 року зазначено: ”У пацієнтів з АТ \geq 220/120 мм рт.ст. перші 48-72 години не визначені. Було б вірно знизити артеріальний тиск на 15% протягом перших 24 годин після початку інсульту” [224].

Стійка гіперглікемія в період гострого інсульту пов’язана з неблагоприємними результатами [224]. Проте, більш жорсткий контроль рівня глюкози в крові не виявив переваг у дослідженні SHINE [168].

Керівництво АНА/АSА рекомендує додатковий кисень для підтримки насичення O_2 вище 94% хворих з ІМІ [224]. До недавнього часу залишалась невизначеною доцільність додаткової оксигенації в умовах гострого інсульту [30]. У дослідженні Stroke Oxygen Study це було вивчено у понад 8 тис. негіпоксичних пацієнтів з ІМІ протягом 24 годин після госпіталізації шляхом рандомізації їх на групу безперервної подачі кисню через носову канюлю, через нічну назальну канюлю та контрольну групу (кисень тільки при клінічних показаннях) на 72 години [227]. У даному дослідженні не визначались відмінності між групами, і не було виявлено жодної підгрупи, в якій кисень виявився ефективним [227].

Регенеративна медицина через терапію стовбуровими клітинами - перспективна концепція, широко поширена в усій медицині [155, 257]. Випробування, які вивчають введення стовбурових клітин, як в перші години після ІМІ, так і в віддалені місяці та роки після ІМІ, тривають. Попередні результати показують, що терапія є безпечною, але до цього часу вивчається їх функціональна ефективність [155, 257].

Провівши літературний огляд проведених досліджень, необхідно виділити цілу низку обмежень до фармакологічної та хірургічної реперфузії, як основних методів лікування ІМІ з доведеною ефективністю, на сьогоднішній день:

- обмежене ”терапевтичне вікно”. Згідно діючих рекомендацій, воно становить до 4,5 години для тромболітичної терапії та до 6 годин для ЕТЕ [224];
- реканалізація становить від 10% до 50% в залежності від анатомічної

локалізації згустку [116, 199, 206] при тромболітичній терапії та до 88 % при ЕТЕ [86, 97, 140, 169, 233];

- тромболітична терапія має значну кількість побічних ефектів й істотний список протипоказань, які обмежують її використання у пацієнтів [48, 132];

- з усіх пацієнтів з ІМІ, що надходять до лікарень США, тромболітичні препарати призначаються тільки в 2-3% випадків [61]. Використання ЕТЕ має аналогічні проблеми, оскільки лише до 7% пацієнтів з ІМІ, навіть у високо розвинутих країнах, вчасно досягають медичного центру для хірургічної реваскуляризації [102, 196].

Тому максимальні зусилля науковців направлені на збереження функціональної здатності та відновлення нейронів в зоні ішемічної півтіні шляхом розробки нових методів нейропротекції [5, 15, 24, 38, 39]. Хоча мало що можна зробити для боротьби зі швидкою дегенерацією ядра інфаркту після важкої ішемії, доклінічні дослідження показали, що на ішемічну напівтінь з колатеральною перфузією можна вплинути нейропротекторами для підвищення виживаності клітин [81, 91]. Навіть без реперфузії численні дані свідчать про те, що колатеральний кровотік в півтіні важливий для виживання тканин і є перспективним для нейропротекторного втручання [161, 270]. Найбільш яскраво це було продемонстровано в недавньому дослідженні ImpACT-24В (NCT00826059), в якому визначались поліпшені результати у пацієнтів з кортикальними інфарктами, які отримували стимуляцію сфеноплатинових гангліїв для посилення колатерального кровотоку [88], і в дослідженні SETIN (NCT01600235), в якому були виявлені кращі результати після індукованої артеріальної гіпертензії у пацієнтів, що не підлягали для тромбектомії [79]. Механізми нейропротекції включають інгібітори ексайтотоксичності, інгібітори апоптозу, антиоксидантну терапію і протизапальні засоби [38, 39, 146, 218]. На нашу думку, результати раніше проведених досліджень, разом з недавніми клінічними випробуваннями (з конкретними критеріями відбору високого співвідношення ішемічної півтіні до серцевини інфаркту) надають ключові клінічні докази можливості збереження півтіні у пацієнтів з ІМІ та поштовх до

1.3 Рациональні принципи церебропротекції у інтенсивній терапії: не вирішені питання та перспективи подальшого розвитку

Останні досягнення в області фармакологічного тромболізу і механічної ЕТЕ при ІМІ залишаються обмеженими, через вузьке терапевтичне вікно і жорсткі критерії відбору [48, 222, 224]. На сьогоднішній день жоден терапевтичний агент не виявив достовірної здатності забезпечувати нейропротекцію і надійно захищати неврологічні функції в клінічних умовах [224, 225]. Ця прогалина в медичних знаннях підкреслює гостру необхідність в розробці інноваційних підходів до нейропротекції та продовження наукового пошуку в даному напрямку медицини.

Клінічні випробування нейропротекторних препаратів при ІМІ були вперше розпочаті в 1980-х роках і продовжуються до цього часу [24, 146, 173, 241, 243, 263]. Хоча патофізіологічні механізми нейрозахисту продовжують активно досліджуватись, основна мета цієї стратегії - втрутитися в події ішемічного каскаду, направивши зусилля на один, або декілька механізмів ушкодження та, блокуючи патологічні процеси, запобігти загибелі уразливого нейрону в зоні ішемічної півтіні [33, 37, 197, 215]. Концепція нейропротекції виключає, за визначенням, методи реперфузії, а також застосування лікарських засобів, котрі спрямовані на зменшення вазогенного набряку у зоні пренумбри [33, 51, 243, 263]. Загальна кількість нейропротекторних препаратів, протестованих в другій та третій фазах випробувань, надзвичайно велика [7, 13, 20, 24, 32, 40]. Згідно впливу на різні ланки патофізіологічного каскаду розвитку ІМІ, нейропротектори умовно можна поділити на чотири групи.

I. Нейропротектори, дія яких направлена на нейтралізацію вільних радикалів й антиоксидантний захист при ІМІ.

За думкою багатьох дослідників, саме вільнорадикальне окислення сприяє порушенню цілісності ГЕБ та розвитку набряку мозку [19, 50, 78, 216].

Перспективні нейрозахисні молекули з антиоксидантними властивостями вивчалась у багатьох вагомих дослідженнях ІМІ [69, 236, 237, 247, 276].

Ебселен – селенорганічна сполука з антиоксидантними властивостями, у дослідженні з 300 пацієнтами продемонстрував покращення після першого місяця (пероральний прийом препарату в перші 2 тижні після ІМІ), проте вирівнювання клінічних характеристик після 3 місяців спостереження [274].

Сечова кислота – чинить антиоксидантний вплив, у проведеному дослідженні з 411 обстежуваними, вводилась через 4,5 години від початку клінічних проявів ІМІ разом з альтеплазою, не мала переваг відносно плацебо (39% проти 33%) по модифікованій шкалі Ренкіна [100].

НХУ-059 – поглинач вільних радикалів, у клінічному дослідженні з 5028 хворими на ІМІ, не виявив істотних переваг порівняно зі стандартною терапією [118].

Едаравон (МСІ-186; 3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он) - акцептор кисневих радикалів і блокатор перекисного окислення ліпідів, легко проникає через ГЕБ [148, 267, 278]. У ранніх доклінічних звітах описана ефективність препарату, як при глобальній, так і при вогнищевій церебральній ішемії [267]. У моделі на щурах едаравон зменшував об'єм інфаркту при введенні до МІ, але виявився неефективним, коли призначався через 1-2 години після початку ішемії [209]. В іншому дослідженні, повідомлялося про зниження загального об'єму інфаркту мозку приблизно на 30% у щурів з двогодинною оклюзією середньої мозкової артерії (СМА), які отримували лікування на початку реперфузії [71]. У мишей едаравон зменшував об'єм інфаркту і поліпшував неврологічні показники через 24 години, навіть при введенні через 6 годин після початку ішемії [278].

У дослідженні 2020 року, Z. Guo, H.T. Wu, X.X. Li et al. вивчали нейропротекторну дію едаравону на астроцити щурів, що піддались впливу пероксидом водню (H_2O_2), або бактеріальними ліпополісахаридами, відповідно [148]. Дослідники встановили, що едаравон послаблює окислювальний стрес, викликаний H_2O_2 , реактивуючи сигнальну вісь Akt (протеїнкінази B alpha) та

антагоністично відновлюючи експресію пов'язаних з апоптозом регуляторів, таких як Bcl-2 (білок, регулятор апоптозу) та каспаза-3 (протеолітичний фермент, член родини цистеїнових протеаз) [148]. Послідовно, інгібування передачі сигналів Akt за допомогою LY294002 послаблювало антиоксидантну активність едаравону [148]. Крім того, едаравон пом'якшував індуковані ліпополісахаридами морфологічні зміни в астроцитах і зменшував запальну активацію та експресію TNF- α , IL-1 β , IL-6 та NOS₂ [148]. Вчені зробили висновок, що едаравон ефективно захищає астроцити від окисного стресу та запальних впливів, що може відкрити новий шлях для його застосування в доклінічних дослідженнях та терапії ІМІ [148].

Дослідження K.M. Sinha, K.H. Anuradha, R. Juyal et al. показало, що у пацієнтів, котрі отримували едаравон, визначалось значне зниження NIHSS через 90 днів [244]. Порівняльне дослідження едаравону/цитиколіну, проведене M. Mitta, D. Goel, K.K. Bansal, P. Puri показало, що використання едаравону призводить до кращого результату через 90 днів [204]. РКД едаравону за участю 252 пацієнтів з ІМІ, продемонструвало поліпшення результатів через 3 місяці [121]. В дослідженні 2019 року 20 пацієнтів отримували едаравон внутрішньовенно із середнім вихідним показником NIHSS $13,2 \pm 5,3$ із значним поліпшенням показників NIHSS на 11 день і через 90 днів [197].

Цитиколін - стабілізатор мембран, поглинач вільних радикалів [13, 69, 239]. Цитиколін відноситься до екзогенної форми цитидин-5-дифосфохоліну (ЦДФ-холін), продукту завершаючої стадії синтезу фосфатидилхоліну з холіну [195, 233, 266]. При пероральному введенні гідролізується в кишечнику до цитидину і холіну, які швидко всмоктуються [266, 269], проникають через ГЕБ і можуть бути включені в фосфоліпідну фракцію нейрональних мембран [233, 239]. Хоча ЦДФ-холін і його компоненти не впливають безпосередньо на активність фосфоліпази A₂ *in vitro*, при дослідженні *in vivo* цитиколін послаблює індуковану ішемією стимуляцію фосфоліпази A₂ і, таким чином, зменшує шкідливі наслідки гідролізу фосфоліпідів, а саме утворення арахідонової кислоти, метаболізм якої призводить до утворення активних форм кисню,

перекисів ліпідів і токсичних альдегідів [63, 239, 266]. В умовах тимчасової фокальної ішемії цитиколін відновлює рівні фосфатидилхоліну, по-різному впливаючи на фосфоліпазу A₂ і фосфохолінцитидилтрансферазу [63]. Цитиколін також пригнічує глутамат-індукований апоптоз в культивованих нейронах мозочка [203] і збільшує поглинання глутамату й експресію мембранного транспортеру – глутамату, в культивованих астроцитах [159]. Повідомлялося про декілька досліджень фокальної ішемії на гризунах, котрі продемонстрували позитивний вплив цитиколіну при оклюзії СМА [75, 159]. При ембол-індукованій ішемії, результати проведеного дослідження продемонстрували, що цитиколін, введений через 45 хвилин, не впливав на розмір інфаркту, якщо тільки tPA не вводився одночасно [72].

Слід відмітити, що клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності цитиколіну, продемонстрували вкрай суперечливі результати [107, 108, 113, 266]. Цитиколін в дозах 1 г/добу протягом 14 днів виявився повністю безпечним для людей [252]. У проведеному дослідженні 259 пацієнти з гострим ІМІ були рандомізовані для 6-тижневого лікування цитиколіном, або плацебо [107]. При коваріативному корегуванні вихідної шкали NIHSS було виявлено, що групи цитиколіну мали істотні переваги через 90 днів за індексом Бартела [107]. Дослідження, котре ґрунтувалось на основі МРТ-діагностики за участю 100 пацієнтів з ІМІ, з контрольною МРТ-візуалізацією через 12 тижнів, не продемонструвало істотних відмінностей між групами, але вторинний аналіз розмірів ураження показав більше зниження в групі цитиколіну [266]. Мета-аналіз L. Saver (10 РКД) показав, що цитиколін викликав істотне зниження летальності, або інвалідності при подальшому спостереженні [233]. В дослідженні індійських вчених S. Ghosh, K.S. Das, T. Nath et al. повідомлялося про кращі результати і вищу ймовірність повного одужання після лікування цитиколіном при всіх типах МІ [136]. В дослідженні 2019 року 20 пацієнтів отримували цитиколін внутрішньовенно / перорально із середнім вихідним показником NIHSS $14,0 \pm 4,3$ із значним поліпшенням показників за шкалою NIHSS на 11 день і через 90 днів [197]. Результати мета-аналізу РКД

перорального прийому цитиколіну серед 1372 пацієнтів з ІМІ виявив статистично значимий вплив цитиколіну на загальне відновлення (25,2% проти 20,2%, ВШ 1,33) [114].

Проте, ціла низка проведених випробувань продемонструвала відсутність сприятливого впливу цитиколіну на клінічний перебіг ІМІ [108, 113]. Так, у великому багатоцентровому РКД, проведеному в 118 центрах на 899 пацієнтах, цитиколін продемонстрував відсутність істотного клінічного ефекту [108]. Міжнародне РКД цитиколіну ICTUS, проведене в 37 центрах Іспанії, в 11 - в Португалії і в 11 - в Німеччині на 2298 пацієнтах із гострим ІМІ показало відсутність різниці через 90 днів в групі цитиколіну і плацебо. Дослідження не надало доказів того, що цитиколін ефективний при помірному і тяжкому ГПМК [113].

Мексидол - етилметилгідроксипіридину сукцинат, похідний янтарної кислоти, мембранопротектор, основними ефектами якого є гальмування активації перекисного окислення ліпідів і підвищення активності антиоксидантної системи [16, 33, 49, 56, 58]. Належить до антигіпоксантів прямої дії за рахунок активації синтезу АТФ в мітохондріях і поліпшення енергетичного обміну в клітині [8, 25, 44, 56]. Мексидол модулює активність мембранозв'язаних ферментів, іонних каналів – транспортерів нейромедіаторів, рецепторних комплексів, в тому числі бензодіазепінових, ГАМК та ацетилхолінових, покращує синаптичну передачу і взаємозв'язок структур мозку [25, 40, 44, 57]. Результати клінічного дослідження 2020 року продемонстрували зниження рівня вмісту в крові загального холестерину і β -ліпопротеїдів низької щільності, зменшення вираженості гіперкоагуляції у хворих з ІМІ при застосуванні мексидолу [16]. Препарат підвищує вміст дофаміну в головному мозку [8]. За точкою зору А.І. Федіна, С.А. Румянцевої, В.Н. Євсєєва, мексидол може бути частковим агоністом PPAR γ -рецепторів і, таким чином, знижувати інсулінорезистентність [49]. И.А. Стрельнікова, А.А. Светкіна, О.В. Андрофагіна в 2020 році опублікували результати власного клінічного дослідження, в котрому лікування мексидолом в гострому і ранньому

відновному періодах ІМІ позитивно впливає на регрес неврологічної симптоматики, в 3,34 рази збільшуючи ймовірність досягнення самостійності у повсякденному житті, знижуючи нейродинамічні порушення і покращуючи пам'ять [44]. І.А. Волчегорский, І.Ю. Мирошніченко, Л.М. Рассохіна, К.Е. Пряхіна продемонстрували ефективність похідних 3-оксипіридину і бурштинової кислоти при експериментальній гострій церебральній ішемії при алоксановому діабеті за рахунок втручання в редокс-статус, функцію ноцицептивної системи, метаболізм нервової тканини [6]. В іншому дослідженні пацієнти з ІМІ, які одержували в складі комплексної терапії мексидол, продемонстрували кращу динаміку відновлення неврологічного дефіциту в порівнянні з плацебо [29]. Аналогічні результати отримані в дослідженні С.А. Живолуповим, И.Н. Самарцевим, К.В. Івановою у 200 хворих з гострим ІМІ: при призначенні мексидолу в дозі 300 мг/добу протягом 10 діб, в порівнянні з базисною терапією, виявлено більш швидкий регрес вогнищевої неврологічної симптоматики [15]. За даними моніторингу електроенцефалограми у хворих з ІМІ мексидол позитивно впливає на стан функціональної активності головного мозку, що виражається в наростанні вмісту частот альфа-діапазону в середньому на 27% від вихідного рівня при першій і наступних інфузіях препарату з одночасним зниженням частот дельта- і тета-діапазонів в середньому на 18% [51]. У 2017 році опубліковані результати мультицентрового РКД ЕРІСА ефективності та безпеки мексидола у пацієнтів в гострому і ранньому відновлювальному періоді ІМІ [40], котрі продемонстрували чітку позитивну динаміку відновлення порушених неврологічних функцій при ранньому призначенні препарату і продовженні терапії до 2 місяців [40]. Застосування мексидолу на догоспітальному етапі з подальшим проведенням тромболітичної терапії у пацієнтів з ІМІ позитивно впливало на регрес неврологічного дефіциту та меншу частоту розвитку геморагічних трансформацій [21].

II. Нейропротектори, котрі взаємодіють з іонними каналами та дія яких направлена на блокаду ексайтотоксичності.

Гіпотеза "ексайтотоксичної смерті нейронів" висунута J. Olney, котрий

вперше продемонстрував наявність цитотоксичних властивостей у збуджуючих аміноацидергічних медіаторів – глутамату та аспартату [24, 78, 84, 232]. Основою феномену ексайтотоксичності (від англ. "excite" – збуджувати) є порушення в роботі рецепторів, які регулюють вміст калію, натрію, хлору та кальцію у внутрішньоклітинному та позаклітинному просторах [78, 184, 232, 245].

Сельфотель - антагонист NMDA-рецепторів; РКД з 567 хворими з ІМІ припинено достроково внаслідок імовірних нейротоксичних ефектів препарату, котрий вводився через 6 годин від початку симптоматики [115].

Клометіазол - ГАМК-потенціатор, котрий викликає гіперполяризацію мембрани; РКД CLASS (Clomethiazole acute stroke study) (1360 пацієнтів з гострим ІМІ) продемонструвало відсутність клінічної користі при призначенні препарату через 12 годин після ІМІ, в підгруповому аналізі визначалось покращення функціональної здатності у досліджуваній групі при обширних мозкових враженнях [263].

Аптіганела гідрохлорид - селективний ліганд для NMDA-рецепторів; РКД з 628 хворими на ІМІ продемонструвало повну відсутність клінічної користі від досліджуваного препарату, котрий вводився через 6 годин від початку симптоматики, з тенденцією до погіршення клінічних результатів [65].

Німодипін - блокатор кальцієвих каналів, РКД за участі 454 хворих на гострий ІМІ продемонструвало відсутність будь якого позитивного впливу [158].

Гінсенозид - блокатор кальцієвих каналів, результати дослідження 199 пацієнтів з ІМІ, визначені за шкалою NIHSS продемонстрували деяку користь, що визначали на 14 день спостереження [186].

Магнію сульфат – судинодилатуюча, нейро- та гліопротекторна дія. РКД (1700 хворих) продемонструвало відсутність клінічної ефективності через 90 днів. У даному дослідженні препарат вводили через 2 години після початку ІМІ [234].

Неринетид, NA-1 - інгібітор білка постсинаптичної щільності-95 [185]. Вважається, що білок постсинаптичної щільності-95 регулює закриття та

поверхневу експресію NMDA-каналів [185]. У дослідженні, в котре ввійшли 197 хворих після ендovasкулярних процедур з приводу ІМІ, в групі NA-1 було менше ішемічних інфарктів на DWI, FLAIR-зображеннях через 12–95 годин після інфузії, котра проводилась по завершенню ЕТЕ [157]. У дослідженні 2020 року - ESCAPE-NA1, неринетид не покращував функціональні результати хворих після ЕТЕ, порівняно з пацієнтами, що отримували плацебо [156].

Церебролізін - очищений мозковий білок, отриманий з тканин головного мозку свиней, в результаті його ферментативної обробки [147, 276, 283]. Він знижує ексайтотоксичність, пригнічує утворення вільних радикалів, активацію мікроглії, нейрозапалення, активацію кальпаїну, апоптоз, стимулює нейрогенез [154, 208, 283]. Лікування ІМІ церебролізином в азіатському дослідженні не показало істотної різниці в функціональних результатах між групами церебролізину і плацебо, але при ретроспективному аналізі спостерігалася позитивна тенденція на користь церебролізину [154]. Дослідження з 146 хворими з ІМІ продемонструвало істотне покращення когнітивних функцій через 21 день в групі церебролізину [180]. Визначення впливу церебролізину на відновлення після ІМІ показали поліпшення показників за шкалою NIHSS на 90-й день [208]. Дослідження X.L. Xue, T. Zhang, W.Y. Zhao et al. показало істотне поліпшення 21-денного результату при застосуванні церебролізину [273]. В дослідженні 2019 року A. Mehta, R. Mahale, K. Buddaraju et al. продемонстрували істотне покращення за шкалою NIHSS на 11 день і через 90 днів після ІМІ в групі церебролізину [197].

На сьогоднішній день результати проведених досліджень стосовно ефективності церебролізину не однозначні, часто суперечливі [88, 273, 283]. До прикладу, Кохранівський аналіз 6 РКД (1501 хворих), проведений L.E. Ziganshina, T. Abakumova, L. Vernay в 2017 році, продемонстрував відсутність клінічних переваг церебролізину як відносно смертності, так і відносно зменшення неврологічного дефіциту при ІМІ [283]. В той час, як метааналіз N.M. Bornstein, A. Guekht, J. Vester et al. 2018 року (1879 пацієнтів) показав перевагу церебролізину відносно плацебо, як щодо неврологічного дефіциту, так

і клінічно значимого покращення функціональної спроможності на 90-ий день від початку ІМІ [88].

Холіну альфосцерат чинить нейропротекторний вплив шляхом збільшення синтезу ацетилхоліну і участі в синтезі фосфатидилхоліну, що в підсумку покращує синаптичну, в тому числі холінергічну нейротрансмісію [5, 203, 228, 240]. Холіну альфосцерат – це сполука, що містить в своєму складі 40 % захищеного електрично нейтрального холіну [11, 28, 34, 159, 175]. Препарат вільно проходить через ГЕБ і служить прямим донатором нейротрансмітера - ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів [11, 34, 240]. В організмі людини, під дією ферментів, відбувається його розщеплення на холін і гліцерофосфат [34, 240]. В трьох дослідженнях, у 2484 пацієнтів з ІМІ та ТІА, препарат поліпшував функціональне відновлення [217]. Крім того, в багатоцентровому РКД було продемонстровано позитивний вплив холіну альфосцерату на когнітивні функції [80]. В іншому дослідженні, у 122 пацієнтів з ІМІ, котрі отримували холіну альфосцерату, відзначалося зменшення неврологічного дефіциту і збільшення здатності пацієнтів до самообслуговування [29]. Застосування холіну альфосцерату істотно обмежувало зростання зони інфаркту мозку з першої доби терапії, і ця тенденція зберігалася на 21-й день перебування в стаціонарі [28]. Разом з тим мала вибірка проведених досліджень, а також ряд методологічних похибок не дозволяють говорити про доведену ефективність холіну альфосцерату в лікуванні пацієнтів в гострому періоді ІМІ.

ІІІ. Нейропротектори, дія яких направлена на клінічну імуномодуляцію та/або зменшення запалення при ІМІ.

Імунна відповідь після ІМІ багатогранна й ініціює каскад, що призводить до вторинної травми головного мозку після початкового впливу, а також після реперфузійної терапії [87, 103]. Мозок в нормальних умовах здатний підтримувати баланс між запальними та протизапальними молекулами; однак, як тільки мозок пошкоджений, запалення стає менш регульованим [221, 246].

Наталізумаб - моноклональні антитіла до інтегрину- α [123]. Результати

дослідження J. Elkins, R. Veltkamp, J. Montaner et al. (161 хворий) продемонстрували позитивний ефект після разового введення препарату в перші 9 днів від початку симптоматики ІМІ, а саме більшу кількість пацієнтів з 0-1 балами за модифікованою шкалою Ренкіна через 30 та через 90 днів, проте не визначався вплив на об'єм інфаркту [123].

Фінголімод - імуномодулятор, у дослідженні Z. Zhu, Y. Fu, D. Tian et al. (47 хворих з ІМІ) при введенні з альтеплазою, продемонстрував менший об'єм ураження (10 проти 34 мл), кращий результат по шкалі NIHSS; оцінка по модифікованій шкалі Ренкіна через 90 днів 0–1 в 73% проти 32% [280].

Міноциклін - пригнічує активацію мікроглії та Т-клітин, зменшує апоптоз нервових клітин, пригнічує MMP-9 [178]. У дослідженні 95 пацієнтів з ІМІ, котрим вводили препарат через 24 години та кожні 12 годин, всього 5 доз, міноциклін не продемонстрував клінічної ефективності [178].

Філграстим - гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор [237]. У дослідженні з 44 хворими ІМІ, котрим вводили препарат кожні 12 годин, всього 4 дози, продемонстрував відсутність суттєвої користі, проте дослідники відмітили деяку клінічну користь при об'ємах ураження понад 14 см [237].

Антагоніст рецептору інтерлейкіну-1 - блокує опосередковану інтерлейкіном-1 загибель клітин [125]. Результати дослідження з введенням препарату через 6 годин від початку симптоматики, продемонстрували клінічну перевагу препарату через 3 місяці, а також істотне зниження рівнів С-реактивного протеїну та нейтрофілів [125].

IV. Нейропротективні впливи, дія яких направлена на інші патогенетичні механізми ІМІ - введення стовбурових клітини, гіпотермія, інфузії інсуліну та багато інших, - продовжують досліджуватись [218, 243, 263].

На сьогоднішній день результати клінічних випробувань нейропротективних агентів не є достатньо переконливими. Основними проблемами залишаються відсутність задовільних тваринних моделей, що імітують захворювання людини та висока вартість клінічних досліджень. Не дивлячись на суттєвий прорив в лікуванні ІМІ шляхом впровадження

тромболітичної терапії, сьогодні потрібно зробити набагато більше; навчаючись на минулих невдачах, маємо підстави вважати, що принаймні деякі нейропротекторні засоби виявляють істотний потенціал для проведення подальшого клінічного вивчення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження

Скринінг фармакологічної активності досліджуваних нейропротекторів з подальшим визначенням найбільш ефективної комбінації нейропротекторів проводили в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом в гострий період інсульту. Експериментальна модель ГПМК за ішемічним типом була виконана на 440 нелінійних щурах-самцях, масою 180-220 г, яких отримали з віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ВНМУ ім. М.І. Пирогова).

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 дотримувалися 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»; методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [12]. Евтаназію лабораторних тварин під час експериментальної частини дослідження здійснювали шляхом декапітації після попереднього прополового наркозу (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) [36].

Як досліджувані нейропротектори (церебропротектори) на експериментальному етапі роботи використовували препарати механізм дії яких направлений на різні патогенетичні ланки корекції церебральної ішемії у вигляді ампульних розчинів: цитиколін 25% (ПАТ «Лекхім-Харків», Україна) в дозі 250 мг/кг [52], мексидолу 5 % (Нейротропін, РУП "Белмедпрепарати", Республіка

Білорусь) в дозі 100 мг/кг [27], едаврон 15% (Ксаврон, ТОВ «Юрія-ФАРМ», Україна) в дозі 10 мг/кг [101, 210, 280], церебралізін 20% (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія) в дозі 2.5 мл/кг [22, 179, 260, 278], холін альфосцерат 25% (Гліятон АТ «ФАРМАК») в дозі 14 мг/кг (мл/кг) [77].

Цитиколін (використовували в дослідженні фармакологічний препарат Цитиколін, розчин для ін'єкцій 250 мг/мл по 4 мл в ампулах, виробник ПАТ «Лекхім-Харків», Україна) – лікарський засіб, основним фармакологічним ефектом якого при ГПМК за ішемічним типом є стимуляція біосинтезу структурних фосфоліпідів мембран нейронів, інгібування фосфоліпаз, зменшення апоптозу клітин нервової системи. [22, 62].

Мексидол (використовували в дослідженні фармакологічний препарат Нейротропін, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл по 2 мл в ампулах, виробник РУП "Белмедпрепарати", Республіка Білорусь) – чинить анксиолітичну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію за рахунок інгібування перекисного окиснення ліпідів, підвищення активності супероксиддисмутази, модуляції активності мембранозв'язаних ферментів, рецепторних комплексів, що посилює їх можливість зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і покращенню синаптичної передачі [22].

Едаврон (використовували в дослідженні фармакологічний препарат Ксаврон, розчин для ін'єкцій 1,5 мг/мл по 20 мл в ампулах, виробник ТОВ «Юрія-ФАРМ», Україна) – низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами, пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції. Механізм дії едаврону при ГПМК за ішемічним типом направлений на глутаматну ексайтотоксичність, що в свою чергу призводить до запобігання кальцієвому інфлюксу [22].

Холін альфосцерат (використовували в дослідженні фармакологічний препарат Гліятон, розчин для ін'єкцій 250 мг/мл по 4 мл в ампулах, виробник АТ «ФАРМАК», Україна) – механізм дії холін альфосцерату при ГПМК за

ішемічним типом направлений на підвищення синтезу: 1. ацетилхоліну – медіатора нервового збудження який має нейропротекторний і нейротрофічний ефекти та 2. гліцерофосфату, який є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. При гіпоксії головного мозку лікування за допомогою екзогенних фосфоліпідів або їх попередників забезпечує підтримку цілісності біологічних мембран та нормалізує їх функціонування [22].

Церебролізін (використовували в дослідженні фармакологічний препарат Церебролізін, розчин для ін'єкцій 200 мг/мл по 20 мл в ампулах, виробник ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія) – механізм дії церебролізину при ГПМК за ішемічним типом забезпечується комбінацією амінокислот і пептидів та направлений на зменшення кількості прокоагулянтних, протромботичних і прозапальних медіаторів, підтримуючи нормальну функцію мікроциркуляторного русла головного мозку після ішемії [22].

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 відповідно інструкції до лікарського засобу мг(мл)/кг маси тіла щура. Після постановки катетера в стегнову вену проводилася його фіксація шляхом підшивання під шкіру (рис. 2.1), просвіт катетера заповнювався титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення нейропротекторів. Початкове ведення нейропротектора здійснювали через 30 хв після експериментального моделювання ішемічного інсульту, кожне наступне застосування проводили в залежності від етапу експериментального дослідження та його кратності, яке було необхідне в дослідженні. Відповідний розподіл щурів за дослідними групами в експериментальному дослідженні наведено в табл. 2.1.



Рис. 2.1. Фото щурів після моделювання ГПМК за ішемічним типом під час введення одного з нейропротекторів.

Таблиця 2.1

Розподіл тварин за дослідними групами

Групи тварин	Кількість
Скринінг лікувальної ефективності нейропротекторів та їх комбінацій на моделі ГПМК за ішемічним типом	230
Оцінка ефективності фармакологічного застосування найбільш ефективних нейропротекторних комплексів за показниками когнітивних функцій та динамікою неврологічного дефіциту в умовах ГПМК за ішемічним типом	42
Визначення метаболічних та нейродеструктивних процесів в крові щурів при ГПМК за ішемічним типом на тлі фармакотерапії найбільш ефективними нейропротекторними комплексами	168

Скринінг фармакологічної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань. Даний етап експериментального дослідження проведено на 230

нелінійних щурах-самцях, масою тіла 180-220 г, розподілених на 11 груп по 20 щурів-самців у кожній з них, лише 10 щурів-самців у групі псевдооперованих тварин. Моделювання ішемічного ураження головного мозку проводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) шляхом перев'язки (рис.2.2) обох загальних сонних артерій (ЗСА) до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки [90]. Під ЗСА проводили лігатурні нитки з наступною їх оклюзією через 10 хв після виходу тварин з наркозу в стані легкої седації. Спостереження і фіксація кількості загиблих щурів проводили протягом 96 годин, починаючи з 1-ї години після моделювання ГПМК за ішемічним типом (а саме: 24, 48 і 96 год). Перше введення досліджуваних комбінацій нейропротекторів (цитиколін, мексидол, едаварон, церебралізін, холін альфосцерат) у рекомендованих дозових режимах відповідно інструкції виробника проводили через 30 хв після моделювання ГПМК за ішемічним типом. Контрольна група (ГПМК за ішемічним типом без лікування або традиційна терапія) 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). Величину нейропротекторного ефекту досліджуваних комбінацій церебропротекторів 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. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 [3], а при нульовому та 100% значеннях показників – за методом Стрелкова Р. Б. [43]. Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Наступні етапи експериментального дослідження проводили при моделюванні ГПМК за ішемічним типом на нелінійних щурах-самцях, масою 180-220 г в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій [90]. Під судини підводили лігатури з

наступною їх оклюзією через 10 хв після виходу щурів з наркозу в стані легкої седатії.



Рис. 2.2. Фото моделювання ГПМК за ішемічним типом (перев'язка ЗСА).

Після проведення скринінгу терапевтичної ефективності різних нейропротекторів та їх поєднань було визначено за показниками летальності чотири найбільш ефективні комбінації нейропротекторних комплексів (НПК): НПК №1 (церебролізин + мексидол), НПК №2 (церебролізин + цитиколін), НПК №3 (церебролізин + едаравон) та НПК №4 (церебролізин + холін альфосцерат), які були взяті за основу в подальші експериментальні дослідження, фармакологічна ефективність яких визначалась на 4 та 7 добу. Так, за показниками нейродеструкції, нейропроліферації, когнітивних функцій та динамікою неврологічного дефіциту в експерименті були виділені найбільш ефективні НПК з метою їх дослідження в клінічній практиці. Оцінка фармакологічної ефективності досліджуваних НПК.

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 [53].

Локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності визначали у тесті «відкрите поле». Оцінювали наступні показники активностей: горизонтальну (число перетнутих квадратів), вертикальну (число стійок) та дослідницьку (число оглянутих нірок) [53].

Когнітивні функції досліджували у тесті «екстраполяційне вивільнення». Визначали кількість тварин, які пройшли тест за 180 с, а також час виконання тесту (час пірнання) [10].

Лабораторні методи дослідження в експерименті проводились на 2 (через 24 год) та 7 добу. Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.).

Вміст нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Rat NSE ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до NSE додавали по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями NSE – 0; 7,5; 22,9; 68,4; та 138,0 мкг/л) та проб сироватки крові, після чого додавали 100 мкл розчину антитіл та інкубували 2 години при кімнатній температурі за постійного перемішування на шейкері. Далі вміст лунок промивали (6 разів) і додавали 100 мкл розчину ТМВ-субстрату та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаючи 100 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 405 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст білка S100 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Rat S100 ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до білка S100 додавали по 50 мкл стандартних розчинів та проб сироватки крові, після чого додавали 100 мкл біотинильованих антитіл та інкубували 2 години при кімнатній температурі за постійного перемішування на шейкері. Далі вміст лунок промивали і додавали 100 мкл розчину ТМВ-субстрату та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаючи 100 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 405 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Клінічне дослідження

Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження застосування найбільш ефективних НПК у пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом було проведено в КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» з 2021 по 2023 роки в палатах інтенсивної терапії неврологічного відділення та відділеннях анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (ВАЛІТ) №1 та 2.

Критерії включення пацієнтів у випробування:

1. Наявність в пацієнта ГПМК за ішемічним типом підтвердженого методом спіральної комп'ютерної томографії
2. Наявність у пацієнта порушення свідомості по типу глибокого оглушення, сопору або коми [55] (за ШКГ від 12-13 балів до 6 балів і за шкалою FOUR від 13-14 балів до 6 балів), тобто пацієнти, яким необхідно проводити інтенсивну терапію в умовах палати інтенсивної терапії
3. Наявність у пацієнта середньої тяжкості або тяжкого ГПМК за ішемічним типом відповідно до шкали тяжкості інсульту національних інститутів здоров'я США (NIHSS), тобто від 5 до 20 балів [55].
4. Чоловіки та жінки віком від 18 до 85 років
5. Можливість пацієнта або його родичів до адекватного співробітництва в процесі дослідження.

Критерії виключення пацієнтів з випробування:

1. Черепно-мозкова травма
2. Геморагічний інсульт

3. Вагітність, лактація
4. Декомпенсована серцева недостатність
5. Анурія
6. Цукровий діабет
7. Проведення штучної вентиляції легень
8. Кома неясного генезу
9. Наявність супутніх декомпенсованих захворювань
10. Проведення тромболізису
11. Участь в іншому клінічному випробуванні.

Під час проведення клінічної частини роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Під час даного дослідження не використовувались нові недосліджені лікарські засоби, методи діагностики, необов'язкові методи дослідження для вирішення лише наукових питань.

Пацієнти при поступленні та перебуванні у стаціонарних умовах лікування проходили обстеження за єдиною схемою.

З метою визначення наявності у хворого ГПМК за ішемічним типом всім пацієнтам проводили СКТ головного мозку в першу добу при надходженні у відділення лікарні за допомогою спірального комп'ютерного томографа «Phillips MX8000 IDT».

При оцінці ШКГ визначали такі показники: відкривання очей, мовний контакт, рухові реакції. Відповідно до показників за ШКГ визначали ступінь порушення свідомості:

- 12-14 бали – легке оглушення;
- 10-12 балів – глибоке оглушення;
- 8-10 балів – сопор;
- 6-8 балів – поверхнева кома;

- 4-6 балів – глибока кома;
- 3 бали – атонічна кома [55].

Інтерпретація шкали ком FOUR включає такі чотири параметри з максимальною оцінкою «4» за кожен з них: очні реакції (відкривання очей і стеження), рухові реакції (відповідь на біль і виконання простих команд), стовбурові рефлекси (зіничний, рогівковий і кашльовий) і дихальні патерни (ритм дихання і дихальні спроби у пацієнтів на апараті ШВЛ).

- 16 балів - ясна свідомість;
- 15 балів - помірне оглушення;
- 13-14 балів - глибоке оглушення;
- 9-12 балів – сопор; 7-8 балів - кома I;
- 1-6 балів - кома II;
- 0 балів - кома III, загибель кори [46].

Оснoву шкали NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) складає оцінка ряду параметрів життєдіяльності: рівня свідомості (пильнування, відповіді на питання, виконання команд); зорових функцій (руху очних яблук, поля зору); рухові порушення; координаторні порушення; чутливість; аутотопоанозогнозія; тмовні порушення для оцінки неврологічного статусу, диференціальної діагностики та оцінки результатів лікування. Використання шкали NIHSS дає можливість об'єктивно розцінювати загальний стан хворого з інсультом і проводити оцінку неврологічного статусу в динаміці лікування. За останніми рекомендаціями по лікуванню ГПМК за ішемічним типом шкала NIHSS рекомендується для визначення ступеня тяжкості інсульту. На сьогодні можна провести оцінку шкали NIHSS за критеріями Brott та L.B.Goldstein.

Критерії Brott визначають тяжкість інсульту по сумі балів:

- 0 балів - стан задовільний;
- 1-4 балів - легкий інсульт;
- 5-15 балів - інсульт середнього ступеня тяжкості;
- 16-20 балів - стан між середньотяжким і тяжким інсультом;

- 21-42 балів - важкий інсульт.

Критерії L.V.Goldstein визначають тяжкість інсульту по сумі балів:

- менше 6 балів – легкий інсульт;
- 7-12 балів - інсульт середнього ступеня тяжкості;
- більше 14 балів - важкий інсульт [14].

Для обстеження когнітивних функцій використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA) за загальноприйнятими методиками [26].

Лабораторні методи дослідження під час клінічної частини роботи проводились на 1, 4 та 7 добу.

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.).

Вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору “ІЛ-6 ELISA” (“Diaclone”, Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника).

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла ІЛ-6, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІЛ-6), контрольних проб та проб сироватки крові, 50 мкл біотинильованих антитіл. Інкубували 1 год. при 18-25⁰С. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензиму (стрептавідин – пероксидазу) та інкубували упродовж 30 хв. при 18-25⁰С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТбіотинильоване-АТ-ензим. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл ТМВ-субстрату (хромогену, який реагує зі зв’язаним на твердій фазі ензимом з утворенням забарвленої речовини), інкубували 15 хв. при 18-25⁰С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Рівень ендотеліну-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом з допомогою набору «Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit»

(«Elabscience Biotechnology Inc.»), США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ендотеліну-1, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ендотеліну-1), контрольних проб та проб сироватки крові, інкубували протягом 1 год. при 37⁰С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 50 мкл біотинильованих антитіл, інкубували 1 год при 37⁰С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили 100 мкл ензиму (авідин – пероксидазу) та інкубували 30 хв при 37⁰С для утворення комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Далі лунки знов відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 90 мкл хромогену та інкубували 15 хв при 37⁰С. Далі реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Рівень каспази-8 в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом за допомогою набору «Human CASP8 (Caspase 8) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.»), США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до каспази-8, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями каспази-8), контрольних проб та проб сироватки крові, інкубували протягом 90 хв при 37⁰С. Далі вносили в лунки 50 мкл біотинильованих антитіл, інкубували 1 год при 37⁰С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили 100 мкл ензиму (авідин – пероксидазу) та інкубували 30 хв при 37⁰С для утворення комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки повторно відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 90 мкл хромогену, інкубували 15 хв при 37⁰С. Далі реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

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.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до NSE додавали по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями NSE – 0; 7,5; 22,9; 68,4; та 138,0 мкг/л) та проб сироватки крові, після чого додавали 100 мкл розчину антитіл та інкубували 2 години при кімнатній температурі за постійного перемішування на шейкері. Далі вміст лунок промивали (6 разів) і додавали 100 мкл розчину ТМВ-субстрату та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаючи 100 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 405 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст білка S100 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “CanAg S100 EIA Kit” (Fujirebio Diagnostics Inc., Goteborg, Sweden) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до білка S100 додавали по 50 мкл стандартних розчинів та проб сироватки крові, після чого додавали 100 мкл біотинильованих антитіл та інкубували 2 години при кімнатній температурі за постійного перемішування на шейкері. Далі вміст лунок промивали і додавали 100 мкл розчину ТМВ-субстрату та інкубували ще 30 хв. Реакцію зупиняли додаючи 100 мкл стоп-розчину і спектрофотометрували при 405 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст загального білка визначали методом Лоурі [189], **малонового діальдегіду (МДА)** - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [202], **карбонільних груп білків (КГ)** - за реакцією з 2,4-динітрофенілгіdraзином [31]. **Активність супероксиддисмутази** оцінювали за відсотком гальмування окислення кверцетину [1], **активність НАДФН-оксидази** - за ступенем поглинання НАДФН при 340 нм [131].

Розподіл пацієнтів по групам та лікування

Досліджувані пацієнти з визначенням терапевтичного ефекту досліджуваних НПК були рандомізовані за допомогою методу випадкових чисел на 6 груп по 15 пацієнтів у кожній, сумарно 90 пацієнтів з них 43 чоловіків та 47 жінок. Середній вік складав $67.93 \pm 1,67$ років та додаткова група здорових

людей 25 осіб з них 12 чоловіків та 13 жінок. Середній вік складав $65.04 \pm 1,67$ років. Досліджувані групи пацієнтів не відрізнялися за віком, тяжкістю та іншими стартовими показниками, які б могли вплинути на кінцеві результати проведеного дослідження.

Розподіл досліджуваних груп пацієнтів:

1. Здорові особи – 25 осіб
2. Хворі на ішемічний інсульт (II) середнього ступеня тяжкості, які отримували традиційну терапію (II середнього ступеня + ТТ) - 15 осіб
3. Хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості, які отримували традиційну терапію та комплекс нейропротекторів №1 (НПК №1) - (II середнього ступеня + ТТ+НПК №1) - 15 осіб
4. Хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості, які отримували традиційну терапію та комплекс нейропротекторів №2 (НПК №2) - (II середнього ступеня + ТТ+НПК №2) - 15 осіб
5. Хворі на ішемічний інсульт важкого ступеня, які отримували традиційну терапію (II важкого ступеня + ТТ) - 15 осіб
6. Хворі на ішемічний інсульт важкого ступеня, які отримували традиційну терапію та комплекс нейропротекторів №1 (НПК №1) - (II важкого ступеня + ТТ+НПК №1) - 15 осіб
7. Хворі на ішемічний інсульт важкого ступеня, які отримували традиційну терапію та комплекс нейропротекторів №2 (НПК №2) - (II важкого ступеня + ТТ+НПК №2) - 15 осіб

Досліджувані НПК: НПК №1 (церебралізін + мексидол), НПК №2 (церебралізін + цитиколін) в клінічних умовах вводили внутрішньовенно крапельно в аналогічних дозах та режимах, які відповідають інструкції виробника та експериментальній частині дослідження, одразу при підтвердженні діагнозу за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), і далі щодоби через кожні 24 год впродовж 7-ми діб. За контрольну групу брались пацієнти, що отримували лише традиційну терапію.

Традиційна терапія визначалась згідно Наказу МОЗ України від 03.08.2012

№ 602 та не перечекала вказаному документу, включала: атиагрегантну терапію, антикоагулянтну терапію, ліпідознижуючі лікарські засоби, антибактеріальна терапія (по показам), збалансоване ентеральне харчування та воду (в середньому 2 л на добу) для забезпечення нормоволемії, інша терапія по показам в залежності від супутнього захворювання. Кожному пацієнту проводився щоденний контроль рідинного балансу з метою забезпечення та досягнення еуволемії. В залежності від супутніх захворювань використовувались інші фармакологічні препарати та засоби, що не мають доказової бази на перебіг та результат лікування ішемічного інсульту (згідно даних адаптованої клінічної настанови від 03.08.2012 № 602).

Статистичну обробку результатів дисертаційної роботи з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft „Statistica” v. 6.0 [23, 35]. Дані дисертаційного дослідження були представлені: а) кількісні величини - у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі) і б) відносні величини (відображали частоту ознаки у виборці) у вигляді відсотків (%). Зрівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин незалежних виборок - за медіанним критерієм (Multiple comparisons of mean ranks for all groups) та критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test), і кількісних величин зв'язаних виборок (виборки до і після лікування) – за критерієм Вілкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

РОЗДІЛ 3**ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ**

На сучасному фармацевтичному ринку існує велика кількість нейропротекторів, які використовуються з метою лікування гострого порушення мозкового кровообігу. Серед засобів з нейропротекторною активністю у сучасній неврологічній практиці широко використовуються наступні: церебролізін, мексидол, цитиколін, холін альфосцерат та едаравон. На сьогодні практично відсутня інформація щодо впливу комбінацій вказаних нейропротекторів на виживаність, неврологічний статус, когнітивні функції та метаболічні процеси за гострого ішемічного інсульту. Саме цим актуальним питанням присвячений цей розділ дисертаційного дослідження.

З метою вирішення поставлених завдань нами спершу було проведено скринінгове дослідження різних комбінацій нейропротекторів на показник виживаності тварин з експериментальним ішемічним інсультом. Задля цього нами були обрані десять комбінацій різних нейропротекторів: НПК №1 (церебролізін + мексидол), НПК №2 (церебролізін + цитиколін), НПК №3 (церебролізін + едаравон), НПК №4 (церебролізін + холін альфосцерат), НПК №5 (мексидол + цитиколін), НПК №6 (мексидол + холін альфосцерат), НПК №7 (мексидол + едаравон), НПК №8 (цитиколін + холін альфосцерат), НПК №9 (цитиколін + едаравон) та НПК №10 (холін альфосцерат + едаравон).

Після проведеного скринінгового дослідження нами були обрані комбінації нейропротекторів, які мали найбільш позитивний вплив на показник виживаності тварин. Далі ми проводили поглиблені дослідження церебропротекторної активності обраних комбінацій нейропротекторів на моделі ішемічного інсульту за показниками неврологічного дефіциту, моторної й орієнтовно-дослідницької активності, когнітивних функцій, нейроцитолізу та

нейрогліопроліферації.

3.1 Скринінг церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів за показником летальності у щурів з експериментальним ішемічним інсультом

Результати дослідження показника летальності щурів за експериментального гострого порушення мозкового кровообігу і на тлі корекції комбінаціями різних нейропротекторів наведені в табл. 3.1. 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 інсульта 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.

**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.

3.2 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність та когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту

В попередньому підрозділі показано, що серед десяти різних застосованих комбінацій нейропротекторних засобів найвищу ефективність за показником летальності показали ті, які містили церебралізін, а саме НПК №1, НПК №2, НПК №3 та НПК №4. Тому, в подальшому ми оцінили вплив саме цих чотирьох комбінацій церебропротекторів на показники неврологічного статусу, локомоторної діяльності та когнітивні функції щурів за гострого порушення мозкового кровообігу. Неврологічний дефіцит оцінювали станом на 4 та 7 добу експерименту за шкалою McGraw Stroke Index. Локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності визначали у тесті «відкрите поле», а когнітивні функції – у тесті «екстраполяційне вивільнення» станом на 7 добу експерименту.

Результати дослідження неврологічного статусу щурів досліджуваних груп наведені у табл. 3.2. Виявилось, що у псевдооперованих щурів відсутній неврологічний дефіцит на всіх термінах дослідження. За експериментального ішемічного інсульту реєструвалось розвиток важкого неврологічного дефіциту у щурів. Так, станом на 4 добу експерименту бал за шкалою McGraw коливався від 8,3 до 11,0 (P₅-P₉₅), а медіана становила 10,0. В той же час на 7 добу відмічалось вірогідне покращення неврологічної симптоматики: бал за шкалою McGraw коливався від 7,0 до 9,0 (P₅-P₉₅), його медіана становила 8,0, а середній показником був на 19,1 % меншим (p<0,05), ніж у псевдооперованих щурів.

Введення 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 4 добу) та 32,7 % (станом на 7 добу), порівняно з такими показниками нелікованих тварин з ішемічним інсультом.

Вплив різних комбінацій нейропротекторів на середній бал за шкалою McGraw у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m)

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

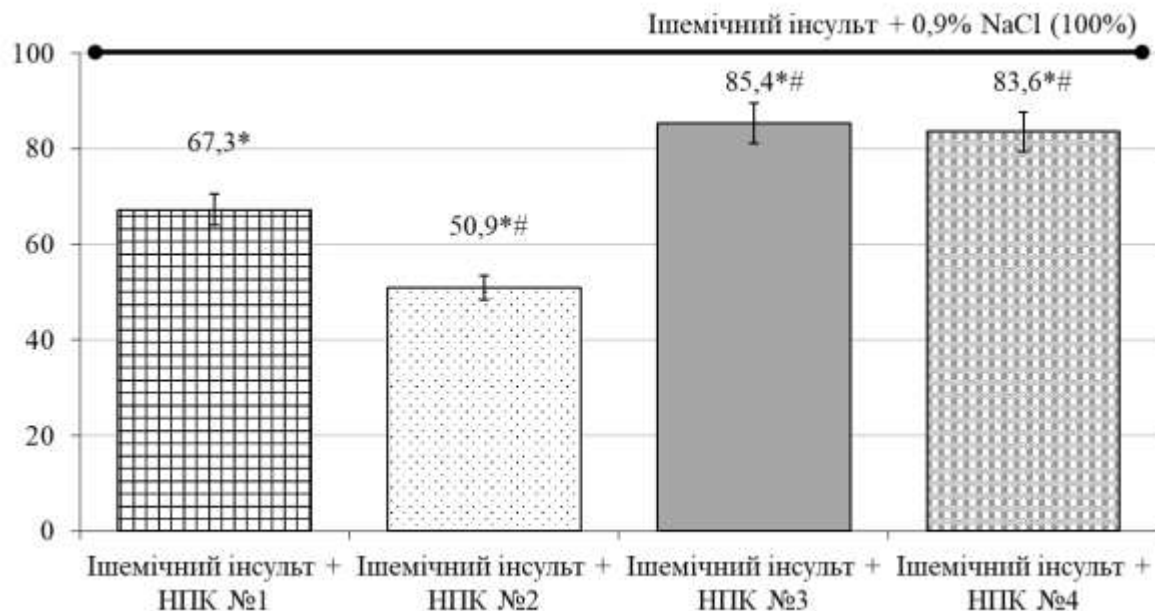
Примітки:

- * - 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

За використання комбінації НПК №2 неврологічний дефіцит був найменшим і відповідав середньому ступеню тяжкості: середній бал за шкалою McGraw був вірогідно меншим на 38,2 % (станом на 4 добу) та 49,1 % (станом на 7 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 рис. 3.1.



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).

Рис. 3.1. Зміни неврологічного дефіциту на тлі лікування у щурів з ішемічним інсультом станом на 7 добу експерименту ($n=7$; $M \pm m$).

Виявилось, що за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит при ішемічному інсульті досліджувані нейропротекторні комплекси можна розташувати наступним чином: НПК №2 > НПК №1 > НПК №4 \approx НПК №3. Використання НПК №2 виявляє найвищу ефективність щодо покращення неврологічної симптоматики, адже зниження середнього балу за шкалою McGraw в 1,5-3,4 рази перевищувало таке за використання інших комбінацій нейропротекторів. Застосування НПК №1 дещо поступалась НПК №2 за

здатністю коригувати неврологічний статус, а найменшу ефективність зафіксовано у НПК №3 та НПК №4.

Результати дослідження локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності у щурів дослідних груп наведені в табл. 3.3. 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 їх 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 відмічалось 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 орієнтувально-дослідницьку активності у щурів за ішемічного інсульту було зареєстровано у НПК №3 та НПК №4. Так, в 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 орієнтувально-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.

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

Групи тварин		Локомоторна активність	Орієнтувальню-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:

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

Дослідження когнітивних функцій у щурів за умов ішемічного інсульту і

на тлі лікування наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

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:

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 №2

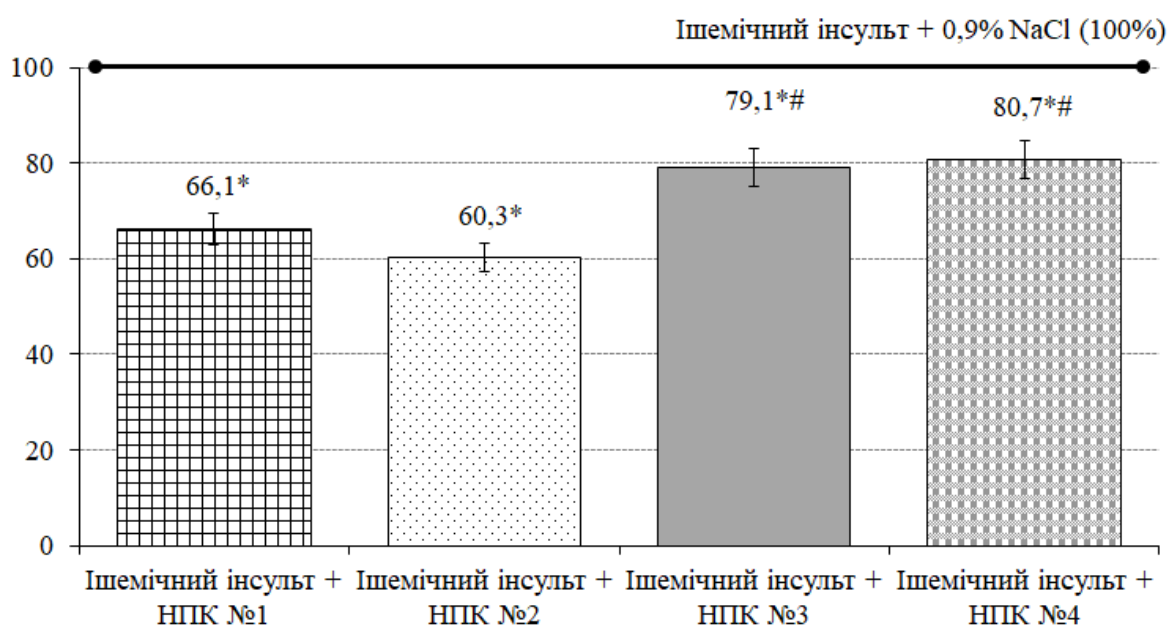
У групі псевдооперованих тварин когнітивні функції збережені в повній мірі, адже тест «екстраполяційне вивільнення» вчасно виконали усі піддослідні щури і середній час на його виконання коливався в діапазоні 35,3-89,6 с (P₅-P₉₅), медіана становила 45,0 с.

За умов ішемічного інсульту відмічається 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.

Застосована терапія в різній мірі 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 рис. 3.2.



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).

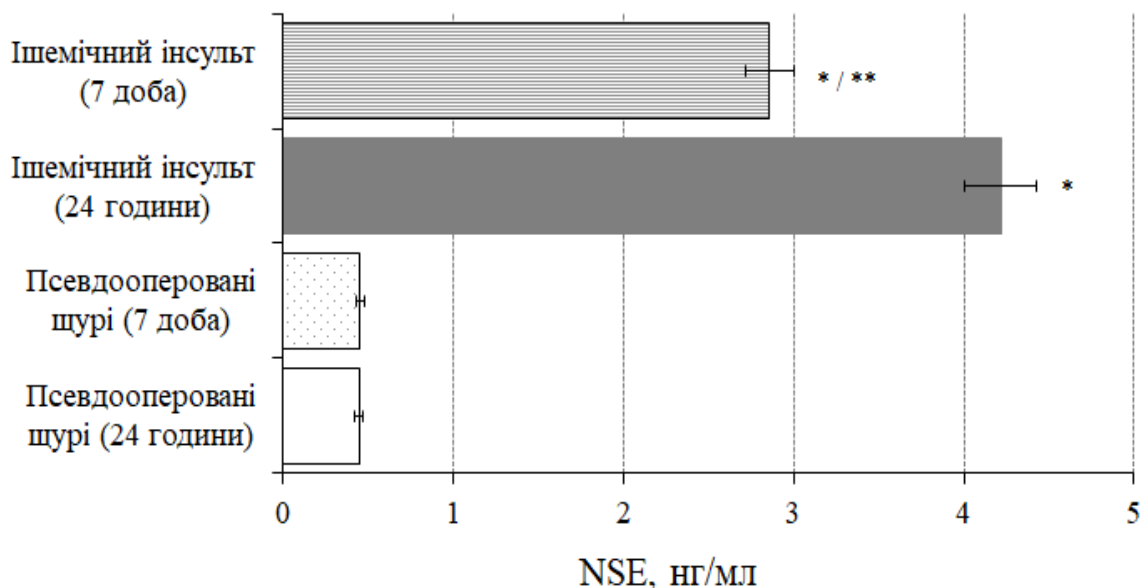
Рис. 3.2. Зміни когнітивних функцій на тлі лікування у щурів з ішемічним інсультом станом на 7 добу експерименту ($n=7$; $M \pm m$).

За ефективністю коригувати когнітивні розлади на тлі гострого порушення мозкового кровообігу досліджувані нейропротекторні комплекси можна

розташувати наступним чином: НПК №2 \approx НПК №1 > НПК №3 \approx НПК №4.

3.3 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації за експериментального ішемічного інсульту

Активність нейродеструкції оцінювали на основі вивчення сироваткового рівня нейронспецифічної енолази (NSE) на різних термінах після моделювання ішемічного інсульту (рис. 3.3), а також на тлі застосованої терапії (табл. 3.5).



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.

Рис. 3.3. Динаміка рівня NSE в сироватці крові щурів на тлі ішемічного інсульту ($n=7$; $M \pm m$).

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 (P₂₅-P₇₅) – 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 (P₂₅-P₇₅) – 3,91-4,51 нг/мл.

Застосовані комбінації нейропротекторів з різною ефективністю зменшували нейродеструкцію на тлі ішемічного інсульту (табл. 3.5). 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.

Вплив різних комбінацій нейропротекторів на сироватковий рівень NSE у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m)

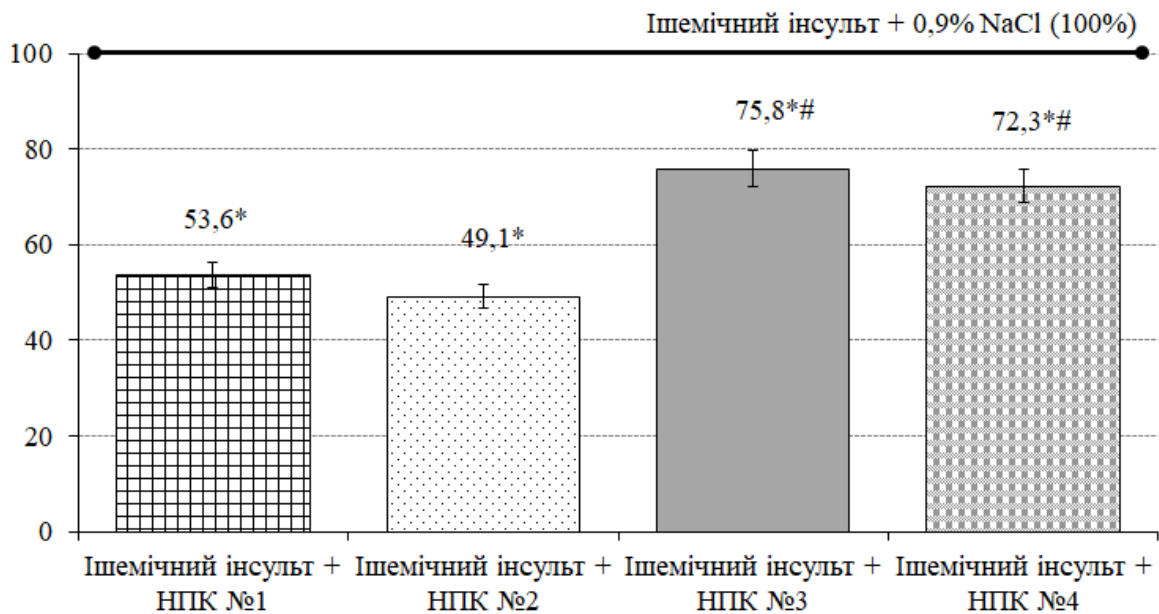
Групи тварин		NSE, нг/мл	
		Термін дослідження	
		24 години	7 доба
1	Псевдооперовані тварини	0,450±0,028	0,458±0,030
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	4,22±0,19*	2,86±0,17*§
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	2,26±0,13*#	1,34±0,08*#§
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	2,07±0,11*#	1,19±0,09*#§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

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

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 (рис. 3.4). Встановлено, що за ішемічного інсульту найбільшу цитопротекторну активність виявляла комбінація НПК №2, їй дещо поступалась комбінація НПК

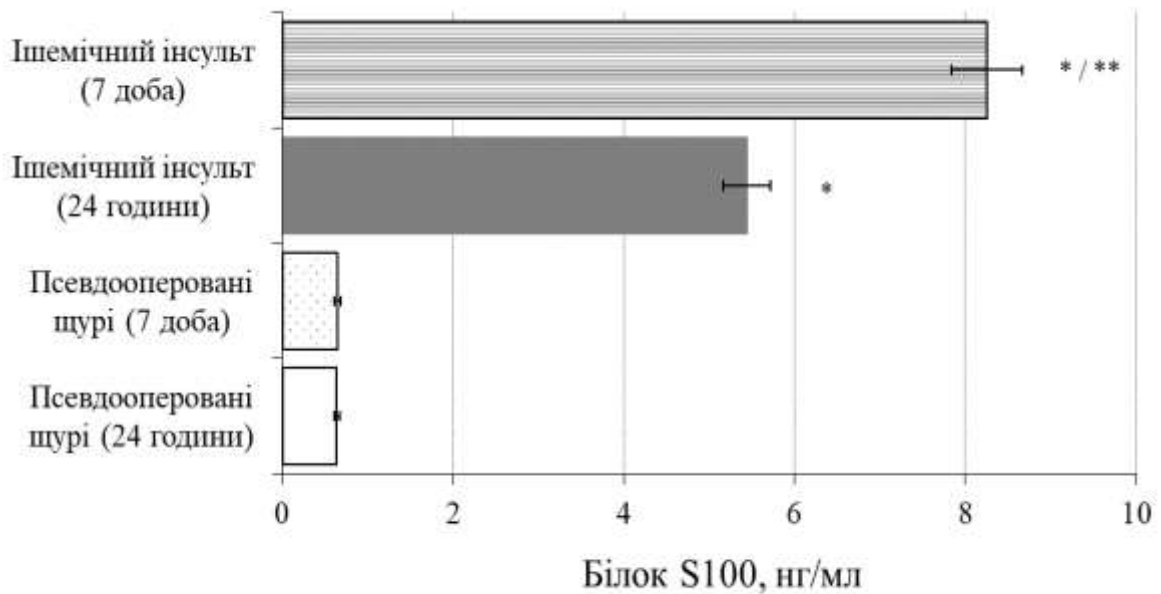
№1. Найменша нейропротекторна активність була зафіксована у комбінації НПК №3 та №4 – за здатністю зменшувати сироватковий рівень NSE на тлі ішемічного інсульту ці комбінації нейропротекторів в 1,4-1,5 рази ($p < 0,05$) поступались комбінаціям НПК №1 та №2.



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).

Рис. 3.4. Відносна динаміка рівня NSE в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 4 добу експерименту ($n=7$; $M \pm m$).

В подальшому ми оцінили зміни вмісту білка S100 в сироватці крові щурів за ішемічного інсульту (рис. 3.5). Встановлено, що у псевдооперованих тварин сироваткові рівні білка S100 через добу та 6 діб експерименту були низькими та статистично достовірно не відрізнялись між собою: станом на 4 добу сироватковий вміст білка S100 знаходився у діапазоні 0,531-0,743 нг/мл (P_5 - P_{95}), а станом на 7 добу – 0,577-0,712 нг/мл (P_5 - P_{95}).



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.

Рис. 3.5. Динаміка рівня білка S100 в сироватці крові щурів на тлі ішемічного інсульту ($n=7$; $M \pm m$).

Моделювання ішемічного інсульту у щурів супроводжувалось вірогідним зростанням рівня білка S100 в сироватці крові вже через 24 години після початку експерименту, що є свідченням нейродеструкції, та продовжувало збільшуватись до 7 доби внаслідок активації процесів нейрогліопроліферації. Станом на 4 добу експерименту середній показник сироваткового вмісту білка S100 зростав в 8,6 рази ($p < 0,001$), порівняно з відповідною групою псевдооперованих тварин. За цих умов показник медіани сироваткового рівня білка S100 становив 5,25 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 4,97-5,89 нг/мл. Станом на 7 добу після ішемічного інсульту вміст білка S100 в сироватці крові був вірогідно більшим в 1,5 рази порівняно з попереднім терміном дослідження: показник медіани становив 8,09 нг/мл, а інтерквартильний інтервал ($P_{25}-P_{75}$) – 7,99-8,64 нг/мл.

Використання досліджуваних комбінацій нейропротекторів спричиняло зменшення нейродеструкції на ранніх етапах, а також зниження активності

нейрогліопротекції на більш пізніх етапах після моделювання ішемічного інсульту у щурів, однак їх ефективність залежала від обраної комбінації (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Вплив різних комбінацій нейропротекторів на сироватковий рівень білка S100 у щурів за умов ішемічного інсульту (n=7; M±m)

Групи тварин		Білок S100, нг/мл	
		Термін дослідження	
		24 години	7 доба
1	Псевдооперовані тварини	0,636±0,033	0,644±0,020
2	Ішемічний інсульт + 0,9 % NaCl (контрольна патологія)	5,44±0,22*	8,25±0,29*§
3	Ішемічний інсульт + НПК №1	3,25±0,15*#	5,04±0,23*#§
4	Ішемічний інсульт + НПК №2	2,98±0,16*#	4,69±0,26*#§
5	Ішемічний інсульт + НПК №3	4,78±0,19*#&	7,04±0,23*#&§
6	Ішемічний інсульт + НПК №4	4,27±0,21*#&	6,61±0,25*#&§

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.

Застосування щурам на тлі ішемічного інсульту комбінації НПК №1 спричиняло достовірне зменшення сироваткового вмісту білка S100 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 білка S100 у сироватці крові був статистично достовірно меншим на 40,3 % (через 24 години) та 38,9 % (станом на 7 добу) відносно відповідної групи тварин без лікування.

За умов застосування тваринам комбінацій цитопротекторів НПК №3 та НПК №4 активність нейродеструкції та нейрогліопроліферації були вищими ніж за використання комбінацій НПК №1 та НПК №2. У групі тварин «Ішемічний інсульт + НПК №3» через 24 години після моделювання ішемічного інсульту сироватковий вміст білка S100 був достовірно меншим на 12,1 % ($p < 0,05$), а станом на 7 добу – на 14,7 % ($p < 0,05$) відносно показників у нелікованих тварин. У тварин групи «Ішемічний інсульт + НПК №4» через 1 добу та 6 діб після моделювання ішемічного інсульту показник рівня білка S100 в сироватці крові був вірогідно меншим відповідно на 21,5 та 31,2 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контрольної патології.

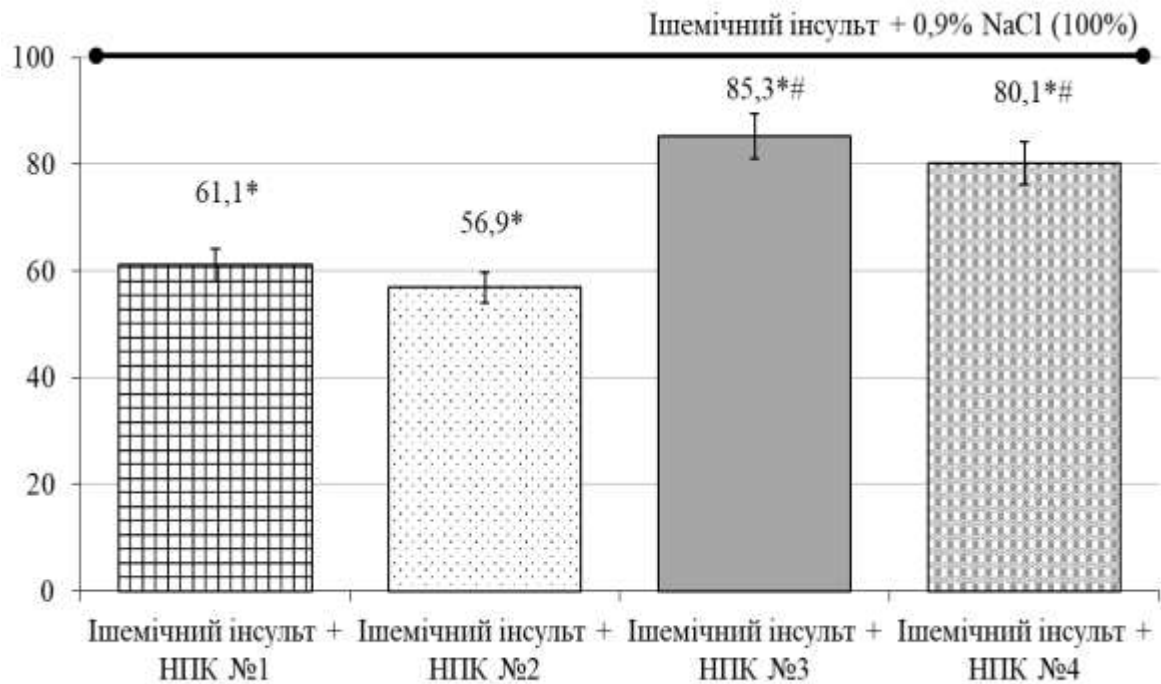
В подальшому нами проведений аналіз відносної динаміки рівня білка S100 в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 7 добу, коли активність нейрогліопроліферативних процесів є високою (рис. 3.6).

Виявилось, що комбінація НПК №3 виявляє найменший вплив на активність нейрогліопроліферації за ішемічного інсульту. Використання комбінації НПК №4 виявляє більш потужний інгібуючий вплив на нейрогліопроліферацію порівняно з комбінацією НПК №3. Найбільш ефективними комбінаціями щодо здатності стримувати гіперактивацію процесів нейрогліопроліферації зафіксовано у комбінацій НПК №1 та НПК №2, які за вказаним ефектом у 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) перевершували комбінації нейропротекторів НПК №3 та №4.

Таким чином, проведене дослідження церебропротекторних властивостей чотирьох різних комбінацій нейропротекторів на експериментальній моделі ішемічного враження головного мозку за показниками летальності, неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької

активності, динамікою сироваткових рівнів біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопротекції (NSE та білка S100) дозволило виявити найбільш дієві комбінації і розташувати їх в порядку зменшення ефективності наступним чином:

$$\text{НПК №2} \geq \text{НПК №1} > \text{НПК №4} \geq \text{НПК №3}.$$



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).

Рис. 3.6. Відносна динаміка рівня білка S100 в сироватці крові у щурів на тлі ішемічного інсульту під впливом різних комбінацій нейротропних засобів станом на 7 добу експерименту ($n=7$; $M \pm m$).

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [286, 287, 289, 290, 293].

НЕЙРОКОГНІТИВНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ ТА ЗА УМОВ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

Гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом мають високу поширеність і є провідною причиною інвалідизації та смертності хворих. Висока актуальність проблеми ішемічних інсультів до певної міри пов'язана з невірешеністю питань ефективної нейропротекції. Тому, метою цього розділу дисертаційного дослідження було оцінити вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники нейрокогнітивного статусу у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості.

В цьому розділі дисертаційного дослідження ми оцінили вплив комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебролізін + нейротропин), НПК №2 (церебролізін + цитиколін), які показали найвищу церебропротекторну активність в експерименті, на наступні параметри нейрокогнітивного статусу: 1) неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою NIHSS; 2) порушення свідомості визначали за шкалами ком Глазго та FOUR; 3) когнітивні порушення оцінювали за шкалами MMSE та MoCA (детальна характеристика оцінки нейрокогнітивного статусу наведена в розділі 2). З метою вирішення поставленої мети хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня були рандомно поділені на групи, залежно від характеру лікування: 1) група порівняння – отримували традиційну терапію; 2) поряд з традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК №1; 3) на тлі традиційного лікування отримували комбінацію нейропротекторів НПК №2. В розділі наведені результати оцінки нейрокогнітивного статусу в динаміці: 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування – станом на 4 добу; 3) через 6 діб лікування – станом на 7 добу.

4.1 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники неврологічного статусу у хворих на ішемічний інсульт

Дослідження неврологічного статусу за шкалою NIHSS (табл. 4.1) у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів показало, що на тлі традиційної терапії відмічається вірогідне зниження неврологічного дефіциту. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 10,0 та 16,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 8,67-11,7 та 15,0-17,5 балів.

Таблиця 4.1

Вплив традиційної терапії на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала NIHSS, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	10,2±0,46	8,87±0,48*	7,53±0,43*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	16,2±0,45	14,5±0,50*	12,9±0,53*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось вірогідне зниження середнього балу відповідно на 13,1 та 10,3 % ($p<0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою NIHSS становили відповідно 9,0

та 15,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 8,0-10,0 та 12,5-16,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був меншим відповідно на 26,2 та 20,2 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 7,0 та 13,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 6,5-9,0 та 11,0-14,5 балів.

Результати оцінки впливу НПК №1 на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів на ішемічний інсульт наведені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Вплив НПК №1 на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M \pm m$; $n=15$)**

Групи пацієнтів	Шкала NIHSS, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	10,1 \pm 0,55	8,20 \pm 0,51*	6,33 \pm 0,40*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	16,3 \pm 0,49	13,5 \pm 0,51*	11,5 \pm 0,38*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

До лікування медіани середнього балу за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 10,0 та 16,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 9,0-12,0 та 15,0-18,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього

ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось вірогідне зниження середнього балу відповідно на 19,1 та 16,8 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою NIHSS становили відповідно 8,0 та 13,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 7,0-10,0 та 12,0-15,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був меншим відповідно на 37,5 та 29,1 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 6,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 5,0-7,5 та 11,0-12,0 балів.

Результати дослідження впливу НПК №2 на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості наведені в табл. 4.3. До лікування медіани середнього балу за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 10,0 та 17,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 8,5-12,0 та 15,5-18,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось вірогідне зниження середнього балу відповідно на 30,2 та 26,7 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою NIHSS становили відповідно 7,0 та 12,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 6,0-8,0 та 11,0-13,5 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був меншим відповідно на 48,3 та 37,3 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 5,0 та 10,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 4,0-6,0 та 10,0-11,5 балів.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS станом на 7 добу лікування (рис. 4.1) показала, що традиційна терапія в найменшій мірі

коригувала порушення неврологічного статусу пацієнтів з ішемічним інсультом. Використання НПК №1 за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит в 1,5-1,6 рази ($p<0,05$) перевищувало традиційну терапію. В той же час застосування НПК №2 виявляло найбільшу ефективність щодо корекції неврологічних порушень - в 1,85 рази ($p<0,05$) перевищувало традиційну терапію, а також в 1,28-1,29 рази ($p<0,05$) фармакотерапію, яка включала НПК №1.

Таблиця 4.3

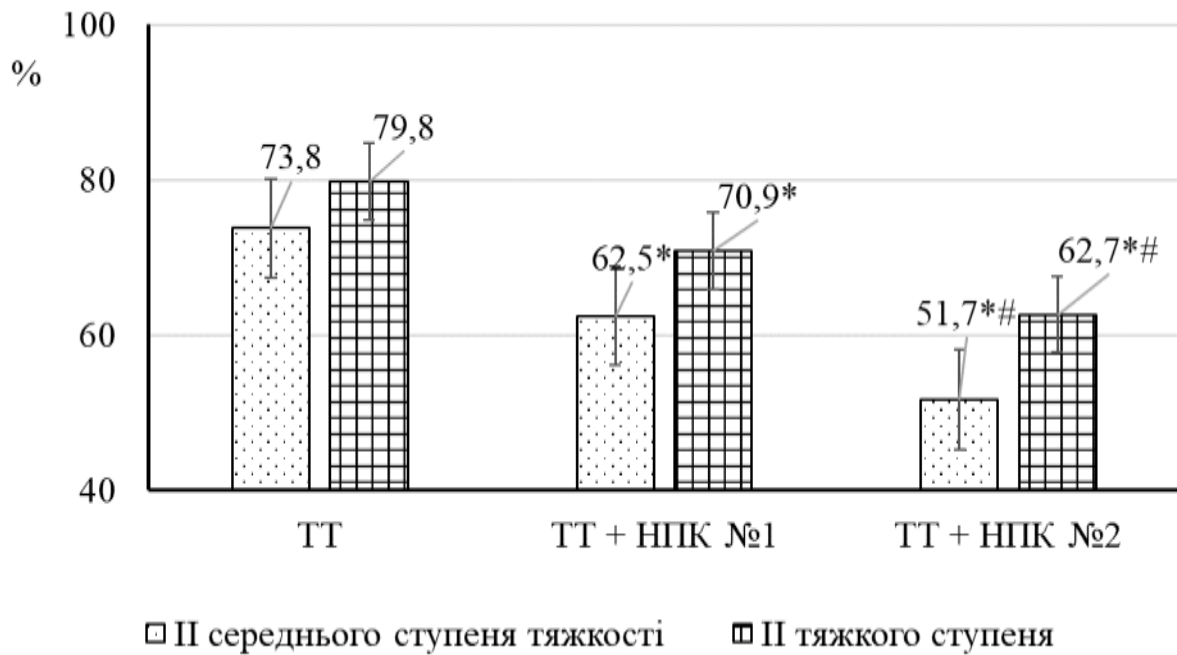
Вплив НПК №2 на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості

($M\pm m$; $n=15$)

Групи пацієнтів	Шкала NIHSS, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	9,93±0,56	6,93±0,36*	5,13±0,39*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	16,5±0,52	12,1±0,44*	10,3±0,44*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Дослідження неврологічних показників за шкалою ком Глазго (табл. 4.4) у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів показало, що на тлі традиційної терапії відмічається вірогідне зменшення порушень свідомості. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 11,0 та 9,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 10,0-12,0 та 8,0-10,0 балів.



Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували ТТ; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували НПК №1; 100% - середній бал за шкалою NIHSS до початку лікування.

Рис. 4.1. Зміни середнього балу за шкалою NIHSS у пацієнтів з ішемічним інсультом (II) на тлі традиційної терапії (ТТ) та її комбінації з нейропротекторними комплексами станом на 7 добу ($n=15$; $M \pm m$).

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 7,52 % ($p > 0,05$) та 11,3 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою ком Глазго становили відповідно 11,0 та 10,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 10,0-12,5 та 9,0-11,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 16,4 та 24,8 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 12,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 11,0-13,5 та 10,0-12,0 балів.

**Вплив традиційної терапії на рівень свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M \pm m$; n=15)**

Групи пацієнтів	Шкала ком Глазго, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 днів лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	10,6±0,34	11,4±0,38*	12,3±0,37*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	8,87±0,31	9,87±0,34*	11,1±0,40*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Результати дослідження впливу НПК №1 на рівень свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.5. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 10,0 та 9,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 10,0-11,0 та 8,0-10,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 12,8 та 21,6 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою ком Глазго становили відповідно 12,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 11,0-12,5 та 10,0-12,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого

ступеня був більшим відповідно на 23,1 та 32,8 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 13,0 та 12,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 12,0-13,5 та 11,0-13,0 балів.

Таблиця 4.5

Вплив НПК №1 на рівень свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості

($M \pm m$; $n=15$)

Групи пацієнтів	Шкала ком Глазго, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	10,4 \pm 0,31	11,7 \pm 0,28*	12,8 \pm 0,26*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	8,93 \pm 0,32	10,9 \pm 0,36*	11,9 \pm 0,31*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Результати дослідження впливу НПК №2 на рівень свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів представлені у табл. 4.6. До лікування медіани середнього балу за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 10,0 та 9,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 10,0-11,0 та 8,0-10,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 23,2 та 30,3 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою ком Глазго становили відповідно 13,0 та 12,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 12,0-14,0 та 10,5-12,5 балів.

Вплив НПК №2 на рівень свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості

($M \pm m$; n=15)

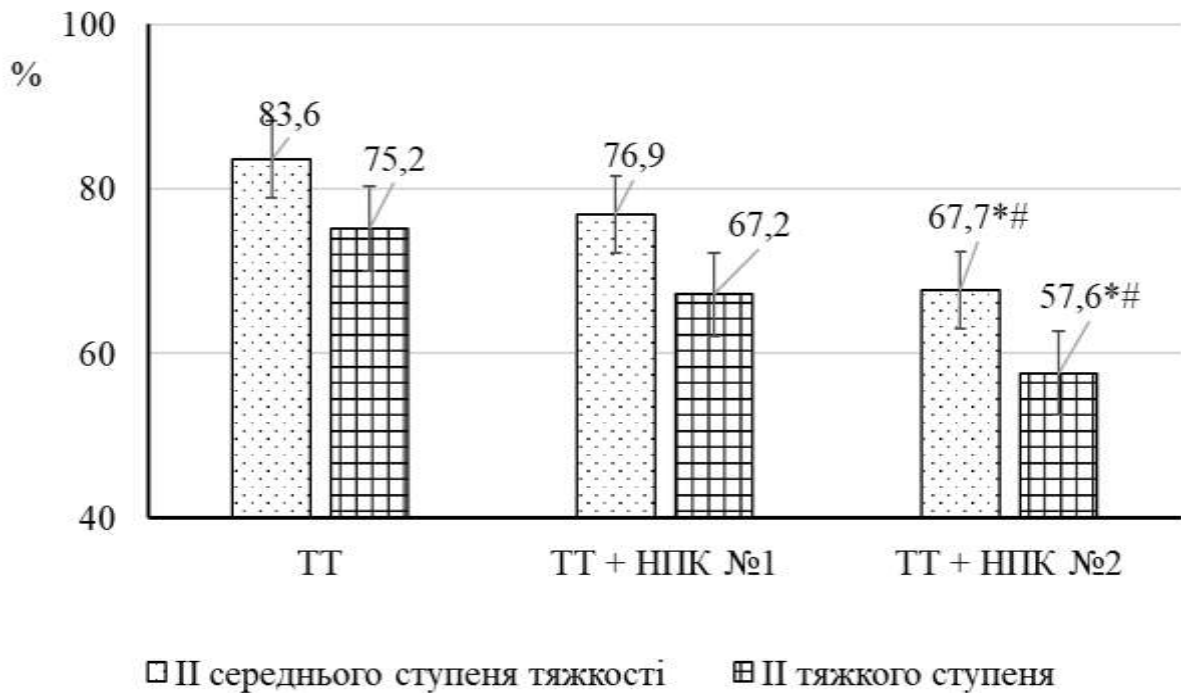
Групи пацієнтів	Шкала ком Глазго, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	10,3±0,30	12,7±0,34*	13,7±0,27
Ішемічний інсульт важкого ступеня	8,80±0,35*	11,5±0,39*	12,5±0,27*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 32,3 та 42,4 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 14,0 та 12,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 13,0-14,0 та 12,0-13,5 балів.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на рівень свідомості за шкалою ком Глазго станом на 7 добу лікування наведена на рис. 4.2.

Виявилось, що традиційна терапія в найменшій мірі зменшувала порушення свідомості у пацієнтів на ішемічні інсульти. Використання НПК №1 перевищувало традиційну терапію за здатністю коригувати порушення свідомості в 1,3-1,4 рази ($p > 0,05$). Застосування НПК №2 виявляло найбільшу ефективність щодо корекції порушень свідомості - в 1,85 рази ($p < 0,05$) перевищувало традиційну терапію, а також в 1,7-2,0 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала НПК №1.



Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували ТТ; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували НПК №1; 100% - середній бал за шкалою ком Глазго до початку лікування.

Рис. 4.2. Зміни середнього балу за шкалою ком Глазго у пацієнтів з ішемічним інсультом (II) на тлі традиційної терапії (ТТ) та її комбінації з нейропротекторними комплексами станом на 7 добу ($n=15$; $M \pm m$).

Дослідження неврологічних показників за шкалою FOUR (табл. 4.7) у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів показало, що на тлі традиційної терапії відмічається вірогідне зменшення порушень свідомості. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 12,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 11,0-13,5 та 10,0-12,0 балів.

**Вплив традиційної терапії на рівень свідомості за шкалою FOUR у
пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M \pm m$; n=15)**

Групи пацієнтів	Шкала FOUR, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	12,1 \pm 0,43	13,0 \pm 0,37	13,5 \pm 0,38*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	10,7 \pm 0,37	11,8 \pm 0,31*	12,7 \pm 0,33*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Станом на 4 добу лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 7,73 % ($p > 0,05$) та 9,94 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою FOUR становили відповідно 13,0 та 12,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 12,0-14,0 та 11,0-13,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 12,2 та 18,6 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіани становили відповідно 14,0 та 13,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 12,5-15,0 та 12,0-14,0 балів.

Результати дослідження впливу НПК №1 на рівень свідомості за шкалою FOUR у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.8. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого

ступеня становили відповідно 12,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 12,0-13,0 та 10,0-12,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 8,65 та 15,3 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою FOUR становили відповідно 14,0 та 13,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 13,0-14,0 та 10,0-12,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 16,8 та 25,8 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіана становила 14,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах відповідно 14,0-15,0 та 13,0-14,5 балів.

Таблиця 4.8

**Вплив НПК №1 на рівень свідомості за шкалою FOUR у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M \pm m$; $n=15$)**

Групи пацієнтів	Шкала FOUR, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульти середнього ступеня тяжкості	12,3±0,35	13,4±0,35*	14,4±0,16*
Ішемічний інсульти важкого ступеня	10,9±0,36	12,5±0,35*	13,7±0,29*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Результати дослідження впливу НПК №2 на рівень свідомості за шкалою

FOUR у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.9. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 12,0 та 11,0 балів, а інтерквартильний розмах P₂₅-P₇₅ перебував у діапазонах 12,0-13,0 та 10,0-12,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 16,4 та 21,6 % (p<0,05) відносно показника до лікування: медіана середнього балу за шкалою FOUR становила 15,0 балів, а інтерквартильний розмах P₂₅-P₇₅ перебував у діапазонах відповідно 14,0-14,5 та 12,0-14,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 23,0 та 31,5 % (p<0,05) ніж до лікування: його медіана становила 15,0 балів, а інтерквартильний розмах P₂₅-P₇₅ перебував у діапазонах відповідно 14,0-15,0 та 13,0-15,0 балів.

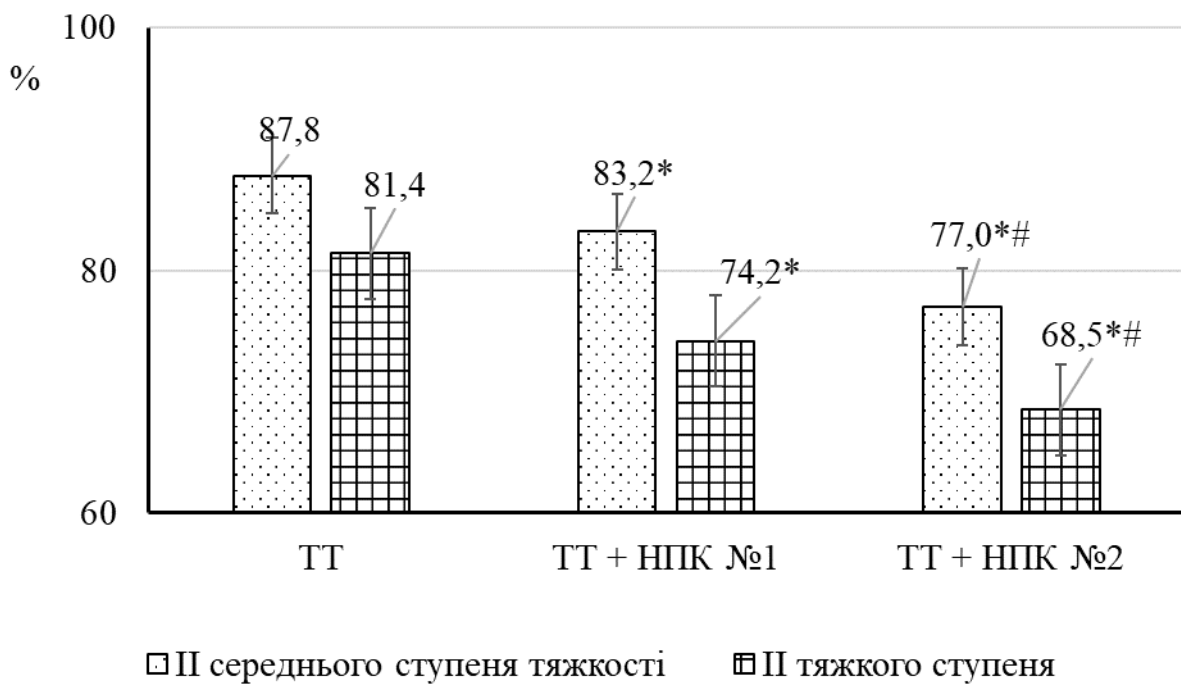
Таблиця 4.9

Вплив НПК №2 на рівень свідомості за шкалою FOUR у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала FOUR, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	12,2±0,33	14,2±0,14*	15,0±0,17*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	10,8±0,35	13,1±0,36*	14,2±0,24*

Примітка. * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно показника до лікування.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на рівень свідомості за шкалою FOUR станом на 7 добу лікування наведена на рис. 4.3. Встановлено, що традиційна терапія в найменшій мірі коригувала порушення свідомості у пацієнтів на ішемічні інсульти. Використання НПК №1 вірогідно перевищувало традиційну терапію за ефективністю корекції порушень свідомості в 1,38 рази ($p > 0,05$). Застосування НПК №2 виявляло найбільшу здатність коригувати порушення свідомості - в 1,7-1,9 рази ($p < 0,05$) перевищувало традиційну терапію, а також в 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала використання НПК №1.



Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували ТТ; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували НПК №1; 100% - середній бал за шкалою FOUR до початку лікування.

Рис. 4.3. Зміни середнього балу за шкалою FOUR у пацієнтів з ішемічним інсультом (II) на тлі традиційної терапії (ТТ) та її комбінації з нейропротекторними комплексами станом на 7 добу ($n=15$; $M \pm m$).

4.2 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на когнітивні функції у хворих на ішемічний інсульт

Дослідження когнітивних функцій за шкалою MMSE (табл. 4.10) у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів показало, що на тлі традиційної терапії не відмічається вірогідного зменшення когнітивних порушень. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 26,0 та 23,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 25,0-26,0 та 22,0-24,0 балів. Станом на 4 добу лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня медіани середнього балу за шкалою MMSE становили відповідно 26,0 та 23,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 25,0-26,5 та 22,0-25,0 балів. Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня медіани становили відповідно 26,0 та 24,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 25,0-26,5 та 22,0-25,0 балів.

Результати дослідження впливу НПК №1 на когнітивні функції за шкалою MMSE у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.11. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 26,0 та 23,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 25,0-26,0 та 22,0-24,5 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня не відмічалось вірогідних змін середнього балу відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою MMSE становили відповідно 26,0 та 24,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 25,5-26,5 та 23,0-25,0 балів.

Вплив традиційної терапії на когнітивні функції за шкалою MMSE у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості

(M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала MMSE, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	25,5±0,27	25,8±0,30	26,0±0,29
Ішемічний інсульт важкого ступеня	23,1±0,36	23,5±0,42	23,9±0,45

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Таблиця 4.11

Вплив НПК №1 на рівень свідомості за шкалою MMSE у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості

(M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала MMSE, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	25,4±0,24	25,9±0,26	26,1±0,26*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	23,3±0,34	24,1±0,42	24,5±0,46*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 2,89 та 5,16 % ($p<0,05$) ніж до лікування: його медіана становила відповідно 26,0 та 24,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 26,0-27,0 та 23,0-26,0 балів.

Результати дослідження впливу НПК №2 на когнітивні функції за шкалою MMSE у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.12. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 26,0 та 23,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 25,0-26,0 та 22,5-24,5 балів.

Таблиця 4.12

**Вплив НПК №2 на рівень свідомості за шкалою MMSE у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M\pm m$; $n=15$)**

Групи пацієнтів	Шкала MMSE, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	25,6 \pm 0,25	26,3 \pm 0,25*	26,7 \pm 0,29*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	23,4 \pm 0,31	24,7 \pm 0,47*	25,3 \pm 0,40*

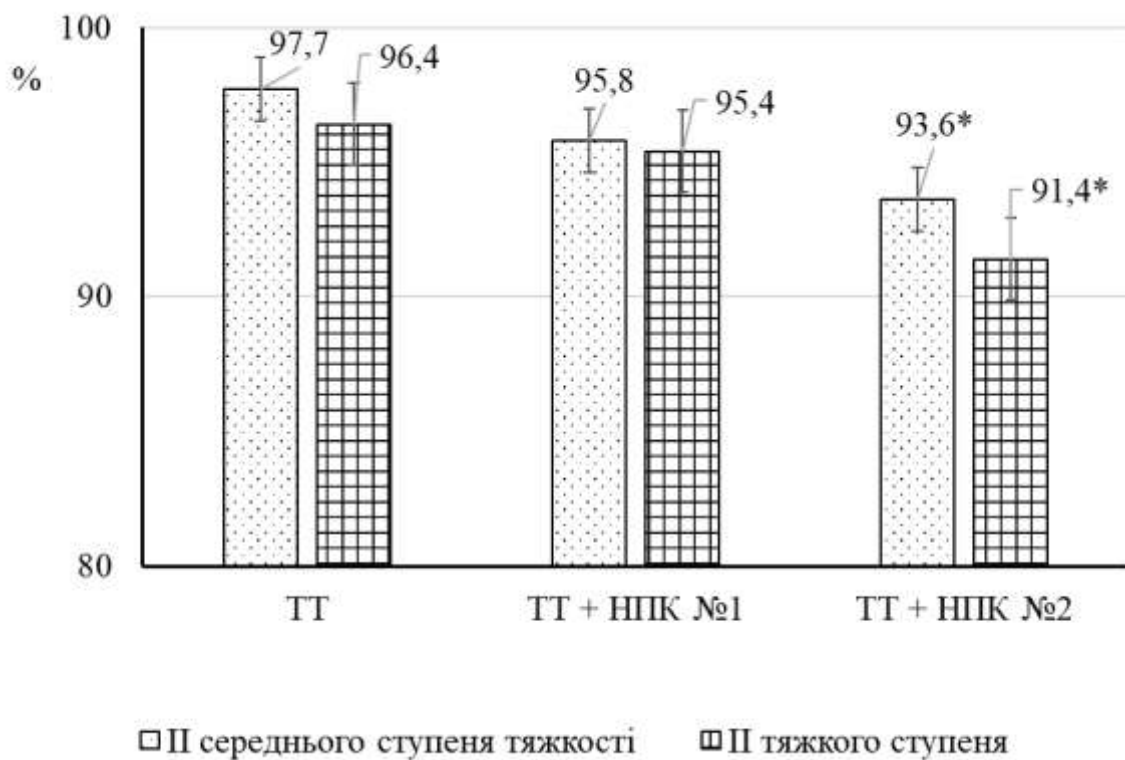
Примітка. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 2,86 та 5,70 % ($p<0,05$) відносно показника до лікування: медіани

середнього балу за шкалою MMSE становили відповідно 26,0 та 25,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 26,0-27,0 та 23,0-26,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 4,17 та 7,98 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіана становила відповідно 27,0 та 26,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 26,0-27,5 та 24,0-26,5 балів.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на когнітивні функції за шкалою MMSE станом на 7 добу лікування наведена на рис. 4.4.



Примітки: 1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували ТТ; 2. 100% - середній бал за шкалою MMSE до початку лікування.

Рис. 4.4. Зміни середнього балу за шкалою MMSE у пацієнтів з ішемічним інсультом (II) на тлі традиційної терапії (ТТ) та її комбінації з нейропротекторними комплексами станом на 7 добу ($n=15$; $M \pm m$).

З'ясувалось, що традиційна терапія в найменшій мірі коригувала порушення когнітивних функцій у пацієнтів на ішемічні інсульти. Використання НПК №1 на рівні тенденції перевищувало традиційну терапію за ефективністю корекції когнітивних порушень свідомості. Застосування НПК №2 виявляло найбільшу здатність коригувати порушення когнітивних функцій - в 2,1-2,3 рази ($p<0,05$) перевищувало традиційну терапію, а також в 1,4-1,5 рази ($p<0,05$) фармакотерапію, яка включала використання НПК №1.

Дослідження когнітивних функцій за шкалою МоСА (табл. 4.10) у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів показало, що на тлі традиційної терапії не відмічається вірогідного зменшення когнітивних порушень.

Таблиця 4.13

Вплив традиційної терапії на когнітивні функції за шкалою МоСА у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала МоСА, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	22,7±0,42	23,0±0,44	23,2±0,47
Ішемічний інсульт важкого ступеня	20,1±0,38	20,3±0,39	20,9±0,40

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Результати дослідження впливу НПК №1 на когнітивні функції за шкалою МоСА у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.14. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою

MoCA у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 23,0 та 20,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 22,0-24,0 та 19,0-22,0 балів.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня не відмічалось вірогідних змін середнього балу відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою MoCA становили відповідно 23,0 та 21,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 22,0-25,0 та 20,0-22,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою MoCA у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 4,15 ($p>0,05$) та 4,58 % ($p<0,05$) ніж до лікування: його медіана становила відповідно 23,0 та 21,0 балів, а інтерквартильний розмах P_{25} - P_{75} перебував у діапазонах 22,0-25,0 та 21,0-22,0 балів.

Таблиця 4.14

**Вплив НПК №1 на рівень свідомості за шкалою MoCA у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості
($M\pm m$; $n=15$)**

Групи пацієнтів	Шкала MoCA, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	22,5 \pm 0,39	23,3 \pm 0,48	23,4 \pm 0,53
Ішемічний інсульт важкого ступеня	20,4 \pm 0,35	21,0 \pm 0,34	21,3 \pm 0,27*

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Результати дослідження впливу НПК №2 на когнітивні функції за шкалою

MoCA у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів наведені у табл. 4.15. Так, до початку лікування медіани середнього балу за шкалою MoCA у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня становили відповідно 23,0 та 20,0 балів, а інтерквартильний розмах P₂₅-P₇₅ перебував у діапазонах 22,0-24,0 та 19,0-22,0 балів.

Таблиця 4.15

Вплив НПК №2 на рівень свідомості за шкалою MoCA у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m; n=15)

Групи пацієнтів	Шкала MoCA, бали		
	Термін дослідження		
	До лікування	Через 3 доби лікування	Через 6 діб лікування
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	22,8±0,42	23,5±0,53	24,3±0,58*
Ішемічний інсульт важкого ступеня	20,2±0,38	21,2±0,28*	21,9±0,21*

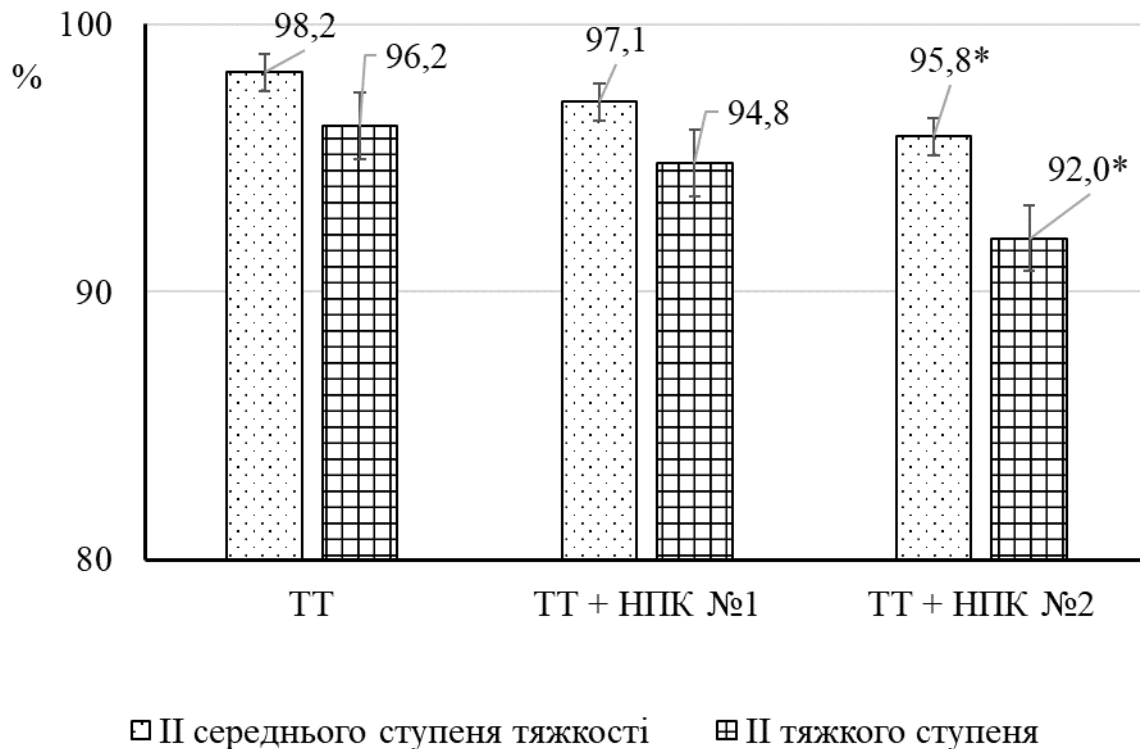
Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Через 3 доби лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня реєструвалось підвищення середнього балу відповідно на 3,22 % ($p > 0,05$) та 4,95 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування: медіани середнього балу за шкалою MoCA становили відповідно 23,0 та 21,0 балів, а інтерквартильний розмах P₂₅-P₇₅ перебував у діапазонах 22,0-25,0 та 21,0-22,0 балів.

Станом на 7 добу лікування середній бал за шкалою MoCA у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня був більшим відповідно на 6,43 та 8,58 % ($p < 0,05$) ніж до лікування: його медіана

становила відповідно 24,0 та 22,0 балів, а інтерквартильний розмах $P_{25}-P_{75}$ перебував у діапазонах 22,5-26,5 та 21,0-22,5 балів.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на когнітивні функції за шкалою МоСА станом на 7 добу лікування наведена на рис. 4.5.



Примітки: 1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно пацієнтів, які отримували ТТ; 2. 100% - середній бал за шкалою МоСА до початку лікування.

Рис. 4.5. Зміни середнього балу за шкалою МоСА у пацієнтів з ішемічним інсультом (II) на тлі традиційної терапії (ТТ) та її комбінації з нейропротекторними комплексами станом на 7 добу ($n=15$; $M \pm m$).

З'ясувалось, що традиційна терапія в найменшій мірі коригувала порушення когнітивних функцій у пацієнтів на ішемічні інсульти. Використання НПК №1 на рівні тенденції перевищувало традиційну терапію за ефективністю корекції когнітивних порушень свідомості. Застосування НПК №2 виявляло

найбільшу здатність коригувати порушення когнітивних функцій - в 2,4-2,8 рази ($p < 0,05$) перевищувало традиційну терапію, а також в 1,5-1,9 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала використання НПК №1.

Проведені дослідження засвідчили, що застосовані схеми фармакотерапії ішемічного інсульту з різною ефективністю коригували порушення неврологічного статусу та когнітивні дисфункції. Встановлено, що лікування, яке включало призначення НПК №2 характеризувалось найвищою ефективністю щодо корекції нейрокогнітивного статусу, йому поступалась фармакотерапія, яка включала призначення НПК №1, а традиційне лікування виявляло найменшу ефективність.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [294].

ВПЛИВ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ

Проблема ішемічних інсультів має високу актуальність що асоціюється з невірешеністю питань патогенезу і значно стримує розробку ефективних засобів церебропротекції. Тому, метою цього розділу дисертаційного дослідження було оцінити роль різних патобіохімічних механізмів у розвитку ішемічних інсультів середнього та важкого ступенів та можливості фармакологічної корекції з використанням різних комбінацій нейропротекторів.

Для вирішення поставленої мети спершу ми оцінили вміст біохімічних маркерів нейродеструкції (рівень NSE), нейрогліопротекції (вміст білка S100), оксидативного стресу (активності НАДФН-оксидази, супероксиддисмутази СОД, рівні малонового діальдегіду МДА та карбонільних груп протеїнів КГП), ендотеліальної дисфункції (рівень ендотеліну-1), запалення (вміст ІЛ-6) та апоптозу (рівень каспази-8) в сироватці крові здорових осіб, а також у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього та важкого ступенів. В подальшому ми оцінили вплив комбінацій нейропротекторів НПК №1 (церебралізін + нейротропин), НПК №2 (церебралізін + цитиколін), які показали найвищу нейроцитопротекторну активність в експерименті, на вказані патобіохімічні механізми розвитку ішемічного інсульту в динаміці (через 3 доби та 6 діб після початку лікування). Оцінку окремих механізмів впливу церебропротекторної дії досліджуваних комбінацій нейропротекторів проводили у таких групах хворих на ішемічні інсульти середнього та важкого ступеня: 1) групи порівняння – отримували традиційну терапію; 2) основні групи - поряд з традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК №1 або НПК №2. Біохімічні та імуноферментні дослідження в сироватці крові проводили в динаміці: 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування – станом на 4 добу;

3) через 6 днів лікування – станом на 7 добу.

5.1 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники нейродеструкції та нейрогліопроліферації у пацієнтів на ішемічні інсульти

Спершу ми оцінили активність нейродеструкції за рівнем в крові NSE залежно від ступня тяжкості ішемічного інсульту (табл. 5.1). Виявилось, що в сироватці крові здорових осіб сироватковий рівень NSE був низьким, його медіана становила 0,648 нг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 0,450-0,843 нг/мл.

Таблиця 5.1

Сироватковий вміст NSE у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступня тяжкості (M±m)

Групи пацієнтів		n	NSE, нг/мл
1	Здорові особи	25	0,652±0,043
2	Ішемічний інсульт середнього ступня тяжкості	45	4,60±0,10*
3	Ішемічний інсульт важкого ступня	45	7,23±0,16*#

Примітки:

- * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно здорових осіб;
- # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступня тяжкості.

За ішемічного інсульту середнього ступня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня NSE в 7,1 рази (p<0,001), порівняно зі здоровими особами: медіана становила 4,57 нг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 4,11-4,97 нг/мл.

У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступня інтенсивність нейродеструкції за сироватковим рівнем NSE була вірогідно більшою в 1,6 рази

($p < 0,001$) порівняно з такою за середнього ступеня тяжкості. Так, у хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани рівня NSE в сироватці крові становив 7,22 нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 6,39-7,85 нг/мл.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю зменшувала виразність нейродеструкції у пацієнтів на ішемічні інсульти (табл. 5.2). Традиційна терапія мала найменший вплив на активність нейродеструкції за ішемічного інсульту. Встановлено, що у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційного лікування станом на 4 та 7 добу супроводжувалось вірогідним зменшенням сироваткового рівня NSE відповідно на 21,1 та 38,6 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. За ішемічного інсульту важкого ступеня через 3 доби та 6 діб традиційного лікування вміст NSE в сироватці крові достовірно зменшувався відповідно на 30,8 та 43,6 % ($p < 0,01$).

Включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції процесів нейродеструкції. У пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня NSE в сироватці крові на 41,1 % (станом на 4 добу) та 53,9 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня включення комбінації НПК №1 викликало статистично достовірне зниження сироваткового рівня NSE через 3 доби та 6 діб лікування відповідно на 46,1 та 56,5 % ($p < 0,01$). Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня NSE в 1,3-2,0 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Використання НПК №2 показало найвищу ефективність щодо зниження сироваткового рівня NSE за ішемічного інсульту середнього та важкого ступенів. В групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціюється з вірогідним зниженням рівня NSE в сироватці крові на 55,5 % (станом на 4 добу) та 66,7 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. За цих умов

лікування у хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження сироваткового рівня NSE станом на 4 та 7 добу лікування становило відповідно 57,8 та 68,8 % ($p < 0,01$). Ефективність включення НПК №2 до фармакотерапії ішемічного інсульту за ступенем зниження сироваткового рівня NSE перевищувало в 1,6-2,6 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) – традиційне лікування поєднане з використанням НПК №1.

Таблиця 5.2

Сироватковий вміст NSE у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M \pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	NSE, нг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	4,56±0,17	4,60±0,18	4,63±0,15
Через 3 доби лікування	3,60±0,21*	2,71±0,20*#	2,06±0,18*#&
Через 6 діб лікування	2,80±0,19*	2,12±0,21*#	1,54±0,14*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	7,15±0,27	7,24±0,31	7,30±0,28
Через 3 доби лікування	4,95±0,24*	3,90±0,18*#	3,08±0,14*#&
Через 6 діб лікування	4,03±0,19*	3,15±0,16*#	2,28±0,18*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1

У пацієнтів на ішемічні інсульти поряд з нейродеструкцією реєструється

активація процесів нейрогліопроліферації про що доказово свідчить збільшення в сироватці крові вмісту білка S100 (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Сироватковий вміст білка S100 у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m)

Групи пацієнтів		n	Білок S100, нг/мл
1	Здорові особи	25	0,876±0,051
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	4,62±0,18*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	6,66±0,18*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

У здорових осіб рівень білка S100 в сироватці крові був низьким, показник медіани становив 0,900 (95% ДІ 0,489-1,241) нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75} - 0,669-1,077$ нг/мл.

За ішемічного інсульту середнього ступеня тяжкості реєструвалось вірогідне зростання середнього показника вмісту білка S100 в сироватці крові в 5,3 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами: показник медіани становив 4,53 (95% ДІ 2,82-6,51) нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75} - 3,65-5,59$ нг/мл.

У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня сироватковий рівень білка S100 був максимальним: показник медіани становив 6,75 (95% ДІ 4,64-8,63) нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75} - 5,66-7,63$ нг/мл. За середнім показником рівень білка S100 в сироватці крові перевищував в 7,6 рази ($p < 0,001$) здорових осіб та в 1,44 рази ($p < 0,01$) відповідний показник хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості.

Різні види фармакотерапії ішемічних інсультів відрізнялись за здатністю коригувати сироватковий рівень білка S100 (табл. 5.4). Найменша ефективність щодо корекції нейрогліопроліферативних процесів була зафіксована за умов використання лише традиційної терапії. В групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії протягом 3 та 6 діб спричиняло вірогідне зниження рівня білка S100 в сироватці крові відповідно на 16,7 та 21,8 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування. За цих умов терапії в групі хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня зниження рівня білка S100 в сироватці крові станом на 4 та 7 добу становило відповідно 21,6 та 33,6 % ($p < 0,01$).

Використання НПК №1 в лікуванні ішемічних інсультів вірогідно збільшувало ефективність корекції нейрогліопроліферативних процесів. Так, в групі пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості включення комбінації НПК №1 до традиційної терапії супроводжувалось вірогідним зниженням рівня білка S100 в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 31,8 та 47,6 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування.

У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня використання фармакотерапії, яка включала НПК №1, викликала зниження рівня білка S100 в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 36,1 та 46,6 % ($p < 0,01$). Включення комбінації НПК №1 до схеми лікування ішемічних інсультів за ефективністю корекції нейрогліопроліферативних процесів в 1,4-2,2 рази ($p < 0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Застосування НПК №2 у фармакотерапії ішемічних інсультів найбільш ефективно коригувало нейрогліопроліферативні процеси. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості відмічалось статистично достовірне зниження рівня білка S100 в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 45,4 та 58,7 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження рівня білка S100 в сироватці крові станом на 4 та 7 добу становило відповідно 46,9 та 58,0 % ($p < 0,01$). Використання НПК №2 у лікуванні ішемічних інсультів за

ефективністю корекції нейрогліопроліферативних процесів перевищувало в 1,7-2,7 рази ($p<0,01$) традиційну терапію, а також у 1,2-1,4 рази ($p<0,05$) - лікування, яке включало НПК №1.

Таблиця 5.4

Сироватковий вміст білка S100 у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M\pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	Білок S100, нг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	4,62±0,29	4,58±0,31	4,65±0,34
Через 3 доби лікування	3,85±0,23*	3,12±0,20*#	2,54±0,15*#&
Через 6 діб лікування	3,01±0,19*	2,40±0,17*#	1,92±0,16*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	6,58±0,29	6,67±0,32	6,72±0,35
Через 3 доби лікування	5,16±0,19*	4,20±0,21*#	3,57±0,15*#&
Через 6 діб лікування	4,37±0,22*	3,56±0,17*#	2,82±0,18*#&

Примітки:

- * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування;
- # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
- & - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1

Таким чином, включення НПК №2 до схеми традиційного лікування показало найвищу ефективність щодо корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації (за динамікою сироваткових рівнів NSE та білка S100) у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього та важкого ступенів.

5.2 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на показники оксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульти

Ішемічний інсульт супроводжується вірогідним зростанням активності НАДФН-оксидази – потужної прооксидантної ферментативної системи сироватки крові (табл. 5.5). Так, у здорових осіб показник медіани сироваткової активності НАДФН-оксидази становить 3,54 (95 % ДІ 2,41-4,61) нмоль/хв·мг білка, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 3,07-4,09 нмоль/хв·мг білка.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості показник медіани сироваткової активності НАДФН-оксидази становить 6,43 (95 % ДІ 4,76-7,81) нмоль/хв·мг білка, P_{25} - P_{75} – 5,57-7,09 нмоль/хв·мг білка, а за середнім показником в 1,8 рази ($p<0,01$) перевищує здорових осіб.

У хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани сироваткової активності НАДФН-оксидази становить 7,64 (95 % ДІ 6,13-9,18) нмоль/хв·мг білка, P_{25} - P_{75} – 6,71-8,20 нмоль/хв·мг білка, і за середнім показником в 2,1 рази ($p<0,001$) перевищує здорових осіб та в 1,2 рази ($p<0,05$) - пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Призначена фармакотерапія мала депримуєчий вплив на сироваткову активність НАДФН-оксидази у пацієнтів на ішемічні інсульти, однак її ефективність залежала від обраного методу лікування (табл. 5.6). Традиційна терапія виявляла найменший вплив на активність прооксидантної ферментативної ланки сироватки крові. В групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії протягом 3 діб не викликало вірогідних змін сироваткової активності НАДФН-оксидази і лише станом на 7 добу реєструвалось статистично вірогідне зниження середнього показника активності ферменту на 19,3 % ($p<0,05$) відносно показника до лікування. За ішемічного інсульту важкого ступеня достовірно зниження сироваткової активності НАДФН-оксидази відмічалось також лише станом на 7 добу і становило 22,1 % ($p<0,05$).

Активність НАДФН-оксидази в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m)

Групи пацієнтів		n	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв·мг білка
1	Здорові особи	25	3,55±0,15
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	6,35±0,14*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	7,55±0,15*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Застосування НПК №1 потенціувало коригуючий вплив традиційної терапії на сироваткову активність НАДФН-оксидази у пацієнтів на ішемічні інсульти. У групі пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості включення комбінації НПК №1 до традиційної терапії супроводжувалось вірогідним зниженням активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 13,3 та 25,4 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня використання фармакотерапії, яка включала НПК №1, викликала зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 17,5 та 34,0 % ($p < 0,05$). Включення комбінації НПК №1 до схеми лікування ішемічних інсультів за ефективністю корекції сироваткової активності НАДФН-оксидази в 1,3-1,9 рази ($p < 0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Включення НПК №2 у фармакотерапію ішемічних інсультів найбільш ефективно коригувало сироваткову активність НАДФН-оксидази. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості відмічалось статистично достовірне зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 24,8 та 36,8 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до

лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4 та 7 добу становило відповідно 24,1 та 41,5 % ($p < 0,01$). Використання НПК №2 у лікуванні ішемічних інсультів середнього та важкого ступенів за ефективністю корекції сироваткової активності НАДФН-оксидази перевищувало в 1,9-2,8 рази ($p < 0,01$) традиційну терапію, а також у 1,2-1,9 рази ($p < 0,05$) - лікування, яке включало застосування комбінації НПК №1.

Таблиця 5.6

Активність НАДФН-оксидази в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M \pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв·мг білка		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	6,38±0,26	6,27±0,23	6,41±0,25
Через 3 доби лікування	5,92±0,19	5,44±0,14*#	4,82±0,16*#&
Через 6 діб лікування	5,15±0,15*	4,68±0,12*#	4,05±0,12*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	7,56±0,29	7,49±0,26	7,61±0,24
Через 3 доби лікування	6,89±0,20	6,18±0,14*#	5,78±0,13*#&
Через 6 діб лікування	5,89±0,16*	4,94±0,19*#	4,45±0,12*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1.

За ішемічного інсульту різного ступеня тяжкості реєструється вірогідне зменшення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту СОД (табл. 5.7). У здорових осіб показник медіани сироваткової активності СОД становить 35,2 (95 % ДІ 26,4-43,5) ум.од/мг протеїну, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 31,9-39,8 ум.од/мг протеїну.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості показник медіани сироваткової активності СОД становить 23,5 (95 % ДІ 16,5-29,8) ум.од/мг протеїну, $P_{25}-P_{75}$ – 20,4-26,7 ум.од/мг протеїну, і за середнім показником був на 33,8 % ($p<0,01$) менше порівняно зі здоровими особами.

У хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани сироваткової активності СОД становить 18,3 (95 % ДІ 12,5-25,0) ум.од/мг протеїну, $P_{25}-P_{75}$ – 15,6-21,1 ум.од/мг протеїну, і за середнім показником був менше на 47,9 % ($p<0,001$) ніж у здорових осіб та 21,3 % ($p<0,05$) ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5.7

Активність СОД в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості ($M\pm m$)

Групи пацієнтів		n	СОД, ум.од/мг протеїну
1	Здорові особи	25	35,5±1,18
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	23,5±0,64*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	18,5±0,60*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Традиційна та пропонована нами терапія з різною ефективністю впливали на активність ферментативної антиоксидантної системи у пацієнтів на ішемічні інсульти (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Активність СОД в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування (M±m; n=15)

Термін дослідження	СОД, ум.од/мг протеїну		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	23,4±1,11	23,9±1,14	23,1±1,13
Через 3 доби лікування	25,8±1,15	27,3±1,25*	30,7±1,12*#&
Через 6 діб лікування	27,7±1,21*	31,3±1,18*#	34,6±1,10*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	18,5±1,01	18,9±1,06	18,2±1,08
Через 3 доби лікування	20,6±1,11	23,9±1,13*#	27,3±1,21*#&
Через 6 діб лікування	24,6±1,13*	28,0±1,18*#	31,3±1,14*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1.

Традиційна терапія спричиняла найменш виразний коригуючий вплив на активність антиоксидантного ензиму СОД. В групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступенів використання традиційної терапії протягом 3 діб не викликало вірогідних змін сироваткової активності СОД і

лише станом на 7 добу реєструвалось статистично вірогідне зростання середнього показника активності ферменту відповідно на 18,4 та 33,0 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Пропонована терапія, яка включала НПК №1, випереджала традиційне лікування за здатністю коригувати активність СОД в сироватці крові. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості сироваткова активність СОД станом на 4 та 7 добу були більшими відповідно на 14,3 та 31,0 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня використання фармакотерапії, яка включала НПК №1, спричиняло зростання активності СОД в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 26,5 та 48,1 % ($p < 0,01$). Включення комбінації НПК №1 до схеми лікування ішемічних інсультів за ефективністю корекції сироваткової активності СОД в 1,4-2,3 рази ($p < 0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Включення НПК №2 у фармакотерапію ішемічних інсультів виявляло найбільш позитивний вплив на активність СОД в сироватці крові. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості відмічалось статистично достовірне збільшення активності СОД в сироватці крові станом на 4 та 7 добу відповідно на 32,9 та 49,8 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зростання активності СОД в сироватці крові станом на 4 та 7 добу становило відповідно 50,0 та 72,0 % ($p < 0,01$). Використання НПК №2 у лікуванні ішемічних інсультів середнього та важкого ступенів за ефективністю корекції сироваткової активності СОД перевищувало в 2,2-4,4 рази ($p < 0,01$) традиційну терапію, а також у 1,5-2,2 рази ($p < 0,05$) - лікування, яке включало застосування комбінації НПК №1.

За ішемічного інсульту нами зафіксовано гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів про що доказово свідчить вірогідне зростання сироваткового рівня МДА (табл. 5.9). Виявилось, що в сироватці крові здорових осіб сироватковий рівень МДА був низьким, його медіана становила 3,46 (95 % ДІ 2,58-4,47) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 3,10-4,05 мкмоль/л.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня МДА в 5,7 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами: медіана становила 20,8 (95 % ДІ 14,2-25,7) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 17,0-22,9 мкмоль/л.

Таблиця 5.9

Рівень МДА в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m)

Групи пацієнтів		n	МДА, мкмоль/л
1	Здорові особи	25	3,56±0,13
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	20,4±0,55*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	35,9±0,75*#

Примітки:

- * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
- # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня інтенсивність ліпопероксидації була вірогідно більшою в 1,8 рази ($p < 0,001$) порівняно з такою за середнього ступеня тяжкості. Так, у хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани рівня МДА в сироватці крові становив 35,0 (95 % ДІ 28,3-43,4) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 15,6-21,1 мкмоль/л.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю зменшувала гіперактивацію вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів на ішемічні інсульти (табл. 5.10). Традиційна терапія мала найменший вплив на активність ліпопероксидації за ішемічного інсульту. Встановлено, що у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційного лікування станом на 4 та 7 добу супроводжувалось вірогідним зменшенням сироваткового рівня МДА відповідно на 18,6 та 37,5 % ($p < 0,05$) порівняно з

показником до лікування. За ішемічного інсульту важкого ступеня через 3 доби та 6 діб традиційного лікування вміст МДА в сироватці крові достовірно зменшувався відповідно на 21,6 та 47,7 % ($p < 0,01$).

Таблиця 5.10

Рівень МДА в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M \pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	МДА, мкмоль/л		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	20,4±1,01	19,9±0,94	20,8±0,96
Через 3 доби лікування	16,6±1,11*	13,4±1,15*#	10,2±1,05*#&
Через 6 діб лікування	12,8±1,08*	9,56±0,98*#	6,54±0,43*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	35,2±1,28	36,1±1,35	36,5±1,32
Через 3 доби лікування	27,6±1,11*	20,7±1,12*#	16,8±0,58*#&
Через 6 діб лікування	18,4±1,08*	14,2±1,01*#	10,5±0,56*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1

Включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції процесів ліпопероксидації. У пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня МДА в сироватці

крові на 32,7 % (станом на 4 добу) та 52,0 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня включення комбінації НПК №1 викликало статистично достовірне зниження сироваткового рівня МДА через 3 доби та 6 діб лікування відповідно на 42,7 та 60,7 % ($p < 0,01$). Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня МДА в 1,3-2,0 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Застосування НПК №2 в найбільшій мірі стримувало гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за ішемічного інсульту середнього та важкого ступенів. В групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціювалось з вірогідним зниженням рівня МДА в сироватці крові на 51,0 % (станом на 4 добу) та 68,6 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування.

За умов використання НПК №2 у хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження сироваткового рівня МДА станом на 4 та 7 добу лікування становило відповідно 54,0 та 71,2 % ($p < 0,01$). Ефективність фармакотерапії ішемічного інсульту з використанням НПК №2 за ступенем зниження активності процесів ліпопероксидації перевищувало в 1,5-2,7 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,6 рази ($p < 0,05$) – традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Ішемічний інсульт середнього та важкого ступенів супроводжується індукцією вільнорадикального окиснення протеїнів доказом чого є вірогідне зростання в крові КГП (табл. 5.11). З'ясовано, що в сироватці крові здорових осіб сироватковий рівень КГП був низьким, його медіана становила 61,0 (95 % ДІ 52,8-70,6) од.опт.щ/мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 56,6-65,6 од.опт.щ/мг протеїну.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня КГП в 2,6 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами: медіана становила 162 (95 % ДІ 131-

195) од.опт.щ/мг протеїну, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 144-174 од.опт.щ/мг протеїну.

Таблиця 5.11

Рівень КГП в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		n	КГП, од.опт.щ/мг протеїну
1	Здорові особи	25	61,2±1,21
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	160±2,95*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	241±3,86*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня інтенсивність окисної модифікації протеїнів була вірогідно більшою в 1,5 рази ($p < 0,01$) порівняно з такою за середнього ступеня тяжкості. За цих умов показник медіани рівня КГП в сироватці крові становив 239 (95 % ДІ 199-280) од.опт.щ/мг протеїну, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 224-261 од.опт.щ/мг протеїну.

Використання різних схем терапії відрізнялось за ефективністю корекції процесів вільнорадикального окиснення білків у пацієнтів на ішемічні інсульти (табл. 5.12). Найменш виразний вплив на процеси окисної модифікації білків мала традиційна терапія. Так, у пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційного лікування станом на 4 та 7 добу супроводжувалось вірогідним зменшенням сироваткового рівня КГП відповідно на 15,6 та 29,2 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. За ішемічного інсульту важкого ступеня через 3 доби та 6 діб традиційного лікування вміст КГП

в сироватці крові достовірно зменшувався відповідно на 19,2 та 45,5 % ($p < 0,01$).

Таблиця 5.12

Рівень КГП в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M \pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	КГП, од.опт.щ/мг протеїну		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	154±4,01	160±5,36	165±5,75
Через 3 доби лікування	130±3,85*	113±3,61*#	91,5±2,05*#&
Через 6 діб лікування	109±3,53*	88,7±2,16*#	66,5±1,56*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	235±6,52	241±6,71	247±6,89
Через 3 доби лікування	190±6,15*	154±5,68*#	129±3,43*#&
Через 6 діб лікування	128±5,37*	112±3,14*#	87,1±2,36*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1.

Пропонована терапія, яка включала застосування НПК №1, більш ефективно коригувала порушення процесів пероксидації білків за традиційне лікування. У пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня КГП в сироватці крові на 29,4 % (станом на 4 добу) та 44,6 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого

ступеня дана схема терапії викликала статистично достовірне зниження сироваткового рівня КГП станом на 4 та 7 добу відповідно на 36,1 та 53,5 % ($p < 0,01$). Ефективність пропонованої терапії з включенням з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня КГП в 1,2-1,9 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Пропонована терапія, яка включала застосування НПК №2, найбільш ефективно сповільнювала гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення білків за ішемічного інсульту середнього та важкого ступенів.

В групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання НПК №2 асоціюється з вірогідним зниженням рівня КГП в сироватці крові на 44,5 % (станом на 4 добу) та 59,7 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня дана схема терапії спричиняє зниження сироваткового рівня КГП станом на 4 та 7 добу лікування відповідно на 47,8 та 64,7 % ($p < 0,01$). Ефективність фармакотерапії ішемічного інсульту з використанням НПК №2 за ступенем зниження активності процесів пероксидації білків перевищувало в 1,4-2,9 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,5 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Таким чином, пропонована терапія ішемічного інсульту, яка включала НПК №2, виявляла найбільш потужну антиоксидантну дію, яка характеризувалась здатністю усувати дисбаланс в системі ферментних про- та антиоксидантів та сповільнювати перебіг процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів.

5.3 Вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульти

Ішемічні інсульти супроводжуються розвитком запальної реакції про що свідчить статистично достовірне зростання в крові прозапального цитокіну IL-6

(табл. 5.13). У групі здорових осіб сироватковий рівень ІЛ-6 коливався в межах 2,95-9,19 пг/мл (P_5 - P_{95}), показник медіани становив 6,36 пг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) – 4,48-7,38 пг/мл.

За ішемічного інсульту середнього ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ІЛ-6 був вірогідно вищим в 3,0 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами: медіана дорівнювала 18,4 пг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) знаходився в діапазоні 14,1-24,4 пг/мл.

В групі пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня за середнім показником рівень ІЛ-6 в сироватці крові вірогідно перевищував в 4,8 рази ($p < 0,001$) здорових осіб та на 55,0 % ($p < 0,01$) пацієнтів на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5.13

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Групи тварин		n	ІЛ-6, пг/мл
1	Здорові особи	25	6,05±0,40
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	18,9±1,21*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	29,3±1,41*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Застосована терапія виявляла протизапальну дію за ішемічного інсульту середнього важкого ступенів, однак її ефективність залежала від обраного методу лікування (табл. 5.14). Призначення традиційного лікування супроводжувалось найменш виразною протизапальною активністю за ішемічного інсульту. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості станом на 4 та 7 добу зниження сироваткового рівня ІЛ-6

становило відповідно 27,0 та 37,8 % ($p<0,05$) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня традиційне лікування супроводжувалось зменшенням рівня ІЛ-6 станом на 4 та 7 добу відповідно на 32,6 та 44,4 % ($p<0,05$).

Таблиця 5.14

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M\pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	ІЛ-6, пг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	18,5±2,26	19,0±2,17	19,3±1,98
Через 3 доби лікування	13,5±1,06*	10,7±0,82*#	8,59±0,63*#&
Через 6 діб лікування	11,5±0,99*	8,45±0,77*#	6,74±0,34*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	28,8±2,57	29,4±2,50	29,8±2,44
Через 3 доби лікування	19,4±1,08*	16,4±0,95*#	12,0±0,79*#&
Через 6 діб лікування	16,0±1,01*	12,3±0,89*#	9,24±0,64*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1.

Поєднання традиційного лікування з застосуванням НПК №1 чинило вірогідно більшу протизапальну дію ніж у групі порівняння. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості через 3 доби та 6

днів лікування сироватковий рівень ІЛ-6 був вірогідно меншим відповідно на 43,4 та 55,5 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня на тлі пропонованого лікування зниження сироваткового рівня ІЛ-6 станом на 4 та 7 добу становило відповідно 44,2 та 58,2 % ($p < 0,01$). За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №1, випереджала в 1,3-1,6 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Найбільш виразна протизапальна активність за ішемічного інсульту була зафіксована за умов використання пропонованої терапії, яка включала призначення НПК №2. За цих умов у групі пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості через 3 доби та 6 днів лікування сироватковий рівень ІЛ-6 був вірогідно меншим відповідно на 55,5 та 65,1 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня на тлі лікування зниження сироваткового рівня ІЛ-6 станом на 4 та 7 добу становило відповідно 59,7 та 69,0 % ($p < 0,01$). За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №2, випереджала в 1,6-2,1 рази ($p < 0,01$) стандартне лікування, а також в 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом асоціюються з розвитком ендотеліальної дисфункції доказом чого було статистично достовірне зростання в крові ендотеліну-1 (табл. 5.15).

У здорових осіб сироватковий рівень ендотеліну-1 коливався в межах 4,44-8,01 пг/мл (P_5 - P_{95}), показник медіани становив 6,01 пг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) – 5,43-7,17 пг/мл.

У хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ендотеліну-1 був вірогідно вищим в 1,5 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами: медіана дорівнювала 9,27 пг/мл, а інтерквартильний інтервал (P_{25} - P_{75}) знаходився в діапазоні 7,90-10,3 пг/мл.

В групі хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня за середнім показником рівень ендотеліну-1 в сироватці крові вірогідно перевищував в 2,0 рази ($p < 0,001$) здорових осіб та на 32,1 % ($p < 0,01$) пацієнтів на ішемічний

інсульт середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5.15

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m)

Групи тварин		n	Ендотелін-1, пг/мл
1	Здорові особи	25	6,22±0,24
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	9,16±0,22*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	12,1±0,32*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Застосовані схеми лікування з різною ефективністю коригували ендотеліальну дисфункцію за ішемічних інсультів (табл. 5.16). На тлі стандартного лікування вірогідне покращення функціонального стану ендотелію реєструвалось лише станом на 7 добу. Так, у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та важкого ступеня через 6 днів лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 становило відповідно 13,7 та 21,1 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування.

Пропонована терапія з використанням НПК №1 супроводжувалась більш виразною ендотеліопротекторною дією ніж у групі порівняння. За цих умов у пацієнтів на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості через 3 доби та 6 днів лікування сироватковий рівень ендотеліну-1 був вірогідно меншим відповідно на 17,3 та 26,9 % ($p < 0,05$) відносно показника до лікування. У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня на тлі пропонованого лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 станом на 4 та 7 добу становило відповідно 24,2 та 31,9 % ($p < 0,01$). За ендотеліопротекторними властивостями

пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №1, випереджала в 1,5-2,4 рази ($p<0,05$) традиційне лікування.

Таблиця 5.16

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування ($M\pm m$; $n=15$)

Термін дослідження	Ендотелін-1, пг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	9,10±0,43	9,22±0,40	9,17±0,34
Через 3 доби лікування	8,45±0,37	7,62±0,32*#	6,85±0,19*#&
Через 6 діб лікування	7,85±0,29*	6,74±0,25*#	6,15±0,28*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	12,1±0,54	12,4±0,58	11,8±0,55
Через 3 доби лікування	10,8±0,43	9,40±0,35*#	8,41±0,30*#&
Через 6 діб лікування	9,55±0,31*	8,45±0,28*#	7,36±0,38*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей ($p<0,05$) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1.

Фармакотерапія ішемічного інсульту, яка включала призначення НПК №2, виявляла найбільш потужну ендотеліопротекторну дію. За цих умов у хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості через 3 доби та 6 діб лікування сироватковий рівень ендотеліну-1 був вірогідно меншим відповідно на 25,3 та 32,9 % ($p<0,01$) відносно показника до лікування. У пацієнтів на ішемічний

інсульт важкого ступеня на тлі лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 станом на 4 та 7 добу становило відповідно 28,7 та 37,6 % ($p < 0,01$). За ендотеліопротекторною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №2, випереджала в 1,8-3,5 рази ($p < 0,01$) стандартне лікування, а також в 1,2-1,5 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

За ішемічного інсульту реєструється індукція апоптозу доказом чого було статистично достовірне зростання сироваткового рівня каспази-8 (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Вміст каспази-8 в сироватці крові у здорових осіб та пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості (M±m)

Групи тварин		n	Каспаза-8, нг/мл
1	Здорові особи	25	0,415±0,008
2	Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості	45	1,71±0,08*
3	Ішемічний інсульт важкого ступеня	45	2,47±0,11*#

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно здорових осіб;
2. # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно осіб з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Виявилось, що в сироватці крові здорових осіб сироватковий рівень каспази-8 був низьким, його медіана становила 0,417 (95 % ДІ 0,355-0,471) нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75} = 0,389-0,444$ нг/мл.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня каспази-8 в 4,1 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами: медіана становила 1,74 (95 % ДІ 0,91-2,48) нг/мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75} = 1,23-2,27$ нг/мл.

У пацієнтів на ішемічний інсульт важкого ступеня вміст каспази-8 у сироватці крові був більшим в 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з таким за

середнього ступеня тяжкості. Так, у хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани рівня каспази-8 в сироватці крові становив 2,52 (95 % ДІ 1,32-3,63) нг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 1,89-2,94 нг/мл.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю виявляла антиапоптотичну дію у пацієнтів на ішемічні інсульти (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Вміст каспази-8 в сироватці крові у пацієнтів на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування (M±m; n=15)

Термін дослідження	Каспаза-8, нг/мл		
	Групи пацієнтів		
	Традиційна терапія	Традиційна терапія + НПК №1	Традиційна терапія + НПК №2
Ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості			
До лікування	1,65±0,14	1,72±0,13	1,76±0,15
Через 3 доби лікування	1,32±0,08*	1,11±0,06*#	0,966±0,013*#&
Через 6 діб лікування	1,05±0,04*	0,932±0,011*#	0,825±0,008*#&
Ішемічний інсульт важкого ступеня			
До лікування	2,44±0,19	2,50±0,18	2,47±0,19
Через 3 доби лікування	1,73±0,12*	1,41±0,11*#	1,12±0,09*#&
Через 6 діб лікування	1,35±0,10*	1,05±0,08*#	0,811±0,008*#&

Примітки:

1. * - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно показника до лікування;
2. # - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію;
3. & - достовірність відмінностей (p<0,05) відносно показника у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію поєднану з НПК №1

Традиційна терапія мала найменший вплив на процеси апоптозу за ішемічного інсульту. Встановлено, що у пацієнтів на ішемічні інсульти

середнього ступеня тяжкості використання традиційного лікування станом на 4 та 7 добу супроводжувалось вірогідним зменшенням сироваткового рівня каспази-8 відповідно на 20,0 та 36,4 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. За ішемічного інсульту важкого ступеня через 3 доби та 6 діб традиційного лікування вміст каспази-8 в сироватці крові достовірно зменшувався відповідно на 29,1 та 44,7 % ($p < 0,01$).

Включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції апоптозу. У пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня каспази-8 в сироватці крові на 35,5 % (станом на 4 добу) та 45,8 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування.

У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня включення комбінації НПК №1 викликало статистично достовірне зниження сироваткового рівня каспази-8 через 3 доби та 6 діб лікування відповідно на 43,6 та 58,0 % ($p < 0,01$). Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем антиапоптотичного ефекту в 1,3-1,8 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Застосування НПК №2 в комплексній терапії у найбільшій мірі стримувало гіперактивацію апоптозу за ішемічного інсульту середнього та важкого ступенів. В групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціювалось з вірогідним зниженням рівня каспази-8 в сироватці крові на 45,1 % (станом на 4 добу) та 53,1 % (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. За умов використання НПК №2 у хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження сироваткового рівня каспази-8 станом на 4 та 7 добу лікування становило відповідно 54,7 та 67,2 % ($p < 0,01$). Фармакотерапія ішемічного інсульту з використанням НПК №2 за антиапоптотичним ефектом перевищувала в 1,5-2,3 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,3 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Проведені дослідження засвідчили, що серед застосованих схем лікування ішемічних інсультів середнього та важкого ступенів, поєднання традиційної терапії та НПК №2 показало найбільш виразну нейропротекторну дію (за ступенем зниження сироваткових рівнів NSE та білка S100), яка асоціювалась з потужними антиоксидантним, протизапальним, ендотеліопротекторним та антиапоптозним ефектами. За вказаними ефектами пропонована терапія з включенням НПК №2 перевищувала в 1,4-4,4 рази стандартну терапію, а також в 1,2-2,2 рази схему лікування, яка включала НПК №1.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [285, 288, 291, 292].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз даних наукових джерел вітчизняних та зарубіжних авторів показує, що незважаючи на динамічний розвиток медичних технологій та впровадження в медичну практику лікарських засобів дія яких направлена на етіологічне лікування гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, дана неврологічна патологія залишається дуже руйнівною як для окремих пацієнтів так і для суспільства в цілому, ефект якої пов'язаний з величезною коморбідністю і смертністю [167, 224, 225].

До 85% всіх мозкових інсультів мають ішемічне походження, що найчастіше пов'язано із закупоркою однієї, або декількох мозкових артерій тромботичними масами, і як наслідок виникає зменшення мозкової перфузії [76, 142, 224, 225]. Пандемія коронавірусної хвороби, ще більше сфокусувала увагу медичної спільноти та пацієнтів на існуючих проблемах надання медичної допомоги при ішемічному інсульті, так зросла кількість самої патології у вигляді ішемічного мозкового інсульту, пандемія розвинула затримку консультаційної допомоги, все це доповнилось зменшенням кількості процедур внутрішньовенного тромболізу і механічної тромбектомії [64].

Результати лікування гострого періоду ішемічного мозкового інсульту показують, що на сьогодні залишається актуальною проблема ефективної та безпечної фармакотерапії пацієнтів з даною патологією, так як кожен хворий потребує індивідуального підходу лікування, що безпосередньо впливає на тактику проведення інтенсивної терапії пацієнтів ГПМК за ішемічним типом і залежить від часу «терапевтичного вікна» в який хворий поступив у лікарню, супутніх захворювань пацієнта, патогенетичного типу ішемічного інсульту. Так, залежно від патогенетичного механізму розвитку гострої фокальної ішемії мозку виділяють кілька патогенетичних варіантів ГПМК за ішемічним типом [51, 224, 225]: атеротромботичний – внаслідок атеросклерозу великих артерій, що призводить до їх стенозу, або оклюзії [59]; кардіоеMBOLІчний – найбільш

частими причинами емболічного МІ бувають аритмія (тріпотіння і миготіння передсердь), клапанна вада серця, інфаркт міокарда, особливо до 3 міс [78]; лакунарний – внаслідок оклюзії артерій малого калібру, їх враження найчастіше пов'язане з наявністю артеріальної гіпертензії, або цукрового діабету [59, 105]; ішемічний – асоційований з рідкісними причинами: неатеросклеротичними васкулопатіями, гіперкоагуляцією крові, гематологічними захворюваннями, гемодинамічним механізмом розвитку фокальної ішемії мозку, розшаруванням стінки артерій [51, 59]; ішемічний невідомого походження. До нього відносять інсульти з невстановленою етіологією, або з наявністю двох і більше можливих причин, коли неможливо поставити остаточний діагноз [105]. Таким чином, виходячи з патогенетичних варіантів інсультів можна говорити про вибіркочу ефективність тромболізису, як одного з доказових методів лікування ішемічного мозкового інсульту, а тромбектомія, як метод лікування інсульту вимагає не лише вкластися в «терапевтичне» вікно, а й наявності дороговартісного обладнання та медичного персоналу відповідної кваліфікації, тому пошук альтернативних методів лікування ішемічного мозкового інсульту і досі залишається актуальним.

У лікуванні ГПМК за ішемічним типом одним із найбільш ефективних та дієвих підходів є надання допомоги в період, коли ще можна відновити кровообіг та життєздатність зони пенумбри [224, 225]. Зважаючи на те, що на сьогодні більшість хворих на ішемічний мозковий інсульт все ж таки досі не можуть отримати медичну допомогу у вигляді тромбектомії та проведення тромболізису, то завданням сучасної медицини залишається пошук альтернативних методів лікування, які направлені на боротьбу за зону ішемічної напівтіні (зону пенумбри) [21]. Надання правильної та збалансованої інтенсивної терапії у такої категорії пацієнтів, яким не показана тромбектомія та тромболізис є наріжним каменем сучасної анестезіології та інтенсивної терапії, адже пацієнти, які мають ішемічний мозковий інсульт середньої важкості та важкий інсульт зазвичай потребують лікування в блоці інтенсивної терапії. Одним із оптимальних рішень даного завдання, на нашу думку, може бути

застосування нейропротекторних комплексів, які б включали в склад декілька лікарських засобів, дія яких несе у собі низку фармакологічних дій та ефектів, які необхідно забезпечити при проведенні інтенсивної терапії хворим з ГПМК за ішемічним типом у гострій період захворювання.

Серед цілого розмаїття нейропротекторів нашу увагу привернули саме ті лікарські засоби дія яких направлена на різні патогенетичні ланки розвитку ішемічного мозкового інсульту та дія яких широко описана в вітчизняних та зарубіжних літературних джерелах.

Сучасна лікувальна доктрина при проведенні інтенсивної терапії у пацієнтів з ішемічним мозковим інсульту, яка передбачає профілактику вторинних ішемічних ушкоджень головного мозку дещо вступає в суперечність із загальноприйнятими класичними уявленнями про проведення інтенсивної терапії у пацієнтів з даною патологією [47]. Фармацевтична індустрія має велику кількість нейропротекторів, які використовуються з метою лікування ішемічного мозкового інсульту. Нами було обрано в дослідження нейропротектори, які в теперішній неврологічній практиці широко використовуються для лікування таких пацієнтів і дія яких різниться саме на патогенетичні ланки ішемічного каскаду при ГПМК за ішемічним типом, а саме: церебралізін, мексидол, цитиколін, холін альфосцерат та едаравон. Сучасна інтенсивна терапія та клінічна фармакологія практично не дає достовірну та доказову інформацію щодо впливу комбінацій вказаних нейропротекторів на виживаність, неврологічний статус, когнітивні функції та метаболічні процеси при ГПМК за ішемічним типом [64, 127, 167, 224, 225].

Метою експериментальної частини дослідження було: провести детальний скринінг досліджуваних нейропротекторних комплексів (НПК), визначити найбільш оптимальні комбінації та патогенетично обґрунтувати та підтвердити їх ефект на перебіг ГПМК за ішемічним типом.

З метою вирішення поставлених завдань в даній роботі спершу було проведено скринінгове дослідження різних комбінацій нейропротекторів на показник виживаності тварин з модельним ГПМК за ішемічним типом, а саме

шляхом перев'язки обох загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішні гілки. Для цього нами були обрані десять комбінацій різних нейропротекторів: НПК №1 (церебrolізін + мексидол), НПК №2 (церебrolізін + цитиколін), НПК №3 (церебrolізін + едаравон), НПК №4 (церебrolізін + холін альфосцерат), НПК №5 (мексидол + цитиколін), НПК №6 (мексидол + холін альфосцерат), НПК №7 (мексидол + едаравон), НПК №8 (цитиколін + холін альфосцерат), НПК №9 (цитиколін + едаравон) та НПК №10 (холін альфосцерат + едаравон). Ефективність комбінацій нейропротекторних комплексів порівнювали з псевдооперованими тваринами та тваринами з ГПМК за ішемічним типом без лікування нейропротекторами (контрольна патологія).

При виконанні скринінгових досліджень церебропротекторної дії десяти нейропротекторних комплексів в умовах незворотної двобічної каротидної оклюзії всі лікарські засоби використовувалися в дозах запозичених із літератури та у вигляді ампульованих розчинів: цитиколін 25% (ПАТ «Лекхім-Харків», Україна) в дозі 250 мг/кг [52], мексидол 5 % (Нейротропін, РУП "Белмедпрепарати", Республіка Білорусь) в дозі 100 мг/кг [27], едаравон 15% (Ксаврон, ТОВ «Юрія-ФАРМ», Україна) в дозі 10 мг/кг [101, 210, 280], церебrolізін 20% (ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія) в дозі 2.5 мл/кг [22, 179, 260, 278], холін альфосцерат 25% (Гліятон АТ «ФАРМАК») в дозі 14 мг/кг (мл/кг) [77]. Початкове введення досліджуваних нейропротекторів на експериментальному етапі здійснювали через 30 хв після моделювання ішемічного інсульту, кожне наступне застосування проводили в залежності від етапу дослідження та його кратності, яке було необхідне в експерименті.

Так як показник виживання після ішемічного є одним із найпоказовіших маркерів ефективності лікування [167, 224, 225] саме аналіз летальності щурів на фоні моделювання ГПМК за ішемічним типом та оцінка ефективності дії НПК було одним із найцінніших етапів нашого експериментального дослідження. Результати оцінки показника летальності щурів за експериментального гострого порушення мозкового кровообігу показали, що застосовані комбінації різних нейропротекторів з різною ефективністю впливали на виживаність тварин з

ішемічним мозковим інсультом. Так, достовірно найвищу ефективність показали комбінації нейропротекторів НПК №1 та НПК №2 ($p > 0.05$). У цих групах тварин виживаність щурів на всіх термінах дослідження була вірогідно більшою, ніж у нелікованих тварин з ішемічним інсультом.

НПК №3 та НПК №4 за здатністю зменшувати смертність щурів за ішемічного інсульта 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. Найменшу ефективність щодо впливу на показник смертності ішемічному мозковому інсульті мали комбінації нейропротекторів НПК №7, НПК №8, НПК №9 та НПК №6, за використання цих комбінацій смертність достовірно не відрізнялась від групи контрольної патології.

Так, скринінг лікувального ефекту НПК визначив, що саме перші чотири комбінації нейропротекторів в найбільшій мірі збільшували виживаність тварин при ішемічному мозковому інсульті, тому в подальші поглиблені експериментальні дослідження НПК №1, 2, 3 та 4 були обрані, як такі які мали найбільш позитивний вплив на показник виживаності тварин, а саме: НПК №1 (церебrolізін + мексидол); НПК №2 (церебrolізін + цитіколін); НПК №3 (церебrolізін + едаравон); НПК №4 (церебrolізін + холін альфосцерат).

Відомо, що ступінь інвалідації хворих з ішемічним мозковим інсультом є також одним із основних маркерів ефективності проведеного лікування [167, 224, 225], тому наступним етапом нашого дослідження було оцінити неврологічний дефіцит у щурів на моделі експериментального ГПМК за ішемічним типом шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій за шкалою McGraw Stroke Index; локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активність у тесті «відкрите поле»; когнітивні функції у тесті «екстраполяційне вивільнення» та визначити найбільш ефективні НПК серед чотирьох комбінацій, які проявили себе як найбільш ефективні під час скринінгу лікувальної ефективності нейропротекторів та їх комбінацій на моделі ГПМК за ішемічним типом.

Введення НПК №1, НПК №2, НПК №3 та НПК №4 з різною ефективністю зменшувало неврологічний дефіцит у щурів за експериментального ішемічного інсульту. Так у щурів, які отримували НПК №1 середній бал за шкалою McGraw був достовірно меншим на 32,7 % станом на 7 добу експерименту порівняно з показниками контрольної групи. У групі тварин, які отримували НПК №2 неврологічний дефіцит був найменшим і відповідав середньому ступеню тяжкості: середній бал за шкалою McGraw був вірогідно меншим на 49,1 % станом на 7 добу експерименту порівняно з групою контрольної патології. У групах тварин з модельним ішемічним інсультом, які отримували НПК №3 та 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. Виходячи з отриманих результатів за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит при ГПМК за ішемічним типом досліджувані НПК можна розташувати за ефективністю дії: НПК №2 > НПК №1 > НПК №4 ≈ НПК №3.

Аналіз застосування досліджуваних НПК показав вірогідне покращення рухової та дослідницької активності у щурів з модельованим ішемічним інсультом, хоча їх ефективність залежала від типу нейропротекторного комплексу. При цьому, найбільш ефективний вплив на вказані показники мали НПК №2 та НПК №1 на 7 добу спостереження в групах тварин, які отримували ці комбінації нейропротекторів відмічалось 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, при цьому достовірної різниці між ефективністю впливу НПК №2 та НПК №1 на показники фізичної активності не спостерігалось. Найменший вплив на локомоторну та орієнтувальну дослідницьку активності у щурів за ішемічного інсульту було зареєстровано у НПК №3 та НПК №4.

Використання всіх чотирьох НПК в різній мірі покращувало когнітивні функції у щурів на фоні ГПМК за ішемічним типом. Так, щурі, 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 групи контрольної патології. За ефективністю коригувати когнітивні розлади на тлі ГПМК за ішемічним типом досліджувані НПК можна розташувати за ефективністю дії: НПК №2 \approx НПК №1 > НПК №3 \approx НПК №4.

З літературних джерел відомо, що вивільнення нейронспецифічної енолази (NSE) з нейронів у кров, аналогічно до підвищення рівня білка S 100, є маркерами ушкодження нервової тканини при неврологічній патології. При цьому, показники рівня досліджуваних нейромаркерів у сироватці крові пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу корелюють з об'ємом інфаркту мозку, тому на сьогодні визначення саме цих маркерів є одним із інформативних та доступних методів лабораторної діагностики важкості ішемічного пошкодження при ГПМК за ішемічним типом. Аналіз даних динаміки активності NSE та рівня білка S 100 як маркерів нейродеструкції в нашому дослідженні вказують на те, що у щурів з експериментальним ішемічним мозковим інсультом відбувається інтенсивне формування ядра ішемічного ураження, яке завершується його організацією на сьомий день спостереження в експерименті.

Аналіз лабораторних маркерів нейродеструкції показав, що через добу після моделювання ІМІ сироватковий вміст NSE за середнім показником зростав в 9,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з відповідною групою псевдооперованих тварин. Використання НПК при експериментальному ГПМК за ішемічним типом показало найбільшу цитопротекторну активність від застосування НПК №2, при цьому НПК №1 дещо поступалась НПК №2. При використанні НПК №1 вміст NSE був достовірно меншим на 53,2 % на 7 добу спостереження порівняно з контрольною групою тварин. У групі тварин, які отримували НПК №2, вміст NSE у сироватці крові був вірогідно меншим на 58,4 % на 7 добу спостереження відносно групи тварин контрольної патології. Використання комбінацій нейропротекторів НПК №3 та НПК №4 показало найменшу здатність зменшувати нейродеструкцію у тварин на тлі ІМІ. За здатністю зменшувати

сироватковий рівень NSE НПК №3 та №4 на тлі ІМІ в 1,4-1,5 рази ($p < 0,05$) поступались НПК №1 та №2 відповідно.

Аналіз рівня білка S100 в сироватці крові, як ще одного маркера ушкодження нервової тканини при неврологічній патології у щурів з ГПМК за ішемічним типом показав значне вірогідне зростання його рівня до 7 доби експерименту, що обумовлено процесами нейродеструкції на початку ішемічного ураження та активацією процесів нейрогліопрولیферації на 7 добу перебігу ГПМК за ішемічним типом. Використання досліджуваних НПК спричиняло зменшення нейродеструкції на ранніх етапах, а також зниження активності нейрогліопрولیферації на більш пізніх етапах після моделювання ІМІ у щурів, однак їх ефективність різнилася та залежала від обраної комбінації. Так, застосування НПК №1 та НПК №2 на 7 добу експерименту спричиняло найбільш ефективне та достовірне зменшення сироваткового вмісту білка S100 відповідно на 53,2 % та 38,9 % порівняно з групою контрольної патології. За умов застосування тваринам НПК №3 та НПК №4 активність нейродеструкції та нейрогліопрولیферації були вищими ніж за використання комбінацій НПК №1 та НПК №2. На 7 добу спостереження після моделювання ІМІ сироватковий вміст білка S100 при застосуванні НПК №3 та НПК №4 був достовірно меншим на 14,7 % та 31,2 % ($p < 0,05$) відповідно відносно показників у групі контролю. Як видно з отриманих результатів, найбільш ефективними комбінаціями нейропротекторів щодо здатності стримувати гіперактивацію процесів нейрогліопрولیферації зафіксовано у НПК №1 та НПК №2, які за вказаним ефектом у 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) перевершували фармакологічну дію НПК №3 та №4.

Аналіз отриманих даних в експериментальній частині нашої роботи, показав, що серед десяти відібраних комбінацій церебропротекторів найбільш ефективними були: НПК №1 (церебролізин + мексидол); НПК №2 (церебролізин + цитіколін); НПК №3 (церебролізин + едаравон); НПК №4 (церебролізин + холін альфосцерат), які по різному показали свою ефективність на експериментальній моделі ішемічного враження головного мозку за

показниками летальності, неврологічного дефіциту, локомоторної та орієнтувально-дослідницької активності, динамікою сироваткових рівнів біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопроліферації (NSE та білка S100). Так, аналіз вищевказаних показників дозволив нам виявити найбільш дієві комбінації нейропротекторів і розташувати їх в порядку зменшення ефективності дії: НПК №2 \geq НПК №1 > НПК №4 \geq НПК №3. Зважаючи на отримані дані, щодо експериментальної ефективності досліджуваних НПК нами було взято в подальші дослідження в клінічній практиці НПК №1 та №2, як найбільш ефективні комбінації нейропротекторів визначені в експериментальних умовах лікування ГПМК за ішемічним типом.

Оцінка якісного складу найбільш ефективних НПК, які проявили себе на при лікувальному введенні у щурів з ГПМК за ішемічним типом показала, що всі чотири НПК містять в складі церебролізину, який є на сьогодні одним із найбільш досліджених церебропротекторних засобів, але при цьому результати ефективності даного лікарського засобу суперечливі. Так, Кохранівський аналіз 6 РКД проведений L.E. Ziganshina, T. Abakumova, L. Vernay в 2017 році (більше 1000 пацієнтів), продемонстрував відсутність клінічних переваг церебролізіну як відносно смертності, так і відносно зменшення неврологічного дефіциту при ГПМК за ішемічним типом [283]. При цьому, метааналіз N.M. Bornstein, A. Guekht, J. Vester et al. 2018 року (1879 пацієнтів) показав перевагу церебролізіну відносно плацебо, як щодо неврологічного дефіциту, так і клінічно значимого покращення функціональної спроможності на 90-ий день від початку ІМІ [88]. Тому, точка прикладання церебролізіну при ІМІ на сьогоднішній день залишається дискусійною та неоднозначною згідно останніх даних літератури [88, 273, 283]. Тому, на нашу думку було актуальним і доцільним оцінити ефективність в клінічній практиці найбільш ефективних НПК визначених в експерименті у хворих з ішемічним інсультом різного ступеня важкості.

В клінічній частині з метою вирішення поставленої мети хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня та важкого ступеня тяжкості були рандомно поділені на групи, залежно від характеру лікування, кожна група

отримувала традиційну терапію (згідно Наказу МОЗ України від 03.08.2012 № 602), а також додатково досліджуваний НПК: група з НПК №1 (церебролізін + мексидол) та НПК №2 (церебролізін + цитиколін), церебропротектори пацієнтам вводили внутрішньовенно крапельно в аналогічних дозах та режимах, які відповідають інструкції виробника та експериментальній частині дослідження, одразу при підтвердженні діагнозу за СКТ), і далі щодоби через кожні 24 год впродовж 7-ми діб. За порівняльну групу брались пацієнти, що отримували лише традиційну терапію (згідно Наказу МОЗ України від 03.08.2012 № 602).

Як відомо з літературних жерел [167, 224, 225] якість життя пацієнтів з ішемічним мозковим інсультом визначається рядом показників, які аналізувалися в нашому дослідженні до початку лікування; через 3 доби лікування – станом на 4 добу; через 6 діб лікування – станом на 7 добу, Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою NIHSS, порушення свідомості – за шкалами ком Глазго та FOUR; когнітивні порушення – за шкалами MMSE та MoCA.

Дослідження впливу різних схем терапії ішемічного інсульту на показник неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS станом на 7 добу лікування показало, що традиційна терапія в найменшій мірі коригувала порушення неврологічного статусу пацієнтів з ішемічним інсультом. Використання НПК №1 за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит в 1,5-1,6 рази ($p < 0,05$) перевищувало лише традиційну терапію. В той же час застосування НПК №2 виявляло найбільшу ефективність щодо корекції неврологічних порушень - в 1,85 рази ($p < 0,05$) перевищувало лише традиційну терапію, а також в 1,28-1,29 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала НПК №1.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на рівень свідомості за шкалою ком Глазго та шкалою FOUR станом на 7 добу лікування виявила, що лише традиційна терапія в найменшій мірі зменшувала порушення свідомості у пацієнтів на ІМІ. Використання додатково до традиційної терапії НПК №1 перевищувало лише традиційну терапію за

здатністю коригувати порушення свідомості в 1,3-1,4 рази ($p > 0,05$) та в 1,7-1,9 рази ($p < 0,05$) відповідно. Застосування НПК №2 виявляло найбільшу ефективність щодо корекції порушень свідомості за шкалою ком Глазго - в 1,85 рази ($p < 0,05$) перевищувало лише традиційну терапію, а також в 1,7-2,0 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала НПК №1. Оцінка стану свідомості за шкалою FOUR виявляла, що застосування НПК №2 має найбільшу достовірну здатність коригувати порушення свідомості - перевищувало традиційну терапію, а також в 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) фармакотерапію, яка включала НПК №1.

Порівняльна оцінка впливу різних схем фармакотерапії ішемічного інсульту на когнітивні функції за шкалою MMSE та за шкалою MoCA станом на 7 добу лікування з'ясувала, що традиційна терапія в найменшій мірі коригувала порушення когнітивних функцій у пацієнтів на ІМІ. Використання НПК №1 на рівні тенденції перевищувало лише традиційну терапію за ефективністю корекції когнітивних порушень свідомості за шкалою MMSE та за шкалою MoCA. Застосування НПК №2 виявляло найбільшу здатність коригувати порушення когнітивних функцій за шкалою MMSE та за шкалою MoCA - в 2,1-2,3 рази та в 2,4-2,8 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищувало традиційну терапію, а також в 1,4-1,5 рази та в 1,5-1,9 рази ($p < 0,05$) відповідно фармакотерапію з НПК №1.

Проведені дослідження засвідчили, що застосовані схеми фармакотерапії ІМІ з різною ефективністю коригували порушення неврологічного статусу та когнітивні дисфункції. Встановлено, що лікування, яке включало призначення НПК №2 достовірно характеризувалось найвищою ефективністю щодо корекції нейрокогнітивного статусу, йому поступалась фармакотерапія, яка включала призначення НПК №1, а лише традиційне лікування виявляло найменшу ефективність.

Згідно літературних джерел [63, 68, 164, 216, 231] оцінку ефективності інтенсивної терапії на перебіг ішемічного інсульту можна проводити за допомогою моніторингу патобіохімічних механізмів в організмі пацієнта, а лабораторні маркери є саме тими показниками на які лікар може орієнтуватися

та проводити відповідну корекцію лікування такої категорії хворих. Тому, наступним етапом нашої клінічної роботи було оцінити вміст біохімічних маркерів нейродеструкції (рівень NSE), нейрогліопроліферації (вміст білка S100), оксидативного стресу (активності НАДФН-оксидази, супероксиддисмутази СОД, рівні малонового діальдегіду МДА та карбонільних груп протеїнів КГП), ендотеліальної дисфункції (рівень ендотеліну-1), запалення (вміст ІЛ-6) та апоптозу (рівень каспази-8) в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульти середнього та важкого ступенів на фоні лікування: традиційною терапією та з використанням досліджуваних НПК.

Оцінка та аналіз активності нейродеструкції за рівнем в крові NSE залежно від ступня тяжкості ІМІ показала, що при ІМІ середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня NSE в 7,1 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами, а у пацієнтів на ІМІ важкого ступеня інтенсивність нейродеструкції за сироватковим рівнем NSE була вірогідно більшою в 1,6 рази ($p < 0,001$) порівняно з такою за ІМІ середнього ступеня тяжкості.

Аналіз ефективності досліджуваної інтенсивної терапії показав, що включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції процесів нейродеструкції. У пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня NSE в сироватці крові на 53,9 % та 56,5 % відповідно ($p < 0,01$) станом на 7 добу відносно показника до лікування. Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня NSE в 1,3-2,0 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Використання НПК №2 показало найвищу ефективність щодо зниження сироваткового рівня NSE за ІМІ середнього та важкого ступенів. Так у хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціюється з вірогідним зниженням рівня NSE в сироватці крові відповідно на 66,7 % та 68,8 % ($p < 0,01$) станом на 7 добу відносно

показника до лікування. Ефективність включення НПК №2 до фармакотерапії ІМІ за ступенем зниження сироваткового рівня NSE перевищувало в 1,6-2,6 рази ($p<0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,4 рази ($p<0,05$) – традиційне лікування поєднане з використанням НПК №1.

У пацієнтів на ІМІ поряд з нейродеструкцією реєструється активація процесів нейрогліопроліферації про що доказово свідчить збільшення в сироватці крові вмісту білка S100, так за ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості реєструвалось вірогідне зростання середнього показника вмісту білка S100 в сироватці крові в 5,3 рази та 7,6 рази ($p<0,001$) відповідно порівняно зі здоровими особами.

Аналіз використання різних видів схем інтенсивної фармакотерапії показав, що включення в схему традиційного лікування НПК №1 при ІМІ вірогідно збільшувало ефективність корекції нейрогліопроліферативних процесів. Так, у пацієнтів з ІМІ середньої та важкого ступеня тяжкості включення комбінації НПК №1 до традиційної терапії супроводжувалось вірогідним зниженням рівня білка S100 в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 47,6 % та 46,6 % ($p<0,01$) порівняно з показником до лікування. Включення комбінації НПК №1 до схеми лікування ІМІ за ефективністю корекції нейрогліопроліферативних процесів в 1,4-2,2 рази ($p<0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Застосування НПК №2 поряд з традиційною терапією ІМІ найбільш ефективно коригувало нейрогліопроліферативні процеси. За цих умов у пацієнтів з ІМІ середньої та важкого ступеня тяжкості відмічалось достовірне зниження рівня білка S100 в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 58,7 % та 58,0 % ($p<0,01$) порівняно з показником до лікування. Використання НПК №2 у лікуванні ІМІ за ефективністю корекції нейрогліопроліферативних процесів перевищувало в 1,7-2,7 рази ($p<0,01$) традиційну терапію, а також у 1,2-1,4 рази ($p<0,05$) - лікування, яке включало НПК №1.

Отже, включення НПК №2 до схеми традиційного лікування показало найвищу ефективність щодо корекції процесів нейродеструкції та

нейрогліопрولیферації (за динамікою сироваткових рівнів NSE та білка S100) у пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступенів.

Аналіз впливу різних комбінацій нейропротекторів на показники оксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів на ІМІ також показав неоднозначний вплив різних схем інтенсивної фармакотерапії. Так, до початку лікування ішемічний інсульт супроводжується вірогідним зростанням активності НАДФН-оксидази – потужної прооксидантної ферментативної системи сироватки крові, у хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості показник перевищує рівень за середнім значенням відповідно в 1,8 рази ($p < 0,01$) та 2,1 рази ($p < 0,001$) здорових осіб.

Призначена фармакотерапія мала депримумуючий вплив на сироваткову активність НАДФН-оксидази у пацієнтів на ІМІ, однак її ефективність залежала від обраного методу лікування. Застосування НПК №1 потенціувало коригуючий вплив традиційної терапії на сироваткову активність НАДФН-оксидази у пацієнтів на ІМІ. У пацієнтів з ІМІ середньої та важкого ступеня тяжкості включення комбінації НПК №1 до традиційної терапії супроводжувалось вірогідним зниженням активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 25,4 % та 34,0 % ($p < 0,05$) порівняно з показником до лікування. Включення комбінації НПК №1 до схеми лікування ішемічних інсультів за ефективністю корекції сироваткової активності НАДФН-оксидази в 1,3-1,9 рази ($p < 0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Включення НПК №2 у фармакотерапію ішемічних інсультів найбільш ефективно коригувало сироваткову активність НАДФН-оксидази. За умов використання НПК №2 поряд з традиційною терапією у пацієнтів з ІМІ середньої та важкого ступеня тяжкості відмічалось достовірне зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 36,8 % та 41,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. Використання НПК №2 у лікуванні ІМІ середнього та важкого ступенів за ефективністю корекції сироваткової активності НАДФН-оксидази перевищувало в 1,9-2,8 рази ($p < 0,01$) традиційну терапію та у 1,2-1,9 рази ($p < 0,05$) - лікування, яке включало

НПК №1.

Оксидативний стрес розвивається здебільшого в мембранах, так як це ліпідна структура нейрону. Пригнічення антиоксидантного захисту при ішемії головного мозку провокує незворотні зміни в структурі нейронів, міжсинаптичних контактів, що приводить до загибелі нейрону як основної одиниці нервової тканини [2].

За ІМІ різного ступеня тяжкості реєструється вірогідне зменшення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту СОД. У хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості показник сироваткової активності СОД був на 33,8 % ($p < 0,01$) та 21,3 % ($p < 0,05$) менше порівняно зі здоровими особами. Інтенсивна фармакотерапія, яка включала НПК №1, випереджала традиційне лікування за здатністю коригувати активність СОД в сироватці крові хворих з ІМІ. За цих умов у пацієнтів з ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості сироваткова активність СОД станом на 7 добу була більшою відповідно на 31,0 % ($p < 0,05$) та 48,1 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. Включення НПК №1 до схеми лікування ІМІ за ефективністю корекції активності СОД в 1,4-2,3 рази ($p < 0,05$) перевищувала традиційну терапію.

Включення НПК №2 у фармакотерапію ІМІ виявляло найбільш позитивний вплив на активність СОД в сироватці крові. За цих умов у пацієнтів з ІМІ середньої та важкого ступеня тяжкості відмічалось достовірне збільшення активності СОД в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 49,8 % та 72,0 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. Використання НПК №2 у лікуванні ІМІ середнього та важкого ступенів за ефективністю корекції сироваткової активності СОД перевищувало в 2,2-4,4 рази ($p < 0,01$) традиційну терапію, а також у 1,5-2,2 рази ($p < 0,05$) - лікування, яке включало НПК №1.

За ІМІ нами зафіксовано гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів про що доказово свідчить вірогідне зростання сироваткового рівня МДА. У хворих на ІМІ середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня МДА в 5,7 рази ($p < 0,001$),

порівняно зі здоровими особами, а у пацієнтів на ІМІ важкого ступеня інтенсивність ліпопероксидації була вірогідно більшою в 1,8 рази ($p < 0,001$) порівняно з такою за середнього ступеня тяжкості ІМІ.

Різні схеми лікування з різною ефективністю зменшували гіперактивацію вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів на ІМІ. Включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції процесів ліпопероксидації. У пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня МДА в сироватці крові відповідно на 52,0 % та 60,7 % ($p < 0,01$) (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня МДА в 1,3-2,0 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Застосування НПК №2 в найбільшій мірі стримувало гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за ІМІ середнього та важкого ступенів. В хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціювалось з вірогідним зниженням рівня МДА протягом семи днів спостереження в сироватці крові відповідно на 68,6 % та 71,2 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. Ефективність фармакотерапії ІМІ з НПК №2 за ступенем зниження активності процесів ліпопероксидації перевищувало в 1,5-2,7 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,6 рази ($p < 0,05$) – традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

ІМІ середнього та важкого ступенів супроводжується індукцією вільнорадикального окиснення протеїнів доказом чого є вірогідне зростання в крові КГП. У хворих на ІМІ середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня КГП в 2,6 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами, а у пацієнтів на ІМІ важкого ступеня тяжкості інтенсивність окисної модифікації протеїнів була вірогідно більшою в 1,5 рази ($p < 0,01$) порівняно з такою за середнього ступеня тяжкості ІМІ.

Використання різних схем терапії відрізнялось за ефективністю корекції

процесів вільнорадикального окиснення білків у пацієнтів на ІМІ. Найменш виразний вплив на процеси окисної модифікації білків достовірно мала традиційна терапія. Терапія, яка включала застосування НПК №1, більш ефективно коригувала порушення процесів пероксидації білків ніж традиційне лікування. У пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня КГП в сироватці крові відповідно на 44,6 % та 53,5 % ($p < 0,01$) (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. Ефективність терапії з включенням з НПК №1 за ступенем зниження сироваткового рівня КГП в 1,2-1,9 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Терапія, яка включала застосування НПК №2, найбільш ефективно сповільнювала гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення білків за ІМІ середнього та важкого ступенів, так станом на 7 добу рівень КГП в сироватці крові був меншим відповідно на 59,7 % та 64,7 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. Ефективність фармакотерапії ІМІ з використанням НПК №2 за ступенем зниження активності процесів пероксидації білків перевищувало в 1,4-2,9 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,5 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Отже, інтенсивна терапія ІМІ, яка включала НПК №2, виявляла найбільш потужну антиоксидантну дію, яка характеризувалась здатністю усувати дисбаланс в системі ферментних про- та антиоксидантів та сповільнювати перебіг процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів.

Наступним етапом дослідження було визначення впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу в сироватці крові пацієнтів на ішемічні інсульти. Так, результати нашого дослідження показали, що ІМІ супроводжуються розвитком запальної реакції про що свідчить достовірне зростання в крові прозапального цитокіну ІЛ-6. При ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ІЛ-6 був вірогідно вищим відповідно в 3,0 рази ($p < 0,001$) та 4,8 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами.

Досліджувані схеми інтенсивної фармакотерапії виявляла протизапальну дію за ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості, однак її ефективність залежала від обраного методу лікування. Поєднання традиційного лікування з застосуванням НПК №1 чинило вірогідно більшу протизапальну дію ніж у групі лише традиційного лікування. За цих умов у групах пацієнтів з ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості станом на 7 добу лікування сироватковий рівень ІЛ-6 був вірогідно меншим відповідно на 55,5 % та 58,2 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №1, випереджала в 1,3-1,6 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Найбільш виразна протизапальна активність за ІМІ була зафіксована за умов використання терапії, яка включала призначення НПК №2. У пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості на тлі лікування зниження сироваткового рівня ІЛ-6 станом на 7 добу становило відповідно 65,1 % ($p < 0,01$) та 69,0 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. За протизапальною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №2, випереджала в 1,6-2,1 рази ($p < 0,01$) стандартне лікування, а також в 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Ендотеліальна дисфункція має важливе значення у патогенезі ГПМК за ішемічним типом [242]. Порушення нормальної функції ендотелію є безпосереднім фактором, що сприяє порушенню мікроциркуляції, вазоконстрикції та запускає тромбоцитарну ланку гемостазу, що в кінці при активації плазмових факторів призводить до тромбоутворення [9]. ГПМК за ішемічним типом асоціюються з розвитком ендотеліальної дисфункції доказом чого було статистично достовірне зростання в крові ендотеліну-1. У хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості показник сироваткового вмісту ендотеліну-1 був вірогідно вищим в 1,5 рази та 2,0 рази ($p < 0,001$) відповідно порівняно зі здоровими особами.

Терапія хворих з використанням НПК №1 супроводжувалась більш виразною ендотеліопротекторною дією ніж у групі порівняння. За цих умов у

пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості на тлі пропонованого лікування зниження сироваткового рівня ендотеліну-1 станом на 4 та 7 добу становило відповідно: 17,3 та 26,9 % ($p < 0,05$) та 24,2 та 31,9 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. За ендотеліопротекторними властивостями пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №1, випереджала в 1,5-2,4 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Фармакотерапія ІМІ, яка включала призначення НПК №2, виявляла найбільш потужну ендотеліопротекторну дію. За цих умов у хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості станом на 7 добу лікування сироватковий рівень ендотеліну-1 був вірогідно меншим відповідно на 32,9 % та 37,6 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. За ендотеліопротекторною активністю пропонована схема терапії, яка включала призначення НПК №2, випереджала в 1,8-3,5 рази ($p < 0,01$) стандартне лікування, а також в 1,2-1,5 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Дані сучасних літературних джерел описують дані, що в умовах ІМІ при формуванні вогнища ішемії беруть участь механізми, які в кінцевому етапі призводять до руйнації нейронів за механізмом некрозу. Тому, багато науковців на сьогоднішній день присвячують свої дослідження вивченню нейропротекторних механізмів при розвитку церебральної ішемії, як захист проти апоптичної та некротичної загибелі клітин [104, 111, 133, 175, 220, 255, 275]. За ІМІ реєструється індукція апоптозу доказом чого було статистично достовірне зростання сироваткового рівня каспази-8. У хворих на ІМІ середнього ступеня тяжкості відмічалось вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня каспази-8 в 4,1 рази ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами, а у пацієнтів на ІМІ важкого ступеня вміст каспази-8 у сироватці крові був більшим в 1,4 рази ($p < 0,001$) порівняно з таким за середнього ступеня тяжкості ІМІ.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю виявляла антиапоптотичну дію у пацієнтів на ІМІ. Включення комбінації НПК №1 до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції апоптозу.

У пацієнтів на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня каспази-8 в сироватці крові відповідно на 45,8 % та 58,0 % ($p < 0,01$) (станом на 7 добу) відносно показника до лікування. Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК №1 за ступенем антиапоптотичного ефекту в 1,3-1,8 рази перевищувало ($p < 0,05$) традиційне лікування.

Застосування НПК №2 в комплексній терапії у найбільшій мірі стримувало гіперактивацію апоптозу за ІМІ. В групах хворих на ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості використання традиційної терапії в поєднанні з НПК №2 асоціювалось з вірогідним зниженням рівня каспази-8 в сироватці крові станом на 7 добу відповідно на 53,1 % та 67,2 % ($p < 0,01$) відносно показника до лікування. Фармакотерапія ІМІ з використанням НПК №2 за антиапоптотичним ефектом перевищувала в 1,5-2,3 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та 1,2-1,3 рази ($p < 0,05$) традиційне лікування поєднане з застосуванням НПК №1.

Проведені дослідження засвідчили, що серед застосованих схем лікування ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості, поєднання традиційної терапії та НПК №2 показало найбільш виразну нейропротекторну дію (за ступенем зниження сироваткових рівнів NSE та білка S100), яка асоціювалась з потужними антиоксидантним, протизапальним, ендотеліопротекторним та антиапоптотичним ефектами. За вказаними ефектами пропонована терапія з включенням НПК №2 перевищувала в 1,4-4,4 рази стандартну терапію, а також в 1,2-2,2 рази схему лікування, яка включала НПК №1.

Аналізуючи отримані результати експериментального та клінічного дослідження, максимальна ефективність досліджуваних схем лікування з включенням НПК були теоретично обґрунтовані, експериментально доведені та клінічно підтверджені. Найбільш ефективно при застосуванні в схемі інтенсивної терапії ІМІ середнього та важкого ступеня тяжкості проявив себе НПК №2 (церебролізін+цитиколін) при цьому ефективність пропонованої схеми була досягнута при умові її початку в межах «терапевтичного вікна» та

тривалістю лікування упродовж гострого періоду ішемічного інсульту.

Представлені результати нашого дослідження дають підставу стверджувати, що включення до традиційного лікування НПК дія яких співставляється із патогенезом ішемічного пошкодження головного мозку є доцільним та ефективним. Найбільш ефективно та дієво серед десяти досліджуваних НПК показала себе комбінація: церебролізін+цитиколін при застосуванні упродовж семи днів спостереження ефективності лікування ГПМК за ішемічним типом.

Отже, захисні механізми НПК при ГПМК за ішемічним типом пов'язані з усуненням ендотеліальної дисфункції, корекцією антиоксидантно-оксидантної системи, збереженням цитоархітекtonіки ГМ, зменшенням нейродеструкції, зменшенням апоптозу та протизапальною дією.

1. Незважаючи на динамічний розвиток медицини, гострий ішемічний інсульт залишається однією з основних причиною смерті, інвалідності та найчастішою причиною стійкої втрати працездатності в дорослому віці. Велика кількість сучасних наукових робіт акцентують увагу на даній патології, але незважаючи на це, залишається досить актуальним завданням пошук доступних, доказових та ефективних методик лікування та профілактики інсульту. В дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної інтенсивної терапії, що базується на визначенні доцільності застосування комбінацій нейропротекторів при ГПМК за ішемічним типом в гострому періоді лікування даної патології шляхом експериментального та клінічного аналізу ефективності дії різних комбінацій нейропротекторних комплексів у складі традиційних схем лікування ІМІ.

2. Встановлено, що експериментальний скринінг церебропротекторної дії десяти різних комбінацій нейропротекторних комплексів: НПК №1 (церебролізин + мексидол), НПК №2 (церебролізин + цитиколін), НПК №3 (церебролізин + едаравон), НПК №4 (церебролізин + холін альфосцерат), НПК №5 (мексидол + цитиколін), НПК №6 (мексидол + холін альфосцерат), НПК №7 (мексидол + едаравон), НПК №8 (цитиколін + холін альфосцерат), НПК №9 (цитиколін + едаравон) та НПК №10 (холін альфосцерат+едаравон), які включали поєднання п'яти нейропротекторів (цитиколін, церебролізин, холін альфосцерат, едаравон мексидол) в однакових дозах та режимах введення, достовірно довів, що найбільший позитивний вплив на показник виживаності тварин мали НПК №1; НПК №2; НПК №3; НПК №4 за показником летальності ($p < 0,05$).

3. Аналіз семиденного експериментального застосування НПК №1, НПК №2, НПК №3 та НПК №4 у щурів з ІМІ дозволив виявити найбільш дієві комбінації нейропротекторів і розташувати їх в порядку зменшення

ефективності дії: НПК №2 \geq НПК №1 $>$ НПК №4 \geq НПК №3 ($p < 0,05$) за показниками впливу на неврологічний дефіцит, локомоторну та орієнтувальну-дослідницьку активність, динаміку сироваткових рівнів біохімічних маркерів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації (NSE та білка S100).

4. Порівняльна оцінка ефективності впливу НПК №1 та НПК №2, які входили до складу різних схем терапії пацієнтів з ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості показала, що застосування НПК №2 додатково до традиційної терапії достовірно краще корегувало порушення свідомості у пацієнтів за шкалою ком Глазго та шкалою FOUR відповідно в порівнянні з групою лише традиційної терапії, а також в 1,7-2,0 рази та 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно перевищувала за ефективністю групу пацієнтів з НПК №1.

5. Встановлено, що лікування, яке включало призначення НПК №2 додатково до традиційної терапії характеризувалось достовірно найвищою ефективністю щодо корекції нейрокогнітивного статусу пацієнтів з ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості за шкалою NIHSS, MMSE та MoCA в порівнянні з групою пацієнтів з НПК №1 та групою, яка отримувала лише традиційну терапію ($p < 0,05$).

6. Включення НПК №2 до схеми традиційного лікування гострого періоду ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості показало найвищу ефективність щодо корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації, так терапія з НПК №2 за ступенем зниження сироваткового рівня NSE та білка S100 перевищувала відповідно в 1,6-2,6 та 1,7-2,7 рази ($p < 0,01$) традиційне лікування та відповідно в 1,2-1,4 та 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$) – традиційну терапію поєднану з використанням НПК №1.

7. Проведені дослідження засвідчили, що серед застосованих схем інтенсивної терапії ІМІ середнього та важкого ступенів тяжкості, поєднання традиційної терапії та НПК №2 показало найбільш виразну нейропротекторну дію, яка асоціювалась з потужними антиоксидантним, протизапальним, ендотеліопротекторним та антиапоптозним ефектами: за вказаними ефектами пропонована терапія з включенням НПК №2 достовірно перевищувала

в 1,4-4,4 рази лише традиційну терапію, а також в 1,2-2,2 рази схему лікування, яка включала НПК №1 ($p < 0,05$).

8. Дослідження впливу десятих НПК при гострому ішемічному інсульті в експерименті та клініці показало, що найкращу ефективність серед досліджуваних сполук при застосуванні упродовж семи днів має комбінація НПК №2 (церебралізін+цитиколін) в складі стандартної (традиційної) інтенсивної терапії гострого ІМІ, а включення до традиційного лікування НПК дія яких співставляється із патогенезом ішемічного пошкодження головного мозку є доцільним та ефективним.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Серед десяти комбінацій нейропротекторів, а саме: церебролізін + мексидол, церебролізін + цитиколін, церебролізін + едаравон, церебролізін + холін альфосцерат, мексидол + цитиколін, мексидол + холін альфосцерат, мексидол + едаравон, цитиколін + холін альфосцерат, цитиколін + едаравон та холін альфосцерат+едаравон рекомендовано використовувати саме комбінацію церебролізін + цитиколін, як додаткову складову схеми інтенсивної терапії терапії хворих з ГПМК за ішемічним типом середнього та важкого ступенів тяжкості, так як даний підхід в лікуванні здатний позитивно впливати на перебіг патофізіологічного каскаду гострого ішемічного пошкодження головного мозку зменшуючи неврологічний дефіцит у даних хворих.

2. При проведенні інтенсивної терапії в гострий період ГПМК за ішемічним типом середнього та важкого ступенів тяжкості рекомендовано до стандартної (традиційної) терапії ІМІ додавати комбінацію нейропротекторів церебролізін+цитиколін в дозах визначених згідно інструкції.

3. При наявності протипоказів до проведення тромболілізу та тромбектомії у хворих з ІМІ рекомендовано до стандартної (традиційної) терапії ІМІ додавати комбінацію нейропротекторів церебролізін+цитиколін при цьому найкраще розпочинати лікування в межах «терапевтичного» вікна.

4. При проведенні інтенсивної терапії хворим в гострий період ІМІ рекомендовано проводити семиденне лікування комбінацією нейропротекторів церебролізін+цитиколін з стандартною (традиційною) терапією ГПМК за ішемічним типом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Байляк ММ, Семчишин ГМ, Луцзяк ВІ. Участь каталази і супероксиддисмутази у відповіді *Saccharomyces cerevisiae* на дію пероксиду водню в експоненційній фазі росту. *Укр. біохім. журн.* 2006;78(2): 79-85.
2. Беленичев ИФ, Черний ВИ, Колесник ЮМ, и др. Рациональная нейропротекция. Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009:261 с.
3. Беленький МЛ. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Госмедиздат, 1963:152 с.
4. Боголепова АН. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(8):1–7.
5. Быкова ОВ, Бойко АН. Современные направления нейропротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний. *Фарматека.* 2005; 9:55–60.
6. Волчегорский ИА, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ, Пряхина КЕ. Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;9:17-22.
7. Волчегорский ИА, Рассохина ЛМ, Мирошниченко ИЮ. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;1: 63-70.
8. Воронина ТА. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ.* 2016;24(7): 434-438.
9. Гусев ЕИ. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. *Доктор. Ру.* 2013;5 (83):7–12.
10. Дейко РД, Штриголь СЮ, Колобов АА, Міщенко ОЯ. Корекція неврологічних та когнітивних розладів на моделі церебральної ішемії з

використанням оригінальних нейроактивних олігопептидів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015;1:24–29.

11. Дзяк Л, Цупкаленко ЕС. Роль холинергического дефицита в патогенезе психоневрологических заболеваний. *Международный неврологический журнал*. 2019;3(105): 33-45.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації ; за ред. Стефанова ОВ. К. : Авіцена, 2001: 528 с.

13. Домашенко МА, Пирадов МА, Сергеев ДВ, Максимова МЮ. Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(22):1609-1612.

14. Ёлкина ТА, Осетров АС. Динамика показателей клинических оценочных шкал в острейшем и остром периодах при отдельных подтипах ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;5:8 с.

15. Живолупов СА, Самарцев ИН, Иванова КВ. Эволюция оптимизации лечения инсультов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8-2): 49-58.

16. Журавлева МВ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, и др. Эффективность этилметилгидроксипиридина в восстановительном лечении пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3): 92-96.

17. Журавлева МВ, Прокофьев АБ, Архипов ВВ, и др. Эффективность этилметилгидроксипиридина в восстановительном лечении пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3): 92-96.

18. Журавлева МВ, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, и др. Эффективность и безопасность этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119-124.

19. Ижбульдина ГИ. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.* 2012;3(2): 31-37.

20. Кирова ЮИ, Шакова ФМ, Германова ЕЛ, и др. Влияние Мексидола на митохондриогенез головного мозга в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):62-69.

21. Кнни КС, Демин ТВ, Адеева ЛБ. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10(3):86-90.

22. Компендиум 2017 – лекарственные препараты / под. ред. Коваленко ВН. К.: МОРИОН, 2017: 2560 с. .

23. Лапач СН и др. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К. : МОРИОН, 2000: 320 с.

24. Лисиця В. Комплексная нейропротекция: оптимизация лечения ишемического инсульта. *Практична ангіологія.* 2017;2(77): 22-25.

25. Лянг ОВ, Кочетов АГ.. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;12: 126-129.

26. Насонова ТІ, Клименко ОВ, Колосова ТВ, Горева ГВ, Слободін ТМ, Головченко ЮІ. Оптимізація лікування моторних і когнітивних розладів при ішемічному інсульті. *Международный неврологический журнал.* 2017;5:91.

27. Нечипуренко НИ, Василевская ЛА, Грибоедова ГА, и др. Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;1:224–230.

28. Никонов ВВ, Савицкая ИБ, Белецкий АВ. Холина альфосцерат в терапии острого ишемического инсульта. *Мед. неотл. сост.* 2013;1: 94-98.

29. Одинак ММ, Вознюк ИА, Пирадов МА, [и др.]. Многоцентровое

(пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2010;1:20–28.

30. Одинак ММ, Янишевский СН, Цыган НВ, и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12-2): 55-60.

31. Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С. В. Шевчук, О. О. Пентюк, Р. А. Мусін, Н. В. Заїчко; заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. - № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. - 2 с.

32. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(3): 31-36.

33. Пирадов МА, Танашян ММ, Домашенко МА, [и др.]. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1): 41-50.

34. Путилина МВ. Персонифицированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144-151.

35. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2006:312 с.

36. Семененко АІ. Вплив інфузійних розчинів на динаміку показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов гострої церебральної ішемії у щурів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;Т. XIV, 4 (54): 151–154.

37. Сергеев ДВ, Домашенко МА, Пирадов МА. Фармакологическая

нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;4:86-91.

38. Скороходов АП, Дудина АА, Колесникова ЕА. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте. *Consilium Medicum*. 2014;2: 30-34.

39. Старчина ЮА. Нейропротективная терапия в клинической практике. *Фарматека*. 2012;14:65-69.

40. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЕА, Ткачева ОН, и др. Эффективность и безопасность мексидола в возрастных группах на острой и ранней стадиях восстановления ишемического инсульта в полушарии (результаты дополнительного поданализа рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, исследование EPISA в параллельных группах). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120 (2): 49-57.

41. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР, и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;3(2): 55-56.

42. Стаховская ЛВ. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2): 55-65.

43. Стрелков РБ. Статистические таблицы для экспресс-расчетов стандартной ошибки и доверительных границ при нулевом и 100% значении показателей экспериментальных и клинических данных. Обнинск, 1982:14 с.

44. Стрельникова ИА, Светкина АА, Андрофагина ОВ. Эффективность

и безопасность Мексидола Форте 250 как части долгосрочной последовательной терапии у пациентов с каротидным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3): 54-58.

45. Стрельникова ИА, Светкина АА, Андрофагина ОВ. Эффективность и безопасность Мексидола Форте 250 как части долгосрочной последовательной терапии у пациентов с каротидным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3): 54-58.

46. Травиничев ДВ, Кузнецова ЕБ, Салина ЕА, и др. Шкала FOUR как критерий оценки состояния сознания у больных с ишемическим инсультом в острейшем периоде. *Bulletin of Medical Internet Conferences* (ISSN 2224- 6150). 2014; 4(2):120.

47. Усенко ЛВ, Мальцева ЛА, Царев АВ, и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии. Днепропетровск, 2004:137 с.

48. Федин АИ, Бадалян КР. Клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119: 91-96.

49. Федин АИ, Румянцева АИ, Евсеев ВН. Нейропротектор с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами Мексидол mexidolum в терапии ишемического инсульта. Методические рекомендации. М.: РГМУ, 2006.

50. Федин АИ, Румянцева СА, Сохова ОН. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт*. 2011;4: 28-31.

51. Фирсов АА. Принципы диагностики и профилактики инсульта: методические рекомендации. М.: ООО «ЭкоФармИнвест», 2013:54 с.

52. Ходаківський ОА. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії. *Вісник морфології*. 2011.17(1):62–65.

53. Чекман ІС, Беленічев ІФ, Нагорна ОО, и др. Доклінічне вивчення специфічної активності потейційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації. Київ : ТОВ «Видавництво «Юстон», 2016: 80 с.
54. Чередниченко ЮВ, Мирошніченко АЮ, Медведик АЯ, и др. Эндovasкулярное лечение пациентов с ишемическим инсультом в острейший период с тандемными окклюзиями церебральных артерий. *Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія*. 2018;3(25): 60-75.
55. Черний ВИ, Ельський ВН, Городник ГА, и др. Острая церебральная недостаточность. Донецк: ООО «Промінь», 2007: 514 с.
56. Шамрей ВК, Курасов ЕС, Нечипоренко ВВ, и др. Возможности использования Мексидола в комплексной терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):160-164.
57. Щулькин АВ. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39.
58. Щулькин АВ. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11-2): 40-43.
59. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1): 35-41.
60. Adams HP Jr, BendixenBH, Kappelle BJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35. // *Stroke*. – 1993.
61. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: A doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke*. 2011;42:1952–1955.

62. Adibhatla RM et al. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002; 80:1223.
63. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Phospholipase A2, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid Redox Signal.* 2003;5(5): 647-654.
64. Akhtar N, Abid FB, Kamran 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.
65. Albers GW, Goldstein LB, Hall D, Lesko LM. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(21): 2673-2682.
66. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378: 708-718.
67. Alfieri DF, Lehmann MF, Flauzino T, et al. Immune-Inflammatory, Metabolic, Oxidative, and Nitrosative Stress Biomarkers Predict Acute Ischemic Stroke and Short-Term Outcome. *Neurotox Res.* 2020;38(2):330-343.
68. Ali A, Shah FA, Zeb A, et al. NF- κ B Inhibitors Attenuate MCAO Induced Neurodegeneration and Oxidative Stress-A Reprofile Approach. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:33-38.
69. Alonso de Leciñana M, Gutiérrez M, Roda JM, et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2006;247(2):121-129.
70. Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Prevention of Disabling Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;7: 43-96.
71. Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;516(2): 125-130.
72. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke.* 1999;30(7):1464-1471.

73. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): An international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10174):877–888.
74. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*. 2020;257(2): 335-343.
75. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res*. 1996;18(6): 570-574.
76. Auriel E. Stroke practical guide for clinicians. Basel. Karger, 2009: 201 p.
77. Balashova IN, Vanchakova NP, Afanasiev VV. Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia after acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.*, 2018;118(12. Vyp. 2):64-69. DOI: [10.17116/jnevro201811812264](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812264)
78. Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2020 May; 22(2): 159–172. doi: [10.5853/jos.2019.02978](https://doi.org/10.5853/jos.2019.02978)
79. Bang OY, Chung JW, Kim SK, et al. Therapeutic-induced hypertension in patients with noncardioembolic acute stroke. *Neurology*. 2019;93: 1955–1963.
80. Barbagallo GS, Barbagallo M, Giordano M, et al. Alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. *Ann N. Y. Acad Sci*. 1994;717: 253-269.
81. Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke. *Nat. Rev. Neurol*. 2018;14: 325–337.
82. Bath PM, Scutt P, Anderson CS, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1009-1020.
83. Bayona H, Owolabi M, Feng W, et al. A systematic comparison of key features of ischemic stroke prevention guidelines in low- and middle-income vs. high-income countries. *J Neurol Sci*. 2017;375:360-366.

84. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:51-54.
85. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139: 56-528.
86. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:11–20.
87. Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke. *Metab Brain Dis.* 2013;28(3):375-386.
88. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018;39(4):629-640.
89. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT-24B): An international, randomised, double-blind, sham-controlled, pivotal trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019;394: 219–229.
90. Boulton AA, et al. *Animal Models of Neurological Disease.* Totowa, New Jersey: Humana Press, 1992: 373 p.
91. Bratane BT, Cui H, Cook DJ, et al. Neuroprotection by freezing ischemic penumbra evolution without cerebral blood flow augmentation with a postsynaptic density-95 protein inhibitor. *Stroke.* 2011;42:3265–3270.
92. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke.* 2009;40; 331-339.
93. Brown RH, Ropper AH. *Cerebrovascular diseases.* 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 660–747.
94. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial

fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;3:CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3.

95. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50: 2156-2162.

96. Butler J, Heidari P, Blayney S, et al. Blood-brain barrier integrity of stroke patients presenting in an extended time window. *BMC Neurol*. 2020;20(1): 54-58.

97. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:1009–1018.

98. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-147.

99. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke / CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349: 1641-1649.

100. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):453-460.

101. Chen Z, Zhang J, Chen Q, et al. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats. *Neuroreport*. 2014 Jun 18; 25 (9): 635-40. doi: 10.1097/WNR.0000000000000050.

102. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, et al. Determining the number of ischemic strokes potentially eligible for endovascular thrombectomy: A population-based study. *Stroke*. 2016;47:1377–1380.

103. Choi DW, Kim TS, Kim YS, Kim DJ. Elevated plasma biomarkers of inflammation in acute ischemic stroke patients with underlying dementia. *BMC Neurol*. 2020;20(1):293-298.

104. Choi JI, Ha SK, Lim DJ, et al. S100ss, Matrix Metalloproteinase-9, D-dimer, and Heat Shock Protein 70 Are Serologic Biomarkers of Acute Cerebral

Infarction in a Mouse Model of Transient MCA Occlusion. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018;61(5):548-558.

105. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4): 1119-1122. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001119>

106. Cisse FA, Ligot N, Conde K, et al. Predictors of stroke favorable functional outcome in Guinea, results from the Conakry stroke registry. *Sci Rep.* 2022;12(1):1125.

107. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 1997;49: 671–678.

108. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology.* 2001;57(9): 1595-1602.

109. Comai A, Haglmüller T, Ferro F, et al. Sequential endovascular thrombectomy approach (SETA) to acute ischemic stroke: Preliminary single-centre results and cost analysis. *Radiol Med.* 2015;120(7): 655–661.

110. Cucchiara B, Elm J, Easton JD, et al. Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in the POINT Trial. *Stroke.* 2020;51(3):792-799.

111. Dambinova SA, Aliev KT, Bondarenko EV, et al. Biomarkers for Cerebral Ischemia as a Novel Method for Validating the Efficacy of Neurocytoprotectors. *Neurosci Behav Physi.* 2019;49: 142–146.

112. Darwish EAF, Abdelhameed-El-Nouby M, Geneidy E. Mapping the ischemic penumbra and predicting stroke progression in acute ischemic stroke: the overlooked role of susceptibility weighted imaging. *Insights Imaging.* 2020;11(1): 6-12.

113. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349-357.

114. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850-2857.
115. Davis SM, Lees KR, Albers GW, et al. Selfotel in acute ischemic stroke : possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke*. 2000;31(2): 347-354.
116. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32(1):78–86.
117. Dhir N, Medhi B, Prakash A, et al. Pre-clinical to Clinical Translational Failures and Current Status of Clinical Trials in Stroke Therapy: A Brief Review. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(7):596-612.
118. Diener HC, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute stroke: pooled analysis of the SAINT I and II Trials. *Stroke*. 2008;39(6):1751-1758.
119. Du Z, Xing L, Lin M, Sun Y Estimate of prevalent ischemic stroke from triglyceride glucose-body mass index in the general population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):483-488.
120. Duricki DA, Drndarski S, Bernanos M, et al. Stroke Recovery in Rats after 24-Hour-Delayed Intramuscular Neurotrophin-3 Infusion. *Ann Neurol*. 2019;85(1): 32-46.
121. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo controlled, double-blind study at multicenters / Edaravone Acute Infarction Study Group. *Cerebrovasc. Dis*. 2003;15:222–229.
122. Eldadah BA, Faden AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *J. Neurotrauma*. 2000;17: 811–829.
123. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(3):217-226.
124. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials.

Lancet. 2014;384(9958):1929–1935.

125. Emsley HC, Smith CJ, Georgiou RF, et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10): 1366-1372.

126. Erning K, Segura T. Materials to Promote Recovery After Stroke. *Curr Opin Biomed Eng*. 2020;14:9-17.

127. Escalard S, Maïer B, Redjem H, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2540-2543. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030574.

128. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18-29.

129. Fifield KE, Vanderluit JL. Rapid degeneration of neurons in the penumbra region following a small, focal ischemic stroke. *Eur J Neurosci*. 2020;52(4):3196-3214.

130. Foerch C, Schaller-Paule MA, Steinmetz H, Misselwitz B, Bohmann FO. Reduction of ischemic stroke associated disability in the population: a state-wide stroke registry analysis over a decade. *J Clin Med*. 2022;11(23):6942.

131. Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ. Res*. 1997;80(1):45-51.

132. Furlanis G, Ajčević M, Buoite Stella A, et al. Wake-up stroke: thrombolysis reduces ischemic lesion volume and neurological deficit. *J Neurol*. 2020;267(3): 666-673.

133. Galvin KA, Oorschot DE. Continuous lowdose treatment with neurotrophin-3 protects striatal medium spiny neurons from mild neonatal hypoxia/ischaemia. *Neuroscience*. 2003;118:1023–1032.

134. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021; 20(10):795-820.

135. Georgakis MK, Gill D, Malik R, et al. Genetically Predicted Blood

Pressure Across the Lifespan: Differential Effects of Mean and Pulse Pressure on Stroke Risk. *Hypertension*. 2020;76(3):953-961.

136. Ghosh S, Das KS, Nath T, et al. The effect of citicoline on stroke: a comparative study from the Eastern part of India. *Neurol India*. 2015;63(05): 697–701.

137. Giese AK, Schirmer MD, Dalca AV, et al. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype. *Neurology*. 2020;95(1): 79-88.

138. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future / M.D. Ginsberg. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):363-389.

139. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:1019–1030.

140. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.

141. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, et al. Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;77(1):16–24.

142. Griñán K, Arboix A, Massons J, et al. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients. *Rev Invest Clin*. 2020;73(5): 128-134.

143. Griñán K, Arboix A, Massons J, et al. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients. *Rev Invest Clin*. 2020 May 7;73(1):023-030. doi: 10.24875/RIC.20000227.

144. Groot AE et al. Continuation or discontinuation of anticoagulation in the early phase after acute Ischemic stroke. *Stroke*.2018; 49(7):1762–1765.

145. Grosse GM et al. Early or late initiation of dabigatran versus vitamin-K-antagonists in acute ischemic stroke or TIA: the PRODAST study. *Int J Stroke*.2023. <https://doi.org/10.1177/17474930231184366> - DOI - PubMed.

146. Grupke S, Hall J, Dobbs M, et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;129: 1–9.
147. Guan X, Wang Y, Kai G, et al. Cerebrolysin Ameliorates Focal Cerebral Ischemia Injury Through Neuroinflammatory Inhibition via CREB/PGC-1 α Pathway. *Front Pharmacol*. 2019;10: 1245-1248.
148. Guo Z, Wu HT, Li XX, et al. Edaravone protects rat astrocytes from oxidative or neurotoxic inflammatory insults by restoring Akt/Bcl-2/Caspase-3 signaling axis. *IBRO Rep*. 2020;8:122-128.
149. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(03); 310–317.
150. Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359(13):1317–1329.
151. Haussen DC, Lima A, Nogueira RG. The Trevo XP 3 \times 20 mm retriever ('Baby Trevo') for the treatment of distal intracranial occlusions. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(3):295–299.
152. He Y, Yang Q, Liu H, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1049-1057.
153. He Z, Ning N, Zhou Q, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2020;146:45-58.
154. Heiss DW, Brainin M, Bornstein MN, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012;43(03): 630–636.
155. Hess DC, Wechsler LR, Clark WM, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*.

2017;16(5):360–368.

156. Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878–887.

157. Hill MD, Martin RH, Mikulis D, et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):942-950.

158. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke*. 2001;32(10):2433-2438.

159. Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1): 105-111.

160. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*. 2005;18(2):336-345.

161. Iwasawa E, Ichijo M, Ishibashi S, Yokota T. Acute development of collateral circulation and therapeutic prospects in ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2016;11: 368–371.

162. Jadhav AP, Desai SM, Liebeskind DS, Wechsler LR. Neuroimaging of Acute Stroke. *Neurol Clin*. 2020;38(1):185-199.

163. January CT, et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(1):104–132.

164. Jenny NS, Callas PW, Judd SE, et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. *Neurology*. 2019;92(20):2375-2384.

165. Jensen M, Thomalla G. Causes and Secondary Prevention of Acute

Ischemic Stroke in Adults. *Hamostaseologie*. 2020;40(1):22-30.

166. Jiang Y, He R, Shi Y, et al. Plasma exosomes protect against cerebral ischemia/reperfusion injury via exosomal HSP70 mediated suppression of ROS. *Life Sci*. 2020;256:1179-1187.

167. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.

168. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:326-335.

169. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372: 2296–2306.

170. Jovin TG, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022; 387(15):1373–1384.

171. Joza N, Susin SA, Daugas E, et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*. 2001;410(6828):549-554.

172. Kara B, Selcuk HH, Erbahceci Salik S, et al. Single-center experience with the Tigertriever device for the recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5): 455–459.

173. Khan MM, Badruddeen, Mujahid M, [et al.] An Overview on Stroke: Mechanism, in vivo Experimental Models Thereof and Neuroprotective Agents. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;17: 156-162.

174. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):156–166.

175. Kim J, Song Y, Lee SJ, et al. Enzymatic preparation of food-grade l-alpha-glycerolphosphorylcholine from soy phosphatidylcholine or fractionated soy lecithin. *Biotechnol Prog*. 202;36(1):2910-2914.

176. Kim JY, Kim JW, Yenari MA. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury. *Neurosci Lett*. 2020;715:1346-1352.

177. Klijn CJ, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019; 4(3):198–223.

178. Kohler E, Prentice DA, Bates TR, et al. Intravenous minocycline in acute stroke: a randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(9):2493-2499.

179. Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021 Jul 14;16(7):e0254493. doi: 10.1371/journal.pone.0254493.

180. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(3):415-428.

181. Lauinger AR, Naik A, Bah M, et al. Letter: Trends in In-Hospital Mortality and Neurological Deficit Rates Following Ischemic Stroke in Low- and Middle-Income Countries. *NEUROSURGERY*. 2023;1-4. DOI: 10.1227/neu.0000000000002745

182. Lee M, Ovbiagele B, Hong RS, et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke*. 2015;46:1883-1889.

183. Li M, Liao L, Tian W. Extracellular Vesicles Derived From Apoptotic Cells: An Essential Link Between Death and Regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:573-581.

184. Liao CH, Liao NC, Chen WH, 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.

185. Lin Y, Skeberdis VA, Francesconi A, et al. Postsynaptic density protein-95 regulates NMDA channel gating and surface expression. *J Neurosci*. 2004;24:10138–10148.

186. Liu H, Yang J, Du F, et al. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of Panax notoginseng extract to rats. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(12): 2290-2298.
187. Liu L, Kearns KN, Eli I, et al. Microglial Calcium Waves During the Hyperacute Phase of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;9:32766-32769.
188. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(10): 781–788.
189. Lowry OH, Rosenbroughch NJ, Farr AI, et al. Protein measurement with the Folin pheno reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193:265-275.
190. Lv K, Yang Y. Relationship between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a Meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(1):20-24.
191. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019;380: 1795-1803.
192. Maiese K. The dynamics of cellular injury: transformation into neuronal and vascular protection. *Histol Histopathol.* 2001;16:633–644.
193. Man S, Xian Y, Holmes DN, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2020;323(21): 2170-2184.
194. Mansour OY, Malik AM, Linfante I. Mechanical Thrombectomy of COVID-19 positive acute ischemic stroke patient: a case report and call for preparedness. *BMC Neurol.* 2020;20(1):358-361.
195. Martí-Carvajal AJ, Valleri C, Martí-Amarista CE, et al. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;8: CD013066.
196. McMeekin P, White P, M.A. James [et al.] Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur. Stroke J.* 2017;2:319–326.

197. Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, et al. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pract.* 2019;10(4):576-581.
198. Menon B, Ramalingam K, Kumar R. Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. *J Neurosci Rural Pract.* 2020;11(1):156-159.
199. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, et al. Association of clinical, imaging, and thrombus characteristics with recanalization of visible intracranial occlusion in patients with acute ischemic stroke. *JAMA.* 2018;320: 1017–1026.
200. Menzie-Sudaram JM, Mohammad-Gharibani P, Modi J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor protects against endoplasmic reticulum stress in an experimental model of stroke. *Brain Res.* 2018;1682:1-13.
201. Mies G, Iijima T, Hossmann K-A. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischemic neuronal damage in cerebral cortex of rat. *Neurorep.* 1993;4:709–711.
202. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978;86(1):271–8.
203. Mir C, Clotet J, Aledo R, et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J Mol Neurosci.* 2003;20(1): 53-60.
204. Mitta M, Goel D, Bansal KK, Puri P. Edaravone - citicoline comparative study in acute ischemic stroke (ECCS-AIS). *J Assoc Physicians India.* 2012;60:36–38.
205. Modi J, Menzie-Sudaram J, Xu H, et al. Mode of action of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as a novel therapy for stroke in a mouse model. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):19-27.
206. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology.* 1992;42:976-978.
207. Munich SA, Vakharia K, Levy EI, Munich SA. Overview of mechanical thrombectomy techniques. *Neurosurgery.* 2019;85:60–67.
208. Muresanu DF, Heiss DW, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial.

Stroke. 2016;47(01): 151–159.

209. Nakajima H, Kakui N, Ohkuma K, et al. A newly synthesized poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, DR2313 [2-methyl-3,5,7,8-tetrahydrothiopyrano[4,3-d]-pyrimidine-4-one]: pharmacological profiles, neuroprotective effects, and therapeutic time window in cerebral ischemia in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312(2): 472-481.

210. Nakamura T, Kuroda Y, Yamashita S, et al. Eदारavone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Feb; 39 (2): 463-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.486654

211. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2020;11; 174-191.

212. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378: 11-21.

213. Noh J, Lee CJ, Hyun DS, et al. Blood pressure and the risk of major adverse cardiovascular events among firefighters. *J Hypertens*. 2020;38(5): 850-857.

214. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv. Neurol*. 2012;1:185-199.

215. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006;59: 467–477.

216. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2020;8:2174-2174.

217. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:2041–2055.

218. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(6):542–548.

219. Pawluk H, Woźniak A, Grześk G, et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging*. 2020;15: 469-484.

220. Peggion C, Stella R, Chemello F, et al. The Prion Protein Regulates Synaptic Transmission by Controlling the Expression of Proteins Key to Synaptic Vesicle Recycling and Exocytosis. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5): 3420-3436.

221. Perini F, Morra M, Alecci M, et al. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2001;22(4): 289-296.

222. Pierot L, Jayaraman MV, Szikora I, et al. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *J Neurointerv Surg*. 2018;10: 1121–1126.

223. Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. *Front Neurol*. 2019;10:200-208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00200>.

224. 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>.

225. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49: 46–110.

226. Quan W, Yang X, Li Y, et al. Left atrial size and risk of recurrent ischemic stroke in cardiogenic cerebral embolism. *Brain Behav*. 2020;10(10):1798-1799.

227. Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:1125-1135.

228. Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral

small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(3): 449-457.

229. Samah B, Porcheray F, Gras G. Neurotrophins modulate monocyte chemotaxis without affecting macrophage function. *Clin Exp Immunol.* 2008;151(3):476-486.

230. Sarraj A, Hassan AE, Savitz S, et al. Outcomes of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management Alone in Patients With Large Ischemic Cores: A Secondary Analysis of the Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT) Study. *JAMA Neurol.* 2019;76(10):1147-1156.

231. Sarvari S, Moakedi F, Hone E, et al. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis.* 2020;35(6):851-868.

232. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol. Neurobiol.* 2001;24: 107-129.

233. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285–2295.

234. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:528–536.

235. Saver LJ. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008;5(04):167–177.

236. Savitz SI, Baron J-C, Yenari MA, et al. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke.* 2017;48:3413-3419.

237. Schäbitz WR, Laage R, Vogt G, et al. AXIS: a trial of intravenous granulocyte colony-stimulating factor in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(11): 2545-2551.

238. Schäbitz WR, Weber J, Takano K, et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci.* 1996;138(1-2): 21-25.

239. Secades J, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline for Acute Ischemic

Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(8): 1984-1996.

240. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995;17: 1-54.

241. Semenov AV, Balakireva OI, Tarasova IV, et al. Synthesis, radical scavenging, and antioxidant activity of stilbazolic resveratrol analogs. *Med Chem Res*. 2020;29: 1590–1599.

242. Sharma R, Gowda H, Chavan S, et al. Proteomic Signature of Endothelial Dysfunction Identified in the Serum of Acute Ischemic Stroke Patients by the iTRAQ-Based LC-MS Approach. *J. Proteome Res*. 2015;14 (6): 2466–2479.

243. Shuaib A, Hussain MS. The past and future of neuroprotection in cerebral ischaemic stroke. *Eur Neurol*. 2008;59: 4–14.

244. Sinha KM, Anuradha KH, Juyal R, et al. Eदारavone in acute ischemic stroke, an Indian experience. *Neurol Asia*. 2009;14:7–10.

245. Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;42: 185–207.

246. Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci. Lett*. 1998;251:189–192.

247. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Mexidol in Prolonged Sequential Therapy of Patients in the Acute and Early Recovery Stages of Hemispheric Stroke (the EPICA study). *Neurosci Behav Physi*. 2018;48:929–938.

248. Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010;32: 1024–1037.

249. Sun P, Liu L, Liu C, et al. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension. *Stroke*. 2020;51(2): 379-386.

250. Sykora M, Kellert L, Michel P, et al. Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non- Contrast Computerized Tomography (TRUST CT).

Journal of the American Heart Association. 2020;9(4):1018-1022.

251. Szelenberger R, Kostka J, Saluk-Bijak J, Miller E. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and Stroke Recovery. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(1):51-64.

252. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke.* 1988;19: 211–216.

253. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1569-1581.

254. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611–622.

255. Thomenius MJ, Wang NS, Reineks EZ, et al. Bcl-2 on the endoplasmic reticulum regulates Bax activity by binding to BH3-only proteins. *J Biol Chem.* 2003;278(8): 6243-6250.

256. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333: 1581-1587.

257. Tobin MK, Stephen TKL, Lopez KL, et al. Activated Mesenchymal Stem Cells Induce Recovery Following Stroke Via Regulation of Inflammation and Oligodendrogenesis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7): 135-158.

258. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology.* 2020; 94(12):e1241–e1248.

259. Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): A multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10175): 998–1008.

260. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Kalatanova AV, et al. Comparative study of protective effects of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin on memory impairment,

cerebral circulation and morphological changes in the hippocampus of rats with chronic brain ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(8):83-89. doi: 10.17116/jnevro202012008183.

261. Uzdensky AB. Regulation of apoptosis in the ischemic penumbra in the first day post-stroke. *Neural Regen Res*. 2020;15(2): 253-254.

262. Wada K, Hashimoto Y, Nakajima M, Ueda M. COVID-19 and stroke. *Rinsho Shinkeigaku*. 2020;20: 3322-3328.

263. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies—the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:153–166.

264. Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, et al. Clomethiazole acute stroke study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke*. 1999;30(1): 21-28.

265. Wang ML, Zhang LX, Wei JJ, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and stromal cell-derived factor-1 combination therapy: A more effective treatment for cerebral ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020;15(7):743-754.

266. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol*. 2000;48:713–722.

267. Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(3):1597-1604.

268. Weise J, Sandau R, Schwarting S, et al. Deletion of cellular prion protein results in reduced Akt activation, enhanced postischemic caspase-3 activation, and exacerbation of ischemic brain injury. *Stroke*. 2006;37(5): 1296-1300.

269. Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*. 1995;56(9):637-660.

270. Wufuer A, Wubuli A, Mijiti P, et al. Impact of collateral circulation status on favorable outcomes in thrombolysis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2018;15:707–718.

271. Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing neuroprotection in cerebral

reperfusion era: new challenges and strategies. *Front Neurol.* 2018;9: 249-254.

272. Xu N, Chen Z, Zhao C, et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: Evidence from randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2071–2084.

273. Xue XL, Zhang T, Zhao WY, et al. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and Cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med.* 2016;11(05):2015–2020.

274. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke.* 1998;29(1):12-17.

275. Yang JT, Chang CN, Lee TH, et al. Dexamethasone inhibits ischemia-induced transient reduction of neurotrophin-3 mRNA in rat hippocampal neurons. *Neuroreport.* 1998;9(15): 3477-3480.

276. Yeh CY, Schulien AJ, Molyneaux BJ, Aizenman E. Lessons from Recent Advances in Ischemic Stroke Management and Targeting Kv2.1 for Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6107-6108.

277. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808.

278. Zhang L, Chopp M, Wang C, et al. Prospective, double blinded, comparative assessment of the pharmacological activity of Cerebrolysin and distinct peptide preparations for the treatment of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2019 Mar 15;398:22-26. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.017.

279. Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke.* 2005;36(10): 2220-2225.

280. Zhu Y, Liu C, Sun Z. Early combined therapy with pharmacologically induced hypothermia and edaravone exerts neuroprotective effects in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Cell Biochem. Biophys.* 2015 Nov; 73 (2): 581-7. doi: 10.1007/s12013-015-0584-x.

281. Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation*. 2015;132(12): 1104-1112.

282. Zhuo Y, Wu J, Qu Y, et al. Clinical risk factors associated with recurrence of ischemic stroke within two years: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26): 20830-20838.

283. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4): CD007026.

284. Zito C, Manganaro R, Carerj S, et al. Peripheral Artery Disease and Stroke. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(Suppl 1):17-25.

285. Karimulin RF, Semenenko AI. Effect of investigational combinations of neuroprotectants on the level of s 100 and nse protein in the blood serum of patients with moderate and severe ischemic stroke. *Georgian Medical News*, 2023;.342(9):6-10.

286. Карімулін РФ. Скринінг церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів у щурів з експериментальним ішемічним інсультом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*.2023;12(30):1104-1114.

287. Карімулін РФ, Семененко АІ. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність, когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*,2023;3(Т.27):372-376.

288. Карімулін РФ, Семененко АІ. Дослідження впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, показники ендотеліальної дисфункції та апоптозу в пацієнтів з ішемічними інсультами. *Медицина невідкладних станів*, 2023;6(Т. 9):57-62.

289. Карімулін РФ, Семененко АІ. Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії. В: XI Всеукраїнська науково-практична конференція за

участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 2021:139-140.

290. Карімулін РФ. Вибір найбільш дієвої комбінації церебропротекторів у щурів при гострій церебральній ішемії за показником летальності. В: XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023». Вінниця, 2023:602.

291. Карімулін РФ, Семененко АІ. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на рівень нейронспецифічної енолази у сироватці крові хворих на ішемічний інсульт середнього та важкого ступення. В: Конгрес Анестезіологів України КАН-2023. Київ, 2023:73.

292. Карімулін РФ, Семененко АІ, Мазур ГМ. Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 в сироватці крові хворих на ішемічні інсульти середнього та важкого ступення. В: XII Всеукраїнський науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності». Вінниця, 2023:66-68.

293. Карімулін РФ, Семененко АІ. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит за експериментального ішемічного інсульту. В: VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». Вінниця, 2023:42-44.

294. Карімулін РФ. Оцінка ефективності застосування досліджувальних комбінацій нейропротекторів за показниками когнітивного дефіциту у пацієнтів з інсультом середнього та важкого ступення. В: XII International Scientific and Practical Conference «New integrations of modern education in universities» Amsterdam, Netherlands December 5-8, 2023:190-191.

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Карімулін Р.Ф. (2023). Скринінг церебропротекторної активності різних комбінацій нейропротекторів у щурів з експериментальним ішемічним інсультом. *«Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 12(30), 1104-1114. **(Фахове видання України).**

2. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит, моторну й орієнтовно-дослідницьку активність, когнітивні функції за експериментального ішемічного інсульту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, No3 (Т. 27), 372-376. **(Фахове видання України).**

3. Karimulin R.F., Semenenko A.I. Effect of investigational combinations of neuroprotectants on the level of s 100 and nse protein in the blood serum of patients with moderate and severe ischemic stroke. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10. **(Фахове видання Грузії. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

4. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Дослідження впливу різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні маркери запалення, показники ендотеліальної дисфункції та апоптозу в пацієнтів з ішемічними інсультами. *Медицина невідкладних станів*, № 6 (Т. 19), 57-62. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

5. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії. Тези XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 2021. С.139-140. **(Тези).**

6. Карімулін Р. Ф. Вибір найбільш дієвої комбінації церебропротекторів у щурів при гострій церебральній ішемії за показником летальності. Тези XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023». Вінниця, 2023. С.602. **(Тези).**

7. Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на рівень нейронспецифічної енолази у сироватці крові хворих на ішемічний інсульт середнього та важкого ступення. Тези Конгресу Анестезіологів України КАН-2023. Київ, 2023. С. 73. **(Тези).**

8. Карімулін Р.Ф., Семененко А.І., Мазур Г.М. Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 в сироватці крові хворих на ішемічні інсульти середнього та важкого ступення. Тези XII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності». Вінниця, 2023. С. 66-68. **(Тези).**

9. Карімулін Р.Ф., Семененко А.І. Вплив різних комбінацій нейропротекторів на неврологічний дефіцит за експериментального ішемічного інсульту. VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році». Вінниця, 2023. С. 42-44. **(Тези).**

10. Карімулін Р.Ф. Оцінка ефективності застосування досліджувальних комбінацій нейропротекторів за показниками когнітивного дефіциту у пацієнтів з інсультом середнього та важкого ступення. XII International Scientific and Practical Conference «New integrations of modern education in universities» Amsterdam, Netherlands December 5 - 8, 2023. С. 190-191. **(Тези).**

Апробація результатів дисертації:

- XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021),

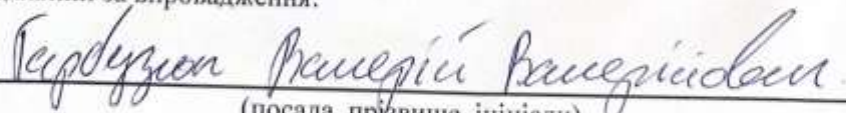
- XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2023» (Вінниця, 2023),
- Конгресі Анестезіологів України КАН-2023 (Київ, 2023),
- XII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (Вінниця, 2023).
- XII International Scientific and Practical Conference «New integrations of modern education in universities» Amsterdam, Netherlands December 5 - 8, 2023.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КП «Хмельницька міська
лікарня» Хмельницької міської ради
В.В.Гарбузюк
19 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропонується:** Спосіб корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом при використанні комбінації нейропротекторів (церебролізін + цитиколін).
- 2. Установа, що запропонувала впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів. 21018, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, аспірант кафедри: Карімулін Руслан Фанісович.
- 3. Джерело інформації:** Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 та білка NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом середнього та важкого ступеня. *Georgian Medical News*, Vol. 342 №9, 6-10.
- 4. Місце впровадження:** КП "Хмельницька міська лікарня" Хмельницької міської ради, місто Хмельницький, пров.Проскурівський,1
- 5. Строки впровадження:** з 10.05.2023
- 6. Загальна кількість спостережень:** 15
- 7. Ефект впровадження:** Комбінація ефективна в плані корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом.
- 8. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 9. Відповідальний за впровадження:**


(посада, прізвище, ініціали)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального підприємства
«5-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»

Вячеслав ТОМЕНКО
10.05.2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропонується:** Спосіб корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом при використанні комбінації нейропротекторів (церебролізін + цитиколін).
- 2. Установа, що запропонувала впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів. 21018, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, аспірант кафедри: Карімулін Руслан Фанісович.
- 3. Джерело інформації:** Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 та білка NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом середнього та важкого ступення. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10.
- 4. Місце впровадження:** Комунальне підприємство «5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м. Полтава, вул. Духова Миколи, 6Б.
- 5. Строки впровадження:** з 10.05.2023
- 6. Загальна кількість спостережень:** 15
- 7. Ефект впровадження:** Комбінація ефективна в плані корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом.
- 8. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Завідуюча неврологічним відділенням ПІЛЮГІНА Тетяна Василівна

(посада, прізвище, ініціали)

196
ДОДАТОК Б-3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропонується:** Спосіб корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом при використанні комбінації нейропротекторів (церебролізін + цитиколін).
- 2. Установа, що запропонувала впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, аспірант кафедри: Карімулін Руслан Фанісович.
- 3. Джерело інформації:** Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 та білка NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом середнього та важкого ступеня. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10.
- 4. Місце впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО «3-Я МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ПОЛТАВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ» м. Полтава, площа Слави, 2
- 5. Строки впровадження:** з 02.10.2023
- 6. Загальна кількість спостережень:** 15
- 7. Ефект впровадження:** Комбінація ефективна в плані корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом.
- 8. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 9. Відповідальний за впровадження:**
Директор РУДИЧ Анатолій Іванович

(посада, прізвище, ініціали)

197
ДОДАТОК Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О. І. Ющенка Вінницької обласної Ради»



Кучерук С.О.
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропонується:** Спосіб корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом при використанні комбінації нейропротекторів (церебролізін + штиколін).
- 2. Установа, що запропонувала впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, 21018, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, аспірант кафедри: Карімулін Руслан Фанісович.
- 3. Джерело інформації:** Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 та білка NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом середнього та важкого ступення. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10.
- 4. Місце впровадження:** «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О. І. Ющенка Вінницької обласної Ради», м. Вінниця, вул. Пирогова 109.
- 5. Строки впровадження:** з 10.08.2023
- 6. Загальна кількість спостережень:** 15
- 7. Ефект впровадження:** Комбінація ефективна в плані корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопрولیферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом.
- 8. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Забвіг Н. Висоцька Тетяна Григорівна
(посада, прізвище, ініціали)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «Вінницька міська
клінічна лікарня швидкої медичної



Фомін О.О.
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропонується:** Спосіб корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом при використанні комбінації нейропротекторів (церебролізін + цитиколін).
- 2. Установа, що запропонувала впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів. 21018, вул. Пирогова 56, м. Вінниця, аспірант кафедри: Карімулін Руслан Фанісович.
- 3. Джерело інформації:** Карімулін Р. Ф., Семененко А. І. (2023). Вплив досліджувальних комбінацій нейропротекторів на рівень білка S 100 та білка NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом середнього та важкого ступення. *Georgian Medical News*, Vol.342 №9, 6-10.
- 4. Місце впровадження:** Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Вінниця, вул. Київська 68.
- 5. Строки впровадження:** з 10.06.2023
- 6. Загальна кількість спостережень:** 20
- 7. Ефект впровадження:** Комбінація ефективна в плані корекції процесів нейродеструкції та нейрогліопроліферації у хворих з ГПМК за ішемічним типом.
- 8. Зауваження, пропозиції – немає.**
- 9. Відповідальний за впровадження:**

Зав. від неврології Дітка Оксана Валеріївна
(посада, прізвище, ініціали)