

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

КІРЧЕВ ВЛАДИСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 616.831-005.4-06 : 616.89.43/.47]-08-092

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ МОТОРНИХ
ТА КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ**

222 – «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.В. Кірчев

Науковий керівник: Вастьянов Руслан Сергійович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Кірчев В. В. Патогенетичне обґрунтування корекції моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

В сучасних умовах постійно збільшується поширеність та захворюваність цереброваскулярною патологією, особливо хронічних форм. Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в більшості країн Європи та світу вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації, непрацездатності та зниження якості життя пацієнтів. Сьогодні пацієнти з хронічною ішемією мозку (ХІМ) є переважним контингентом хворих з цереброваскулярною патологією.

При ХІМ відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відображається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму, зокрема, вестибулярної, зорової, шкірної, пропріоцептивної та інших сенсорних кортикальних проєкцій та центрального контролю.

Важливим є ефективне лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання. В переважній більшості випадків ХІМ кваліфікація лікарів та наявна діагностична та/або лікувальна апаратура надає можливість врятувати пацієнтам життя. Проте, в такому разі залишаються актуальними питання ефективності вторинної нейропротекції, оскільки збереження життя пацієнтам із ХІМ залишає питання стосовно відновлення повноцінної моторної активності, збереження емоційного фону, модуляції стереотипної, координаційної, пошукової, дослідницької та інших форм поведінки.

Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації санагенетичних ефектів.

Зважаючи на це, ми провели низку експериментальних дослідів, в яких ретельно, з визначенням тимчасових інтервалів, з визначенням ймовірного превалювання ефектів певних фармакологічних препаратів та/або їх сумісного введення, дослідили ефективність фармакологічної корекції притаманній ХІМ м'язовій дисфункції та поєднаному з цим емоційному дисбалансу. В якості препаратів для вторинної нейропротекції були обрані фармакологічні сполуки, механізми реалізації ефектів яких були спрямовані на усунення патогенетичних ланцюгів, ініційованих ішемічним ураженням нейронів.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню комплексної корекції моторних і когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку в експериментальних умовах на підставі вивчення патогенетичних механізмів функціональних постішемічних порушень. В якості поведінкових тестів для визначення динаміки постішемічної локомоторної та мнестичної дисфункції були обрані тести «відкрите поле», дослідження м'язової активності, координаційної та емоційної поведінки, а також формування умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу. Для визначення питання стосовно ефективності корекції сформованих при хронічній ішемії мозку були обрані препарати семаксу, для якого намагалися визначити ефективність інтранзального введення, та гопантенова кислота.

У процесі роботи передбачалося розв'язати наступні завдання: визначити вираженість моторних порушень в тесті «відкрите поле» та неврологічного дефіциту в щурів в динаміці хронічної ішемії мозку; дослідити вираженість м'язової дисфункції та емоційних розладів у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку; визначити ступінь порушень умовно-

рефлекторної діяльності у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку; оцінити ефективність впливу інтраназального введення семаксу в аспекті відновлення виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень; оцінити ефективність роздільного та комбінованого введення семаксу та гопантенової кислоти в аспекті відновлення виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень; експериментально обґрунтувати доцільність сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти при вторинній нейропротекції.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2016-2020 р.р. на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.

Дослідження виконано у декілька етапів. Завданням першого етапу було визначення ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції виявлених моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку. Вибір експериментальної моделі хронічної ішемії мозку обумовлений можливістю ретельного дослідження поведінкових змін в динаміці відтвореного патологічного стану.

Завданням другого етапу власних досліджень було визначення ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції виявлених моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку. Для цього були застосовані готові, зареєстровані в Україні препарати семаксу та гопантенова кислота.

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 165 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою $(22\pm 1)^\circ\text{C}$. Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно

використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях. Утримання експериментальних тварин до дослідів, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам.

В першій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 2 групи наступним чином:

- 1-ша група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, n=7);
- 2-га група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, n=12).

В другій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 5 груп наступним чином:

- 1-ша група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, n=7);
- 2-га група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, n=12);
- 3-я група – щури з ХІМ, яким інтраназально вводили семакс (0.1 %, кількістю 10мл, n=12);
- 4-а група – щури з ХІМ, яким внутрішньоочеревинно вводили гопантенову кислоту (100 мг/кг, n=12);
- 5-а група – щури з ХІМ, яким сумісного вводили препарати семаксу та гопантенову кислоту (n=12).

В експерименті було відтворено хронічну ішемію мозку. Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерального перев'язування лігатурами сонних артерій. За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб.

Поведінку тварин досліджували щоденно в однакові термінові інтервали, в період з 10-ї до 14-ї години в однакових умовах.

Спонтанну моторну горизонтальну та вертикальну активність тварин досліджували в тесті «відкритого поля» протягом 2 хв. Визначали число перетнутих квадратів відкритого поля та число вертикальних стійок.

Для визначення функціональної активності м'язів у щурів досліджували м'язову активність за часом, протягом якого щури були здатні за допомогою передніх і задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях. Застосовували тест на координацію рухів, що полягав у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся стрижні. Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки».

Емоційну поведінку щурів визначали в тесті агресивно-оборонної поведінки та в тесті радіального піднятого лабіринту.

Дослідження мнестичних функцій у щурів із ХІМ здійснювали формуванням у них умовних реакцій активного уникнення (УРАУ). Збереження навику в пам'яті перевіряли через 24 год (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять). В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження».

Фармакологічні сполуки, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба досліду щурів за умов хронічної ішемії мозку - процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба досліду - короткострокова пам'ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба досліду - довгострокова пам'ять).

В окремих серіях досліджень визначали особливості формування умовного (харчового) рефлексу, збереження сформованого раніше умовного рефлексу і згасання умовного рефлексу.

Вперше детально простежені рухові порушення у вигляді дефіциту горизонтальної та вертикальної моторної активності в динаміці експериментальної хронічної ішемії мозку. При цьому продемонстрована редукція показників горизонтальної та вертикальної рухової активності,

починаючи з 1-ї доби після відтворення хронічної ішемії мозку. Визначено, що локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження.

За умов експерименту вперше визначені м'язові порушення та обсяг неврологічного дефіциту у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку. Зареєстровані порушення за вказаних умов виявляються вже з 1-ї доби постішемичного періоду та характеризуються м'язовою гіпотонією, нездатністю утримати позу та широким спектром неврологічного дефіциту від млявості сповільненості рухів до параліча кінцівок.

Вперше простежена динаміка емоційних та когнітивних розладів у щурів при хронічній ішемії мозку, які виражаються підвищеною емоційністю, а також погіршенням процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в умовах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.

Вперше за експериментальних умов досліджено вплив інтраназального введення семаксу в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку.

Вперше за експериментальних умов доведено ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку. При цьому роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.

За умов експерименту вперше встановлено, що роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності, нормалізації координаційної та емоційної поведінки щурів із хронічною ішемією мозку. При цьому максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку при

сумісному введенні семаксу та гопантенової кислоти був виражений, починаючи з 3-ї доби дослідів.

При порівняльній оцінці ефективності застосованих для фармакокорекції виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень сполук, виявлено найбільшу ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, яка розвилася з 3-ї доби дослідів. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби дослідів. Найменша вираженість нейропротективної дії притаманна гопантеновій кислоті, починаючи з 5-ї доби постішемічного періоду.

Доповнено уявлення про механізми реалізації нейропротективної дії семаксу та гопантенової кислоти та розроблено теоретичні підстави для їх сумісного застосування з метою відновлення порушених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних функцій.

Вперше проведено оцінку впливу інтранзального введення семаксу за умов експериментальної хронічної ішемії мозку. Вперше досліджено ефекти роздільного та сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти та доведена ефективність їх сумісного введення при хронічній ішемії мозку, що є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів, розроблено та тестовано їх схеми вторинної нейропротекції.

Доведено, що сумісне введення семаксу та гопантенової кислоти за умов експериментальної хронічної ішемії мозку сприяло відновленню моторної активності щурів, усуненню неврологічного дефіциту та гіперемоційності, відновленню м'язової активності та покращувало мнестичні функції.

В ході проведення експериментальних досліджень одержані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів моторних, неврологічних, м'язових, емоційних та когнітивних дисфункцій в динаміці хронічної ішемії мозку, що висвітлює перспективи активації саногенетичних механізмів в разі застосування ефективної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Таким чином, у дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: патофізіологічне обґрунтування комплексної фармакокорекції моторних та когнітивних порушень в динаміці експериментальної хронічної ішемії мозку.

У щурів за умов хронічної ішемії мозку в динаміці постішемичного періоду виявляються порушення спонтанної рухової активності, які виявляються з 1-ї доби досліду та тривають до кінця експерименту і проявляються у вигляді дефіциту горизонтальної та вертикальної моторної активності.

Перебіг хронічної ішемії мозку в щурів характеризується вираженими м'язовими порушеннями та наявним неврологічним дефіцитом, які проявляються починаючи з 1-ї доби та однаково виражені протягом усього досліду. Відзначені порушення характеризуються м'язовою гіпотонією, нездатністю утримати позу на двох горизонтально розташованих паличках, на поверхні стрижні, який обертається та на поверхні підведеної під кутом в 30° сітки, а також широким спектром неврологічного дефіциту від млявості та сповільненості рухів до параліча кінцівок.

В динаміці постішемичного періоду в щурів зареєстровані емоційні та когнітивні розлади, які починають виявлятися з 1-ї доби досліду та

проявляються підвищеною емоційністю, а також погіршенням процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в тестах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.

Встановлено нормалізацію відзначених за умов хронічної ішемії мозку рухових, м'язових, емоційних і когнітивних порушень та неврологічного дефіциту після інтраназального введення семаксу. При цьому захисні ефекти семаксу у випадку його інтраназального введення проявлялися на 3-й добі досліду.

Встановлено нейропротекторні ефекти сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти в динаміці хронічної ішемії мозку. При цьому ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти продемонстрована в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень, нормалізації м'язової активності, координаційної та емоційної поведінки, а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту у щурів за модельних умов. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку при сумісному введенні семаксу та гопантенової кислоти був виражений, починаючи з 3-ї доби досліду, та тривав до кінця досліду.

При порівняльній оцінці ефективності застосованих для фармакокорекції, виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень сполук, виявлено найбільшу ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, який розвивався з 3-ї доби досліду. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби досліду. Найменша вираженість нейропротективної дії притаманна гопантеновій кислоті, яка була виражена, починаючи з 5-ї доби постішемічного періоду.

Доведені нейропротективні ефекти сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, які виражалися у відновленні та нормалізації досліджуваних різновидів поведінки щурів протягом постішемічного періоду

та були реалізовані, починаючи з 3-ї доби дослідження, вважаємо експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування їх клінічної ефективності у значного контингенту пацієнтів з хронічною ішемією мозку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна ішемія мозку, моторні дисфункції, когнітивні порушення, семакс, гопантенова кислота, патогенетичні механізми, фармакологічна корекція.

ANNOTATION

Kirchev V. V. Pathogenetic background for motor and cognitive disorders correction in chronic cerebral ischemia. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for a scientific degree Doctor of Philosophy (PhD) on speciality 222 “Medicine”. – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2023.

The prevalence and incidence of cerebrovascular pathology, particularly its chronic manifestations, continue to rise under current conditions. Medical statistics indicate that cerebrovascular pathology has transcended its status as a purely medical concern, becoming a significant social issue across most European countries and worldwide. It stands as a primary contributor to mortality, physical and occupational disabilities, and a decline in patients' quality of life. Presently, the majority of individuals affected by cerebrovascular pathologies are represented by patients with chronic brain ischemia (CBI)

In CBI, there is a disruption in brain and bodily regulatory activities, impacting the proper functioning of many systems and organs, including the vestibular, visual, cutaneous, proprioceptive, and other sensory cortical projections, as well as central control.

Effectively treating chronic cerebral ischemia is of paramount importance. In the vast majority of cases, the qualifications of medical professionals and the availability of diagnostic and therapeutic equipment enable the preservation of CBI

patients' lives. However, certain issues regarding the effectiveness of secondary neuroprotection remain pertinent. While saving the lives of CBI patients is attainable, the challenges of fully restoring motor activity, preserving emotional well-being, and modulating stereotypical, coordination, exploratory, and other forms of behaviour persist.

The limited effectiveness of correction for post-ischemic disorders and/or behavioural manifestations is attributed to inadequate research into the pathogenetic mechanisms of this complex cerebrovascular disorder. Consequently, efforts to implement sanogenetic measures are not as effective as they could be.

With this in mind, we conducted a series of experimental studies in which we meticulously examined the effectiveness of pharmacological correction for muscle dysfunction and associated emotional imbalances characteristic of CBI. As secondary neuroprotection agents, we selected pharmacological compounds whose mechanisms of action aimed to disrupt the pathogenetic chains initiated by ischemic neuronal damage.

This dissertation is dedicated to the investigation of comprehensive correction for motor and cognitive impairments in chronic cerebral ischemia under experimental conditions. It is based on the study of the pathogenetic mechanisms of functional post-ischemic disorders. We employed behavioural tests to assess the dynamics of post-ischemic locomotor and mnemonic dysfunction. These tests included the "open field" test, assessment of muscle activity, coordination and emotional behaviour, as well as the formation of conditioned reflexes for active avoidance and food consumption. To evaluate the effectiveness of correction for deficits that developed during chronic cerebral ischemia, we chose to use Semax, assessing its intranasal administration efficiency, along with hopantenic acid.

Throughout the research, we aimed to address the following tasks: determine the severity of motor impairments in the "open field" test and neurological deficits in rats during the course of chronic cerebral ischemia; investigate the severity of muscle dysfunction and emotional disorders in rats during the progression of

chronic cerebral ischemia; assess the degree of conditional reflex activity impairment in rats experiencing chronic cerebral ischemia; evaluate the effectiveness of intranasal administration of Semax concerning the restoration of motor and cognitive impairments identified during chronic cerebral ischemia; assess the effectiveness of separate and combined administration of Semax and hopantenic acid in terms of restoring motor and cognitive impairments identified during chronic cerebral ischemia; experimentally justify the feasibility of the combined use of Semax and hopantenic acid in secondary neuroprotection.

This dissertation research was conducted from 2016 to 2020 at the Department of General and Clinical Pathophysiology of Odessa National Medical University.

The research was carried out in several stages. The primary objective of the initial stage was to determine the effectiveness of pathogenetically justified pharmacological correction for identified motor and cognitive disorders in chronic cerebral ischemia. The selection of an experimental model of chronic cerebral ischemia was based on the potential for a thorough investigation of behavioural changes in the course of the reproduced pathological condition.

The subsequent stage of our research aimed to determine the effectiveness of pathogenetically justified pharmacological correction for identified motor and cognitive disorders in chronic cerebral ischemia. For this purpose, registered medications, Semax and hopantenic acid, were employed.

The experimental research was conducted through continuous experiments involving 165 male Wistar rats weighing 180-250 g. These rats were provided with a standard diet and had free access to food and water. They were kept under standard conditions, including a natural 12-hour light-dark cycle, a humidity level of 60 %, and a temperature of $(22\pm 1)^{\circ}\text{C}$. The handling of experimental animals adhered to the requirements outlined in domestic and international recommendations, norms, and standards for the use of laboratory animals in

experimental research. The maintenance of experimental animals before and during the experiments complied with generally accepted standards.

In the first series of experimental studies, the rats were divided into two groups as follows:

- 1st group – control (this group consisted of intact rats (n=7) in which only the skin was incised, and no ligation of the carotid arteries was performed);
- 2nd group – experiment (his group comprised rats (n=12) in which the carotid arteries were ligated to induce CBI).

In the second series of experimental studies, the rats were divided into 5 groups as follows:

- 1st group - control (intact rats in which only the skin was incised, and ligation of the carotid arteries was not performed, n=7);
- 2nd group - experiment (rats with ligation of the carotid arteries and induction of CBI , n=12);
- 3rd group with CBI in which Semax was administered intranasally (0.1%, 10 μ l, n=12);
- 4th group with CBI in which hopantenic acid was administered intraperitoneally (100 mg/kg, n=12);
- 5th group with CBI in which Semax and hopantenic acid were administered simultaneously (n=12).

Chronic cerebral ischemia was induced in the experiment. Its model was created by incising the skin, isolating, and bilaterally ligating the carotid arteries. Rats were observed for 7 days after the ligation of the carotid arteries.

The behaviour of the animals was assessed daily at consistent time intervals, between 10 a.m. and 2 p.m., under standardized conditions.

The spontaneous motor horizontal and vertical activity of the animals was assessed in the 2-minute "open field" test. The number of crossed squares in the open field and the number of vertical stand-ups were recorded.

Muscular functional activity in rats was assessed based on the time during which they were able to hold onto two horizontally placed rods using their front and hind limbs. A coordination test was employed, which involved the rats' ability to cling to a horizontally rotating rod. To assess the rats' ability for coordinated movements, the "elevated grid" test was utilized.

Emotional behaviour of the rats was assessed by a test for aggressive-defensive behaviour and in the radial maze test.

The assessment of mnemonic functions in rats with CBI was carried out by forming conditional active avoidance reactions (CAAR) in them. The retention of the acquired memory was tested after 24 hours (short-term memory) and after 7 days (long-term memory). The "retention" index was calculated as an integrative indicator of the expression of mnemonic functions.

Pharmacological compounds, the effects of which were studied, were administered 30 minutes before the formation of CAAR (the first day of the experiment in rats with chronic cerebral ischemia – the learning process), 30 minutes before the reproduction of CAAR after 24 hours (the second day of the experiment – short-term memory), and 30 minutes before the reproduction of CAAR after a week (the eighth day of the experiment – long-term memory).

In certain series of studies, we determined the features of the conditioned (food) reflex development, the retention of a previously formed conditioned reflex, and the cessation of a conditioned reflex.

For the first time, we closely monitored motor disorders in the form of deficits in horizontal and vertical motor activity throughout the course of experimental chronic cerebral ischemia. It was evident that there was a decline in indicators of both horizontal and vertical motor activity starting from the first day after the induction of chronic cerebral ischemia. These locomotor impairments remained consistently pronounced throughout the observation period.

Under experimental conditions, we identified muscle disorders and the extent of neurological deficits in rats during the progression of chronic cerebral

ischemia for the first time. These documented impairments became apparent from the very first day of the post-ischemic period. They were characterized by muscle hypotonia, an inability to maintain posture, and a wide range of neurological abnormalities, ranging from weakness and slowed movements to limb paralysis.

We also observed, for the first time, the dynamics of emotional and cognitive disorders in rats with chronic cerebral ischemia. These disorders were marked by heightened emotionality and a decline in learning processes. Additionally, short-term and long-term memory impairments were noted within the context of active avoidance and food-conditioned reflexes.

Our experimental conditions allowed us to investigate, for the first time, the impact of intranasal administration of Semax on the restoration of motor and cognitive impairments in chronic cerebral ischemia.

Furthermore, under experimental conditions, we demonstrated the effectiveness of simultaneous administration of Semax and hopantenic acid in restoring motor and cognitive impairments in chronic cerebral ischemia. Notably, the separate and combined use of Semax and hopantenic acid led to the normalization of horizontal and vertical locomotor behaviour in the "open field" test and almost complete elimination of neurological deficits.

Our findings indicated that the separate and combined administration of Semax and hopantenic acid contributed to the restoration of motor activity, the normalization of coordination, and emotional behaviour in rats with chronic cerebral ischemia. Importantly, the maximum neuroprotective effect in rats under conditions of chronic cerebral ischemia with the simultaneous administration of Semax and hopantenic acid was observed starting from the 3rd day of the study.

In the comparative assessment of the effectiveness of compounds used for pharmacological correction of motor and cognitive impairments identified during chronic cerebral ischemia, the most significant improvement was observed with the combined administration of Semax and hopantenic acid, starting from the 3rd day of the study. Following closely in terms of anti-ischemic effectiveness was Semax,

also showing improvements from the 3rd day of the study. The least pronounced neuroprotective effect was observed with separate administration of hopantenic acid, which became evident starting from the 5th day of the post-ischemic period.

Our understanding of the mechanisms of neuroprotective action of Semax and hopantenic acid has been expanded, and a theoretical basis has been developed for their combined use in restoring impaired motor and cognitive functions caused by chronic cerebral ischemia.

For the first time, the impact of intranasal administration of Semax has been assessed under the conditions of experimental chronic cerebral ischemia. Additionally, the effects of separate and combined administration of Semax and hopantenic acid have been investigated for the first time, demonstrating the effectiveness of their combined administration in chronic cerebral ischemia. This experimental evidence supports the rationale for testing the clinical effects of the developed and tested schemes of secondary neuroprotection.

It has been demonstrated that the combined administration of Semax and hopantenic acid under the conditions of experimental chronic cerebral ischemia promotes the restoration of motor activity in rats, eliminates neurological impairments and hyperemotionality, restores muscle activity, and improves mnemonic functions.

During the course of experimental research, scientific data have been obtained regarding the pathophysiological mechanisms of motor, neurological, muscular, emotional, and cognitive dysfunctions in the dynamics of chronic cerebral ischemia. These findings shed light on the prospects of activating sanogenetic mechanisms when applying effective, pathogenetically justified pharmacological correction.

The obtained results have been applied in teaching at the departments of general and clinical pathophysiology, named after V.V. Pidvysotsky, and normal and pathological clinical anatomy at ONMedU, as well as at the departments of pathological physiology at Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

Ivano-Frankivsk National Medical University, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Dnipro State Medical University, and at the Department of Medical Biology and Physics, Microbiology, Histology, Physiology, and Pathophysiology at Petro Mohyla Black Sea National University.

Thus, the dissertation presents both a theoretical overview and a practical solution to an urgent scientific problem: the pathophysiological justification of a comprehensive pharmacological correction for motor and cognitive impairments in the dynamics of experimental chronic cerebral ischemia.

In rats under conditions of chronic cerebral ischemia, disruptions in spontaneous motor activity during the post-ischemic period were observed. These disruptions became evident from the first day of the study and persisted until the end of the experiment, manifesting as disorders in both horizontal and vertical motor activities.

The course of chronic cerebral ischemia in rats is characterized by pronounced muscular disorders and the presence of neurological impairments, which start to manifest from the first day and remain equally pronounced throughout the study. These observed disturbances are characterized by muscular hypotonia, an inability to maintain a position on two horizontally placed rods, on the surface of a rotating rod, and on the surface of a mesh elevated at a 30° angle. Additionally, a wide spectrum of neurological disorders ranging from weakness and slowed movements to limb paralysis is noted.

During the post-ischemic period in rats, emotional and cognitive disorders are recorded, which begin to manifest from the first day of the study. These disorders are characterized by increased emotional responses and a deterioration in learning processes, as well as impairments in short-term and long-term memory in tests for conditioned reflexes, including the active avoidance reflex and the food-conditioned one.

The normalization of the noted motor, muscular, emotional, and cognitive impairments, as well as neurological disorders under conditions of chronic cerebral

ischemia, was achieved following intranasal administration of Semax. Protective effects of Semax, when administered intranasally, were evident by the 3rd day of the study.

Furthermore, neuroprotective effects were observed with the combined administration of Semax and hopantenic acid in the course of chronic cerebral ischemia. The effectiveness of the combined administration of Semax and hopantenic acid was demonstrated in terms of restoring motor and cognitive impairments, normalizing muscle activity, coordination, and emotional behaviour, as well as nearly complete elimination of neurological disorders in the applied model for rats. The maximum neuroprotective effect in rats under conditions of chronic cerebral ischemia with the combined administration of Semax and hopantenic acid was evident starting from the 3rd day of the study and persisted until the end of the experiment.

When comparing the effectiveness of the compounds used for pharmacological correction of motor and cognitive impairments identified in chronic cerebral ischemia, the combined administration of Semax and hopantenic acid demonstrated the highest effectiveness, starting from the 3rd day of the study. Following in terms of anti-ischemic effectiveness was the effect of Semax, which began to show results also from the 3rd day of the study. The least pronounced neuroprotective effect was observed with hopantenic acid, which manifested itself starting from the 5th day of the post-ischemic period.

The demonstrated neuroprotective effects of the combined administration of Semax and hopantenic acid, leading to the restoration and normalization of various behavioural aspects in rats during the post-ischemic period, starting from the 3rd day of the study, provide experimental support for the need to assess their clinical efficacy in a substantial population of patients with chronic cerebral ischemia.

KEY WORDS: chronic brain ischemia, motor dysfunctions, cognitive disorders, semax, hopanthenic acid, pathogenetic mechanisms, pharmacological correction.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of Medicine and Biology*. 2021; 2(76): 183-188. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
2. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 109-118. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
3. Kirchev V.V. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(3): 442-257.
4. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(4): 404-422.
5. Кірчев В.В. М'язові та емоційні дисфункції при хронічній ішемії мозку за умов експерименту. XVI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2017; 2: 57–58.
6. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017: 97. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).
7. Кірчев В.В., Стоянов А.О. Динаміка змін рухової активності та функції м'язів при хронічній ішемії мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти

клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 38-39. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).

8. Кірчев В.В. Дослідження вираженості порушень рухової активності щурів при хронічній ішемії мозку. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : I Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю. Харків, 18 жовтня 2018. Харків : Видавництво НФаУ, 2018: 112.

9. Кірчев В.В. Патогенетична значущість зміни моторної, позної та пошуково-орієнтовної поведінки щурів при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18-19 квітня 2019: 154.

10. Кірчев В.В. Поведінкові зміни як прояв дезорієнтованої схеми патології моторної системи при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 23.

11. Кірчев В.В. Порушення локомоторики та вегетативного балансу в клініці при хронічній ішемії мозку. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 251-254.

12. Кірчев В.В., Вастьянов М.Р. Порушення поведінки щурів в динаміці хронічної ішемії мозку та кіндлінг-індукованої хронічної судомної

активності. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 38. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).

13. Вастьянов Р.С., Кірчев В.В. Фармакологічна корекція моторних ушкоджень при хронічній ішемії мозку з урахуванням патогенетичних механізмів. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 127-129. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).

14. Кірчев В.В. Семакс та гопантенова кислота сприяє відновленню мнестичних функцій за умов експерименту при хронічній ішемії мозку. XXII читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2023: 169-171.

15. Кірчев В. Патогенетично обґрунтована корекція емоційних розладів у щурів за умов хронічної ішемії мозку. Modern problems of science, education and society : VI міжнародна науково-практична конференція. Київ, 14-16 серпня 2023: 71-76.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ. Огляд літератури	38
1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенетичні механізми формування хронічної ішемії мозку ..	38
1.2. Спільні патогенетичні механізми ішемічного та судомного ушкодження мозку	46
1.3. Сучасні методи фармакотерапії сформованих моторних та когнітивних розладів за умов хронічної ішемії мозку	51
Висновки за розділом 1	58
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	59
2.1. Експериментальні тварини	59
2.2. Модель хронічної ішемії мозку	60
2.3. Поведінкові тести	61
2.4. Поведінкові тести по формуванню умовних рефлексів	62
2.5. Препарати, які застосовувалися в роботі	67
2.6. Статистична обробка результатів досліджень ...	67
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ МОТОРНИХ ДИСФУНКЦІЙ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ В ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ	68

3.1.	Дослідження моторної дисфункції та неврологічного дефіциту у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.....	69
3.2.	Дослідження м'язових порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку	73
3.3.	Дослідження емоційної поведінки у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку	77
3.4.	Дослідження когнітивних порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку	78
3.4.1.	Дослідження когнітивних дисфункцій у щурів із хронічною ішемією мозгу в тексті умовного рефлексу активного уникнення	79
3.4.2.	Дослідження когнітивних дисфункцій у щурів із хронічною ішемією мозгу в тесті харчового умовного рефлексу.....	81
	Висновки за розділом 3	85
РОЗДІЛ 4	ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СЕМАКСУ ТА ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ	88
4.1.	Дослідження змін локомоторної активності та неврологічного дефіциту у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти ...	89
4.2	Дослідження змін м'язової у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти ...	95
4.3	Дослідження змін емоційної поведінки у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти	99

4.3.1.	Дослідження фармакологічної корекції емоційної поведінки щурів із ХІМ в тесті агресивно-захисної поведінки	99
4.3.2.	Дослідження фармакологічної корекції емоційної поведінки щурів із ХІМ в тесті в тесті радіального піднятого лабіринту	101
4.4	Дослідження змін когнітивних функцій у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти	104
4.4.1.	Дослідження фармакологічної корекції когнітивних дисфункцій у щурів із ХІМ в тесті умовного рефлексу активного уникнення	105
4.4.2.	Дослідження фармакологічної корекції когнітивних дисфункцій у щурів із ХІМ в тесті умовного рефлексу активного уникнення	109
	Висновки за розділом 4	115
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	119
	ВИСНОВКИ	133
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
	ДОДАТКИ	156
ДОДАТОК А.	СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	156
ДОДАТОК Б.	ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	159
ДОДАТОК В.	АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	161

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ**

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
БС	- безумовний стимул
ГК	- гопантенова кислота
ГПМК	- гостре порушення мозкового кровообігу
ДЕП	- дисциркуляторна енцефалопатія
ЕЕГ	- електроенцефалограма
ЕпА	- епілептична активність
ЕпС	- епілептичний синдром
ІХС	- ішемічна хвороба серця
МФА	- мультифокальний атеросклероз
НПТ	- нейропротективна терапія
ПГТ	- патогенетична терапія
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СЕМ	- семакс
СКП	- судинні когнітивні порушення
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ССС	- серцево-судинна система
СТ	- симптоматична терапія
ТІА	- транзиторна ішемічна атака
УРАУ	- умовний рефлекс активного уникнення
УС	- умовний стимул
ФНПа	- фактор некрозу пухлини-альфа
ХІГМ	- хронічна ішемія головного мозку
ХІМ	- хронічна ішемія мозку
ЦД	- цукровий діабет

- ЦМА - церебральна мікроангіопатія
- ЦНС - центральна нервова система
- AMPA- - рецептор α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової
рецептор кислоти
- NMDA - N-метил-D-аспартат

ВСТУП

Актуальність теми. В сучасних умовах постійно збільшується поширеність та захворюваність цереброваскулярною патологією, особливо хронічних форм. Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в більшості країн Європи та світу вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації, безробіття та зниження якості життя пацієнтів [1-3, 8, 17, 24, 25, 32, 37, 49, 50, 53, 55]. Сьогодні пацієнти з хронічною ішемією мозку (ХІМ) є переважним контингентом хворих з цереброваскулярною патологією [58, 62, 73, 78].

Актуальність теми підкреслюється невтішними даними про неухильне збільшення показників захворюваності населення на цереброваскулярну патологію, залучення до цього патологічного процесу нових контингентів осіб, що суттєво впливає на структуру захворюваності. Дану судинну патологію важко діагностувати на ранніх стадіях захворювання, на пізніх - дуже важко призначити ефективні схеми комплексного лікування. Тенденція до «омолодження» хворих з цереброваскулярною патологією багато в чому пов'язана з соціально-економічною нестабільністю в державі, наявністю екстремальних умов, недостатньою реалізацією програми профілактики таких соціально значущих захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, церебральний атеросклероз.

В останні десятиліття істотно зросла захворюваність на цереброваскулярну патологію осіб до 40 років. В Європі та Америці частота епізодів хронічної ішемії мозку в осіб молодого віку становить 6,7-17,1 випадків на 100 тис. населення. У зв'язку з цим з точки зору патологічної фізіології можна говорити про нез'ясованість патогенетичних механізмів хронічної ішемії мозку як однієї з фундаментальних причин сформованого складного стану справ із зазначеними вище контингентами хворих, з чого

витікає недостатня ефективність патогенетично обґрунтованої комплексної фармакокорекції даного патологічного стану [114, 117, 120, 121].

Слід уявляти, що при ХІМ відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відображається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму, зокрема, вестибулярної, зорової, шкірної, пропріоцептивної та інших сенсорних кортикальних проєкцій та центрального контролю [17, 85, 105, 131, 156].

Важливим є ефективне лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання. В переважній більшості випадків ХІМ кваліфікація лікарів та наявна діагностична та/або лікувальна апаратура надає можливість врятувати пацієнтам життя [149, 173, 174]. Проте, в такому разі залишаються актуальними питання ефективності вторинної нейропротекції, оскільки збереження життя пацієнтам із ХІМ залишає питання стосовно відновлення повноцінної моторної активності, збереження емоційного фону, модуляції стереотипної, координаційної, пошукової, дослідницької та інших форм поведінки [4, 49, 54, 78, 90].

Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів.

Актуальність та важливість лікування хворих з ішемічним ураженнями головного мозку є безсумнівною. Це підтверджується наявними статистичними даними стосовно стійкого щорічного зростання кількості осіб з первинно діагностованими інсультами в нашій країні, в країнах Західної Європи, в світі [92, 121, 122, 130]. Причому хронічні ішемічні процеси в мозку виникають набагато частіше за гострі порушення мозкового кровообігу, призводять до тривалої непрацездатності і є основними «постачальниками» вагомої кількості мозкових інсультів [6, 7, 23, 38].

Актуальність обраної теми наукової роботи підкреслюється неефективною фармакокорекцією пізніх, так званих відтермінованих порушень при цереброваскулярній патології, провідними серед яких є м'язові (моторні) або вестибулярні порушення, а також конгітивні дисфункції. Первинна і вторинна нейропротекція, яка зараз проводиться, спрямована переважно на відновлення функціональної активності нейронів зі збереженням їх регуляторних впливів на низхідні функції і процеси в організмі [163, 167, 171]. У зв'язку з цим залишається «резерв» для експериментальних досліджень, що дозволить нам, по-перше, вивчити патогенетичні механізми відстрочених моторних і когнітивних дисфункцій, по-друге, дослідити часові аспекти їх формування при хронічній ішемії мозку в експериментальних умовах і, по-третє, визначитися з компонентами комплексної патогенетичної терапії даних патологічних станів.

Відомо, що при виконанні всіх вимог сучасних протоколів стосовно лікування вказаного контингенту хворих у більшості випадків прогноз щодо життя є позитивним [178, 179]. Залишається один, на нашу думку, важливий момент – це відновлення функціональної активності органів, систем органів та окремих функцій організму, які мають регуляторні властивості, адаптаційні та/або компенсаторні здатності [170, 180-182].

З суто терапевтичної та неврологічної точки зору озвучена проблематика стосується того, що не в повному обсязі відновлюються функції організму протягом постішемичного періоду, що знижує якість життя пацієнтів [34, 35, 43, 180-182, 187, 188]. В цьому аспекті особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання [1-4, 10, 17, 25, 26, 31, 36, 39, 41]. З патофізіологічної точки зору йдеться про те, що при повному відновленні вітальних функцій є неповноцінне або неостаточне відновлення функцій, спрямованих на якнайшвидшу та ефективнішу адаптацію організму до змінюючихся умов оточуючого середовища [17, 156]. З нейрофармакологічної точки зору

Йдеться про намагання підвищити ефективність та спроможність вторинної нейропротекції для якомога повного відновлення всіх функцій організму [108, 148].

З фундаментальної точки зору доведено, щодо патогенетичних механізмів ішемічного ураження нейронів залучені каскади складних ланцюгів, які активуються одночасно та послідовно і до реалізації яких залучені деструктивні та некротичні альтеративні патофізіологічні, патобіохімічні та патоморфологічні процеси [17, 109, 156]. При цьому важливо уявляти, що при хронічній ішемії мозку (ХІМ) індукуються виражені моторні дисфункції, які проявляються пірамідними та екстрапірамідними неврологічними розладами [17, 20], а також суттєво порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [17, 20, 21, 26, 27, 44-46, 70, 73, 76, 83, 84, 156].

Показано розвиток в динаміці ХІМ когнітивних дисфункцій, порушення процесів навчання, функціонування короткочасної та довготривалої пам'яті, порушення зорової, просторової, референтної та робочої пам'яті та пов'язане з цим порушення емоційної сфери пацієнтів [17, 73, 76, 83, 156]. Таким чином, в динаміці постішемічного періоду превалюють мнестичні дисфункції, які найчастіше за все детермінують вираженість залишкових органічних і, як наслідок цього, функціональних уражень паренхіми мозку [17, 82, 86, 87, 89, 256]. Отже, вважаємо лікування мнестичних дисфункцій одним із найважливіших напрямків вторинної нейропротекції, а також превентивною патогенетично обґрунтованою фармакологічною корекцією перспективних немоторних ускладнень протягом ХІМ.

Окремі дослідження, спрямовані на з'ясування ефективності комплексної схеми патогенетично обґрунтованої фармакокорекції за умов

експериментального відтворення ХІМ, були вже здійснені [53, 183], але вони потребують ретельного уточнення поведінкових ефектів тварин, дозування та способів введення фармакологічних препаратів, аналізу отриманих даних. Зважаючи на це, вкрай актуальним та важливими постють експериментальні дослідження з визначенням тимчасових інтервалів, з визначенням ймовірного превалювання ефектів певних фармакологічних препаратів та/або їх сумісного введення, з дослідженням ефективності фармакологічної корекції притаманній ХІМ м'язовій дисфункції та спряженому з цим емоційному дисбалансу.

В якості препаратів для вторинної нейропротекції будуть обрані фармакологічні сполуки, механізми реалізації ефектів яких були спрямовані на усунення патогенетичних ланцюгів, ініційованих ішемічним ураженням нейронів [18, 19, 22, 40, 51, 156, 186].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України на тему: «Експериментально-клінічний аналіз механізмів розвитку пароксизмальних станів за умов гіперактивації окремих утворень мозку» (номер державної реєстрації 0115U006640, термін виконання 2016-2020 р.р.) та на тему: «Вивчити патогенетичні механізми хронічного судомного синдрому на моделі фармакологічного кіндлінгу та дослідити ефективність комплексної патогенетично обґрунтованої корекції шляхом активації протисудомних механізмів» (номер державної реєстрації 0122U000081, термін виконання 2021-2025 р.р.).

Дисертант є співвиконавцем вказаних науково-дослідних тем.

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – дослідження комплексної корекції моторних і когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку в експериментальних умовах на підставі вивчення патогенетичних механізмів функціональних постішемічних порушень.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі **завдання дослідження**:

1. Визначити вираженість моторних порушень в тесті «відкрите поле» та неврологічного дефіциту в щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.
2. Дослідити вираженість м'язової дисфункції та емоційних розладів у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.
3. Визначити ступінь порушень умовно-рефлекторної діяльності у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.
4. Оцінити ефективність впливу інтраназального введення семаксу в аспекті відновлення виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень.
5. Оцінити ефективність роздільного та комбінованого введення семаксу та гопантенової кислоти в аспекті відновлення виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень.
6. Експериментально обґрунтувати доцільність сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти при вторинній нейропротекції.

Об'єкт дослідження – патогенез хронічної ішемії мозку.

Предмет дослідження – патофізіологічні механізми розвитку хронічної ішемії мозку та розробка ефективної фармакотерапії.

Методи дослідження - патофізіологічні, поведінкові, фармакологічні, та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше детально простежені рухові порушення у вигляді дефіциту горизонтальної та вертикальної моторної активності в динаміці експериментальної хронічної

ішемії мозку. При цьому продемонстрована редукція показників горизонтальної та вертикальної рухової активності, починаючи з 1-ї доби після відтворення хронічної ішемії мозку. Визначено, що локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження.

За умов експерименту вперше визначені м'язові порушення та обсяг неврологічного дефіциту у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку. Зареєстровані порушення за вказаних умов виявляються вже з 1-ї доби постішемичного періоду та характеризуються м'язовою гіпотонією, нездатністю утримати позу та широким спектром неврологічного дефіциту від млявості сповільненості рухів до параліча кінцівок.

Вперше простежена динаміка емоційних та когнітивних розладів у щурів при хронічній ішемії мозку, які виражаються підвищеною емоційністю, а також погіршенням процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в умовах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.

За умов експерименту вперше встановлено, що роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності, нормалізації координаційної та емоційної поведінки щурів із хронічною ішемією мозку. При цьому максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку при сумісному введенні семаксу та гопантенової кислоти був виражений, починаючи з 3-ї доби дослідження.

При порівняльній оцінці ефективності застосованих для фармакокорекції, виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень сполук, виявлено найбільшу ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, який розвивався з 3-ї доби дослідження. Наступним в ряду антиішемичної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби дослідження. Найменша вираженість

нейропротективної дії приманна гопантевої кислоти, починаючи з 5-ї доби постішемичного періоду.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Наведені матеріали дисертаційної роботи ґрунтуються на ретельному аналізі інсуючих за даною темою джерел інформації, на серії експериментальних досліджень із застосуванням поведінкових тестів та введенням фармакологічних препаратів, результати яких піддавалися статистичній обробці.

Наукове значення роботи. Вперше за експериментальних умов досліджено вплив інтраназального введення семаксу в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку.

Вперше за експериментальних умов доведено ефективність сумісного введення семаксу та гопантевої кислоти в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку. При цьому роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантевої кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.

Доповнено уявлення про механізми реалізації нейропротективної дії семаксу та гопантевої кислоти та розроблено теоретичні підстави для їх сумісного застосування з метою відновлення порушених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних функцій.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше проведено оцінку впливу інтраназального введення семаксу за умов експериментальної хронічної ішемії мозку. Вперше досліджено ефекти роздільного та сумісного застосування семаксу та гопантевої кислоти та доведена ефективність їх сумісного введення при хронічній ішемії мозку, що є експериментальним

обґрунтуванням доцільності тестування клінічних ефектів розробленої та тестованої її схеми вторинної нейропротекції.

Доведено, що сумісне введення семаксу та гопантенової кислоти за умов експериментальної хронічної ішемії мозку сприяло відновленню моторної активності щурів, усуненню неврологічного дефіциту та гіперемоційності, відновленню м'язової активності та покращувало мнестичні функції.

В разі проведення експериментальних досліджень одержані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів моторних, неврологічних, м'язових, емоційних та когнітивних дисфункцій в динаміці хронічної ішемії мозку, що висвітлює перспективи активації саногенетичних механізмів в разі застосування ефективної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції.

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дисертантом за консультативної допомоги заслуженого діяча науки і техніки України професора Р. С. Вастьянова вивчені інформаційні ресурси, виявлено актуальний напрям дослідження та розроблена загальна концепція роботи. Дизайн дослідження, включаючи його програму, визначення мети із задачами її реалізації, а також об'єкта та предмета запропоновані автором. Дисертантом обрані методологічні основи та методичні підходи для опрацювання власноруч

зібраного первинного матеріалу.

Автором виконані всі експериментальні дослідження. Дисертантом виконано серії досліджень по визначенню ефективності запропонованої схеми нейропротекції в разі роздільного та сумісного введення фармакологічних препаратів. Внесок автора був вирішальним при оцінці результатів поведінкових тестів, в тому числі, даних по вивченню роздільного впливу семаксу та гопантенової кислоти апатиту та їх комбінацій на відновлення виявлених моторних та когнітивних порушень в динаміці хронічної ішемії мозку.

Інтерпретація та аналіз результатів проведені автором.

Ідеї та розробки співавторів колективно опублікованих робіт у дослідженні не використовувалися. Загальна комплексна оцінка отриманих експериментальних результатів обговорена з науковим керівником, з ним узгоджені також основні наукові положення та висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науковій конференції «XVI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 18-19 травня 2017 р.), VII Конгресі Українського товариства нейронаук (Київ, 7–11 червня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20 квітня 2018 р.), 1-й науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 18-19 квітня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Галицькі Читання» «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), VIII Національному конгресі

патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2–3 червня 2022 р.), науковій конференції «XXI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 23-24 червня 2022 р.), науковій конференції «XXII читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 18-19 травня 2023 р.), VI міжнародній науково-практичній конференції “Modern problems of science, education and society” (Київ, 14-16 серпня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з числа яких 9 – одноособові, в тому числі – 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з їх числа 1 стаття в наукометричному виданні, яке індексується базою даних Web of Science) 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях та конгресі за фахом дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних експериментальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 188 найменувань (із них 156 – англomовних).

Дисертація ілюстрована 8 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хронічні цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) - стан, з яким найчастіше стикаються в повсякденній практиці лікарі різних спеціальностей. Хронічна цереброваскулярна недостатність - один з найбільш поширених синдромів в клінічній неврології, в тому числі, у осіб працездатного віку.

ЦВЗ відносяться до групи соціально значущих внаслідок широкого поширення порушень мозкового кровообігу, постійного зростання захворюваності, високого відсотка летальності та інвалідизації пацієнтів. Це робить вельми актуальною проблему вивчення цих захворювань [1-3, 8, 17, 24, 25, 32, 37, 49, 50, 53, 55, 58, 62, 73, 78].

1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенетичні механізми формування хронічної ішемії мозку

До цих пір інтенсивно вивчаються актуальні питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування цереброваскулярної патології.

Хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ), або дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕП), - синдром прогресуючого багатовогнищового або дифузного ураження головного мозку, який клінічно проявляється неврологічними та емоційними порушеннями, обумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю і/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу [76].

В більшості країн ці діагнози не використовуються, а виділяються судинні когнітивні розлади (СКР). СКР найчастіше розвиваються на тлі

патології дрібних церебральних артерій (церебральної мікроангіопатії - ЦМА) і розцінюються як основний клінічний прояв хронічного цереброваскулярного захворювання [1, 4, 5, 8-10, 21, 31, 34, 35, 43, 45, 51, 56, 57, 59, 60, 99, 100, 103, 107, 112, 118, 119, 133, 139].

ХІГМ - один з найбільш частих клінічних синдромів у сучасній неврології. За даними профілактичних оглядів населення, ХІГМ виявляється навіть у 20-30 % осіб працездатного віку [105].

Як вказують в своєму дослідженні Ковальчук В.В. та Баранцевич Е.Р., в основі патогенетичних механізмів ХІГМ лежать наступні процеси: порушення мікрогемодинаміки, дефіцит енергетичних ресурсів, які покликані забезпечувати нормальне функціонування головного мозку, глутаматний ексайтотоксикоз, внутрішньоклітинне накопичення кальцію, лактатацидоз, збільшення синтезу оксиду азоту і в кінцевому підсумку окислювальний стрес, а також порушення ліквороциркуляції і венозного відтоку з порожнини черепа [58].

Аналіз динаміки патогенетичних механізмів, що запускаються гострою ішемією мозку, встановив їх чітку тимчасову послідовність. Протягом перших 3-х годин з моменту гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) максимально представлений енергетичний дефіцит в ішемізованій тканині; через 3-6 годин розвивається глутаматна ексайтотоксичність (нейротоксичність, викликана збуджуючими амінокислотами), порушення кальцієвого гомеостазу і лактат-ацидоз, які згасають до кінця першої доби. Віддалені наслідки ішемії, такі як оксидантний стрес і локальне запалення, починають проявлятися через 2-3 години, досягають максимуму через 12-36 годин, а на 2-3 добу починається апоптоз. Ці процеси зберігаються довго, протягом декількох місяців, сприяючи в постінсультному періоді прогресуванню процесів атерогенезу і дифузного пошкодження тканини головного мозку, в т. ч. енцефалопатії [32, 140].

Можна виділити наступні фактори ризику розвитку хронічної ішемії головного мозку:

- модифіковані: артеріальна гіпертензія будь-якого походження, миготлива аритмія та інші захворювання серця, дисліпопротеїнемія та атеросклероз, цукровий діабет, безсимптомні ураження сонних артерій, прийом препаратів, що підвищують артеріальний тиск;

- немодифіковані: вік, стать, расова приналежність, обтяжена спадковість;

- фактори ризику, пов'язані зі способом життя (тютюнопаління, надлишкова маса тіла, низький рівень фізичної активності, зловживання алкогольними напоями, тривале психоемоційне напруження або гострий стрес) [80].

Механізми, за якими формується ХІГМ, включають в себе елементи запалення і нейродегенерації. Однією з причин хронічного запалення є накопичення прозапальних і проатерогенних окислених ліпопротеїдів низької щільності, що утворилися в результаті активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Автори вважають, що важливим механізмом пошкодження мозкової речовини в умовах ХІГМ є збільшення продукції деяких цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП α). Встановлено їх можливість приводити до відстроченої загибелі олигодендроцитів, результатом втрати яких є прогресуюча демієлінізація аксонів в першу чергу в білій речовині великих півкуль [17, 24].

При нейрозапаленні, викликаному ішемією, інфільтруючі імунні клітини вивільняють медіатори запалення, щоб задіяти безліч імунних і гліальних клітин. Ці імунореактивні клітини додатково обмежують ступінь пошкодження і відновлюють цілісність тканини, на що вказують Kumar A. and Loane D. J [152] та Xanthos D. N. and Sandkuhler J [186]. Крім того, зазначають Kabadı S. V. та Faden A. I. прозапальні цитокіни збільшують кількість нейротоксичних молекул і вільних радикалів, активні форми азоту, циклооксигеназу-2 і індукцибельну синтазу оксиду азоту, щоб викликати вторинну загибель нейронних клітин [148].

На думку Сметневої Н. С. та співавт., в результаті хронічного порушення церебрального кровопостачання (гіпоксемія, оксидативний стрес) відбувається формування мікролакунарних ішемічних зон, їх обсяг, кількість і локалізація визначають характер і вираженість клінічних проявів ХІГМ [98].

Rentz D., Locascio J., Becker J. вважають, що основним патогенетичним механізмом ХІГМ в даний час являється хронічне порушення гемоциркуляції в головному мозку в результаті патологічних змін судинної стінки або повторювані епізоди гострих порушень мозкового кровообігу. При цьому виникає зростаюча залежність мозкового кровотоку від стану системної гемодинаміки, яка також страждає на увазі системності супутніх цереброваскулярних захворювань [168].

Вважається, що на процеси старіння систем організму сприяє вік пацієнтів, що призводить до виникнення або посилення гіпоксії мозку. Сама гіпоксія головного мозку веде до прогресуючого погіршення механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку [149, 178].

За даними державної служби статистики України, у 2018 році смертність зростала з віком як при всіх хворобах кровообігу, так і при цереброваскулярних захворюваннях [89].

Цікаві дані наводить у своєму дослідженні Росицька О.А., яка оцінювала причини смертності у хворих на хронічну ішемію мозку при мультифокальному атеросклерозі (МФА). У дослідження увійшли 137 пацієнтів віком від 40 до 84 років з ХІГМ на тлі мультифокального МФА, які були розподілені на три клінічні групи залежно від локалізації ураження судинних басейнів стенозуючим атеросклерозом. Був проведений аналіз смертності за 10 років.

В результаті автор дійшла висновку, що у загальній групі досліджуваних серед причин смертності переважала коморбідна патологія (інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця (ІХС) з гіпертонічною хворобою) – 66,7 % випадків (30 із 45 померлих) при $p < 0,01$. Інсульти різних типів становили 20,0 % випадків (9 із 45 померлих), а поліморбідна патологія –

13,3 % (6 із 45 померлих). Померлих віком від 50 до 60 років було 8,9 %, від 60 до 70 років – 22,2 % и понад 70 років – 68,9 % випадків.

Серед причин смертності у всіх клінічних групах коморбідна патологія переважала над інсультами: у I групі – на 16,7 % і 3,3 % відповідно, у II групі – на 24,1 % і 5,7 % відповідно, у III групі – на 20,0 % випадків коморбідна патологія без інсультів. Смертність у разі хронічного перебігу захворювання становила 47,8 %, при ХІМ з транзиторними ішемічними атаками – 13,4 %, при ХІГМ з одним інсультом в анамнезі – 30,5 %, при ХІГМ з повторними інсультами в анамнезі – 35,0 %. Інсульти серед причин смертності частіше фіксували у групі хворих з ХІГМ з перенесеними інсультами повторно.

Таким чином, серед причин смертності у хворих ХІГМ при МФА переважала коморбідна патологія як фактор, що модифікується, незалежно від поєднання судинних басейнів, уражених атеросклерозом, і характеру перебігу ХІГМ. Інсульти різних типів були на другому місці серед причин смертності у хворих на ХІГМ. Серед хворих з різним характером перебігу ХІГМ була встановлена достовірно висока частота смертності у групі осіб з хронічним перебігом захворювання без гострих епізодів ішемії в анамнезі з високою частотою смертності від коморбідної патології [63, 66, 69, 71, 97, 101, 102].

Дослідники виділяють наступні стадії розвитку ХІГМ:

- 1-а (початкова) стадія характеризується наявністю скарг на головний біль, запаморочення, загальну слабкість, емоційну лабільність, порушення сну, погіршення пам'яті, неуважність. Для ранньої діагностики когнітивних розладів виділяють так звані «легкі когнітивні порушення», що визначаються за наступними критеріями: скарги на зниження пам'яті або розумової працездатності, висловлені самостійно або при активному опитуванні лікаря; легкі порушення когнітивних функцій переважно нейродинамічного характеру, виявлені при нейропсихологічному дослідженні; відсутність когнітивних порушень за результатами скринінгових шкал.

Пацієнт з 1-ю стадією ХІГМ здатний обслуговувати себе в звичайних умовах, при цьому у нього виникають складності тільки при підвищених емоційному або фізичному навантаженнях.

Доведено, що початкова стадія ХІГМ, яка супроводжується легкими або помірними когнітивними порушеннями і не призводить до серйозних обмежень соціальної активності та адаптації, як правило, поєднується зі слабо вираженими патоморфологічними змінами головного мозку, що серйозно обмежує можливості сучасних методів нейровізуалізації і ускладнює ранню діагностику ХІГМ [41, 59, 76].

- 2-а стадія ХІГМ - стадія субкомпенсації - характеризується поступовим прогресуванням симптомів зі змінами особистості - розвиток апатії, депресії зі зниженням кола інтересів і приєднанням основних неврологічних синдромів (рефлексів орального автоматизму, легкої пірамідної недостатності, координаторних та інших розладів). При 2-й стадії хворому з ХІГМ потрібна деяка допомога в рутинних умовах з боку близького оточення.
- 3-тя стадія ХІГМ - стадія декомпенсації, супроводжується яскравими симптомами пірамідного, псевдобульбарного, дискоординаторного синдромів і проявляється у формі судинної деменції і паркінсонізму. Вона характеризується тим, що через неврологічний та/або когнітивний дефекти пацієнт, що страждає на ХІГМ, нездатний здійснювати прості рутинні функції і йому потрібна постійна допомога.

В умовах хронічної гіперперфузії мозку, яка є основною патогенетичною ланкою ХІГМ, механізми компенсації можуть виснажуватися, енергетичне забезпечення мозку стає недостатнім, в результаті спочатку розвиваються функціональні розлади, а потім - і незворотні морфологічні зміни мозку, що призводять до появи вогнищевих неврологічних симптомів і когнітивних розладів. В даний час в цілому сформоване уявлення про багатофакторні механізми розвитку судинної мозкової недостатності [17, 49, 71]. При ішемії мозку (як гострій, так і

хронічній) розвивається каскад біохімічних процесів, що включають порушення мембранної цілісності і іонного транспорту, прогресуючий протеоліз, розлади функціональної необхідної взаємодії нейромедіаторів, відбувається індукція апоптичних процесів, що в кінцевому рахунку веде до загибелі популяції нервових клітин [17, 156].

В останній класифікації психічних синдромів та захворювань (DSM-5) СКП визначаються як легке судинне нейрокогнітивне порушення (помірні СКП) і велике судинне нейрокогнітивне порушення (виражені СКП, судинна деменція). DSM-5 - діагностично-статистичний посібник із психічних розладів, який є результатом більш ніж 10-річних зусиль сотень міжнародних експертів з усіх аспектів психічного здоров'я. Їх відданість та наполеглива праця надали авторитетний обсяг, який визначає та класифікує психічні розлади з метою покращення діагнозів, лікування та досліджень. [120].

Sachdev P. S. et al. вважають, що помірні когнітивні порушення зустрічаються значно частіше - у 6 % населення, причому вони наростають зі збільшенням віку і визначаються у одного з п'яти людей у віці старше 65 років [180].

Кулеш А.А. і співавт. основними патогенетичними механізмами СКП вважають ураження великих судин або атеротромботичне захворювання (множинні інфаркти, інфаркт в стратегічній для когнітивних функцій області головного мозку), ЦМА (множинні лакунарні інфаркти в білій речовині і / або підкоркових ядрах, ішемічні зміни білої речовини головного мозку, розширення периваскулярних просторів, коркові мікроінфаркти, коркові і підкоркові мікрокрововиливи), крововиливи (внутрішньомозковий крововилив, коркові і підкоркові мікрокрововиливи, субарахноїдальний крововилив), гіперперфузія (гіпокампальний склероз, ламінарний корковий склероз) [55].

Як вказують Gorelick P. B. et al., суб'єктивні когнітивні порушення характеризуються скаргами пацієнтів на зниження пам'яті та інших

когнітивних функцій без об'єктивного підтвердження. Вони відзначаються у 25-50 % осіб старечого віку [181].

Як відзначають Rabin L. A. et al., суб'єктивні когнітивні порушення не впливають на побутову, професійну і соціальну діяльність пацієнта, навіть на найбільш складні її види. Автори відзначають, що суб'єктивні скарги пацієнта і / або його близьких на погану пам'ять і інші когнітивні порушення мають часто не менше прогностичне значення, ніж результати нейропсихологічних тестів [179].

Для СКП характерні: 1) брадіфренія (сповільненість темпу когнітивних процесів), труднощі концентрації уваги, відволікання, підвищена стомлюваність при розумовій роботі; 2) труднощі перемикання уваги і зміни поведінкового стереотипу, інертність, персеверації; 3) недостатність когнітивного контролю, імпульсивність при прийнятті рішення, зниження критики, безтактність, асоціальна поведінка; 4) порушення пам'яті за типом недостатності відтворення, при цьому пацієнт відчуває труднощі, коли потрібно витягти з пам'яті необхідну інформацію, не дивлячись на її збереження; полегшити процес відтворення можуть підказки або надання множинного вибору; 5) зорово-просторові розлади (зазвичай при значній вираженості когнітивних порушень): конструктивна диспраксія, просторова дізгнозія [71, 72].

Тривожні і депресивні розлади можуть бути проявом як хронічного ЦВЗ, так і первинного емоційного порушення.

В огляді нейропсихіатричних симптомів при судинних когнітивних порушеннях Tiel S. et al. виявили, що у пацієнтів з помірними СКН виявляються порушення сну (27 %), депресія (23 %), зміна апетиту (15 %), тривога (11 %), дратівливість (9 %) і апатія (9 %) [160].

Hollocks M. J. et al. в своєму дослідженні відзначають, що апатія і депресія часто спостерігаються у пацієнтів з ЦМА (73 %), але поєднуються лише у 34 % хворих, при цьому у 18 % пацієнтів порушення цілеспрямованої поведінки діагностується за відсутності депресії [129].

Таким чином, судинні когнітивні порушення, так зване «клінічне ядро» ХІГМ, є основним клінічним проявом даної патології. Їх вираженість значно коливається від легких і помірних когнітивних порушень на ранніх стадіях до вельми виражених на пізній стадії. Для позначення вираженості когнітивних розладів на цій стадії у вітчизняній і зарубіжній літературі використовується термін «судинна деменція» [98, 103, 107, 126].

За даними ВООЗ, в даний час деменцією страждають близько 50 млн осіб, причому найбільш частою її причиною є хвороба Альцгеймера, другою за частотою ВООЗ вважає судинну деменцію [185].

1.2. Спільні патогенетичні механізми ішемічного та судомного ушкодження мозку

Інсульт (форма ішемії головного мозку) є однією з основних причин смерті та інвалідності в світі. Як вказують Lee R. H. C. et al, перший або повторний інсульт відбувається кожні 40 секунд, від чого страждають приблизно 800 000 чоловік на рік [125].

Інсульт виникає, коли кровоносна судина (судини) перекривається тромбом або коли вона розривається (тобто відбувається крововилив) через артеріовенозні мальформації або аневризми. Оскільки мозок є одним з органів, які споживають найбільше енергії, недолік кисню і поживних речовин, викликаний інсультом, може спричинити серйозні пошкодження мозку, що приводить до неврологічних розладів [122, 134].

Аналізуючи природу інсульту, виділяють дві його категорії: ішемічний (87 % населення) і геморагічний (23 % населення) [136].

Ішемічний інсульт характеризується утворенням судинних тромбів, порушенням кровопостачання головного мозку, що викликає загибель нейрональних клітин і призводить до когнітивних порушень, таким як порушення навчання / пам'яті і опорно-рухового апарату [141-143].

Середня мозкова артерія, найбільша гілка внутрішньої сонної артерії, є частим місцем ішемічного інсульту, який забезпечує постачання киснем і

живильними речовинами первинних моторних, сенсорних і мовних областей мозку, включаючи лобову і бічну поверхню мозку, скроневі і тім'яні доли. Таким чином, пацієнти з оклюзією середньої мозкової артерії страждають геміпарезом або монопарезом, гемісенсорними і зоровими порушеннями [150, 153].

Відомим є інший поширений тип ішемічного інсульту - транзиторну ішемічну атаку (ТІА або міні-інсульт). ТІА характеризується тимчасовою блокадою мозкового кровотоку, викликану утворенням тромбів і/або атеросклеротичних бляшок, що ушкоджують внутрішні стінки судинної мережі головного мозку [145, 146].

Ця форма ішемічного інсульту не викликає незворотного пошкодження головного мозку через гострий (від декількох хвилин до декількох годин) характер ішемії. Однак Amarengo P. et al. очікують, що одна третина пацієнтів з ТІА матиме ішемічний інсульт протягом року, що вказує на те, що догляд/лікування після ТІА мають першорядне значення для сприятливих результатів [163].

Геморагічний інсульт характеризується аневризмою, артеріовенозною мальформацією або ослабленням стінок кровоносних судин, що викликає розрив головного мозку. Основними факторами ризику геморагічного інсульту є нелікована гіпертензія і старіння кровоносних судин. Фактично, якщо артеріальна гіпертензія не контролюється належним чином, ймовірність розвитку геморагічного інсульту у пацієнтів в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з нормальним тиском. Додатковим наслідком геморагічного інсульту є підвищення внутрішньочерепного тиску, що викликає серйозне пошкодження головного мозку та призводить до високої захворюваності і смертності [64, 68, 79].

Епілепсія - це хронічний неврологічний стан, що характеризується періодичними нападами, що вражає мільйони людей у всьому світі [13, 16, 28, 112, 115, 116, 138, 147, 154, 162, 164, 165, 169, 172]. Розуміння складних механізмів, що лежать в основі епілептогенезу та генерації судом при

скроневій епілепсії та інших формах епілепсії, неможливо отримати повністю в клінічних дослідженнях на людях. Як результат, використання відповідних моделей тварин є надзвичайно важливим. Деякі з цих моделей повторюють природну історію симптоматичної вогнищевої епілепсії з початковим епілептогенним інсультом, який супроводжується очевидним прихованим періодом та наступним періодом хронічних спонтанних нападів [29, 33, 72, 115, 128, 132, 137, 157]. Судоми - це поєднання електричних та поведінкових подій, які здатні викликати хімічні, молекулярні та анатомічні зміни.

Існують думки, що, можливо, в залежності від вирішальних модифікаторів або факторів ризику одна і та ж травма головного мозку може бути епілептогенною чи ні [151, 159]. У більшості пацієнтів мозкові інсульти не викликають епілепсію. Більш того, не всі епілептогенні процеси, одного разу розпочаті, призводять до епілепсії, тобто завершують свій перебіг до клінічно очевидного захворювання. Термін епілептогенез включає процеси, які роблять мозок сприйнятливим до спонтанних повторюваних нападів і процесів, які посилюють судоми і роблять їх більш несприйнятливими до терапії (прогресування). Під час епілептогенезу відбуваються множинні зміни головного мозку, включаючи змінену збудливість нейронів і/або нейронних ланцюгів, активацію мікроглії, дисфункцію астроцитів, зміни в експресії і функції рецепторів та іонних каналів (частково повторюючи онтогенез), втрату нейронів, нейрогенез, проростання дендритів, гліоз, запальні процеси і багато іншого. Важливо відзначити, що деякі з цих змін можуть бути пов'язані з відновленням після травми і не підходять в якості цілей для зупинки епілептогенного процесу [13, 65, 75, 81].

Провідним чинником інвалідизації у значної кількості пацієнтів є рухові розлади. Рухові порушення різного ступеня і характеру являють собою самий частий симптом ураження головного мозку як в гострій, так і в хронічній стадії захворювання. У гострій стадії вони виявляються у 70-90 % пацієнтів, через рік резидуальний дефект зберігається не менше ніж у половини пацієнтів, що вижили [30].

Суть кіндлінг-ефекту полягає в тому, що часта підпорогова стимуляція підвищує судомну готовність і може призводити до виникнення мимовільних судом у раніше здорової експериментальної тварини. Після кожної стимуляції функціональний стан мозку змінюється, полегшуючи поширення збудження в подальшому, оскільки в основі ефекту лежить явище нейрональної пластичності. Грехам Годдард, який описав ефект одним з перших в 1960-і роки, порівняв цей процес з розпалюванням вогню, а у вітчизняній літературі його часто порівнюють з розгойдуванням маятника [13].

В умовах кіндлінга можливо чітко контролювати початок судом, стадійність їх розвитку і збереження [13, 109]. Поведінкові та електрографічні судомні прояви в умовах кіндлінга характеризуються високою відтворюваністю, легкою об'єктивізацією їх вираженості, можливістю класифікації їх тяжкості і тривалості. Важливим є те, що у кіндлінгових тварин відзначається генерування спонтанної судомної активності (ССА), що виникає спонтанно, без пред'явлення тестуючої кіндлінгової стимуляції. Формування ССА точно відображає елементи тотожності даної моделі клінічних форм епілепсії [14-16]. Таким чином, на думку авторів, кіндлінг за багатьма аспектами відповідає характеристикам «ідеальної» моделі епілепсії.

Спочатку кіндлінг-ефект отримували шляхом електричної стимуляції мигдалин щурів. У відповідь на стимул однієї і тієї ж сили у тварини послідовно розвиваються клонус лицьових м'язів, кивання головою, клонуси кінцівок і генералізовані судоми з падінням.

Кіндлінг можна відтворити не тільки шляхом електричної стимуляції мозку, але і з допомогою речовин-конвульсантів. Принципово їх можна розділити на 2 групи: антагоністи ГАМК і агоністи глутамату, кілька виділяється з цієї класифікації пілокарпин – М-холіноміметик.

В лабораторії кафедри патологічної фізіології Одеського національного медичного університету на моделі хімічного кіндлінга було показано, що

гіпокамп грає роль патологічної детермінанти в розвитку епілептичної системи (ЕпС) при кіндлінзі [13]. При цьому, так само як і на моделі епілептичного комплексу, найбільша потужність епілептичної активності (ЕпА) відзначалася в детермінантній системі (ДС) і менша - у вторинних, залежних ланках ЕпС. З цим висновком узгоджуються результати досліджень [13], в яких у щурів з електростимуляційним кіндлінгом мигдалини показано, що розвиток повторних судомних післярозрядів в структурах гіпокампу обумовлює залучення мигдалини в генерацію вторинних післярозрядів, що призводить до прогресивного зростання тривалості ЕпА. Таким чином, у міру повторення кіндлінгових стимуляцій зазначалося зростання потужності ЕпА і залучення в орбіту ЕпС додаткових структур з формуванням вторинних і дзеркальних вогнищ в утвореннях обох півкуль.

У дослідженнях Шандри О.А. та Копйової Н.В. на моделі пілокарпін-викликаного ЕпС перші ознаки ССА спостерігалися протягом 14-21 днів після введення пілокарпіну [109]. У окремих тварин ССА розвивалася через 30-40 днів після введення пілокарпіну і характеризувалася появою генералізованих судомних нападів інтенсивністю 4-5 балів. Середня тривалість латентного періоду склала (18 ± 5) днів. Аналіз кореляції між тривалістю і інтенсивністю ЕС і частотою розвитку ССА показав, що якщо ЕС припиняли через 15 хвилин після його початку, то ССА не реєструвалася. У групах тварин з тривалістю ЕС до 30 хвилин, до 1 і 2-х годин, відповідно, зазначалося прогресивне збільшення числа тварин з ССА від 11,4 % до 31,4 % і 57,2 %. Тривалість ССА становила в середньому 50-70 секунд і характеризувалася появою в ЕЕГ високочастотної спайкової активності, яка могла спостерігатися незалежно тільки в одному гіпокампі або в обох одночасно з розрядами в неокортексі.

Саме на прикладі кіндлінга вивчалася питання про нейродегенерацію, яка супроводжує епілепсію. Дослідники дійшли висновку, що вона великою мірою пов'язана з судинними причинами, а клінічні прояви ушкоджуючої

гіпоксії нівелюються прийомом судинорозширювальних препаратів - один із прикладів того, як моделювання епілепсії за допомогою кіндлінг-ефекту може бути використано при вивченні патофізіології захворювання [132, 137, 157].

В дисертаційному дослідженні Вастьянов Р.С. доводить, що повторне введення пікротоксину спочатку у підпороговій дозі призводить до виникнення та прогресивного наростання інтенсивності судомних поведінкових проявів від окремих міоклонічних здригань до генералізованих судомних клініко-тонічних нападів. [13] Кіндлінг - сформований стан підвищеної судомної готовності зберігався протягом тривалого (до 1,5 місяців) терміну після завершення введень пікротоксину. Відновлення повторних введень конвульсанту супроводжувалось більш швидким виникненням та наростанням інтенсивності судомної активності [13, 166].

Автором також були досліджені в порівняльному аспекті ефективність застосованих протиепілептичних препаратів за умов кіндлінгу та посткіндлінгу. Отримані дані свідчили про розвиток протисудомної дії фенобарбіталу та фенітоїну, яка має залежний від дози характер та проявляється у щурів за умов гострих пікротоксिनних судом, а також при сформованій хронічній ЕПА за умов фармакологічного кіндлінгу. Проте, через 14 діб після завершення кіндлінгу обидва протисудомні препарати не виявляють захисної дії за модельних умов, що зумовлює їх призначення в максимальних дозах, близьких до токсичних [13].

1.3. Сучасні методи фармакотерапії сформованих моторних та когнітивних розладів за умов хронічної ішемії мозку

Лікування ХІГМ має бути направлене на основний етіологічний фактор і на існуючі патогенетичні механізми церебральної ішемії і гіпоксії.

Медикаментозне лікування складається з наступних засобів: антигіпертензивних, що знижують артеріальний тиск у судинах; гіполіпідемічних (статинів), що зменшують холестеринові відкладення;

антиагрегантних, що розріджують кров, запобігають формуванню тромбів; ноотропних, що нормалізують функціонування мозку; антиоксидантних, що поліпшують кисневе живлення тканин; анксиолітиків і заспокійливих, що зменшують прояви гіперзбудливості.

З огляду на важливу роль в патогенезі гіпоксії структурних і функціональних дефектів біологічних мембран, в план проведення лікувальних заходів включаються спроби нормалізації або поліпшення метаболізму потерпілого мозку. З метою фармаконейропротекції і забезпечення метаболічного захисту нейронів пропонується використання ноотропних засобів. До ноотропних засобів (noos - мислення, розум, tropos - прагнення) відносять широкий спектр психотропних речовин, різних за хімічною структурою та фармакологічними властивостями, здатних активізувати пластичні процеси в ЦНС, покращувати енергетичний статус нервових клітин, підвищувати їх резистентність до впливу несприятливих чинників різного генезу, надавати специфічний стимулюючий вплив на інтеграційні функції мозку, навчання, пам'ять, розумову діяльність (тобто оптимізувати вищі психічні функції головного мозку). Кортексин є нейропептидним комплексом, містить 90 % олиго- і коротких пептидів, близько 10 % різних амінокислот, мікроелементи й вітаміни, необхідні для підтримки процесів життєдіяльності нервових клітин [54, 67].

В даний час концепція поетапної нейропротекції включає в себе два основних напрямки. Первинна нейропротекція спрямована на переривання швидких механізмів некротичної загибелі нейронів - усунення ексайтотоксичності за рахунок зниження активності ерготропних систем мозку - NMDA-, AMPA-трансмiтерних і гальмування кальцієвих трансмембранних струмів [4, 88, 91, 93, 106, 161, 175-177].

Вторинна нейропротекція спрямована на гальмування відстрочених механізмів загибелі нейронів і зменшення вираженості віддалених наслідків ішемії – обмеження активності iNOS і гальмування нітрозуючого і

оксидативного стресу, блокаду прозапальних цитокинів, активацію компенсаторних мітохондріально-цитозольних шунтів енергії і захист мітохондрій, модуляцію експресії білків (HSP 70, HIF-1) і переривання каскадних реакцій нейроапоптозу [110, 111].

Виходячи з самої суті нейропротекція - лікувальний процес, що сприяє не тільки збереженню «життя» постраждалих нейронів, а й відновленню їх функціонування, - пошук, створення та клінічна апробація нових лікарських засобів є важливим напрямком неврології і нейрофармакології [4, 12, 17].

Лікування ХІГМ перш за все повинно бути направлене на попередження подальшого прогресування захворювання і виникнення загострень, тобто розвитку цереброваскулярних кризів, транзиторних ішемічних атак (ТІА) та інсультів. Необхідна корекція артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, рівня цукру в крові, лікування коморбідних соматичних захворювань, вазоактивних і нейропротективна терапія. В основу беруться певні критерії, що включають поняття патогенетичної і симптоматичної терапії. Для правильного визначення патогенетичної терапії враховують: стадію захворювання, фактори ризику та патогенетичні аспекти розвитку цереброваскулярного захворювання, наявність супутніх захворювань і соматичних ускладнень, вік і стать пацієнтів, а також необхідність відновлення кількісних і якісних показників мозкового кровотоку і нормалізації порушених функцій. У комплексному лікуванні таких хворих в даний час застосовуються такі групи лікарських препаратів: антигіпертензивні, дезагрегантні, гіполіпідемічні, нейропротектори, антиоксиданти і антигіпоксанти, препарати групи NMDA (N-метил-D-аспартат) - антагоністів і ін.

Так, Чукановою О.І. представлені результати багатоцентрової клініко-епідеміологічної програми КАЛПСО (КАвінтон в Лікуванні Пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу: дисциркуляторною енцефалопатією на фоні артеріальної гіпертензії) [36, 104].

Кавінтон (один з препаратів, що надають метаболічну дію) - етиловий ефір аповінкамінової кислоти, синтетична похідна вінкаміну, природного алкалоїду барвінку малого, синтезований в 1968 р (Gedeon Richter, Угорщина) і зареєстрований в 45 країнах світу. Ноотропний ефект Кавінтону реалізується через блокаду Ca^{2+} і Na^+ каналів, посилення захоплення глутамата і гальмування рецепторів NMDA і АМФА, що запобігає деполаризації клітинних мембран. Метаболічний ефект Кавінтону настає завдяки поліпшенню метаболізму глюкози, активації енергетичного обміну нейронів і підвищенню внутрішньоклітинного урівня цАМФ. Вазотропний ефект пов'язаний з пригніченням захоплення аденозину, що призводить до вазодилатації. Кавінтон підвищує внутрішньоклітинний рівень цГМФ у гладкій мускулатурі судинної стінки. Він також впливає на регуляцію гемостазу, що проявляється гальмуванням агрегації тромбоцитів і збільшенням деформації еритроцитів. Антиоксидантний ефект Кавінтону полягає в пригніченні утворення вільних радикалів і ПОЛ. Препарат зменшує окислювальний стрес при ішемії і синтез ендogenous пероксиду.

У програму увійшло 4865 пацієнтів з 42 міст Росії з хронічною цереброваскулярною недостатністю, асоційованою з артеріальною гіпертензією. Пацієнти отримували препарат кавінтон внутрішньовенно крапельно у вигляді інфузій протягом 1-го тижня (1-4-а доба - по 25 мг, 5-7-а доба - по 50 мг), а потім - кавінтон форте перорально в дозі 30 мг/добу протягом 90 днів. Лікування кавінтоном і кавінтоном форте призвело до поліпшення самопочуття, поліпшення рівноваги (за шкалою Тіннетті) і когнітивних функцій (за короткою шкалою оцінки психічного статусу).

Терапія новими формами кавінтону і кавінтону форте за модифікованою схемою протягом 97 днів призвела до статистично значимого зменшення числа скарг на головний біль (на 82 %), запаморочення (на 75 %), шум у вухах (на 46 %), порушення пам'яті (на 41%), знижений настрій (на 68 %) і порушення ходи (на 52 %); $p < 0,001$. Рухова активність пацієнтів

(стійкість і хода) до лікування за шкалою Тіннетті становила в середньому 28,5 бала, на тлі лікування Кавінтоном цей показник збільшився на 5,6 бала і до заключного візиту досяг 34,1 бала. Поліпшення за шкалою Тіннетті на тлі лікування було статистично достовірним ($p < 0,001$)

Таким чином, автор підтверджує безпеку застосування Кавінтону [104].

Відомо, що ХІГМ при тривалому перебігу АГ є наслідком порушення мікроциркуляції в судинах головного мозку і потребує лікування ангіопротекторами, відновлення тонуусу і проникності. Препарати цієї групи, як правило, мають полімодальний механізм дії, на що вказує Борискина Л.М. [10]. У зв'язку з цим інтерес представляє препарат актовегін - високоочищений гемодіалізат, що отримується з крові телят методом ультрафільтрації. Компоненти препарату включають амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди, проміжні продукти вуглеводного і жирового обміну, антиоксидантні ферменти, електроліти, мікроелементи. Актовегін перешкоджає утворенню вільних радикалів і блокує процеси апоптозу, тим самим захищаючи клітини, особливо нейрони, від загибелі в умовах гіпоксії та ішемії. Крім цього актовегін покращує мікроциркуляцію в тканинах, позитивно впливаючи на ендотелій судин [10].

Механізми дії актовегіна спрямовані на поліпшення мікроциркуляції тканин за рахунок розширення прекапілярної зони - головного маркера метаболічної активності мікросудинного ендотелію. Актовегін активує анаеробний обмін і оксигенацію в ендотеліоцитах. На тлі застосування препарату відзначається достовірне поліпшення когнітивних функцій і психоемоційного статусу хворих. Низька токсичність і добра переносимість актовегіна обумовлена технологією його отримання, яка виключає наявність білкових компонентів в його складі [10].

Виснажливим наслідком інсульту є когнітивні порушення. Метою дослідження ARTEMIDA (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin), яке провели Guekht A., et al. було

оцінити, чи надає Актовегін когнітивні переваги пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт [121]. Це було 12-місячне, рандомізоване, багатоцентрове, подвійне, сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами. Кваліфіковані пацієнти були у віці ≥ 60 років з оцінкою тесту Монреальської когнітивної оцінки ≤ 25 балів.

Пацієнтів рандомізували на 2 групи протягом 1-го тижня гострого супратенторіального ішемічного інсульту у співвідношенні 1:1 (актовегін, 2000 мг/добу при ≤ 20 внутрішньовенних інфузіях з наступними 1200 мг/добу перорально) або плацебо для 6 місяців. Пацієнтів лікували згідно із стандартною клінічною практикою ще 6 місяців. 248 пацієнтів були рандомізовані на актовегін, а 255 пацієнтів - на плацебо. На 6-му місяці дослідження зміни когнітивних порушень в порівнянні з вихідним рівнем становили -6,8 для актовегіну та -4,6 для плацебо; передбачувана різниця в лікуванні становила -2,3 (95 % ДІ -3,9, -0,7; $P=0,005$).

Повторний ішемічний інсульт був найбільш часто зареєстрованим серйозним побічним явищем, з незначно вищим числом для актовегіну порівняно з плацебо. Автори дійшли висновків, що актовегін сприятливо впливав на когнітивні результати у пацієнтів з когнітивними порушеннями після інсульту. Досвід безпеки відповідав відомому профілю безпеки та переносимості препарату [121].

Застосування актовегіну у пацієнтів віком 50–80 років з помірним зниженням пам'яті забезпечує достовірне порівняно з плацебо поліпшення пам'яті, уваги і деяких параметрів мислення [76].

Відомі результати застосування церебролізіну, наведені у багатоцентровому, подвійному, сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 242 пацієнтів, які відповідали критеріям судинної деменції (СД). Церебролізін вводили внутрішньовенно 20 мл один раз на день протягом 2 лікувальних циклів (24 тижні) в якості додаткової терапії до основного лікування ацетилсаліциловою кислотою.

Додавання церебролізину було пов'язано зі значним поліпшенням основних параметрів дослідження: показників зміни когнітивних функцій і загального клінічного функціонування. На 24-му тижні показник зміни когнітивних функцій покращився на 10,6 бала в групі церебролізину в порівнянні з 4,4 бала в групі плацебо. Отримані дані показали, що додавання церебролізину значно поліпшило клінічний результат, і цей ефект зберігався протягом як мінімум 24 тижнів [121].

Для успішного вирішення такої актуальної медико-соціальної проблеми, як когнітивні порушення і деменція, вкрай важлива своєчасна діагностика на початкових стадіях розвитку когнітивної дисфункції, а також терапія і профілактика її подальшого прогресування.

Комплексна терапія і профілактика когнітивних порушень передбачає адекватне застосування лікарських засобів, в тому числі нейроцитопротекторів.

Досить важливою умовою ефективного застосування нейроцитопротектора вважається активація синтезу та інших нейротрофінів.

Одним з препаратів, який в повній мірі відповідає перерахованим вимогам, є Целлекс. У його склад входить ряд сигнальних білків і пептидів - фактори росту і диференціювання нервових клітин, а також сигнальні молекули клітинних ядер, цитоплазми і міжклітинного матриксу з молекулярною масою від 10 до 250 кДа. Препарат забезпечує істотне підвищення концентрації практично всіх нейротрофічних факторів росту, висока концентрація яких в тканинах головного мозку необхідна для ефективною профілактики та терапії когнітивної дисфункції [57].

Аналізуючи властивості целлекса, Ковальчук В.В. вважає, що нейротрофічні властивості целлекса також пов'язані з його активуючим впливом на процеси нейропластичности, активацією процесів синаптогенеза збережених нейронів, що важливо для проведення ефективною реабілітації [57].

З метою підвищення ефективності целлекса доцільно його курсове і повторюєме (два-три рази на рік) застосування: два терапевтичних курса по десять ін'єкцій (по 1,0 мл один раз на добу, підшкірно). Перерва між курсами - один місяць [57].

Мурашко Н.К. та Сулік Р.В. вважають, що для зниження ризику розвитку інсульту при ХІГМ комбінована терапія ацетилсаліциловою кислотою і дипіридамолом пролонгованої дії може бути більш ефективною, ніж монотерапія клопідогрелем; при цьому обидві схеми лікування характеризуються досить низьким ризиком розвитку побічних ефектів [76].

Таким чином, лікування ХІГМ є досить складним завданням, причому найбільш ефективним воно являється на ранніх стадіях розвитку патології. На фоні адекватної терапії можна досягти стабілізації стану пацієнта і попередити трансформацію когнітивних порушень у деменцію, що сприятиме підвищенню якості життя хворого [76].

Висновки до розділу 1

Отже, резюмуючи, відзначимо, що на підставі проведеного аналізу даних наукової літератури на тему нашого наукового дослідження можна висловити наступне. По-перше, патофізіологічні механізми та клінічні прояви хронічної ішемії мозку є складними, каскадними та багатокомпонентними. До їх опосередкування часто залучаються багато регуляторних систем та органів.

По-друге, провідним патогенетичним механізмом хронічної ішемії мозку вважається системна інтенсифікація процесів ліпопероксидації сполучена з пригніченням активності антиоксидатної системи. У цьому аспекті доцільно вказати на те, що перспективна вторинна нейропротекція має враховувати саме пероксидні механізми ураження нейронів [47], якщо йдеться переважно про моторні та когнітивні ускладнення при хронічній ішемії мозку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційні досліді виконані у двох, пов'язаних поміж собою та запланованих згідно зі сформульованою метою роботи, блоках експериментальних досліджень.

Завданням першого розділу власних досліджень є визначення основних поведінкових проявів моторних порушень та когнітивних розладів у щурів за умов відтворення хронічної ішемії мозку.

Завданням другого розділу власних досліджень є визначення ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції виявлених моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку.

2.1. Експериментальні тварини

Роботу з експериментальними тваринами проводили відповідно вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Утримання експериментальних тварин до дослідів, а також протягом дослідів відповідало загальноприйнятим нормам. Евтаназію тварин здійснювали з урахуванням положень, регламентованих додатком №8 ("Правила гуманного обігу з лабораторними тваринами") "Санітарних правил по обладнанню, устаткуванню й змісту експериментально-біологічних клінік (віваріїв)" (№1045-73). Теперішню роботу було ухвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №126 від від 07.12.2017 р.).

Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 165 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до

їжі та води, їх розміщували у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою $(22\pm 1)^{\circ}\text{C}$.

З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [11].

В першій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 2 групи наступним чином:

1-ша група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, $n=7$);

2-га група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, $n=12$).

В другій серії експериментальних досліджень щури були розподілені на 5 груп наступним чином.

1-ша група - контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а перев'язку сонних артерій не проводили, $n=7$);

2-га група - дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, $n=12$);

3-я група – щури з ХІМ, яким інтраназально вводили семакс (СЕМ; 0.1 %, кількістю 10мл, $n=12$);

4-та група – щури з ХІМ, яким внутрішньоочеревинно вводили гопантенову кислоту (ГК, 100 мг/кг, $n=12$);

5-та група – щури з ХІМ, яким сумісного вводили вводили семаксу та гопантенову кислоту ($n=12$).

2.2. Модель хронічної ішемії мозку

Відповідно до мети роботи та сформульованим завданням в експерименті було відтворено хронічну ішемію мозку. Патологічний стан відтворювали за методикою [23, 95, 123, 124].

Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [17]. За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб.

Поведінку тварин досліджували щоденно в однакові часові інтервали, в період з 10-ї до 14-ї години в однакових умовах.

2.3. Поведінкові тести

Спонтанну моторну горизонтальну та вертикальну активність тварин досліджували в тесті «відкритого поля» за методикою, описаною в роботах [11, 42]. Для цього кожного щура плавно висаджували в центр відкритого поля. Моторну активність тварин досліджували протягом 2 хв.

Визначали число перетнутих квадратів відкритого поля та число вертикальних стійок.

М'язову активність визначали за часом, протягом якого щури були здатні за допомогою передніх і задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [42, 127, 158].

Тест на координацію рухів заключний у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся ротароді діаметром 25 мм, довжиною 60 см, який був розділений за допомогою 5 дисків на 6 частин [11, 127]. Визначали кількість тварин, які здатні були втриматися на ротароді з частотою 15 обертів за хв протягом 120 сек.

Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки», яку було підведено за один кінець приладу під кутом в 30 °.

Емоційну поведінку щурів визначали в двох тестах. Вираженість агресивно-оборонної поведінки оцінювали за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку і виражали в балах за 6-бальною шкалою [11]: 0 балів - при спробі взяття в руку, а також при захопленні рукою тварина не робить опору; 1 бал - при спробі взяття в руку щур

ухиляється, тікає, однак, при захопленні рукою не пручається; 2 бали - при спробі взяття в руку тварина тікає, при захопленні пручається, намагається вирватися; 3 бали - побачивши руки експериментатора тварина приймає оборонну позу - піднімається на задні лапи і відбивається передніми; 4 бали - при спробі взяття в руку щур приймає оборонну позу, при взятті в руку виривається і кусається.

Враховували середню вираженість агресивно-оборонних реакцій.

Емоційну поведінку щурів досліджували також в тесті радіального піднятого лабіринту.

2.4. Поведінкові тести по формуванню умовних рефлексів

Дослідження мнестичних функцій у щурів із ХІМ здійснювали формуванням у них умовних реакцій активного уникнення (УРАУ) в прямокутній камері (50x15 см) з металевими стінками заввишки 40 см і металевою підлогою, підключеним до джерела подачі електричного струму. Камера була розділена на 2 однакові частини (по 25x15 см кожна) стінкою з дверкою, яка опускалася вручну. У кожному відсіку були встановлені лампи потужністю 20 Вт. В якості умовного сигналу (УС) використовували включення світла. Безумовним сигналом (БС) служив електричний струм силою 0.5-0.8 мА, який підводили через металеву підлогу [11].

Щурам протягом 5 хв надавали можливість вивчити камеру в умовах відкритої дверці та вимкненого світла. Потім дверцята закривали. Через 20 сек світло включали в тій частині, де знаходилася тварина, і дверцята відкривали. Через 5 сек на підлогу в освітленому відсіку подавали електричний струм, який не відключали до тих пір, поки тварина не переходила до темного відсіку камери. Як тільки щур переходив до темного відсіку камери, дверцята закривали і припиняли дію умовного і безумовного сигналів. Після зміненого міжсигнального інтервалу (30-90 сек) включали світло в темній частині камери, дверцята відкривали, і змушували тварину

перейти на протилежний бік, після чого повторювали вищенаведену послідовність подій. Навчання тривало доти, поки тварина не досягала показника 9 уникнень із 10 послідовно використаних УС.

Збереження навику в пам'яті перевіряли через 24 год (короткострокова пам'ять) і через 7 днів (довгострокова пам'ять) аналогічним чином, тобто шляхом пред'явлення спочатку умовного, а потім і безумовного сигналів. Подібну комбінацію сигналів повторювали доти, поки тварина не досягало показника 9 уникнень із 10 послідовних використань УС.

В якості інтегративного показника вираженості мнестичних функцій обраховували показник «збереження», який розраховували як різницю між кількістю суміщень УС і БС, необхідних для виникнення навику, і кількістю суміщень, необхідних для відтворення навику через добу, розділене на кількість суміщень, потрібних для виникнення навику [11].

Фармакологічні сполуки, ефекти яких досліджували, вводили за 30 хв до формування УРАУ (перша доба досліду щурів за умов хронічної ішемії мозку - процес навчання), за 30 хв до відтворення УРАУ через 24 год (друга доба досліду - короткострокова пам'ять) і за 30 хв до відтворення УРАУ через тиждень (восьма доба досліду - довгострокова пам'ять; рис. 2.1). Тваринам контрольної групи в такі ж термінові інтервали водили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl в аналогічному об'ємі.

В окремих серіях досліджень визначали особливості формування умовного (харчового) рефлексу, збереження сформованого раніше умовного рефлексу і згасання умовного рефлексу.

8-променевий радіальний лабіринт складається з восьмикутної платформи (довжина кожної сторони 20 см), від якої відходять промені - доріжки довжиною 60 см і шириною 8 см, закінчуються закритими ділянками (рис 2.2).



Рис. 2.1. Принципова схема організації дослідження по з'ясуванню впливу застосованої схеми лікування на процеси навчання та пам'яті при формуванні УРАУ

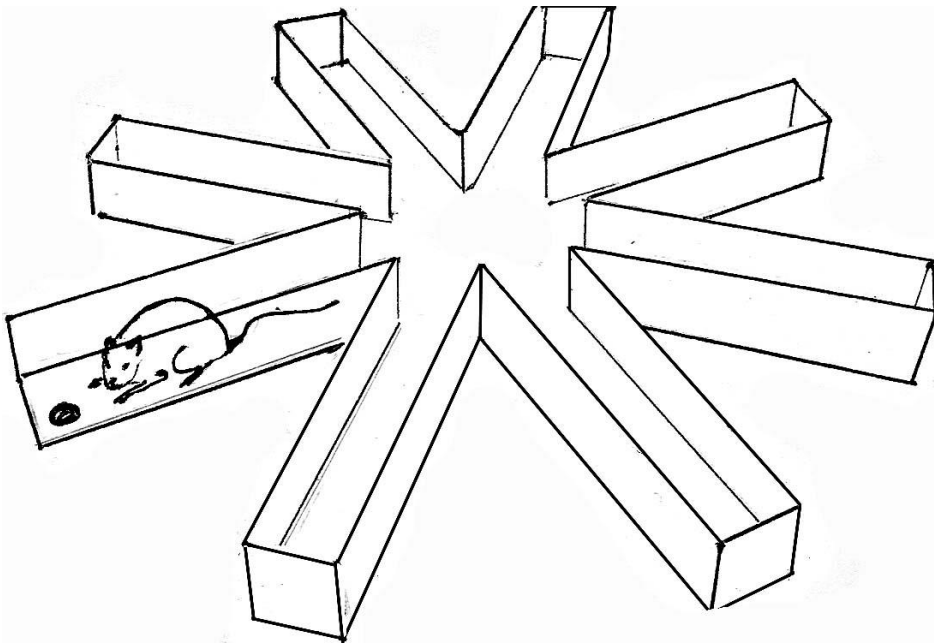


Рис. 2.2. Схематичне відображення 8-променевого радіального лабіринту

Променевий радіальний лабіринт розташовували на висоті 1 м від поверхні підлоги [11, 166]. Визначали час, протягом якого щури найдовше перебували в одному з променів лабіринту (у % порівняно із загальним часом перебування у всіх променях лабіринту), а також кількість спроб входу в один із променів лабіринту [11].

Окремо визначали кількість входів в закриті ділянки променів лабіринту, приймаючи цей показник як визначальний неспецифічну рухову активність тварин в даних умовах [11, 166]. Вхід тварин в промені лабіринту вважали здійсненим, якщо всі чотири лапи щура переступили межу променя. При вистрибуванні щурів з лабіринту їх відразу ж повертали в ту ділянку лабіринту, в якій вони перебували перед цим.

Для формування харчового умовного рефлексу щури знаходилися в стані харчової депривації, для чого їжа була доступна протягом 1 год щодня. Тварин при харчовій депривації зі збереженим водним режимом доводили до стану, при якому маса тіла становила в середньому 85 % від початкової.

Потім тварин поміщали в 8-променевий радіальний піднятий лабіринт. Спочатку тварин поміщали в центрі платформи і дозволяли досліджувати весь лабіринт протягом 15 хв, після чого пропонували денний раціон їжі. На наступний день в годівниці поміщали 200 мг харчових кульок, дослід повторювали. Харчові кульки поміщали тільки в один «рукав» («промінь») лабіринту, які були пронумеровані з 1 по 8 за годинною стрілкою.

Під час тренувань тварини привчалися, використовуючи зовнішні візуальні орієнтири, знаходити їжу в годівниці, розташованій в кінці одного з «рукавів». Реєстрували послідовність відвіданих «променів» лабіринту, кількість спроб входу в кожен «рукав» до того моменту, як щур заходив в рукав-відгалуження, в кінці якого розташовувалася їжа. Входом щура в «рукав» вважали той, коли всі 4 лапи тварини знаходилися в рукаві. Протягом одного дня досліду кожній тварині дозволяли зробити 12 спроб знайти їжу в «рукаві» 8-променевого піднесеного радіального лабіринту,

після чого досвід припиняли. Дослідження припиняли також після 6 послідовних вдалих спроб знаходження їжі або в тому випадку, якщо щур не знаходив їжу протягом 10 хв [11].

Сеанси навчання починали через 24 год з моменту відтворення ХІМ. Щодня проводили по 2-3 сеанса, з інтервалами між ними в 2 години. Через 30 хв після закінчення досліджень щурам давали їжу.

У серіях дослідів з визначення збереження раніше сформованих умовних рефлексів використовували тренованих тварин зі сформованим навичкою знаходження їжі в одному з рукавів лабіринту. Через 1 добу після вдалого формування УР аналогічним чином визначали його збереження (рис. 2.3).

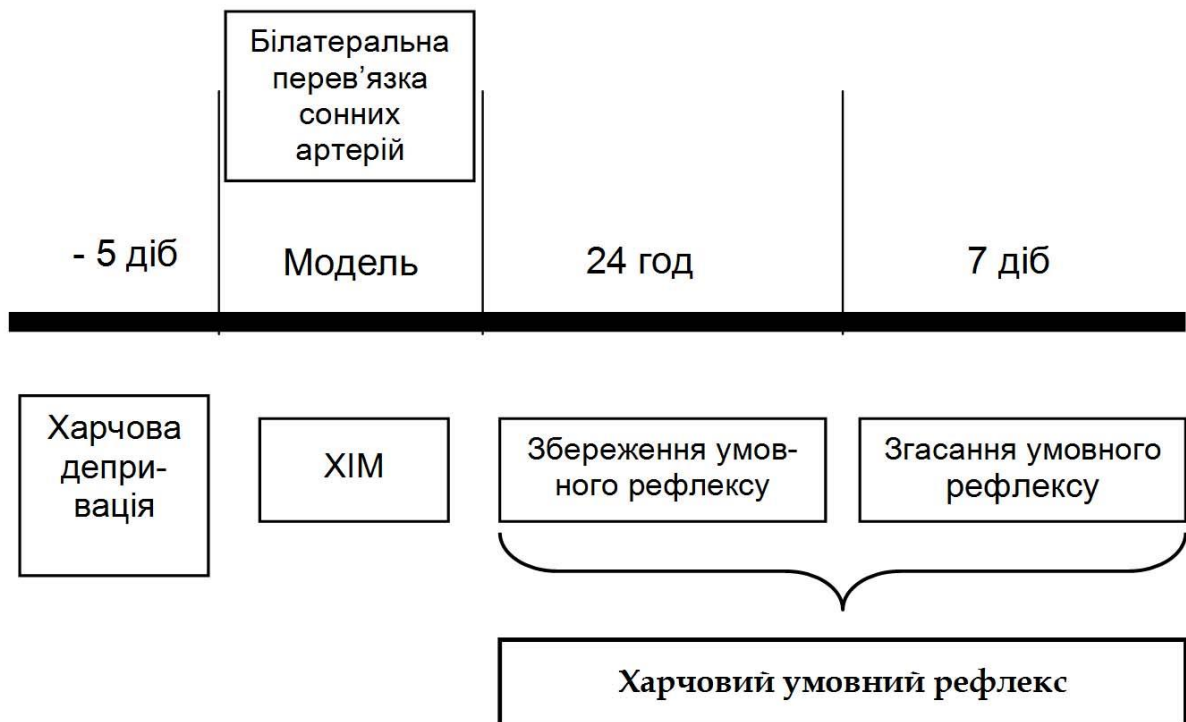


Рис 2.3. Принципова схема організації дослідів по з'ясуванню впливу застосованої схеми лікування на процеси навчання та пам'яті при формуванні харчового УР

В окремих дослідях в аналогічних умовах з використанням 8-променевого піднесеного радіального лабіринту досліджували опір згасання

раніше виробленого умовного рефлексу. З цією метою харчові кульки були відсутні в «рукавах» лабіринту, іншими словами, використовували негативне підкріплення умовного рефлексу.

2.5. Препарати, які застосовувалися в роботі

У роботі використовували наступні препарати: 0.9% фізіологічний розчин NaCl, семакс («ПроФарма», Україна), гопантенова кислота (ООО «РІК-фарм», Україна).

2.6. Статистична обробка результатів досліджень

Всі отримані результати обробляли за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу [11]. При обробці даних, отриманих протягом експериментальних досліджень, були використані загальновідомі статистичні параметри: середнє арифметичне та стандартне квадратичне відхилення.

Для визначення вірогідності інтервальних значень (кількість перетнутих квадратів та зроблених вертикальних стійок «відкритого поля», вираженість емоційної поведінки, число суміщень УС і БС, які необхідні для вироблення умовного рефлексу тощо) використовували параметричний критерій ANOVA, що супроводжувався у випадку відповідності критеріям вірогідності тестом Neuman-Keuls.

Для визначення вірогідності номінальних значень (число тварин з певним моторним дефіцитом, з парезом та паралічом кінцівок, число тварин, які здатні були утриматися на двох горизонтально розташованих паличках та на стрижні, який обертається тощо) використовували непараметричний критерій Kruscall-Wallis.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм статистичного аналізу Microsoft Excel, Statistica 13.0 (TIBCO, США) [51]. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ МОТОРНИХ ДИСФУНКЦІЙ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ В ДИНАМІЦІ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

При формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці, що є характерною властивістю хронічної ішемії мозку, в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відмічається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [17, 48, 61, 155]. Відмічаємо також розвиток в динаміці хронічної ішемії мозку порушень просторової орієнтації, вертикалізації, координації, роботи рухового аналізатора, який приймає участь в цих процесах [77]. З фундаментальної точки зору важливо представляти, що при хронічній ішемії мозку істотно порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [74].

Зазвичай, лікарі часто не звертають увагу на вищевказані порушення, оскільки, в пріоритеті є життя пацієнтів. Але переважно за умов досліджу показано, що порушення поведінки щурів за умов хронічної ішемії мозку слід враховувати за умов діагностики, оскільки вони можуть стати найраннішими ознаками церебральної катастрофи, яка наближається [17]. Більше того, корекція виявлених поведінкових розладів за умов хронічної ішемії мозку сприятиме покращенню функціонування всього організму та його відновленню після ішемічних проявів.

Для перевірки висунутої гіпотези стосовно патогенетичної значущості порушень поведінки при діагностиці та комплексній фармакокорекції хронічного ішемічного синдрому нами були проведені низка експериментальних досліджень по визначенню динаміки вираженості моторної та емоційної поведінки за вказаних умов.

3.1. Дослідження моторної дисфункції та неврологічного дефіциту у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Завданням цієї частини дисертаційної роботи є дослідження вираженості рухових порушень та неврологічного дефіциту у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.

В тесті «відкритого поля» інтактні щури перетинали в середньому від $(17,2 \pm 1,6)$ квадратів (4 доба спостереження) до $(24,6 \pm 2,2)$ квадратів (2 доба досліду; рис. 3.1).

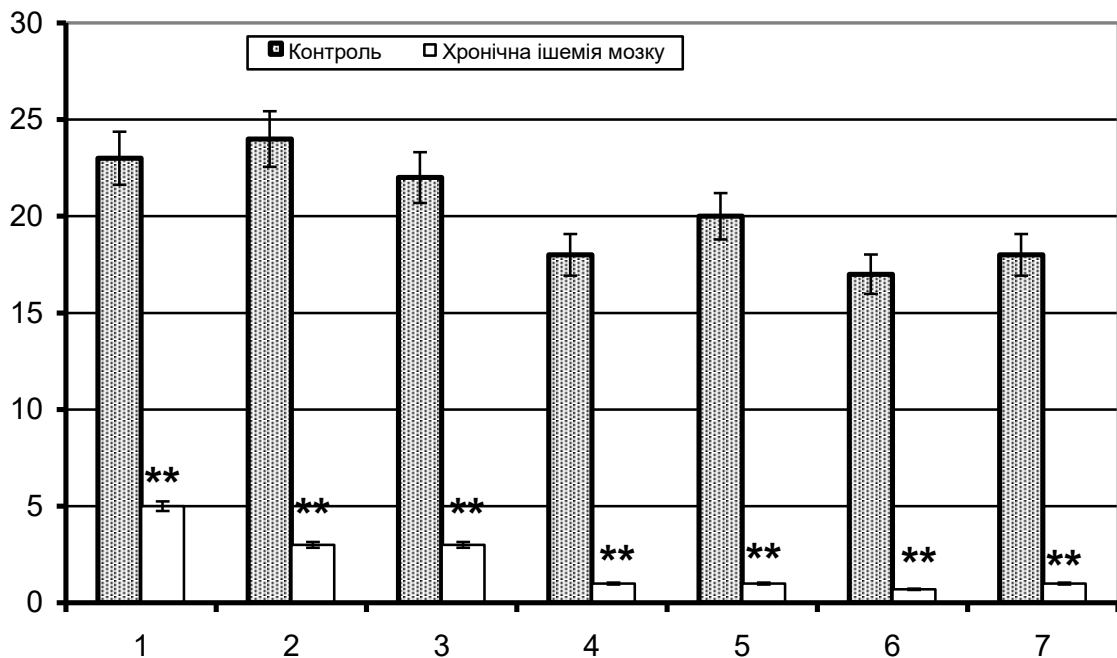


Рис. 3.1. Характеристика горизонтальної моторної активності щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість досліду). За віссю ординат - кількість перетнутих квадратів в тесті «відкрите поле»

** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

У щурів з ХІМ на 1-й добі досліду кількість перетнутих квадратів в центр «відкритого поля» дорівнювала $4,9 \pm 0,4$, що виявилось в 4,7 раза менше при порівнянні з аналогічним показником у інтактних щурів ($p < 0.01$). На 2-ій та

3-ій добі спостереження щурі з ХІМ перетинали в середньому $(3,1 \pm 0,3)$ та $(2,8 \pm 0,3)$ квадрати «відкритого поля», відповідно, що виявилось в 8 разів та у 7,2 раза менше при порівнянні з аналогічними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$).

В подальшому спостерігалася знерухомленість щурів із ХІМ, і вони протягом 4-7 діб постішемічного періоду перетинали в середньому по 1 квадрату «відкритого поля», який локалізувався поблизу місця їх положення на горизонтальній площині. Зареєстровані показники горизонтальної моторної активності були суттєво менше при їх порівнянні з відповідними контрольним показниками ($p < 0.01$).

При дослідженні в тесті «відкритого поля» інтактні щури на 1-й добі досліду демонстрували в середньому $(7,7 \pm 0,6)$ вертикальних стійок (рис. 3.2). В динаміці спостереження протягом наступних 6 діб кількість вертикальних стійок, яку демонстрували щури контрольної групи, не розрізнялася суттєво становила від $(4,5 \pm 0,5)$ стійок на 6-й добі досліду до $(6,9 \pm 0,6)$ на 4-ій добі досліду.

На 1-ій добі після відтворення ХІМ при розташуванні в центрі «відкритого поля» щури демонстрували в середньому $(1,2 \pm 0,2)$ вертикальної стійки, що виявилось в 6,4 рази менше при порівнянні з таким показником у інтактних щурів ($p < 0.01$).

Протягом наступних 3 діб спостереження щурів із ХІМ демонстрували в середньому лише по 1 вертикальній стійці, що виявилось в діапазоні в 6,0 до 6,9 раза розбіжності при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($p < 0.01$). На 5-ій та 6-ій добі спостереження щури із ХІМ в тесті «відкритого поля» демонстрували в середньому по $(0,7 \pm 0,2)$ та $(0,5 \pm 0,1)$ вертикальної стійки, відповідно, що виявилось у 7,9 раза та у 9 разів менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$).

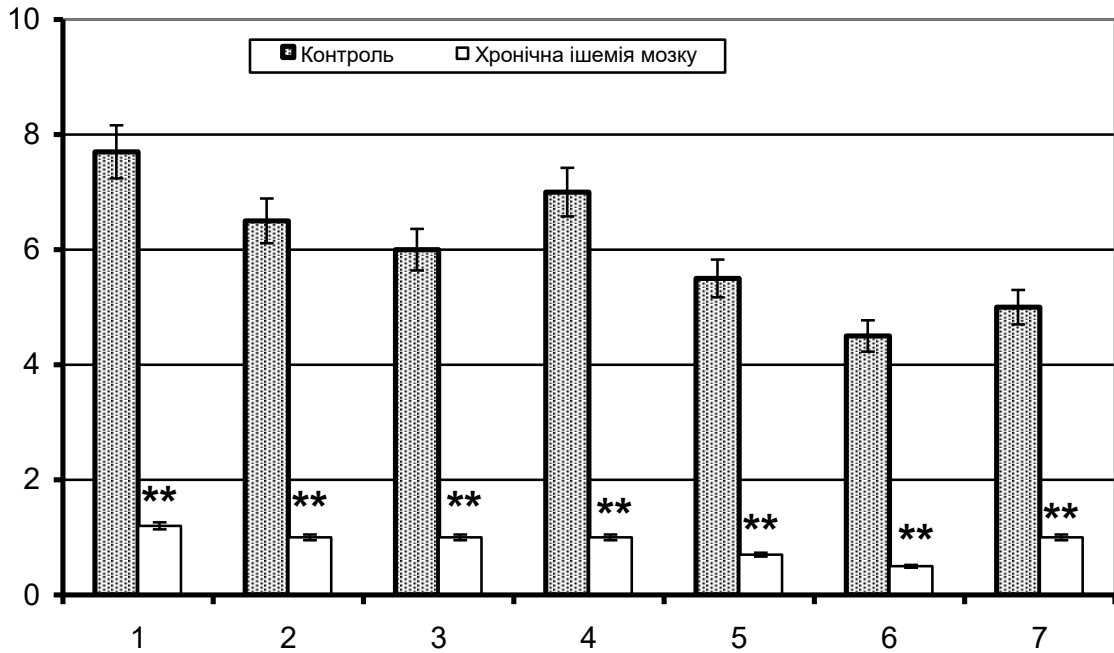


Рис. 3.2. Характеристика вертикальної моторної активності щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість дослідження). За віссю ординат - кількість вертикальних стійок в тесті «відкрите поле».

Примітки: ** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

На 7-ій добі постішемічного періоду щури були знерухомлені та демонстрували в середньому $0,9 \pm 0,2$ (вертикальної стійки), що виявилось в 5,1 рази менше, ніж такий показник у інтактних щурів ($p < 0.01$).

Отже, в динаміці хронічного ішемічного синдрому протягом 7 діб спостереження чітко простежується динаміка суттєвої редукції показників горизонтальної та вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле».

Поведінково щури з ішемією демонстрували постійні ліво- та правобічні ротації з частотою в середньому від 5 до 7 за хв. Максимальну кількість ротацій ми виявили на 4-ій добі дослідження – $6,7 \pm 0,8$, причому число ротацій протягом всього терміну спостереження не змінювалося суттєво.

При дослідженні вираженості неврологічного дефіциту жоден з щурів в контрольних спостереженнях не демонстрував млявість, повільність і слабкість рухів (тільки по 1 щура на 1-й, 3-й і 7-й добі), «манежні рухи», парез і параліч кінцівок (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Динаміка вираженості неврологічного дефіциту (%) у щурів з хронічною ішемією мозку

Групи тварин	Млявість, сповільненість рухів	Слабкість рухів	“Манежні” рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
1-а доба					
Контроль, n=7	14	0	0	0	0
ХІМ, n=17	88**	100**	65**	12	6
3-я доба					
Контроль, n=7	14	0	0	0	0
ХІМ, n=16	88**	100**	63**	12	0
5-а доба					
Контроль, n=7	0	0	0	0	0
ХІМ, n=15	87**	93**	54*	13	0
7-а доба					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
ХІМ, n=14	93**	100**	64*	13	0

Примітки:

1. * - $p < 0.05$
2. ** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель

Через 1 добу після відтворення ХІМ 15 щурів із 17 демонстрували млявість і повільність рухів, всі щури виявляли слабкість рухів, 11 щурів демонстрували «манежні рухи», що було значно більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($P < 0.01$). У 2-х щурів ми виявили парез 2 контрлатеральних кінцівок, у 1 щура – параліч задньої лівої кінцівки.

На 3-ій добі досліду 14 щурів із 16 виявляли млявість та сповільненість рухів. Всі щури демонстрували слабкість рухів, для 10 щурів притаманними були «манежні рухи». Всі зареєстровані показники суттєво перевищували такі дані у контрольних щурів ($p < 0.01$). Парез 2-х кінцівок було відзначено у 2-х щурів цієї групи.

Через 5 діб після відтворення ХІМ у 13 щурів із 15 ми реєстрували млявість та сповільненість рухів. 14 щурів із 15 виявляли слабкість рухів, для 8 щурів притаманними були «манежні рухи». Всі вказані показники були значно більші, ніж аналогічні показники в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$). У 2-х щурів цієї групи залишився парез 2-х кінцівок.

На 7-ій добі постішемічного періоду 13 щурів із 14 демонстрували млявість та сповільненість рухів. Всі щури проявляли слабкість рухів, для 9 щурів із 14 притаманними були «манежні рухи». Всі зареєстровані показники суттєво перевищували такі дані у контрольних щурів ($p < 0.05$). У 2-х щурів цієї групи було відзначено парез 2-х кінцівок.

3.2. Дослідження м'язових порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Завданням цієї частини дисертаційної роботи було дослідження м'язових порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.

Всі інтактні щури виявили здатність утримуватися на двох горизонтальних паличках протягом всього терміну спостереження (рис. 3.3).

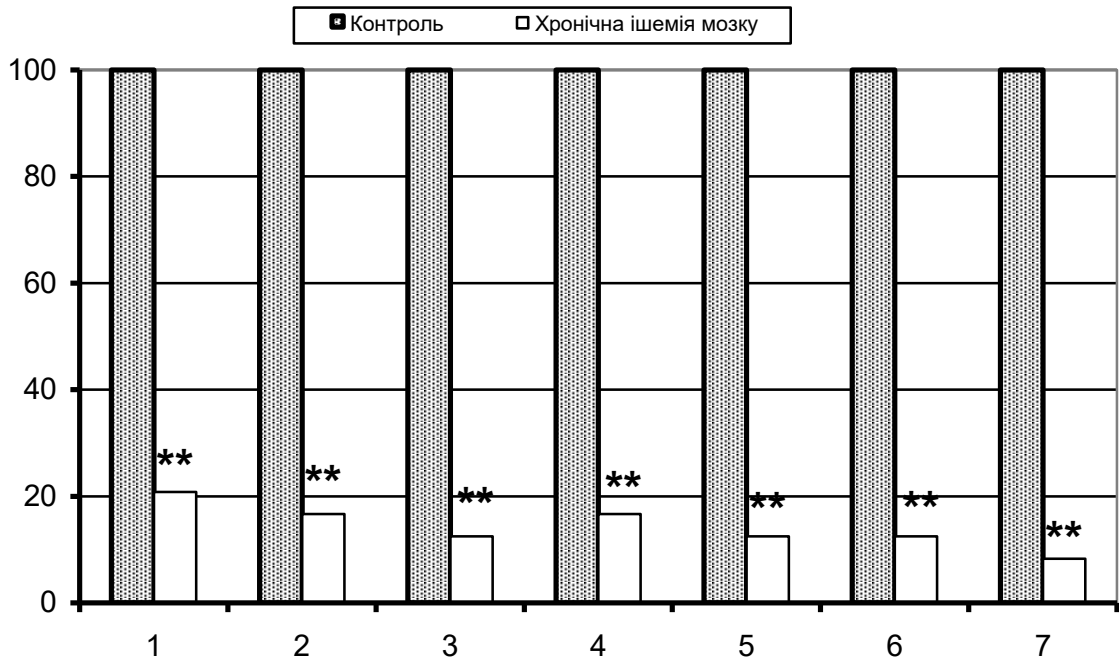


Рис. 3.3. Здатність утриматися на двох горизонтальних паличках у щурів з хронічною ішемією мозку

Примітка:

** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість досліду).

За віссю ординат - число щурів, здатних утриматися на двох горизонтально розташованих паличках.

Через 24 год. після відтворення ХІМ 3 із 17 щурів були здатні утриматися на двох горизонтальних паличках, що виявилось в 4,8 рази менше при порівнянні з такими даними у інтактних тварин ($p < 0.01$).

Протягом наступних 5-ти діб спостереження лише 2 щури з ХІМ виявили здатність утриматися на двох горизонтальних паличках, що також було значно менше при порівнянні з аналогічними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$).

На 7-ій добі досліду лише 1 щур із 14 з ХІМ був здатний утриматися на на двох горизонтальних паличках, що було в 12 разів менше, ніж в контролі ($p < 0.01$).

В подальшому ми з'ясували, що всі інтактні щури були здатні утримуватися на стрижні, який обертається, протягом всього терміну спостереження (рис. 3.4).

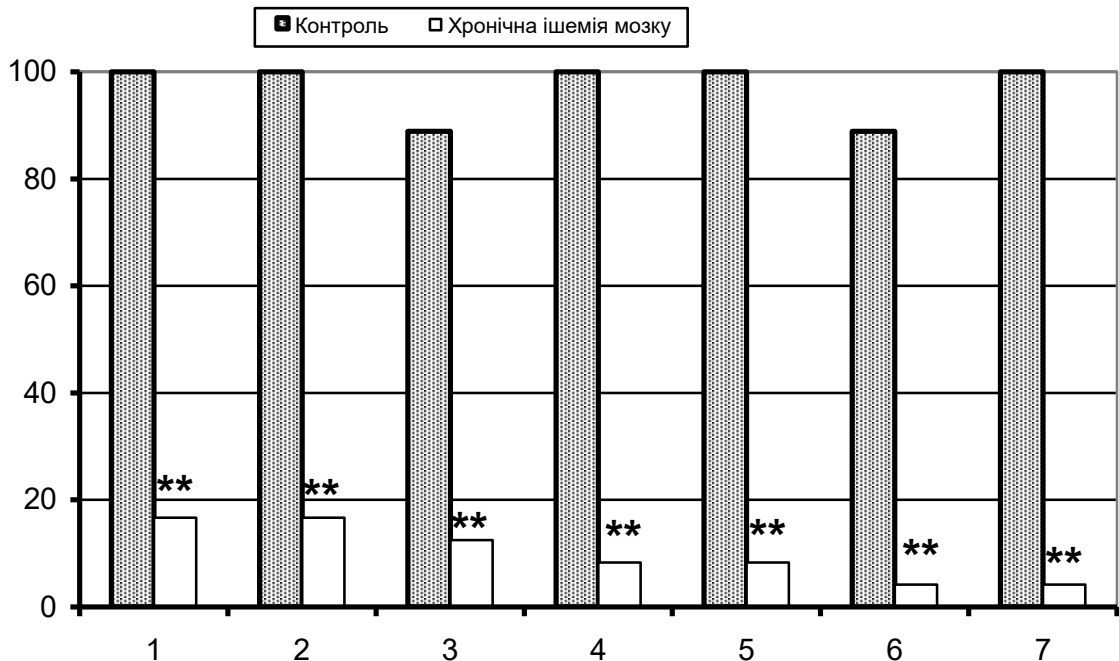


Рис. 3.4. Здатність утриматися на стрижні, який обертається, у щурів з хронічною ішемією мозку.

Примітка:

** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість дослідження).

За віссю ординат - число щурів, здатних утриматися на стрижні, який обертається (у % у всіх випадках).

На 1-ій добі дослідження 2 із 17 щурів були здатні утриматися на стрижні, який обертається, що виявилось в 5,4 рази менше при порівнянні з такими даними у інтактних тварин ($p < 0.01$).

На 2-ій та 3-ій добах дослідження з числа всіх щурів із ХІМ лише 2 щура були здатні утриматися на стрижні, який обертається, що також суттєво було менше при порівнянні з аналогічними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$).

Протягом наступних 4-х діб спостереження лише по 1 щуру з ХІМ виявили здатність утриматися на на стрижні, який обертається, що виявило вірогідні розбіжності відповідно таких самих даних в контролі ($p < 0.01$).

Всі інтактні щури протягом всього терміну спостереження утримувалися на поверхні підведеної до кута у 80° металевої сітки (рис. 3.5).

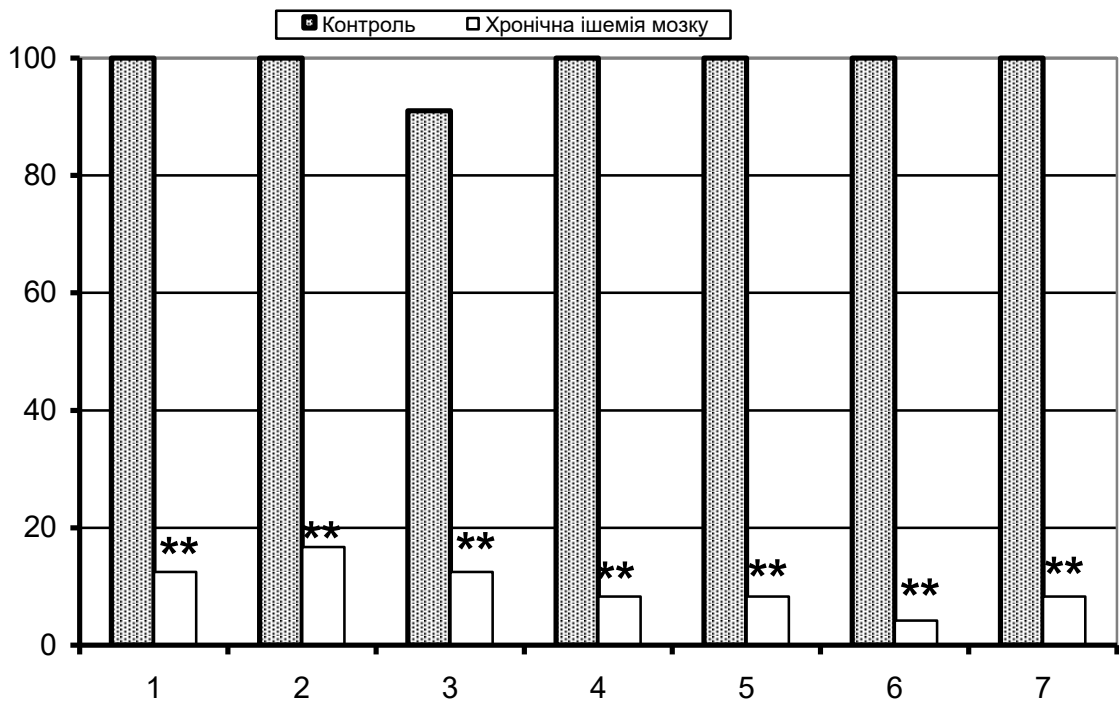


Рис. 3.5. Показники координаційної активності у щурів з хронічною ішемією мозку

Примітка:

** - $P < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулліз тест).

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість дослідження).

За віссю ординат - число щурів, здатних утриматися на піднятій сітці (у %)

Вже на 1-ій добі після білатеральної оклюзії сонних артерій на поверхні «підведеної сітки» утримувалися 2 щури з 17, через 2 дні - 2 щури із 16, що було значно менше порівняно з відповідними контрольними показниками ($p < 0.01$). Мінімальний показник – 1 щур, який здатний був утриматися на

поверхні піднятої сітки, було зареєстровано на 6-ій добі досліду, що виявилось в 12 разів менше, ніж такий самий показник у інтактних щурів ($p < 0.01$).

Подібну мінімальну вираженість досліджуваних показників реєстрували протягом 7 днів досліду ($p < 0.01$).

3.3. Дослідження емоційної поведінки у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Завданням цієї частини дисертаційної роботи було дослідження вираженості емоційної поведінки щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.

Всі щури контрольної групи при спробі взяття в руку намагалися сховатися, вокалізували (2 щури намагалися вкусити долоню дослідника) та демонстрували середню вираженість емоційної поведінки в межах від 2 до 3 балів (рис. 3.6).

На 1-ій добі середня вираженість емоційної поведінки дорівнювала ($2,5 \pm 0,3$) бала, що виявилось співставно з таким показником у інтактних щурів ($p > 0.05$).

У щурів з відтвореною ХІМ на 2-ій добі досліду при спробі взяття в руку реакція у відповідь була більш вираженою: лише 1-2 щури намагалися сховатися, все решта намагалися вкусити долоню дослідника, тобто демонстрували максимальну вираженість емоційної поведінки, що значно перевищувала відповідний показник в контролі ($p < 0.05$).

Протягом наступних 5 діб спостереження щури з ХІМ демонстрували виражену агресивну емоційну поведінку, намагалися вкусити долоню дослідника. Середня вираженість емоційної поведінки щурів із ХІМ була в діапазоні від 1,37 раза (6-а доба досліду) до 1,8 раза (7-а доба досліду) більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$).

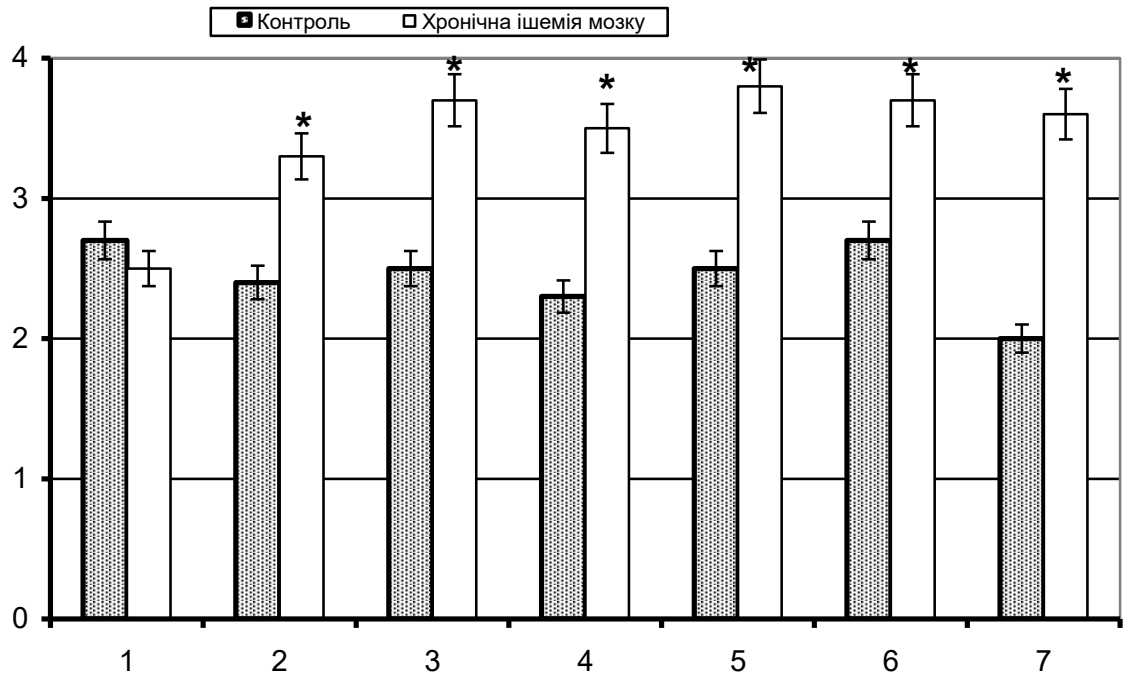


Рис. 3.6. Показники емоційної поведінки щурів з хронічною ішемією мозку

Примітка:

* - $P < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість дослідження).

За віссю ординат - вираженість агресивно-захисної поведінки щурів (бали)

3.4. Дослідження когнітивних порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

Завданням цієї частини дисертаційної роботи було дослідження вираженості когнітивних порушень у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку. В якості тестів для перевірки умовно-рефлекторної діяльності щурів за умов дослідження були використані формування умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.

3.4.1. Дослідження когнітивних дисфункцій у щурів із хронічною ішемією мозку в тесті умовного рефлексу активного уникнення

Тваринам спочатку пред'являли УС, а через 5 сек - БС. Після серії ударів електричним струмом тварина спочатку завмирала, а потім намагалася втекти від електричних ударів. Спочатку щурам контрольної групи було потрібно 21-25 сек для досягнення мети, після чого час пробіжки скорочувалася. Розвивалася реакція випередження - після пред'явлення умовного подразника тварина переходила на протилежний бік до отримання електричного подразнення. Закріплення реакції випередження було критерієм формування УРАУ.

Починаючи з 1-ї доби після відтворення ХІМ, число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було на 43.2 % більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$, табл. 3.2).

При цьому за умов досліду кількість суміщень УС та БС, потрібних для виникнення УРАУ через 1 добу, дорівнювала $12,3 \pm 1,2$, що виявилось в 1,7 рази більше при порівнянні з аналогічним контрольним показником ($p < 0.05$). Величина досліджуваного показника через 7 діб після вироблення УРАУ становила $5,7 \pm 0,7$, що вдвічі перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0.01$).

На 3-ій добі досліду кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, у щурів із ХІМ дорівнювала $38,8 \pm 3,7$, що на 66.5 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0.05$). Подібне суміщення умовного стимулу і безумовного через 1 добу та через 7 діб після вироблення рефлексу в щурів цієї групи дорівнювало $16,9 \pm 1,7$ та $8,3 \pm 0,7$, що виявилось в 2,4 рази та в 3,2 рази, відповідно, більше при порівнянні з контрольними показниками (в обох випадках $p < 0.01$).

Таблиця 3.2.

Формування умовного рефлексу активного уникнення, а також вираженість короткострокової та довгострокової пам'яті у щурів з хронічною ішемією мозку

Групи тварин	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1 доба			
1 група – контроль, n=7	22.8±2.4	7.2±0.8	2.8±0.3
2 група – ХІМ, n=17	32.7±3.3*	12.3±1.2*	5.7±0.7**
3 доба			
1 група – контроль, n=7	23.3±2.6	6.9±0.8	2.6±0.3
2 група – ХІМ, n=16	38.8±3.7*	16.9±1.7**	8.3±0.7**
5 доба			
1 група – контроль, n=7	24.3±2.4	6.6±0.7	2.5±0.3
2 група – ХІМ, n=15	37.3±3.6*	16.1±1.6**	7.4±0.7**
7 доба			
1 група – контроль, n=7	22.9±2.4	6.7±0.8	2.7±0.3
2 група – ХІМ, n=14	33.4±3.4*	13.7±1.4*	6.9±0.7*

Примітки:

1.* - $p < 0.05$

2.** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій).

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх загибель

Через 5 діб після відтворення ХІМ кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, становила $37,3 \pm 3,6$, що на 53.5 % перевищувало такий показник у інтактних щурів ($p < 0.05$). Подібне суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення УРАУ в щурів цієї групи дорівнювало $16,1 \pm 1,6$ та $7,4 \pm 0,7$, що виявилось в 2,4 раза та в 3 рази більше, відповідно, стосовно таких показників в контрольній групі щурів ($p < 0.01$).

На 7-ій добі спостереження число суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ, становила $33,4 \pm 3,4$, що на 45.9 % перевищувало відповідний контрольний показник ($p < 0.05$). Подібне суміщення умовного стимулу і безумовного стимулів через 1 добу та через 7 діб після вироблення УРАУ в щурів цієї групи дорівнювало $13,7 \pm 1,4$ та $6,9 \pm 0,7$, що виявилось в 2 рази та в 2,6 рази більше, відповідно, порівняно з такими контрольними показниками ($p < 0.05$).

Абсолютні величини інтегрального показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив відтвореного патологічного стану на збереження навику (енграми») у щурів із ХІМ, подані на рис. 3.7.

Чітко простежується зменшення показнику «збереження» в динаміці постішемичного періоду, починаючи з 3-ї доби досліду ці зміни набувають статистичної вірогідності ($p < 0.05$).

3.4.2. Дослідження когнітивних дисфункцій у щурів із хронічною ішемією мозку в тесті харчового умовного рефлексу

Через 24 год після білатеральної оклюзії сонних артерій щури були знерухомлені та знаходилися в центральній частині радіального лабіринту (табл. 3.3). Щури не робили жодних спроб локалізувати їжу.

Кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі під час навчання починала з'являтися лише на 5-ій добі постішемичного періоду.

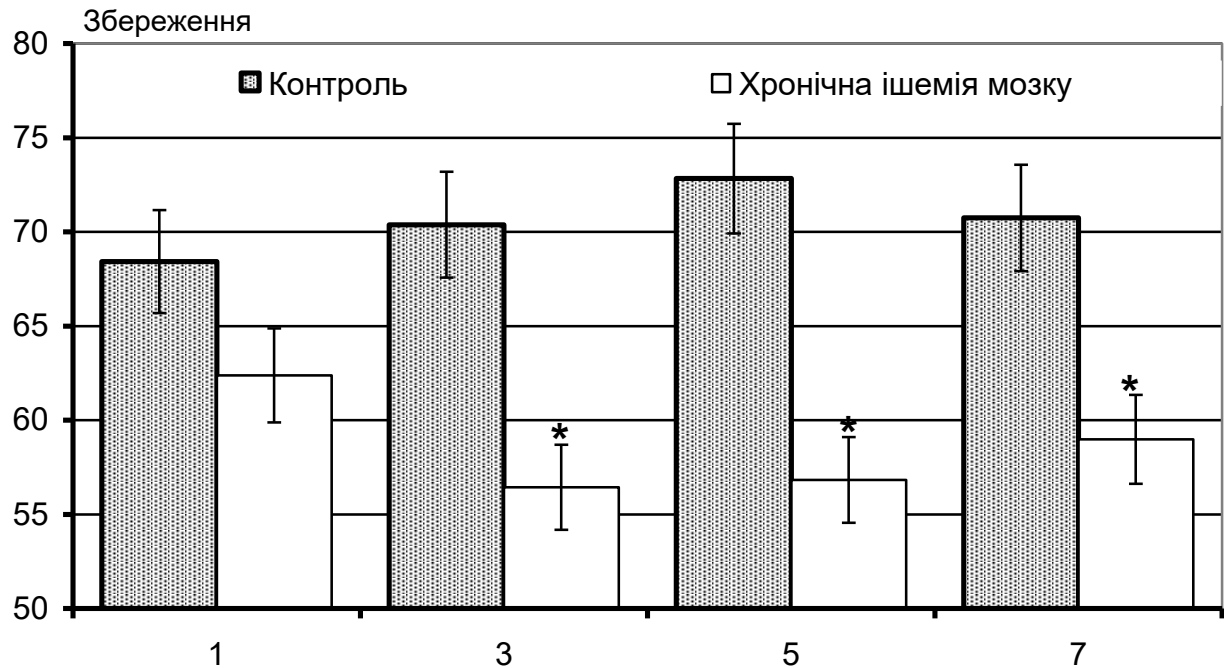


Рис 3.7. Вираженість показника «збереження» у щурів із хронічною ішемією мозку

Примітка:

* – $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій).

На 5-ій добі досліду кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі під час навчання в щурів із ХІМ становила $0,4 \pm 0,2$, що було втричі менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$). Величина досліджуваного показника при збереженні умовного харчового рефлексу також була менше (в 2,5 рази), ніж в контролі ($p < 0.05$).

На 7-ій добі постішемичного періоду кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі під час навчання в щурів із ХІМ становила $0,4 \pm 0,2$, що виявилось в 2,5 рази менше, ніж в контролі ($p < 0.01$). Величина досліджуваного показника при збереженні умовного харчового рефлексу була в 2,5 рази менше, ніж в такий самий показник в контрольній групі щурів ($p < 0.05$).

Таблиця 3.3.

Формування харчового умовного рефлексу в тесті 8-променевого радіального лабіринту, його збереження та зникнення у щурів з хронічною ішемією мозку

Групи тварин	Кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалою локалізації їжі під час		
	Навчання	Збереження умовного рефлексу	Згасання умовного рефлексу
1 доба			
1 група – контроль, n=7	6.7±0.6	1.0±0.1	1.0±0.1
2 група – ХІМ, n=17	0***	0***	0***
3 доба			
1 група – контроль, n=7	3.8±0.4	1.0±0.1	2.1±0.2
2 група – ХІМ, n=16	0***	0***	0***
5 доба			
1 група – контроль, n=7	1.2±0.2	1.0±0.1	3.3±0.2
2 група – ХІМ, n=15	0.4±0.2**	0.4±0.2*	0***
7 доба			
1 група – контроль, n=7	1.0±0.1	1.0±0.1	4.1±0.3
2 група – ХІМ, n=14	0.4±0.2**	0.4±0.1*	0***

Позначення числа щурів в групах виникло через їх гибель

Примітки:
 1.* - $p < 0.05$
 2.** - $p < 0.01$
 3.*** - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин (Крушквал-Валліс критерій)

Для дослідження опору згасання УР тваринам з раніше виробленим харчовим умовним рефлексом в тесті 8-променевого радіального піднятого лабіринту не давали харчове підкріплення і досліджували динаміку мнестичних функцій протягом постішемичного періоду

Через 1 год. після моделювання ХІМ щури були знерухомлені. Через неможливість в цей період досліду проведення їх навчання та простеження за збереженням УР, зрозуміло, що жодного намагання опору згасання цьому рефлексу не надавалося.

На 3-ій - 7-ій добах досліду щури із ХІМ також були знерухомлені, що не надало можливості детального дослідження опору згасання харчового умовного рефлексу за умов ХІМ.

Таким чином, у щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліду реєструються виражені зміни моторної та позної поведінки, м'язової та координаційної активності. У більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади.

Цікаво, що виявлені рухові, позні, ротаційні, м'язові, координаційні та емоційні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження.

Отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду формуються когнітивні порушення. Це підтверджено даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довгострокової пам'яті протягом постішемічного періоду за умов ХІМ. В наших дослідження амнестичний ефект було виявлено в динаміці ХІМ і було верифіковано гальмуванням процесу формування УР, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті в тестах УРАУ та харчового УР. Погіршення відносного показника «збереження» в тесті УРАУ також віддзеркалює негативні нейропатофізіологічні процеси, які тривають в організмі щурів при ХІМ.

Вважаємо, що рухові розлади та адинамія тварин із ХІМ суттєво детермінує вираженість процесів навчання та функціонування пам'яті, а також збереження енграми пам'яті та опору її зникнення суттєвим чином.

Висновки за розділом 3

1. У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліджу реєструються виражені зміни моторної та позоної поведінки, м'язової та координаційної активності. У більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади.
2. У щурів із хронічною ішемією мозку з 1-ї доби реєструються когнітивні порушення, які виражаються у погіршенні процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в умовах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.
3. Отримані дані вважаємо в якості експериментального підґрунтя доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати поведінкові моторні, позоні та м'язові порушення, а також відновити емоційну сферу та когнітивні здібності пацієнтів з хронічною ішемією мозку.
4. Комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція моторної поведінки, емоційної сфери та мнестичних функцій буде також спрямована на формування антиішемічного ефекту.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of Medicine and Biology*. 2021; 2(76): 183-188.
2. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(4): 404-422.

3. Кірчев В.В. М'язові та емоційні дисфункції при хронічній ішемії мозку за умов експерименту. XVI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2017; 2: 57–58.
4. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017: 97.
5. Кірчев В.В., Стоянов А.О. Динаміка змін рухової активності та функції м'язів при хронічній ішемії мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 38-39.
6. Кірчев В.В. Дослідження вираженості порушень рухової активності щурів при хронічній ішемії мозку. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : I Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю. Харків, 18 жовтня 2018. Харків : Видавництво НФаУ, 2018: 112.
7. Кірчев В.В. Патогенетична значущість зміни моторної, позної та пошуково-орієнтовної поведінки щурів при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18-19 квітня 2019: 154.
8. Кірчев В.В. Поведінкові зміни як прояв дизорієнтованої схеми патології моторної системи при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 23.

9. Кірчев В.В., Вастьянов М.Р. Порушення поведінки щурів в динаміці хронічної ішемії мозку та кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 38.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СЕМАКСУ ТА ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в усіх країнах вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації і в цілому зниження якості життя пацієнтів [1-3, 8, 17, 24, 25, 32, 37, 49, 50, 53, 55]. При цьому хронічна ішемія мозку як феномен і патологічний процес, і, відповідно, пацієнти з хронічною ішемією мозку представляють переважну масу випадків і епізодів цереброваскулярної патології [58, 62, 73, 78]. В цьому аспекті особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання.

При формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці, що є характерною властивістю хронічної ішемії мозку, в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [17] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [24, 37]. Показано також розвиток в динаміці хронічної ішемії мозку порушень просторової орієнтації, вертикалізації, координації, роботи рухового аналізатора, який приймає участь в цих процесах [17]. З фундаментальної точки зору важливо представляти, що при хронічній ішемії мозку істотно порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [17, 85, 105, 131, 156].

З точки зору лікування хронічної ішемії мозку є наступні складнощі: по-перше, сам по собі перебіг *хронічної*, тобто розтягнутої в терміновому аспекті, ішемії мозку. По-друге, поліпрагмазія при лікуванні і недостатня ефективність

комплексної корекції індукованих ішемією мозку симптомів. По-третє, недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів.

Звичайно, що при організації експериментальних досліджень ми виходили з існуючих Протоколів та рекомендацій стосовно лікування хронічної ішемії мозку. Але при цьому ми також враховували 2 головних моменти: по-перше, нашу увагу привернули показані нейропротективні ефекти семаксу та гопантенової кислоти [52] при ішемічних станах. А, по-друге, ми вирішили дослідити ефективність інтраназального введення одного з обораних фармакологічних препаратів, зважаючи на більшу швидкість надходження цієї сполуки безпосередньо до мозку в такому випадку з точки зору її фармакокінетики. Зрозуміло, що з фундаментальної точки зору порівняльна здатність проникнення будь-якого фармакологічного препарату до ЦНС за умов його системного та інтраназального шляхів введення є превалюючою при інтраназальному введенні, оскільки в цьому разі обрана сполука уникає можливості перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, що є позитивним з фармакокінетичної точки зору і перспективним з точки зору скорішого отримання більшої концентрації потрібної сполуки з нейропротективними властивостями для реалізації потрібного ефекта протягом постішемічного стану.

4.1. Дослідження змін локомоторної активності та неврологічного дефіциту у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти

Завданням цієї частини експериментальної роботи стало визначення ефективності застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексному лікуванні моторних розладів та сформованих неврологічних порушень у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку.

Результати дослідження горизонтальної рухової активності в тесті «відкрите поле» наведені на рис. 4.1. Чітко простежується динаміка суттєвої редукції показників горизонтальної рухової активності в тесті «відкрите поле» в динаміці хронічного ішемічного синдрому протягом 7-ми діб спостереження ($p < 0.01$).

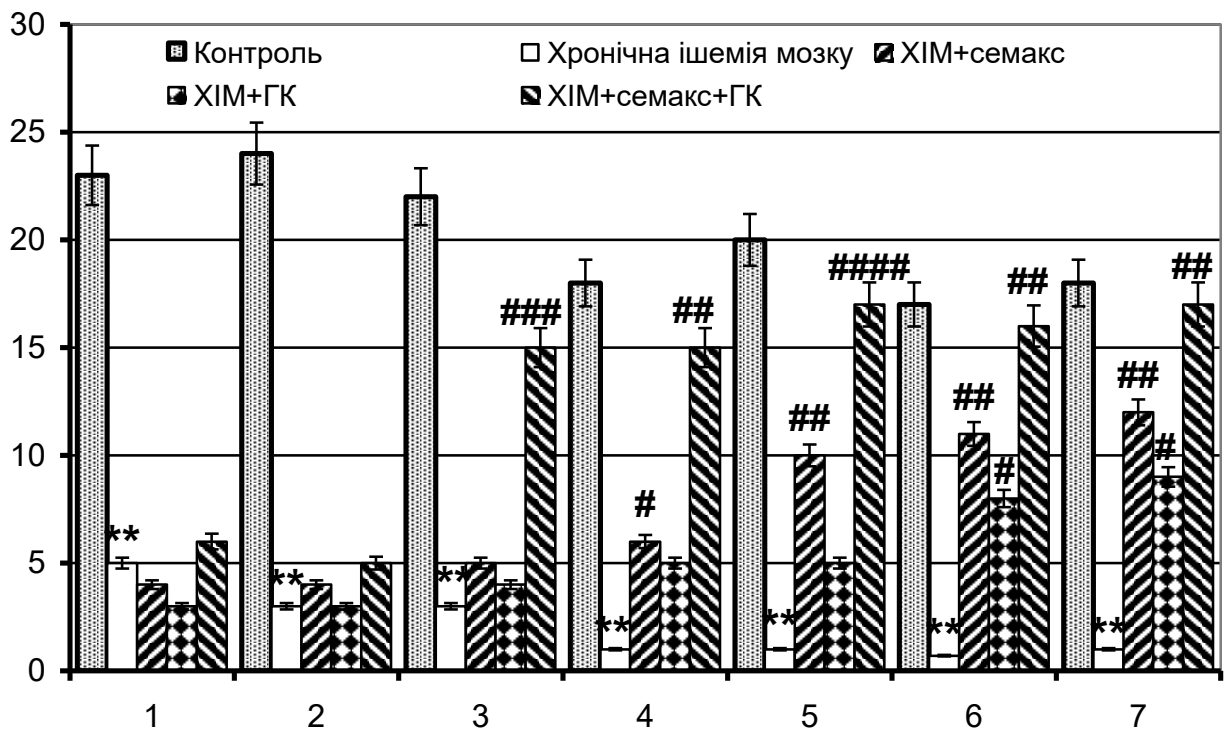


Рис. 4.1. Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантевої кислоти (ГК) на показники горизонтальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки:

1.** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (група 1);

2.# – $p < 0,05$,

3.### – $p < 0,01$,

4.#### – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (група 2; в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

На 3-ій добі постішемичного стану в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким здійснювали сумісні інтраназальне введення семаксу та в/очер введення гопантенової кислоти, кількість перетнутих квадратів дорівнювала в середньому $14,6 \pm 2,1$, що в 4,7 раза перевищувало такий показник в групі щурів із хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції ($P < 0.001$). Подібна динаміка досліджуваного показника реєструвалася до кінця досліду, на 7-ій добі досліду становила в середньому $16,8 \pm 1,9$ квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($p < 0.01$), було співставно з відповідним показником в контрольних спостереженнях ($p > 0.05$) та суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким вводили гопантенову кислоту ($p < 0.05$).

За вказаних умов кількість перетнутих квадратів в групі щурів із хронічної ішемією мозку, яким вводили семакс, набувала суттєвого перевищення відповідно такого показника в групі щурів із хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції на 4-ій добі досліду ($p < 0.05$) з подальшим зростанням вираженості відзначеного ефекту. Так, на 7-ій добі з моменту відтворення хронічної ішемії мозку досліджуваній показник в цій групі щурів дорівнював в середньому $(12,1 \pm 1,5)$ квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($p < 0.01$) та було співставно з відповідним показником в контрольних спостереженнях ($p > 0.05$).

Щури з хронічною ішемією мозку, яким вводили гопантенову кислоту, тільки на 6-ій добі досліду перетинали в середньому $8,7 \pm 0,9$ квадратів, що суттєво перевищувало відповідний показник в групі щурів із хронічної ішемією мозку без фармакологічної корекції ($p < 0.05$). Зареєстрований ефект гопантенової кислоти за вказаних умов був присутній і на 7-ій добі досліду.

Результати дослідження вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле» наведені на рис. 4.2. Також простежується динаміка суттєвої

редукції показників вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле» в динаміці хронічного ішемічного синдрому протягом 7 діб спостереження ($p < 0.01$).

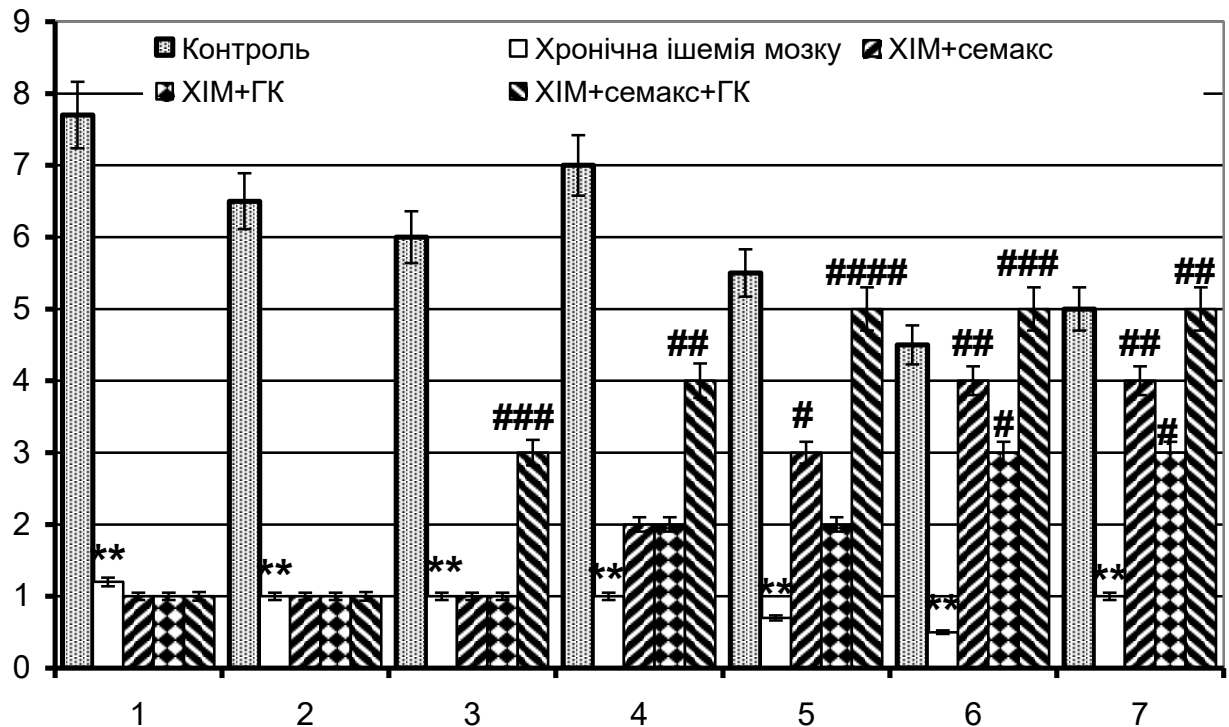


Рис. 4.2. Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантевої кислоти (ГК) на показники вертикальної активності щурів з хронічною ішемією мозку в тесті «відкрите поле»

Примітки:

1.** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (група 1);

2.# – $p < 0,05$,

3.### – $p < 0,01$,

4.#### – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (група 2; в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Приблизно аналогічну вираженість ефектів семаксу та гопантевої кислоти у щурів після відтворення ХІМ ми відзначили в разі тестування їх вертикальної активності в тесті «відкрите поле». Максимальна активність,

яка була виражена у нормалізації кількості вертикальних стійок, відзначена в групі щурів із хронічною ішемією мозку, яким здійснювали сумісні введення семаксу та гопантенової кислоти.

На 3-ій добі досліду щури цієї групи робили в середньому по 3 вертикальні стійки, що втричі перевищувало відповідний показник у щурів із хронічною ішемією мозку без лікування ($p < 0.001$). Відзначений ефект тривав до кінця експериментальних спостережень.

А мінімально виражена активність стосовно нормалізації показників вертикальної локомоторики в тесті «відкрите поле» була присутня в групі щурів, яким протягом постішемичного періоду вводили гопантенову кислоту – статистично виражений ефект був досягнутий на 6-ій добі досліду і тривав до кінця експерименту ($p < 0.05$, рис. 4.2).

При дослідженні вираженості неврологічного дефіциту жоден з щурів в контрольних спостереженнях не демонстрував млявість, повільність і слабкість рухів (тільки в 1 щура на 1-ій, 3-ій і 7-ій добі), «манежні рухи», парез і параліч кінцівок (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти (ГК) на показники вираженості неврологічного дефіциту (%) у щурів з хронічною ішемією мозку

Групи тварин	Млявість, сповільненість рухів	Слабкість рухів	“Манежні” рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
<i>1-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	0	0	0	0
XIM, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+семакс, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+ГК, n=12	83**	100**	58**	83**	17**
XIM+семакс+ГК, n=12	67**	83**	67**	83**	9**

Продовження табл.4.1.

<i>3-я доба</i>					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
XIM, n=9	78**	100**	67**	78**	78**
XIM+семакс, n=10	60**	80**	60**	60**	20#
XIM+ГК, n=9	56*	78**	56*	56*	44*
XIM+семакс+ГК, n=10	30* # @	40* # @	20 # @	10 ## @	0 ## @@
<i>5-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	0	0	0	0
XIM, n=8	75**	75**	63**	63**	37**
XIM+семакс, n=9	11##	11##	11##	0##	0##
XIM+ГК, n=9	44*	56**	22*	22*	22*
XIM+семакс+ГК, n=10	20 ## @	20 ## @	10 ## @	0 ## @	0 ## @@
<i>7-а доба</i>					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
XIM, n=8	63**	63**	50**	25**	25**
XIM+семакс, n=9	11##	11##	0##	0#	0#
XIM+ГК, n=9	22 ##	22 ##	22 #	0#	0#
XIM+семакс+ГК, n=10	10 ## @	0 ## @	0 ## @	0 ##	0 ##

Примітки:

1.* - $p < 0.05$

2.** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях;

3.# - $p < 0.05$

4.## - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

5.@ - $p < 0.05$

6. @@ - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили семакс та/або гопантенову кислоту (в усіх обчисленнях Крушквалліс критерій).

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх загибель

Через 1 добу після відтворення ішемії 10 щурів із 12 демонстрували млявість і повільність рухів, всі щури виявляли слабкість рухів, 7 щурів демонстрували «манежні рухи», що було значно більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($p < 0.01$). Подібні результати без динаміки збільшення або зменшення були зареєстровані протягом всього терміну спостереження.

За таких умов на 3-ій добі досліджу найбільш вираженого ефекту нормалізації виявлених неврологічних порушень досягали щури із хронічною ішемією мозку, яким здійснювали сумісні введення семаксу та гопантенової кислоти. Так, млявість і сповільненість рухів реєструвалася лише у 3 щурів із 10, що суттєво відрізнялося від такого показника у щурів із хронічною ішемією мозку без лікування, а також від аналогічних показників у щурів із хронічною ішемією мозку, яким роздільно вводили семакс та гопантенову кислоту (в усіх випадках $p < 0.05$). Решта показників також суттєво відрізнялися від відповідних даних у щурів визначених груп (табл. 4.1). Відзначений ефект лікувального комплексу, який містив в собі семакс і гопантенову кислоту, тривав до кінця досліджу.

На 5-ій добі досліджу позитивні ефекти в якості нормалізації всіх неврологічних порушень (в усіх випадках $p < 0.01$) в щурів із відтвореною хронічною ішемією мозку демонстрували щури, яким інтраназально вводили семакс. Цей ефект реєструвався також й на 7-ій добі досліджу.

Нормалізація досліджуваних критеріїв неврологічного дефіциту досягалася пізніше всього, на 7-ій добі досліджу, у щурів із хронічною ішемією мозку, яким з лікувальною метою вводили гопантенову кислоту.

4.2. Дослідження змін м'язової дисфункції у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти

Завданням цієї частини дисертаційних досліджень є визначення ефективності застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексному

лікуванні м'язових дисфункцій у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку.

Через 24 год. після відтворення ХІМ лише 3 щура із 12 були здатні утриматися на двох вертикальних паличках, що було менше, ніж в контролі ($p < 0.01$, табл. 4.2). Схожу спрямованість отриманих даних ми прослідкували в щурів інших дослідних груп.

Таблиця 4.2.

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти на вираженість м'язової та координаційної активності в щурів із ХІМ

Групи тварин	Абсолютні величини		
	Число щурів, які утрималися на двох вертикальних паличках	Число щурів, які утрималися на обертаючомуся стрижні	Число щурів, які утрималися на піднятій сітці
1 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=12	3**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=12	3**	2**	3**
4 група - ХІМ + ГК, n=12	2**	2**	2**
5 група – ХІМ+СЕМ+ГК, n=12	4**	3**	4**
3 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=9	2**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=10	4*#	3**#	5*#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	3**	2**	3**
5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	5*#	5*#@	6#@

Продовження табл.4.2.

5 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=8	1**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	4#	3*#	5#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	3**#	2**	4*
5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	7##@	6##@	8#@
7 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=8	1**	2**	3**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	6##	5#	7#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	5#	4*	5#
5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	8##	7#	8#

Примітки:

1.* - $p < 0.05$

2.** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі;

3.# - $p < 0.05$

4.## - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

5.@ - $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили семакс та/або ГК (в усіх обчисленнях Крушквал-Валліс критерій).

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх загибель

На 3-ій добі перебігу патологічного ішемічного процесу на двох вертикальних паличках були здатні утриматися 2 щури із ХІМ без фармакологічної корекції із 9, що також було менше відповідно аналогічних даних в контрольних спостереженнях ($p < 0.01$). В цей інтервал досліду лише щури із ХІМ, яким здійснили ендоназальне введення СЕМ та сумісне введення СЕМ з ГК (відповідно, 4 та 5 із 10), демонстрували кращу здатність

утриматися на двох вертикальних паличках, що перевищувало відповідний показник в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

На 5-ій добі досліду 7 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели СЕМ з ГК, були здатні утриматися на двох вертикальних паличках: цей показник суттєво перевищував такий у щурів із ХІМ, яким вводили ГК ($p < 0.05$).

В цей час досліду кращу здатність виконати тест демонстрували щури із ХІМ, яким інтраназально вводили СЕМ (4 щура із 9; $p < 0.05$).

Роздільне та сумісне введення досліджуваних препаратів спричинило нормалізацію м'язової активності щурів у тесті утримання на двох вертикальних паличках на 7-ій добі досліду ($p < 0.05$).

На 1-ій добі після відтворення ХІМ на обертаючому стрижні були здатні утриматися лише 1-3 щури у всіх досліджуваних групах, що, безумовно, було гірше, ніж такий показник в контрольних спостереженнях (в усіх випадках $p < 0.05$).

На 3-ій добі досліду на ротароді були здатні утриматися 5 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели СЕМ з ГК, що перевищувало відповідні дані в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції, а також в щурів із ХІМ, яким роздільно вводили ГК (в усіх випадках $p < 0.05$). При цьому також позитивним вважаємо те, що 3 щури із 10 в групі з моделлю ХІМ, яким вводили СЕМ, також були здатні утриматися на поверхні обертаючого стрижня – цей показник, будучи менше контрольного, перевищував відповідний у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

На 5-ій добі досліду на обертаючому стрижні під впливом введення СЕМ ($p < 0.05$) та сумісного введення СЕМ з ГК ($p < 0.01$) була здатна утриматися більша кількість щурів із ХІМ, ніж у групі із ХІМ без фармакокорекції. Ефективність сумісного введення СЕМ з ГК перевищувала таку у випадку роздільного введення СЕМ та ГК ($p < 0.05$).

На 7-ій добі досліду на поверхні ротароду були здатні утриматися щури із ХІМ, яким були здійснені ін'єкції СЕМ, ГК та сумісні введення СЕМ з ГК ($p < 0.05$).

На 1-ій добі досліду на поверхні піднятої сітки були здатні утриматися лише 2-4 щури у всіх досліджуваних групах, що, є менше порівняно з відповідним показником в контролі (в усіх випадках $p < 0.01$).

Починаючи з 3-ї доби досліду на поверхні піднятої сітки утримувалися щури із ХІМ із введенням СЕМ та сумісним введенням СЕМ з ГК (3, 5 та 7 доби досліду; $p < 0.05$) та введенням ГК (7-а доба; $p < 0.05$). На 7-ій добі досліду величина досліджуваного показника біла співставною з таким в контролі у щурів всіх досліджуваних груп ($p < 0.05$).

4.3. Дослідження змін емоційної поведінки у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти

Завданням цієї частини дисертаційних досліджень є визначення ефективності застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексній корекції змін емоційної поведінки у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку. Для цього використовували дві поведінкові методики дослідження емоційної поведінки в тесті агресивно-захисної поведінки та в тесті в тесті радіального піднятого лабіринту.

4.3.1. Дослідження фармакологічної корекції емоційної поведінки щурів із ХІМ в тесті агресивно-захисної поведінки

Інтактні щури протягом всього періоду досліду уникали від намагань дослідників взяти їх в руки, інтенсивно вокалізували та намагалися вкусити руку дослідника, яка наближалась до них (рис. 4.3). Щури із ХІМ без фармакологічної корекції та з ХІМ, яким вводили фармакологічні препарати,

на 1-ій добі досліджу були знерухомлені, і тому середні показники їх емоційної поведінки були мінімальними та такими, що суттєво менше відповідних контрольних показників (в усіх випадках $p < 0.001$).

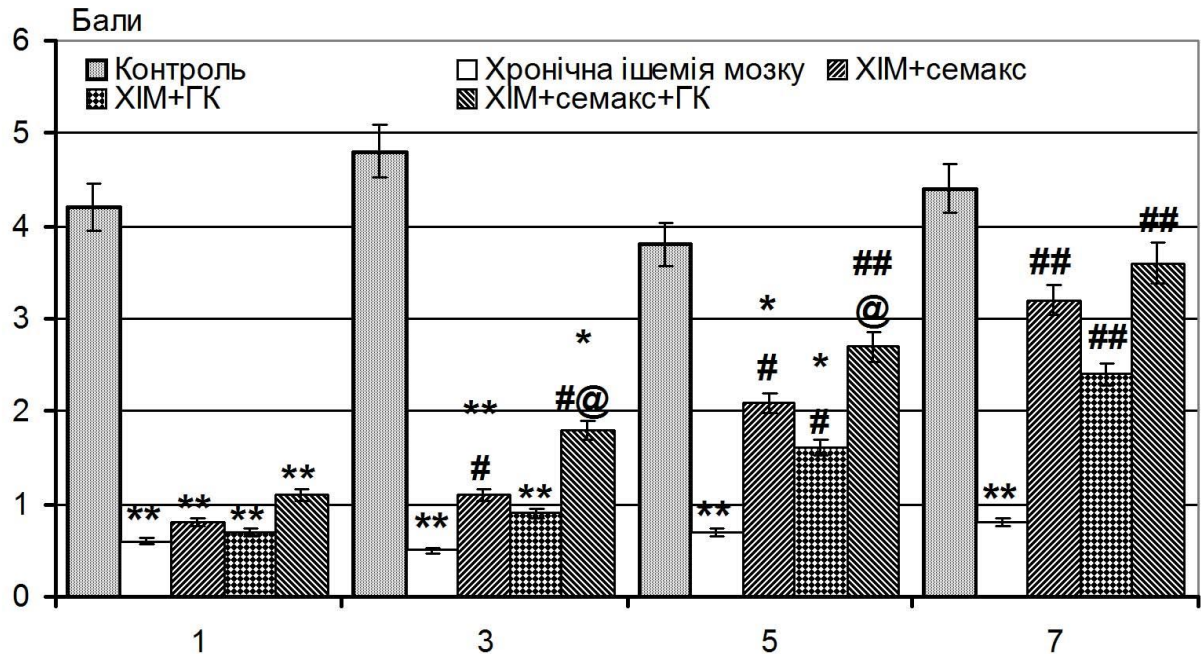


Рис. 4.3. Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти на вираженість емоційної поведінки у щурів із ХІМ

Примітки:

1.** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів;

2.# – $p < 0,05$

3. ## - $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції (в усіх обчисленнях АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

Досліджуваний показник у щурів із ХІМ, яким інтраназально вводили СЕМ, на 3-ій добі досліджу дорівнював ($1,1 \pm 0,2$) бала і був в 4,4 рази менше, ніж у контрольних спостереженнях ($p < 0.001$), але в 2,2 перевищував відповідний показник у щурів із ХІМ без корекції ($p < 0.05$). На 3-ій добі досліджу при наближенні долоні дослідника до щурів із ХІМ, яким вводили СЕМ та ГК, щури намагалися втекти – середній показник емоційної

поведінки, будучи менше контрольного ($p < 0.001$), виявився в 3,6 раза більше при порівнянні з таким показником у щурів із ХІМ без корекції ($p < 0.05$).

При цьому досліджуваний показник суттєво перевищував такі дані у групах щурів із ХІМ, яким здійснювали роздільні введення СЕМ та ГК (в усіх випадках $p < 0.05$).

На 5-ій добі досліду отримані були фактичні дані, співставні з тими, що ми реєстрували на 3-ій добі досліду.

4.3.2. Дослідження фармакологічної корекції емоційної поведінки щурів із ХІМ в тесті в тесті радіального піднятого лабіринту

Через 1 добу після відтворення ХІМ суттєвої різниці набули всі досліджувані показники перебування щурів у радіальних променях – показники входів до променів та термін перебування у променях були, відповідно, у 12 та у 23 рази менше ($p < 0.001$; табл. 4.3) порівняно з аналогічними показниками у щурів контрольної групи. Щури були знерухомлені, знаходилися в центрі радіального лабіринту та не заходили в закриті ділянки променів. За умов корекції ХІМ роздільним та сумісним введенням СЕМ та ГК отримані дані були співставні з такими, які були відзначені у щурів із ХІМ без фармакокорекції.

На 3-ій добі досліду показники входів до променів та термін перебування у променях у щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК, у 2,75 раза та у 2,8 раза були вище таких показників у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$). Досліджувані показники у щурів цієї групи залишалися суттєво меншими відповідних у щурів в контрольних спостереженнях ($p < 0.001$) та перевищували середні показники у групах щурів із роздільним введенням СЕМ та ГК ($p < 0.05$). Кількість заходів в закриті ділянки променів у щурів всіх дослідних груп була тотожною та суттєво меншою при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі щурів ($p < 0.001$).

Таблиця 4.3.

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти на вираженість емоційної поведінки в тесті 8- променевого радіального лабіринту у щурів із ХІМ

Групи тварин	Досліджувані показники		
	Входи в промені, %	Час знаходження в променях, %	Кількість заходів в закриті ділянки променів
1 доба			
1 група – контроль, n=7	9.7±0.8	11.4±1.2	9.5±0.8
2 група – ХІМ, n=12	0.8±0.1***	0.5±0.1***	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=12	1.1±0.1***	0.7±0.1***	0***
4 група - ХІМ + ГК, n=12	0.9±0.1***	0.5±0.1***	0***
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=12	1.3±0.1***	0.7±0.1***	0.4±0.1***
3 доба			
1 група – контроль, n=7	10.1±1.2	12.6±1.2	10.0±0.9
2 група – ХІМ, n=9	0.8±0.1***	0.5±0.1***	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=10	1.2±0.1***	0.6±0.1***	0.4±0.1***
4 група - ХІМ + ГК, n=9	0.9±0.1***	0.7±0.1***	0***
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	2.2±0.3*** # @	1.4±0.1*** # @	0.7±0.1***
5 доба			
1 група – контроль, n=7	9.6±0.8	13.1±1.3	10.0±0.9
2 група – ХІМ, n=8	1.2±0.1***	0.8±0.1***	0.4±0.1***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	2.3±0.3***#	1.9±0.2***#	0.8±0.1***#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	2.1±0.2***#	1.6±0.1***#	0.7±0.1***#
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	5.6±0.5** ## @	3.4±0.3*** ## @	1.5±0.1*** # @

Продовження табл.4.3.

7 доба			
1 група – контроль, n=7	8.9±0.9	11.8±1.2	9.5±0.8
2 група – ХІМ, n=8	1.9±0.2***	0.7±0.1***	0.4±0.1***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	4.7±0.4*##	2.4±0.3***##	1.7±0.2***##
4 група - ХІМ + ГК, n=9	3.6±0.4**#	1.9±0.2***##	1.6±0.2***##
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	8.1±0.6## @	5.3±0.4**## @	3.7±0.3***## @

Примітки:

1.* - $p < 0.05$,

2.** - $p < 0.01$

3. *** - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;

4.# - $p < 0.05$

5. ## - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

6.@ - $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили семакс та/або ГК (в усіх обчисленнях застосовували Крускал-Валліс критерій).

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх загибель.

На 5-ій добі досліду по 3-4 щури в групах з ХІМ, яким вводили СЕМ та ГК, почали заходити до радіальних променів і певний термін перебувати там, результатом чого стало суттєве зростання середніх показників входів до радіальних променів (на 91,7 % та на 75,0 %, відповідно) та терміну перебування в них (в 2,4 раза та в 2 рази, відповідно) при порівнянні з такими показниками у щурів із ХІМ без корекції (в усіх випадках $p < 0.05$). Середня кількість заходів до радіальних променів у щурів із ХІМ та сумісним введенням СЕМ та ГК дорівнювала ($5,6 \pm 0,5$) %, а термін знаходження в промені становив ($3,4 \pm 0,3$) %, що суттєво переважало такі самі показники в

групах щурів із ХІМ, яким здійснювали роздільні введення СЕМ та ГК ($p < 0.05$). Аналогічну спрямованість на 5-ій добі досліду мали результати числа заходів в закриті ділянки променів.

Аналізуючи дані табл. 2, можна простежити наявність аналогічних змін досліджуваних показників емоційної поведінки в тесті радіального піднятого лабіринту на 7-ій добі досліду, які свідчать про більшу ефективність відновлення емоційної поведінки протягом постішемичного стану внаслідок сумісного введення СЕМ та ГК.

4.4. Дослідження змін когнітивних функцій у щурів за умов хронічної ішемії мозку під впливом сумісного застосування семаксу та гопантенової кислоти

Показано розвиток в динаміці ХІМ когнітивних дисфункцій, порушення процесів навчання, функціонування короткочасної та довготривалої пам'яті, порушення зорової, просторової, референтної та робочої пам'яті та пов'язане з цим порушення емоційної сфери пацієнтів [1, 4, 5, 8, 10, 21, 31, 34, 35, 43, 45, 51, 56]. Таким чином, в динаміці постішемичного періоду превалюють мнестичні дисфункції, які найчастіше за все детермінують вираженість залишкових органічних і, як наслідок цього, функціональних уражень паренхіми мозку [57, 59, 60, 67]. Отже, вважаємо лікування мнестичних дисфункцій одним із найважливіших напрямків вторинної нейропротекції, а також превентивною патогенетично обґрунтованою фармакологічною корекцією перспективних немоторних ускладнень протягом ХІМ.

Завданням цієї частини експериментальних досліджень є дослідження ефективності роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти при фармакологічній корекції когнітивних порушень у щурів за умов експериментальної хронічної ішемії мозку.

4.4.1. Дослідження фармакологічної корекції когнітивних дисфункцій у щурів із ХІМ в тесті умовного рефлексу активного уникнення

Починаючи з 1-ї доби після відтворення ХІМ число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, було на 43,2 % більше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$, табл. 4.4). Досліджуваний показник в щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК, дорівнював $26,9 \pm 2,7$, що виявилось співставним з відповідним показником в контрольних спостереженнях ($p > 0.05$). Величина досліджуваного показника в решті груп перевищувала такі дані в інтактних щурів на 30,7 % та на 47,5 % ($p < 0.05$).

Таблиця 4.4.

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти на вираженість процесів навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті у щурів із ХІМ

Групи тварин	Кількість суміщень умовного стимулу і безумовного стимулу, необхідних для виникнення УРАУ		
	Навчання	Короткострокова пам'ять	Довгострокова пам'ять
1 доба			
1 група – контроль, n=7	22.8 ± 2.4	7.2 ± 0.8	2.8 ± 0.3
2 група – ХІМ, n=12	$32.7 \pm 3.3^*$	$12.3 \pm 1.2^*$	$5.7 \pm 0.7^{**}$
3 група – ХІМ + СЕМ, n=12	$29.8 \pm 3.2^*$	$10.1 \pm 1.1^*$	4.6 ± 0.4
4 група - ХІМ + ГК, n=12	$33.6 \pm 3.4^*$	$11.4 \pm 1.2^*$	$5.4 \pm 0.5^*$
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=12	26.9 ± 2.7	9.3 ± 0.9	4.1 ± 0.4

Продовження табл.4.4.

3 доба			
1 група – контроль, n=7	23.3±2.6	6.9±0.8	2.6±0.3
2 група – ХІМ, n=9	38.8±3.7*	16.9±1.7**	8.3±0.7**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=10	26.6±2.5#	9.1±0.9#	5.1±0.4*#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	31.1±3.1*	10.7±1.1	7.3±0.6**
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	24.9±2.4#	8.4±0.7#	4.0±0.4## @
5 доба			
1 група – контроль, n=7	24.3±2.4	6.6±0.7	2.5±0.3
2 група – ХІМ, n=8	37.3±3.6*	16.1±1.6**	7.4±0.7**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	25.9±2.4#	8.6±0.7##	4.7±0.4#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	31.4±2.9*	10.3±0.9	5.8±0.5*
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	25.0±2.4# @	7.3±0.6##	3.5±0.4## @
7 доба			
1 група – контроль, n=7	22.9±2.4	6.7±0.8	2.7±0.3
2 група – ХІМ, n=8	33.4±3.4*	13.7±1.4*	6.9±0.7*
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	25.2±2.4#	7.9±0.7#	3.6±0.4#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	28.3±2.7	8.9±0.8	4.7±0.4
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	23.4±2.3# @	7.2±0.6##	3.3±0.3## @

Позначення числа щурів в групах виникло через їх гибель

Примітки:
1.* - $p < 0.05$

2.** - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;

3.# - $p < 0.05$

4. ## - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

5.@ - $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким уводили ГК (в усіх обчисленнях застосовували Крускал-Валліс критерій).

На 3-ій добі досліду лише в групі щурів із введенням ГК число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ, виявилося на 33,4 % більше, ніж в інтактних щурів ($p < 0.05$). Досліджувані показники у щурів із ХІМ, яким здійснювали інтраназальне введення СЕМ та сумісне введення СЕМ та ГК, виявилися співставними з такими даними в контролі та на 31,4 % та 35,8 % менше при порівнянні з відповідним показником в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

На 5-ій добі досліду визначаємо, що число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ в групі щурів із ХІМ, яким здійснили сумісне введення СЕМ та ГК, було на 32,9 % менше, ніж такий показник в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції, та на 20,4 % менше при порівнянні з таким показником в групі щурів із ХІМ, яким вводили ГК (в усіх випадках $p < 0.05$).

Аналогічна спрямованість результатів була зареєстрована на 7-ій добі постішемичного періоду.

Кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення УР, у щурів із ХІМ було на 70,8 % більше, ніж при контрольних вимірюваннях ($p < 0.05$). В цей інтервал часу лише в групі щурів із ХІМ та сумісним введенням СЕМ та ГК величина досліджуваного показника не розрізнялася суттєво з такими даними в контролі ($p > 0.05$).

На 3-ій добі досліду кількість суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через добу з моменту вироблення УР, в групах щурів із ХІМ, яким інтраназально вводили СЕМ, та сумісно вводили СЕМ та ГК, було на 46,2 % та на 50,3 % менше, відповідно, ніж у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

Подібні результати, які доводять більшу ефективність відновлення короткострокової пам'яті у щурів із ХІМ внаслідок роздільного введення СЕМ та сумісного застосування СЕМ та ГК, ми отримали на 5-ій ($p < 0.01$) та 7-ій ($p < 0.05$) добях досліду.

В динаміці постішемічного періоду ми реєстрували зростання кількості суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення УР, що свідчить про виражене погіршення довготривалої пам'яті ($p < 0.05$). На 1-ій добі досліду величина досліджуваного показника у групі щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК, дорівнювала $4,1 \pm 0,4$, що виявилось тотожним з відповідним показником в групі контролю ($p > 0.05$).

На 3-ій добі досліду число суміщень УС і БС, необхідних для виникнення УРАУ через 7 діб з моменту вироблення УР, в групі щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК, дорівнювало $4,0 \pm 0,4$, що було в 2,1 раза менше при порівнянні з таким показником у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції та в 1,8 раза менше при порівнянні з таким показником у щурів із ХІМ, яким вводили ГК (в усіх випадках $p < 0.01$).

Аналогічну спрямованість даних, які доводять більш виражену ефективність відновлення довгострокової пам'яті у щурів із ХІМ внаслідок роздільного введення СЕМ та сумісного застосування СЕМ та ГК, ми отримали на 5-ій та 7-ій добах досліду (в усіх випадках $p < 0.01$).

Абсолютні величини інтегрального показника «збереження», який дозволяє оцінити вплив застосованих фармакологічних препаратів на збереження навичу (енграми) у щурів із ХІМ, подані на рис. 3. Чітко простежується зменшення показника «збереження» в динаміці постішемічного періоду, починаючи з 3-ї доби досліду ці зміни набувають статистичної вірогідності ($p < 0.05$, рис. 4.4).

Величини показника «збереження» в усіх дослідних групах щурів із ХІМ, яким здійснювали фармакологічну корекцію протягом 1-ї та 3-ї доби досліду, знаходилися в межах від 65,4 одиниць до 66,3 одиниць, що не мало статистичних розбіжностей ані з відповідними контрольними показниками, ані з такими даними у щурів із ХІМ без лікування ($p > 0.05$).

На 5-ій добі досліду величина досліджуваного інтегрального показника була на 24,6 % більше в групі щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК ($p < 0.05$).

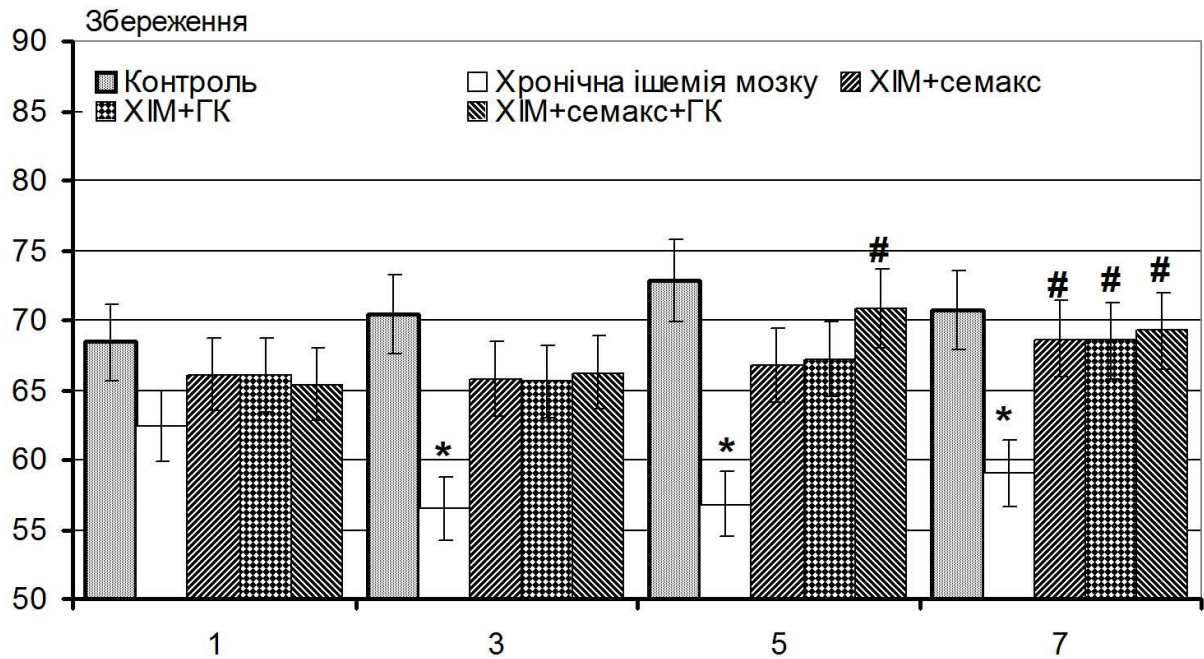


Рис. 4.4. Вираженість показника «збереження» у щурів із хронічною ішемією мозку

Примітка:

* – $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими показниками у інтактних ущурів (АНОВА + Ньюман-Кулліз критерій)

На 7-ій добі досліду величини показника «збереження» в усіх дослідних групах щурів із ХІМ, яким здійснювали фармакологічну корекцію, знаходилися в межах від 68,6 одиниць до 69,2 одиниць, що було більше, ніж у щурів із ХІМ без лікування ($p < 0.05$).

4.4.2. Дослідження фармакологічної корекції когнітивних дисфункцій у щурів із ХІМ в тесті харчового умовного рефлексу

Через 24 год. після білатеральної оклюзії сонних артерій щури були знерухомлені та знаходилися в центральній частині радіального лабіринту (табл. 4.5).

Кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі під час навчання починала з'являтися на 3-ій добі

постішемичного періоду. Цей показник у щурів із ХІМ із сумісним введенням СЕМ та ГК становив $0,7 \pm 0,2$, що було більше при порівнянні з аналогічними показниками в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$), а також у щурів із ХІМ, яким роздільно вводили СЕМ ($p < 0.05$) та ГК ($p < 0.01$).

Таблиця 4.5.

Вплив роздільного та сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти на вираженість процесів умовно-рефлекторної активності щурів із ХІМ в тесті 8-променевого радіального лабіринту у щурів із ХІМ

Групи тварин	Кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалою локалізації їжі під час		
	Навчання	Збереження умовного рефлексу	Згасання умовного рефлексу
1 доба			
1 група – контроль, n=7	6.7 ± 0.6	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
2 група – ХІМ, n=12	0***	0***	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=12	0***	0***	0***
4 група - ХІМ + ГК, n=12	0***	0***	0***
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=12	0***	0***	0***
3 доба			
1 група – контроль, n=7	3.8 ± 0.4	1.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2
2 група – ХІМ, n=9	0***	0***	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=10	0.4 ± 0.2 ***#	0.6 ± 0.1 #	0.4 ± 0.1 #
4 група - ХІМ + ГК, n=9	0	0.4 ± 0.1 #	0.4 ± 0.1 #
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	0.7 ± 0.2 ***# @@	0.8 ± 0.1 # @@	0.6 ± 0.1 #

Продовження табл.4.5.

5 доба			
1 група – контроль, n=7	1.2±0.2	1.0±0.1	3.3±0.2
2 група – ХІМ, n=8	0.4±0.2**	0.4±0.2*	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	0.8±0.1#	0.9±0.1#	0.3±0.1#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	0.7±0.2	0.7±0.1#	0.3±0.1#
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	1.0±0.2#	1.0±0.1#	0.5±0.1#
7 доба			
1 група – контроль, n=7	1.0±0.1	1.0±0.1	4.1±0.3
2 група – ХІМ, n=8	0.4±0.2**	0.4±0.1*	0***
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	1.0±0.1#	1.0±0.1#	0.3±0.1#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	0.8±0.1#	0.8±0.1#	0.3±0.1#
5 група – ХІМ + СЕМ + ГК, n=10	1.0±0.1#	1.0±0.1#	0.5±0.1#

Позначення числа щурів в групах виникло через їх гибель

1.* - $p < 0.05$,

2.** - $p < 0.01$

3.*** - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;

4.# - $p < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів з хронічною ішемією мозку без фармакологічної корекції;

5.@@ - $p < 0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів з хронічною ішемією мозку, яким вводили семакс та/або ГК (в усіх обчисленнях застосовували Крушкал-Валліс критерій).

На 5-ій та 7-ій добах досліджу кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі під час навчання значно перевищувала відповідні показники у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

Через 1 год. після вироблення харчового рефлексу щури із відтвореною ХІМ нездатні були відвідати промені радіального лабіринту для локалізації їжі через знерухомленість

На 3-ій добі досліду величина досліджуваного показника у щурів із ХІМ, яким здійснювали фармакологічну корекцію, була більше, ніж у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$). Кількість спроб входження в промені лабіринту до моменту вдалої локалізації їжі в цей термін у щурів із ХІМ, яким сумісно вводили СЕМ та ГК, дорівнювала $0,8 \pm 0,1$, що виявилось більше при порівнянні з аналогічними показниками в групі щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$), а також у щурів із ХІМ, яким роздільно вводили ГК ($p < 0.01$).

Надалі до 7-ї доби досліду величина досліджуваного показника значно перевищувала відповідні показники у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

Для дослідження опору згасання УР тваринам з раніше виробленим харчовим умовним рефлексом в тесті 8-променевого радіального піднятого лабіринту не давали харчове підкріплення і досліджували динаміку мнестичних функцій протягом постішемичного періоду.

Через 1 год. після моделювання ХІМ щури були знерухомлені. Через неможливість в цей період досліду їх навчання та простеження за збереженням УР, зрозуміло, що жодного намагання опору згасання цьому рефлексу не надавалося.

На 3-ій добі досліду щури із ХІМ без фармакологічної корекції також були знерухомлені. Щури із ХІМ, яким роздільно та сумісно вводили СЕМ та ГК, за відсутності харчових кульок по виробленому раніше навичку заходили тільки в один рукав радіального лабіринту ($p < 0.05$).

На 5-ій та 7-ій добах досліду кількість спроб входження в промені лабіринту при відсутності харчових кульок перевищувала такий показник у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p < 0.05$).

Таким чином, відзначимо, що у щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліджу реєструються виражені зміни локомоторної поведінки та розвиваються виражені неврологічні порушення.

Цікаво також, що локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження. В такому разі достатньо впевненим результатом проведених серій експериментальних досліджень ми вважаємо виявлений та продемонстрований факт нормалізації локомоторної дисфункції та неврологічного дефіциту під впливом введення семаксу та гопантенової кислоти.

Додатково до моторних порушень та неврологічного дефіциту, ми з'ясували, що у щурів в динаміці постішемичного періоду залежно від його терміну формуються виражені м'язові дисфункції та порушення емоційної поведінки. Порушені функції в щурів із ХІМ були відновлені протягом 7-денного періоду спостереження, причому процес відновлення залежав від виду фармакологічного препарату, шляху та варіанту його введення.

Принциповим та важливим результатом, який ми отримали, вважаємо факт відновлення досліджуваних показників м'язової активності та емоційної поведінки внаслідок сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти. Отриманий результат відновлення досліджуваних функцій був відзначений, починаючи з 3-ї доби досліджу, і тривав до кінця терміну спостереження.

Так, ми вважаємо найбільш ефективною антиішемичною схемою фармакологічної корекції м'язових дисфункцій та емоційних порушень за умов експериментальної ХІМ сумісне введення семаксу з гопантеновою кислотою. Наступним в цьому ряду є введення семаксу, яке ми здійснювали інтраназально, і що в переважній кількості випадків також виявилось ефективним вже на 3-ій добі досліджу. І третім в ряду антиішемичної ефективності є введення ГК, що ми зареєстрували, починаючи з 5-ї доби досліджу. Варто відзначити в цьому аспекті, що нами зареєстровано більш

виражена ефективність сумісного введення СЕМ з ГК порівняно з роздільним введенням застосованих фармакологічних препаратів.

Підсумуємо, що відновлювальні ефекти сумісного введення СЕМ та ГК реєструвалися раніше і суттєво перевищували відповідні ефекти в разі роздільного введення цих двох препаратів.

Цікавим є те, що отримані нами дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду формуються когнітивні порушення. Це підтверджено даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довгострокової пам'яті протягом постішемічного періоду за умов ХІМ. В наших дослідження амнестичний ефект було виявлено в динаміці ХІМ і було верифіковано гальмуванням процесу формування УР, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті в тестах УРАУ та харчового УР. Погіршення відносного показника «збереження» в тесті УРАУ також віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які тривають в організмі щурів при ХІМ.

Принциповим та важливим результатом, який ми отримали, вважаємо факт відновлення досліджуваних мнестичних показників в разі сумісного введення щурам із ХІМ семаксу та гопантенової кислоти. Отримані факти відновлення когнітивних функцій в переважній більшості випадків були зареєстровані, починаючи з 3-ї доби дослідження, і тривали до кінця терміну спостереження.

Переконливим результатом цієї частини експериментальних досліджень вважаємо виявлений ефект усунення когнітивних порушень у щурів із ХІМ під впливом сумісного введення семаксу та ГК. Раніше ми вже висловлювали припущення стосовно того, що грамотно розроблена адекватна фармакологічна корекція хронічного ішемічного синдрому, спричиняючи загальний нейропротекторний ефект, має також усувати зареєстровані поведінкові розлади за модельних умов [17]. І результати цього

блоку дослідів впевнено довели, що додатково до загального нейропротективного ефекту, який був виражений у меншій летальності тварин із ХІМ, роздільне та сумісне застосування семаксу та ГК сприяло нормалізації мнестичних функцій.

Ми вважаємо найбільш ефективною антиішемічною схемою фармакологічної корекції когнітивних розладів при експериментальній ХІМ сумісне введення семаксу з ГК. Наступним в цьому ряду є введення семаксу, яке ми здійснювали інтраназально, і що в переважній кількості випадків також виявилось ефективним вже на 3-ій добі дослідів. І третім в ряду ноотропної антиішемічної ефективності є введення ГК, що ми реєстрували на 7-ій добі дослідів. Більш виражена ефективність сумісного введення семаксу з ГК підтверджена ранішнім розвитком відновлювальних когнітивних ефектів та переважанням їх ефективності при порівнянні з ефективністю в разі роздільного введення двох препаратів.

Висновки за розділом 4

1. У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби дослідів реєструються виражені зміни локомоторної поведінки та розвиваються виражені неврологічні порушення.
2. Локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження.
3. Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.
4. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти.

5. Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при інтраназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони в разі ймовірного їх ішемічного ушкодження.
6. У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії мозку з 1-ї доби реєструються м'язові дисфункції та розвиваються виражені порушення емоційної поведінки.
7. Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності, нормалізації координаційної та емоційної поведінки щурів із хронічною ішемією мозку.
8. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, починаючи з 3-ї доби дослідження. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби дослідження. Найменша вираженість нейропротективної дії притаманна гопантеновій кислоті, починаючи з 5-ї доби дослідження.
9. Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при інтраназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони при їх ішемічному ураженні.
10. У щурів із хронічною ішемією мозку з 1-ї доби реєструються когнітивні порушення, які виражаються у погіршенні процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в умовах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.
11. Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло відновленню процесу навчання та покращенню мнестичних функцій у щурів із хронічною ішемією мозку.
12. Максимально виражений ноотропний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, починаючи з 3-ї доби дослідження. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований

починаючи з 3-ї доби дослідю. Найменша вираженість нейропротективної дії притаманна гопантевовій кислоті, починаючи з 7-ї доби дослідю.

13. Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при інтраназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони при їх ішемічному ураженні.

14. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ноотропних ефектів сумісного введення семаксу та гопантевової кислоти при хронічній ішемії мозку.

15. Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів семаксу та гопантевової кислоти, які здатні нормалізувати поведінкові локомоторні порушення, а також відновити неврологічні розлади у пацієнтів з хронічною ішемією мозку. При цьому комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція поведінкових проявів також спрямована на формування антиішемічного ефекту та на активацію саногенетичних механізмів.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С. Вплив семаксу та гопантевової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 109-118..
2. Kirchev V.V. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(3): 442-257.
3. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(4): 404-422.
4. Кірчев В.В. М'язові та емоційні дисфункції при хронічній ішемії мозку за умов експерименту. XVI читання В.В. Підвисоцького : наукова

конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2017; 2: 57–58.

5. Кірчев В.В. Порушення локомоторики та вегетативного балансу в клініці при хронічній ішемії мозку. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 251-254.
6. Вастьянов Р.С., Кірчев В.В. Фармакологічна корекція моторних ушкоджень при хронічній ішемії мозку з урахуванням патогенетичних механізмів. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 127-129..
7. Кірчев В.В. Семакс та гопантенова кислота сприяє відновленню мнестичних функцій за умов експерименту при хронічній ішемії мозку. XXII читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2023: 169-171.
8. Кірчев В. Патогенетично обґрунтована корекція емоційних розладів у щурів за умов хронічної ішемії мозку. Modern problems of science, education and society : VI міжнародна науково-практична конференція. Київ, 14-16 серпня 2023: 71-76.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В сучасних умовах постійно збільшується поширеність та захворюваність цереброваскулярною патологією, особливо хронічних форм. Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в більшості країн Європи та світу вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації, непрацездатності та зниження якості життя пацієнтів [1-3, 8, 17, 24, 25, 32, 37, 49, 50, 53, 55]. Сьогодні пацієнти з хронічною ішемією мозку (ХІМ) є переважним контингентом хворих з цереброваскулярною патологією [58, 62, 73, 78].

Актуальність теми підкреслюється невтішними даними про неухильне збільшення показників захворюваності населення на цереброваскулярну патологію, залучення до цього патологічного процесу нових контингентів осіб, що суттєво впливає на структуру захворюваності. Дану судинну патологію важко діагностувати на ранніх стадіях захворювання, на пізніх - дуже важко призначити ефективні схеми комплексного лікування. Тенденція до «омолодження» хворих з цереброваскулярною патологією багато в чому пов'язана з соціально-економічною нестабільністю в державі, наявністю екстремальних умов, недостатньою реалізацією програми профілактики таких соціально значущих захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, церебральний атеросклероз.

В останні десятиліття істотно зросла захворюваність на цереброваскулярну патологію осіб до 40 років. В Європі та Америці частота епізодів хронічної ішемії мозку в осіб молодого віку становить 6,7-17,1 випадків на 100 тис. населення. У зв'язку з цим з точки зору патологічної фізіології можна говорити про нез'ясованість патогенетичних механізмів хронічної ішемії мозку як однієї з фундаментальних причин сформованого складного стану справ із зазначеними вище контингентами хворих, з чого

витікає недостатня ефективність патогенетично обґрунтованої комплексної фармакокорекції даного патологічного стану [114, 117, 120, 121].

Слід уявляти, що при ХІМ відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відображається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму, зокрема, вестибулярної, зорової, шкірної, пропріоцептивної та інших сенсорних кортикальних проєкцій та центрального контролю [17, 85, 105, 131, 156].

Важливим є ефективне лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання. В переважній більшості випадків ХІМ кваліфікація лікарів та наявна діагностична та/або лікувальна апаратура надає можливість врятувати пацієнтам життя [149, 173, 174]. Проте, в такому разі залишаються актуальними питання ефективності вторинної нейропротекції, оскільки збереження життя пацієнтам із ХІМ залишає питання стосовно відновлення повноцінної моторної активності, збереження емоційного фону, модуляції стереотипної, координаційної, пошукової, дослідницької та інших форм поведінки [4, 49, 54, 78, 90].

Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів.

Актуальність та важливість лікування хворих з ішемічним ураженнями головного мозку є безсумнівною. Це підтверджується наявними статистичними даними стосовно стійкого щорічного зростання кількості осіб з первинно діагностованими інсультами в нашій країні, в країнах Західної Європи, в світі [92, 121, 122, 130]. Причому хронічні ішемічні процеси в мозку виникають набагато частіше за гострі порушення мозкового кровообігу, призводять до тривалої непрацездатності і є основними «постачальниками» вагомої кількості мозкових інсультів [6, 7, 23, 38].

Актуальність обраної теми наукової роботи підкреслюється неефективною фармакокорекцією пізніх, так званих відтермінованих порушень при цереброваскулярній патології, провідними серед яких є м'язові (моторні) або вестибулярні порушення, а також когнітивні дисфункції. Первинна і вторинна нейропротекція, яка зараз проводиться, спрямована переважно на відновлення функціональної активності нейронів зі збереженням їх регуляторних впливів на низхідні функції і процеси в організмі [163, 167, 171]. У зв'язку з цим залишається «резерв» для експериментальних досліджень, що дозволить нам, по-перше, вивчити патогенетичні механізми відстрочених моторних і когнітивних дисфункцій, по-друге, дослідити часові аспекти їх формування при хронічній ішемії мозку в експериментальних умовах і, по-третє, визначитися з компонентами комплексної патогенетичної терапії даних патологічних станів.

Відомо, що при виконанні всіх вимог сучасних протоколів стосовно лікування вказаного контингенту хворих, у більшості випадків прогноз щодо життя є позитивним [178, 179]. Залишається один, на нашу думку, важливий момент – це відновлення функціональної активності органів, систем органів та окремих функцій організму, які мають регуляторні властивості, адаптаційні та/або компенсаторні здатності [170, 180-182].

З суто терапевтичної та неврологічної точки зору озвучена проблематика стосується того, що не в повному обсязі відновлюються функції організму протягом постішемичного періоду, що знижує якість життя пацієнтів [34, 35, 43, 180-182, 187, 188]. В цьому аспекті особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання [1-4, 10, 17, 25, 26, 31, 36, 39, 41]. З патофізіологічної точки зору йдеться про те, що при повному відновленні вітальних функцій є неповноцінне або неостаточне відновлення функцій, спрямованих на якнайшвидшу та ефективнішу адаптацію організму до змінюючихся умов оточуючого середовища [17, 156]. З нейрофармакологічної точки зору

Йдеться про намагання підвищити ефективність та спроможність вторинної нейропротекції для якомога повного відновлення всіх функцій організму [108, 148].

З фундаментальної точки зору доведено, що до патогенетичних механізмів ішемічного ураження нейронів залучені каскад складних ланцюгів, які активуються одночасно та послідовно і до реалізації яких залучені деструктивні та некротичні альтеративні патофізіологічні, патобіхімічні та патоморфологічні процеси [17, 109, 156]. При цьому важливо уявляти, що при хронічній ішемії мозку (ХІМ) індукуються виражені моторні дисфункції, які проявляються пірамідними та екстрапірамідними неврологічними розладами [17, 20], а також суттєво порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [17, 20, 21, 26, 27, 44-46, 70, 73, 76, 83, 84, 156].

Показано розвиток в динаміці ХІМ когнітивних дисфункцій, порушення процесів навчання, функціонування короткочасної та довготривалої пам'яті, порушення зорової, просторової, референтної та робочої пам'яті та пов'язане з цим порушення емоційної сфери пацієнтів [17, 73, 76, 83, 156]. Таким чином, в динаміці постішемічного періоду превалюють мнестичні дисфункції, які найчастіше за все детермінують вираженість залишкових органічних і, як наслідок цього, функціональних уражень паренхіми мозку [17, 82, 86, 87, 89, 256]. Отже, вважаємо лікування мнестичних дисфункцій одним із найважливіших напрямків вторинної нейропротекції, а також превентивною патогенетично обґрунтованою фармакологічною корекцією перспективних немоторних ускладнень протягом ХІМ.

Окремі дослідження, спрямовані на з'ясування ефективності комплексної схеми патогенетично обґрунтованої фармакокорекції за умов

експериментального відтворення ХІМ, були вже здійснені [53, 183], але вони потребують ретельного уточнення поведінкових ефектів тварин, дозування та способів уведення фармакологічних препаратів, аналізу отриманих даних. Зважаючи на це, вкрай актуальним та важливими постють експериментальні дослідження з визначенням тимчасових інтервалів, з визначенням ймовірного превалювання ефектів певних фармакологічних препаратів та/або їх сумісного введення, з дослідженням ефективності фармакологічної корекції притаманній ХІМ м'язовій дисфункції та спряженому з цим емоційному дисбалансу.

В якості препаратів для вторинної нейропротекції будуть обрані фармакологічні сполуки, механізми реалізації ефектів яких були спрямовані на усунення патогенетичних ланцюгів, ініційованих ішемічним ураженням нейронів [18, 19, 22, 40, 51, 156, 186,].

Мета роботи – дослідження комплексної корекції моторних і когнітивних порушень при хронічній ішемії мозку в експериментальних умовах на підставі вивчення патогенетичних механізмів функціональних постішемічних порушень.

Цереброваскулярна патологія в даний час переросла з медичної проблеми в соціальну, оскільки, згідно даних медичної статистики, в більшості країн Європи та світу вона є однією з основних причин летальності, інвалідизації, непрацездатності та зниження якості життя пацієнтів [1-3, 8, 17, 24, 25, 32, 37, 49, 50, 53, 55]. При цьому хронічна ішемія мозку є як феномен і патологічний процес, і, відповідно, пацієнти з хронічною ішемією мозку представляють переважну масу випадків і епізодів цереброваскулярної патології [9, 16]. В цьому аспекті особливої актуальності набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання.

При формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці, що є характерною властивістю хронічної ішемії мозку, в експериментальних і

клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [17] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [18]. Показано також розвиток в динаміці хронічної ішемії мозку порушень просторової орієнтації, вертикалізації, координації, роботи рухового аналізатора, який приймає участь в цих процесах [2]. З фундаментальної точки зору важливо представляти, що при хронічній ішемії мозку істотно порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проєкціями і центральним контролем [9, 11, 14, 15, 18].

З токи зору лікування хронічної ішемії мозку є наступні складнощі: по-перше, сам по собі перебіг *хронічної*, тобто розтягнутої в терміновому аспекті, ішемії мозку. По-друге, поліпрагмазія при лікуванні і в той же час недостатня ефективність комплексної корекції індукованих ішемією мозку симптомів. По-третє, недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спроби реалізації саногенетичних ефектів.

Звичайно, що при організації експериментальних досліджень ми виходили з існуючих Протоколів та рекомендацій стосовно лікування хронічної ішемії мозку. Але при цьому ми також враховували 2 головних моменти: по-перше, нашу увагу привернули показані нейропротективні ефекти семаксу та гопантенової кислоти [5, 10] при ішемічних станах. А, по-друге, ми вирішили дослідити ефективність інтраназального введення одного з обраних фармакологічних препаратів, зважаючи на більшу швидкість надходження цієї сполуки безпосередньо до мозку в такому випадку з точки зору її фармакокінетики. Зрозуміло, що з фундаментальної точки зору

порівняльна здатність проникнення будь-якого фармакологічного препарату до ЦНС за умов його системного та інтраназального шляхів введення є превалюючою при інтраназальному введенні, оскільки в цьому разі обрана сполука уникає можливості перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, що є позитивним з фармакокінетичної точки зору і перспективним з точки зору скорішого отримання більшої концентрації потрібної сполуки з нейропротективними властивостями для реалізації потрібного ефекту протягом постішемичного стану.

Завданням початкової частини експериментальної роботи стало дослідження поведінкових моторних, м'язових, емоційних та когнітивних змін в динаміці експериментальної хронічної ішемії мозку.

Отримані дані свідчать про те, у щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліду реєструються виражені зміни моторної та повної поведінки, м'язової та координаційної активності. У більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади. В цьому контексті цікаво, що аналогічні розлади поведінки та емоційної сфери діагностуються в клініці у пацієнтів з ішемічним інсультом, клінічним проявам якого частосована нами релевантна модель ішемічного ушкодження мозку [10].

Цікаво, що виявлені рухові, позні, ротаційні, м'язові, координаційні та емоційні розлади були практично однакоко максимально виражені протягом усього терміну спостереження.

Отримані нами фактичні результати зміни моторної та емоційної різновидів поведінки щурів за умов хронічної ішемії мозку співпадали з результатами тестування аналогічних різновидів поведінки у щурів із пікротоксиновим кіндлінгом. Подібні результати повторюють певним чином отримані раніше [183], але важливо тотожність зареєстрованих фактичних показників за умов двох моделей ураження мозку – ішемічного та фармакологічного (судомного). Останній факт вважаємо принципово

важливим, який свідчить на користь спільних патогенетичних механізмів формування хронічної ішемії мозку та хронічного судомного синдрому за умов кіндлінгу.

Відштовхуючись від аналізу отриманих результатів, вважаємо за доцільне акцентувати увагу на важливість та ймовірність урахування розладів поведінки та емоційних зрушень у пацієнтів як клінічних ознак ішемічного інсульту, який наближається, а також виражених судомних іктальних процесів, які мають розвинутися у головному мозку.

Ми є також прибічниками концепції стосовно патогенетичної спрямованості нейропатологічних синдромів, до яких відносимо поведінкові прояви, які тестували в даній роботі за умов двох релевантних моделей. Отже, враховуючи отримані дані, вважаємо їх в якості експериментального підґрунтя доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати поведінкові моторні, позні та м'язові порушення, а також відновити емоційну сферу пацієнтів з хронічною ішемією мозку та/або судомним синдромом. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція моторної поведінки та емоційної сфери буде також спрямована на формування антиішемічного та протисудомного ефектів.

Додатково до наведеного вище отримані нами дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду формуються когнітивні порушення. Це підтверджено даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довгострокової пам'яті протягом постішемічного періоду за умов ХІМ. В наших дослідженнях амнестичний ефект було виявлено в динаміці ХІМ і було верифіковано гальмуванням процесу формування УР, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті в тестах УРАУ та харчового УР. Погіршення відносного показника «збереження» в тесті УРАУ також

віддзеркалює негативні нейропатофізіологічні процеси, які тривають в організмі щурів при ХІМ.

Отримані дані узгоджуються з такими про наявність когнітивних розладів при ішемічному інсульті, також в клінічній картині інших цереброваскулярних захворювань [1, 2, 9, 16, 22, 23]. Отримані в цій роботі дані певним чином узгоджуються та пояснюються отриманими раніше результатами адинамії та гіподинамії в щурів після білатеральної перев'язки сонних артерій [42]. Так, при формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [1, 13] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [17, 23]. Вважаємо, що рухові розлади та адинамія тварин із ХІМ суттєво детермінує вираженість процесів навчання та функціонування пам'яті, а також збереження енграми пам'яті та опору її зникнення суттєвим чином.

Завданням наступної частини експериментальної роботи стало визначення ефективності застосування семаксу та гопантенової кислоти в комплексному лікуванні моторних розладів та сформованих неврологічних порушень, а також м'язової дисфункції та когнітивних розладів у щурів за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку.

Отримані дані виявили, що у щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліду реєструються виражені зміни локомоторної поведінки та розвиваються виражені неврологічні порушення. В цьому контексті цікаво, що аналогічні розлади моторної поведінки та руховий дефіцит діагностуються в клініці у пацієнтів з ішемічним інсультом, клінічним проявам якого застосована нами релевантна модель ішемічного ушкодження мозку [8].

Цікаво також, що локомоторні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження. В такому разі достатньо впевненим результатом проведених серій експериментальних досліджень ми вважаємо виявлений та продемонстрований факт нормалізації локомоторної дисфункції та неврологічного дефіциту під впливом введення семаксу та гопантенової кислоти. Раніше ми вже висловлювали припущення стосовно того, що грамотно розроблена адекватна фармакологічна корекція хронічного ішемічного синдрому, спричиняючи загальний нейропротекторний ефект, має також усувати зареєстровані поведінкові розлади за модельних умов [19]. І результати цього блоку дослідів впевнено довели, що додатково до загального нейропротективного ефекту, який був виражений у меншій летальності тварин із хронічною ішемією мозку порівняно з таким показником у тварин із хронічною ішемією мозку без лікування, роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло нормалізації горизонтальної та вертикальної локомоторної поведінки тварин в тесті «відкрите поле», а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту.

Додатково до моторних порушень та неврологічного дефіциту, ми з'ясували, що у щурів в динаміці постішемічного періоду залежно від його терміну формуються виражені м'язові дисфункції та порушення емоційної поведінки. Порушені функції в щурів із ХІМ були відновлені протягом 7-денного періоду спостереження, причому процес відновлення залежав від виду фармакологічного препарату, шляху та варіанту його введення.

Отримані в цій роботі дані певним чином, узгоджуються отриманими нами раніше результатами адинамії та гіподинамії в щурів після білатеральної перев'язки сонних артерій [42]. Так, при формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці в експериментальних і клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та

сенсорних функцій [2, 13] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [19]. Вважаємо, що й аналіз теперішніх даних також має бути проведений з урахуванням динаміки горизонтальної та вертикальної моторної активності щурів за умов експериментальної ХІМ.

Принциповим та важливим результатом, який ми отримали, вважаємо факт відновлення досліджуваних показників м'язової активності та емоційної поведінки внаслідок сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти. Отриманий результат відновлення досліджуваних функцій був відзначений, починаючи з 3-ї доби дослідження, і тривав до кінця терміну спостереження, що також узгоджується з даними [28].

Так, ми вважаємо найбільш ефективною антиішемічною схемою фармакологічної корекції м'язових дисфункцій та емоційних порушень за умов експериментальної ХІМ сумісне введення семаксу з гопантеновою кислотою. Наступним в цьому ряду є введення семаксу, яке ми здійснювали інтраназально, і що в переважній кількості випадків також виявилось ефективним вже на 3-й добі дослідження. І третім в ряду антиішемічної ефективності є введення ГК, що ми зареєстрували, починаючи з 5-ї доби дослідження. Варто відзначити в цьому аспекті, що нами зареєстровано більш виражена ефективність сумісного введення СЕМ з ГК порівняно з роздільними введеннями цих фармакологічних препаратів. В такому разі ми довели доцільність та клінічну ефективність концепції інтраназального шляху введення фармакологічних препаратів з лікувальною метою, яку запропонували та обґрунтували представники одеської школи неврологів [11]. Підсумуємо, що відновлювальні ефекти сумісного введення СЕМ та ГК реєструвалися раніше і суттєво перевищували відповідні ефекти в разі роздільного введення цих двох препаратів.

Вважаємо перспективним в разі нормалізації функцій та відновлення окремих типів дисфункцій за умов ХІМ інтраназальне введення лікарських

субстанцій, оскільки за таких умов досягаються умови якнайшвидшого їх проникнення в мозок, підвищення ефективної терапевтичної концентрації, контакту з ішемічно ураженими нейронами та відсутності необхідності перетинати гемато-енцефалічний бар'єр, в разі чого втрачається швидкість та ефективність терапії [17, 94, 96, 113]. А з точки зору вторинної нейропротекції саме швидкість реалізації нейропротективного ефекту та його ефективність є двома найважливішими вимогами для отримання позитивного терапевтичного результату. Аналіз отриманих нами даних свідчить про співставність у більшості випадків антиішемічних ефектів, які були реалізовані в разі інтраназального введення семаксу та сумісного введення семаксу з ГК.

Цікавим є те, що отримані нами дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду формуються когнітивні порушення. Це підтверджено даними про погіршення процесу навчання, а також про виражене послаблення коротко- та довгострокової пам'яті протягом постішемічного періоду за умов ХІМ. В наших дослідження амнестичний ефект було виявлено в динаміці ХІМ і було верифіковано гальмуванням процесу формування УР, а також погіршенням процесів коротко- і довгострокової пам'яті в тестах УРАУ та харчового УР. Погіршення відносного показника «збереження» в тесті УРАУ також віддзеркалює негативні нейропатологічні процеси, які тривають в організмі щурів при ХІМ.

Отримані дані узгоджуються з такими про наявність когнітивних розладів при ішемічному інсульті, також в клінічній картині інших цереброваскулярних захворювань [121, 141, 144, 160, 167, 168, 184]. Отримані в цій роботі дані певним чином узгоджуються та пояснюються отриманими раніше результатами адинамії та гіподинамії в щурів після білатеральної перев'язки сонних артерій [17]. Так, при формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці в експериментальних і

клінічних умовах, додатково до загибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації. Вважаємо, що рухові розлади та адинамія тварин із ХІМ суттєво детермінує вираженість процесів навчання та функціонування пам'яті, а також збереження енграми пам'яті та опору її зникнення суттєвим чином.

Принциповим та важливим результатом, який ми отримали, вважаємо факт відновлення досліджуваних мнестичних показників в разі сумісного введення шурам із ХІМ семаксу та гопантенової кислоти. Отримані факти відновлення когнітивних функцій в переважній більшості випадків були зареєстровані, починаючи з 3-ї доби досліду, і тривали до кінця терміну спостереження, що узгоджується з даними стосовно відновлення моторних та вестибулярних дисфункцій протягом постішемичного періоду [1, 5, 14].

Намагаючись оцінити нейрофізіологічні механізми процесів навчання та пам'яті, які були досліджені, нагадаємо, що обрані моделі дослідження когнітивних функцій у тварин дозволяли оцінювати візуальну, просторову, референтну та робочу різновиди пам'яті [20]. Отже, в переважній більшості випадків застосована фармакологічна корекція нормалізувала процеси навчання та короткочасної пам'яті, до яких відносимо візуальну, просторову та референтну різновиди пам'яті. Менш ефективними виявилися спромоги нормалізувати процеси довгочасної пам'яті, які, по-перше, є більш складним за нейрофізіологічними механізмами, більше, по-друге, більшою мірою схильні до альтерації за умов ХІМ та, по-третє, за обраних умов досліду суттєво залежали від моторної активності тварин, яка була редукованою [1, 5, 14, 29].

Переконливим результатом цієї частини експериментальних досліджень вважаємо виявлений ефект усунення когнітивних порушень у щурів із ХІМ під впливом сумісного введення семаксу та ГК. Раніше ми вже

висловлювали припущення стосовно того, що грамотно розроблена адекватна фармакологічна корекція хронічного ішемічного синдрому, спричиняючи загальний нейропротекторний ефект, має також усувати зареєстровані поведінкові розлади за модельних умов [53]. І результати цього блоку дослідів впевнено довели, що додатково до загального нейропротективного ефекту, який був виражений у меншій летальності тварин із ХІМ, роздільне та сумісне застосування семаксу та ГК сприяло нормалізації мнестичних функцій.

Ми вважаємо найбільш ефективною антиішемічною схемою фармакологічної корекції когнітивних розладів при експериментальній ХІМ сумісне введення семаксу з ГК. Наступним в цьому ряду є введення семаксу, яке ми здійснювали інтраназально, і що в переважній кількості випадків також виявилось ефективним вже на 3-ій добі дослідів. І третім в ряду ноотропної антиішемічної ефективності є введення ГК, що ми реєстрували на 7-ій добі дослідів. Більш виражена ефективність сумісного введення семаксу з ГК підтверджена раннім розвитком відновлювальних когнітивних ефектів та переважанням їх ефективністю при порівнянні з ефективністю в разі роздільного введення двох препаратів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми: патофізіологічне обґрунтування комплексної фармакокорекції моторних та когнітивних порушень в динаміці експериментальної хронічної ішемії мозку.

1. У щурів за умов хронічної ішемії мозку в динаміці постішемічного періоду виявляються порушення спонтанної рухової активності, які виявляються з 1-ї доби досліду та тривають до кінця експерименту і проявляються у вигляді дефіциту горизонтальної та вертикальної моторної активності.
2. Перебіг хронічної ішемії мозку у щурів характеризується вираженими м'язовими порушеннями та наявним неврологічним дефіцитом, які проявляються починаючи з 1-ї доби та однаково виражені протягом усього досліду. Відзначені порушення характеризуються м'язовою гіпотонією, нездатністю утримати позу на двох горизонтально розташованих паличках, на поверхні стрижні, який обертається, та на поверхні підведеної під кутом в 30 ° сітки, а також широким спектром неврологічного дефіциту від млявості та сповільненості рухів до параліча кінцівок.
3. В динаміці постішемічного періоду в щурів зареєстровані емоційні та когнітивні розлади, які починають виявлятися з 1-ї доби досліду та проявляються підвищеною емоційністю, а також погіршенням процесів навчання, функціонування короткочасної та довгочасної пам'яті в тестах умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу.
4. Встановлено нормалізацію відзначених за умов хронічної ішемії мозку рухових, м'язових, емоційних і когнітивних порушень та неврологічного дефіциту після інтраназального введення семаксу. При

цьому захисні ефекти семаксу у випадку його інтраназального введення проявлялися на 3-й добі досліджу

5. Встановлено нейропротекторні ефекти сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти в динаміці хронічної ішемії мозку. При цьому ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти продемонстрована в аспекті відновлення моторних та когнітивних порушень, нормалізації м'язової активності, координаційної та емоційної поведінки, а також практично повному усуненню неврологічного дефіциту в щурів за модельних умов. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку при сумісному введенні семаксу та гопантенової кислоти був виражений, починаючи з 3-ї доби досліджу, та тривав до кінця досліджу.
6. При порівняльній оцінці ефективності застосованих для фармакокорекції виявлених при хронічній ішемії мозку моторних та когнітивних порушень сполук виявлено найбільшу ефективність сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, який розвивався з 3-ї доби досліджу. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби досліджу. Найменша вираженість нейропротективної дії приманна гопантеновій кислоті, яка була виражена, починаючи з 5-ї доби постішемічного періоду.
7. Доведені нейропротективні ефекти сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, які виражалися у відновленні та нормалізації досліджуваних різновидів поведінки щурів протягом постішемічного періоду та були реалізовані, починаючи з 3-ї доби досліджу, вважаємо експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування їх клінічної ефективності у значного контингенту пацієнтів з хронічною ішемією мозку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авров М. В., Исаева Н. В. Нейрометаболическая и мануальная терапии в коррекции когнитивных нарушений, связанных с хронической ишемией головного мозга. *Мануальная терапия*. 2014. Т. 2, № 54. С. 71–79.
2. Антипенко Е. А., Густов А. В. Хроническая ишемия головного мозга: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2016. № 19. С. 38–43.
3. Антипенко Е. А., Густов А. В. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах*. 2014. № 3 (33). С. 36–38.
4. Батул З., Луценко И. Л. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2012. № 2. С. 75–76.
5. Бачинская Н. Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений. *Нейро News*. 2010. № 2/1. С. 12-17.
6. Безсмертна Г. В. Зв'язок метаболічних факторів ризику з локалізацією ішемічного інсульту. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. № 2 (48). С. 18–23.
7. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М. М. Танашян, А. А. Раскуражев, А. А. Шабалина и др. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9, № 3. С. 20–25.
8. Боголепова А. Н. Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза. *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 23. С. 14–18.
9. Бонь Е. И., Максимович Н. Е. Морфологическое представление о кровообращении головного мозга крыс. *Вестник Витебского мед. ун-та*. 2018. Т. 17. № 2. С. 30-36.

10. Борискина Л. М. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Нервно-мышечные болезни*. 2015. Т. 5, № 4. С. 25-31.
11. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.
12. Бурчинский С. Роль и место бензодиазепинов в фармакотерапии посттравматического стрессового расстройства. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 4 (98). С. 86 - 91.
13. Вастьянов Р. С. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження): дис. на здобуття наук. ступеня д-ра медичних наук: спец-ть: 14.03.04 – патологічна фізіологія. Одеса, 2012. 329 с.
14. Вастьянов Р. С., Копйова Н. В. Особенности эмоциональной поведенки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. *Український медичний альманах*. 2009. Т. 12, № 1. С. 28–33.
15. Вастьянов Р. С., Копйова Н. В. Патолофизиологические механизмы хронической судорожной активности в условиях модели пилокарпин-вызванного эпилептического статуса. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2009. № 3 (17). С. 135-145.
16. Вастьянов Р. С., Копьева Н. В. Различные эффекты некоторых противосудорожных препаратов в условиях пилокарпин-вызванных спонтанных судорог. *Український медичний альманах*. 2010. Т. 13, № 4. С. 24–26. (Актуальні питання соматоневрології: матеріали наук.-практ. конф., м. Луганськ, 28-29 жовтня 2010 р.).
17. Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. - Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.

18. Вастьянов Р. С., Крепец Ю. С. Вплив внутрішньомозкових введень рекомбінантного антагоністу інтерлейкін-1 рецепторів на судомну активність при експериментальному епілептогенезі. *Вісник морфології*. 2016. Т. 22, № 2. С. 275-278.
19. Вастьянов Р. С., Олейник А. А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. 2007. Т. 38, № 1. С. 39-54.
20. Вастьянов Р.С., Миронов О.О. Виправлення пірамідних моторних порушень у щурів за умов хронічної ішемії мозку внаслідок комплексної фармакологічної корекції // Актуальні питання транспортної медицини. – 2023. - №3 (73). – С. 200-209.
21. Вахнина Н. В., Громова Д. О. Умеренные когнитивные нарушения: диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2016. № 3. С. 18–24.
22. Винничук С. М., Прокопів М.М., Черенко Т.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта. *Неврологический журнал*. 2010. № 1. С. 8-17.
23. Возможности моделирования ишемии головного мозга у мелких животных / А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, С. С. Машенко и др. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. № 6. С. 30-36.
24. Волохова Г. О., Стоянов О. М. Дослідження перебігу пероксидних механізмів в паренхімі мозку в патогенезі ішемічного інсульту. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2009. Т. 10, № 2. С. 210-212.
25. Воробьева О. В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых дисгемий / О. В. Воробьева. *Трудный пациент*. 2014. № 11. С. 32–35.
26. Воскресенская О. Н., Захарова Н. Б., Иванов М. В. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. № 117 (2). С. 68-71.

27. Галиновская Н. В., Усова Н. Н. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с преходящими и стойкими формами ишемического повреждения головного мозга. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2012. № 1 (13). С. 43–51.
28. Генералов В. О. Эпилепсия и структурные повреждения мозга: автореф. дисс. на соискание учен. степ. д-ра. мед. наук. М., 2010. 41 с.
29. Глушко С. Ф. Особенности взаимосвязи церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией. *Психічне здоров'я*. 2013. №3 (40). С. 50-59.
30. Годухин О. В., Левин С. Г., Парнышкова Е. И. Влияние интерлейкина-10 на развитие эпилептиформной активности в гиппокампе, вызванной кратковременной гипоксией, бикикуллином и электрическим киндлингом. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2008. Т.58, № 3. С. 351-358.
31. Голубев М. В. Когнитивно–поведенческая психотерапия при ранней стадии хронических сосудистых заболеваний головного мозга: дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук. М., 2009. 248 с.
32. Горбась І. М. Фактори ризику мозкового інсульту: поширеність, динаміка, контроль. *Здоров'я України*. 2009. № 22 (27). С. 14-15.
33. Горбачова С. В., Беленічев І. Ф., Абрамов А. В. Вплив тіолових антиоксидантів на прояви ендотеліальної дисфункції в судинах головного мозку щурів з порушенням мозкового кровообігу. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 2 (63). С. 9–13.
34. Григорова І. А., Гелетка Е. Е., Тесленко О. А. Оценка функционального состояния мозга по показателям когнитивных вызванных потенциалов Р300 и акустических вызванных потенциалов у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт. *Український неврологічний журнал*. 2013. № 2 (27). С.34–38.

35. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс–информ, 2013. 160 с.
36. Гусев Е. И., Чуканова А. С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015. № 3, выпуск 1. С. 4-8.
37. Дамбинова С. А., Скоромец А. А., Скоромец А. П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). СПб.: Коста, 2013. – 336 с.
38. Данилова Т. В. Клинические особенности постинсультных эпилептических припадков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. Т. 7. № 1S. С. 47.
39. Данилова Т. В. Особенности эпилепсии при острой и хронической церебральной ишемии. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 6. С. 877-883.
40. Данилова Т. В., Хасанова Д. Р., Камалов И. Р. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение. *Неврологический вестник*. 2013. Т. 3. С. 21-27.
41. Демченко А. В. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування): дисс. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец-ть: 14.01.15 – нервові хвороби. К., 2017. 401 с.
42. Дослідження вираженості позних та м'язових розладів, неврологічного дефіциту в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку / Р. С. Вастьянов, О. М. Стоянов, І. К. Бакуменко, Т. В. Мироненко. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 2. С. 355-359.
43. Дубенко А. Е., Коростий В. И. Патогенетическая терапия когнитивных расстройств и деменции с доказанной эффективностью. *Международный неврологический журнал*. 2017. № 1 (87). С. 109–114.
44. Захаров В. В., Вахнина Н. В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор). *Медицинский совет*. 2018. № 18. С. 44-49.

45. Захаров В. В., Вахнина Н. В., Парфенов В. А. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2017. № 1S.
46. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Український медичний часопис*. 2011. № 5 (85). С. 38–41.
47. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, С. И. Дрибина. *Український неврологічний журнал*. 2010. № 1. С. 112-119.
48. Исайкова Е. И. Особенности вегетативного портрета у больных с хронической ишемией мезга. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 5 (75). С. 99–103.
49. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): метод. рекомендации / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник и др. К., 2007. 72 с.
50. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 8. № 2. С. 3-12.
51. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мезга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114, № 4. С. 52–56.
52. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив комбінованого застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальні питання транспортної медицини. 2021; 1(63): 76-84.

53. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 109-118.
54. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта / В. М. Алиферова, М. Н. Дадашева, Б. М. Доронин и др. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014. № 4. С. 41–46.
55. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / Кулеш А. А., Емелин А. Ю., Боголепова А. Н. и др. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. № 13 (1). С. 4–12.
56. Клініко–нейропсихологічна та нейрофізіологічна ефективність препарату Проноран у хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень / Н. Ю. Бачинська, І. Ф. Рожелюк, В. О. Холін та ін. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013. № 4 (58). С. 41–48.
57. Ковальчук В. В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Том 16, № 31 [Электронный ресурс]. URL: https://umedp.ru/articles/kognitivnaya_disfunktsiya_sovremennyy_vzglyad_na_etiopatogenez_diagnostiku_i_terapiyu.html.
58. Ковальчук В. В., Баранцевич Е. Р. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. № 19. С. 26-32.
59. Комплексний підхід до оцінки помірних когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку / Чеботарьова Л. Л., Глоба М. В., Сулій Л. М., Червиць Г. К. *Український неврологічний журнал*. 2016. № 2 (39). С. 43–49.

60. Копчак О. О. Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук. К., 2016. 36 с.
61. Коростій В., Поліщук В., Заворотний В. Психофармакотерапія в комплексному лікуванні та реабілітації посттравматичного стресового розладу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. № 6. С. 59 -71.
62. Курушина О. В., Барулин А. Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? *Русский медицинский журнал*. 2013. № 21 (16). С. 826-830 [Электронный ресурс]. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Ghizny_posle_insulyta_kak_byty_i_chno_delaty/.
63. Курушина О. В., Барулин А. Е., Воробьева Ю. С. Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга. *Медицинский совет*. 2019. № 21. С. 86-93.
64. Левин О. С. Постинсультные двигательные нарушения. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016. № 3. С. 25-31.
65. Лечебная эффективность мексидола при тяжелой механической травме, сочетанной с гипотиреозом, в эксперименте / Золотухин С. Е., Махнева А. В., Шпаченко Н. Н. и др. *Травма*. Т. 12, № 4, 2011. С. 86-89.
66. Локшина А. Б., Захаров В. В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 19. С. 24–28.
67. Маджидова Е. Н., Усманова Д. Д. Эффективность Кортексина в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012. № 4. С. 48–50.
68. Максимова М. Ю. Брутян А. Г., Шалиманова Е. В. Системный тромболизис и постинсультная эпилепсия. *Human physiology*. 2020. Т. 46, № 8. С. 1-10.

69. Максимова М. Ю., Брутян А. Г., Шалиманова Е. В. Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 3. С. 11-20.
70. Максимова М. Ю., Шалиманова Е. В. Эпилептические приступы и эпилепсия у больных с инсультом. *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 9. С. 38-45.
71. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Билобилинтенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 4 (74). С. 29-34.
72. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Использование препарата мексиприм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией: данные исследования Каскад. *Ліки України*. 2012. № 3-4 (2). С. 11-14.
73. Мищенко Т. С., Здесенко И. В., Мищенко В. Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Международный неврологический журнал*. 2015. № 5 (75). С. 55-64.
74. Можливості реабілітації постінсультних когнітивних розладів / Стоянов О. М., Борисенко О. А., Пулик А. Р. та ін. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т.25, Вип. 3. С. 108 – 110.
75. Морозова Г. А., Малиновская Н. А. Оценка когнитивных функций крыс в тесте «водный лабиринт Морриса» при экспериментальной ишемии головного мозга. *Вестник науки Сибири*. 2012. № 3(4). С. 284-290.
76. Мурашко Н. К., Сулік Р. В. Хронічне порушення мозкового кровообігу: акцент на діагностику та лікування. *Ліки України*. 2011. № 9 (155). С. 58-63.
77. Негрич Т. І., Боженко Н. Л., Матвієнко Ю. О. Ішемічний інсульт: вторинна стаціонарна допомога: навч. посіб. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2019. 160 с.

78. Нейропротекция и нейропластичность / Беленичев И. Ф., Черний В. И., Нагорная Е. А. и др. Монография. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. 512 с.
79. Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных расстройств / Киндарова А. А., Абдышова С. А., Фанталис Д., Преображенская И. С. *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 23. С. 14–20.
80. Новікова Л. В. Клініко-параклінічна характеристика та прогнозування виходу гострого періоду повторного мозкового ішемічного півкульового інсульту: дис. на здобуття ступеня доктора філософії: спец. 222 - «Медицина», 22 – «Охорона здоров'я». Запоріжжя, 2020. 255 с.
81. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / Белоусова Е. Д., Заваденко Н. Н., Холин А. А., Шарков А. А. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 7. С. 99-106.
82. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.
83. Парфенов В. А. Постинсультные двигательные нарушения. *Медицинский совет*. 2016. № 11. С. 8-14.
84. Парфенов В. А., Захаров В. В., Преображенская И. С. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум, 2014. 224 с.
85. Пирадов М. А., Танащян М. М., Максимова М. Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 360 с.
86. Постинсультная эпилепсия у пожилых: факторы риска, клиника, нейрофизиология, возможности фармакотерапии / Кирилловских О. Н., Мякотных В. С., Боровкова Т. А., Мякотных К. В. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2011. Т. 26. № 4. С. 44-48.
87. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение / В. В. Гудкова, Л. В. Стаховская, К. В. Шеховцова и др. *Фарматека*. 2010. № 19 (134). С. 23-26.

88. Применение препарата Акатнол мемантин у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами / Гудкова А. А., Сорокина И. Б., Яковлев А.А. и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. № 110 (12). С. 37-40.
89. Росицька О. А. Причини смертності у хворих на хронічну ішемію мозку при мультифокальному атеросклерозі. *Сімейна медицина*. 2020. № 1-2 (87-88). С. 89-92.
90. Слесарчук В. Ю., Мамчур В. Й. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті. *Одеський медичний журнал*. 2008. № 4 (108). С. 3-6.
91. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения / Шмонин А. А., Краснов В. С., Шмонева И. А., Мельникова Е. В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. № 1. С. 99–106.
92. Стаднік С. М. Сучасні підходи до превентивно-терапевтичної корекції постінсультних когнітивних розладів. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1 (42). С. 32-38.
93. Старчина Ю. А., Захаров В. В. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. Т. 3. С. 8–18.
94. Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Волохова Г.А., Антоненко С.А., Бурля О.К., Бакуменко И.К., Олейник С.М., Стоянов А.А. Клинические и экспериментальные возможности использования пептидергических препаратов в нейровегетологии. *Интегративная Антропология*. 2016; 1(27): 55-62.
95. Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Мащенко С.С., Антоненко С.А., Скоробреха В.З., Возможности моделирования ишемии мозга у малых животных. *Международный неврологический журнал*. 2019; 6(108): 30-36.

96. Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Колесник О.О., Мащенко С.С., Антоненко С.А. Экспериментальное обоснование и доза-зависимые эффекты применения мексикора при ишемическом повреждении мозга у крыс. Укр. Вісник психоневрології. 2019; 27; 4(101): 25-31.
97. Судинні захворювання головного та спинного мозку (діагностика, лікування та профілактика): навч.-метод. посіб. для лікарів-інтернів неврологів, терапевтів, сімейних лікарів / О. А. Козьолкін, А. В. Ревенько, С. О. Медведкова, А. А. Кузнєцов. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 120 с.
98. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общеврачебной практике / Н. С. Сметнева, И. В. Голобородова, А. М. Попкова и др. *Русский медицинский журнал*. 2018. № 7. С. 15-22.
99. Угрюмов М. В. Традиционные и новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. М. В. Угрюмова. М.: Наука, 2010. С. 8-35.
100. Физиологические и патологические ЭЭГ-паттерны сна и бодрствования у пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта / А. Г. Брутян, М. Ю. Максимова, Е. В. Шалиманова, А. И. Белякова-Бодина. *Нервные болезни*. 2020. № 3. С. 32-38.
101. Халилова А. Э., Ё. Н. Маджидова. Эпилепсия у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016. Т. 8. № 4. С. 34-38.
102. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к оптимальной терапии / Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Дорогинина А. Ю., Рачин А. П. *Русский медицинский журнал*. 2015. № 12. С. 664–668.
103. Царенко С., Крылов В. Интенсивная терапия заболеваний и повреждений мозга. *Неврологический журнал*. 2005. № 2. С. 9.
104. Чуканова Е. И. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты

программы КАЛИПСО) [Электронный ресурс]. URL: <https://nnp.ima-press.net> > nnp > article > download.

105. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2014. № 13. С. 14-20.
106. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. № 9 (2). С. 102–107.
107. Шавловская О. А. Нарушение согласованности когнитивно-моторной интеграции в пожилом возрасте. *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30. № 2. С. 223–230.
108. Шалиманова Е. В., Максимова М. Ю. Качество жизни больных с пароксизмальными нарушениями в отдаленном периоде ишемического инсульта: Матер. III Нац. конгр. «Кардионеврология», Москва, 2018. Т. 1. С. 217.
109. Шандра А. А., Копьева Н. В. Патологические механизмы развития спонтанной судорожной активности. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. 2008. № 2 (14). С. 7-17.
110. Шмакова И. П., Тещук В. В., Тещук В. И. Эффективность применения магнитолазеротерапии в комплексном лечении больных в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2011. № 4. С. 87
111. Шмырев В. И., Васильев А. С. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Русский медицинский журнал*. 2014. Т. 22, № 11. С. 802–807.
112. Щедеркина И. О., Заваденко Н. Н., Колтунов И. Е. Эпилепсия у детей, перенесших инсульт. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015. Т. 7. № 4. С. 66-71.

113. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс / А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Е. А. Колесник и др. *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27, вип. 4. С. 25-31.
114. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Карпова Е. Н., Муравьев К. А., Муравьева В. Н. и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. [Электронный ресурс]. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20768>.
115. A review on chemical induced kindling models of epilepsy / A. Kumar, N. Sharma, M. Bhardwaj, S. Singh. *J. Vet. Med. Res.* 2016. Vol. 3, № 3. P. 1050.
116. Aanestad E., Gilhus N. E., Brogger J. Interictal epileptiform discharges vary across age groups. *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131. № 1. P. 25-33.
117. Adams H. P., Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2015. Vol, 46. № 5. P. e114-e117.
118. Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain / Siette J., Westbrook R. F., Cotman C. et al. *Biol. Psychiat.* 2013. Vol. 73 (5). P. 435–442.
119. Albert D.J., Richmond S.E. Septal hyperreactivity: a comparison of lesions within and adjacent to the septum. *Physiol. Behav.* 1975; 15: 339-347.
120. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association. 2013.
121. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment / Guekht A., Skoog I., Edmundson S. et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48. P. 1262–1270.
122. Association between poststroke epilepsy and death: a nationwide cohort study / Zelano J., Redfors P., Asberg S., Kumlien E. *Eur. Stroke J.* 2016. № 1. P. 272–278.
123. Bacigaluppi M., Comi G., Hermann D. M. Animal Models of Ischemic Stroke. Part Two: Modeling Cerebral Ischemia. *Neurol. J.* 2010. № 4. P. 34-38.

124. Cell Type-Specific Mechanisms in the Pathogenesis of Ischemic Stroke: The Role of Apoptosis Signal-Regulating Kinase / S. Y. Cheon, E. J. Kim, J. M. Kim, B.-N. Koo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Article ID 2596043.
125. Cerebral ischemia and neuroregeneration / R. H. C. Lee, M. H. H. Lee, C. Y. C. Wu et al. *Neural Regen. Res.* 2018. Vol. 13, 3. P. 373–385.
126. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial / A. B. Guekht, H. Moessler, P. H. Novak, E. I. Gusev. *J. Stroke*. 2019. Vol. 20, № 4. P. 310-318.
127. Christensen D., Gautron M., Guilbaud G., Kayser G. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain*. 1999; 83: 433-440.
128. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2012. Vol. 9, № 9. P. 37–39.
129. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes / Hollocks M. J., Lawrence A. J., Brookes R. L., et al. *Brain*. 2015. № 138 (Pt. 12). P. 3803-3815.
130. Durukan A., Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol., Biochem., Behavior*. 2007. Vol. 87, №. 1. P. 179–197.
131. Early EEG predicts poststroke epilepsy / C. Bentes, H. Martins, A. R. Peralta et al. *Epilepsia Open*. 2018. Vol. 3, № 2. P. 203-212.
132. Effect of intra-amygdala injection of lipopolysaccharide on kindling epileptogenesis in adult rats / Z. Akhlaghi, M. Sayyah, M. Mokhtari, A. Ahmadi. *Arch. Iran Med.* 2012. Vol. 5, № 9. P. 557-559.
133. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular medicine*. 2011. Vol. 13. P. 266–274.

134. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century / Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. *Press Medical*. 2016. № 45 e391–e398.
135. Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase / C. Bentes H Martins, A R Peralta et al. *Eur. J. Neurol*. 2017. Vol. 24, № 6. P. 755-761.
136. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy / M. Holtkamp, E. Beghi, F. Benninger et al. *Eur. Stroke J*. 2017. Vol. 2, № 2. P. 103-115.
137. Expression of δ subunit of γ -aminobutyric acidA in hippocampus induced by insular-kindled rats / E. J. Wang, F. Wang, Z. M. Song et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 92, № 17. P. 1215-1218.
138. Feyissa A. M., Hasan T. F., Meschia J. F. Stroke-related epilepsy. *Blackwell Publishing Ltd*. 2019. Vol. 26, № 1. P. 18-e3.
139. File S. The biological basis of anxiety. Current Practices and Future Developments in the Pharmacology of Mental Disorders. Y. Meltzer, D. Nerozzi (Eds.). Amsterdam : Excerpta Medica. 1991: 159-166.
140. Frequency of post-stroke electroencephalographic epileptiform activity – a systematic review and meta-analysis of observational studies / C. Bentes et al. *Eur. Stroke J*. 2017. Vol. 2, № 4. P. 361-368.
141. Huang Y.Y., Chen S.D., Leng X.Y., Kuo K., Wang Z.T., Cui M., Tan L., Wang K., Dong Q., Yu J.T. Post-Stroke Cognitive Impairment: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *J Alzheimers Dis*. 2022; 86(3): 983-999.
142. Identifying patients at risk of acute symptomatic seizure after ischemic stroke / K. N. Alme, B. A. Engelsens, M. Naik, H. Nass. *Acta Neurol. Scand*. 2017. Vol. 136, № 3. P. 265-271.
143. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou et al. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. № 4. P. 475-482.

144. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly / Krupenin P., Gabitova M., Bordovsky S. et al. *J. Neurol. Sci.* 2018. Vol. 394. P. 75–77.
145. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register / Graham N.S.N, Crichton S., Koutroumanidis M. et al. *Stroke.* 2013. Vol. 44. P. 605–611.
146. Incidence of early poststroke seizures during reperfusion therapies in patients with acute ischemic stroke: an observational prospective study / V. Belcastro, F. Brigo, E. Ferlazzo et al. *Epilepsy Behav.* 2020. Vol. 104. P. 106479
147. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R. S. Fisher, J. H. Cross, C. D'Souza et al. *Epilepsia.* 2017. Vol. 58, № 4. P. 531-542.
148. Kabadi S. V., Faden A. I. Neuroprotective strategies for traumatic brain injury: improving clinical translation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. № 15. P. 1216-1236
149. Kalashnikov V.I., Stoyanov A.N., Pulyk O.R., Bakumenko I.K., Skorobrekha V.Z. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. *Wiadomości Lekarskie.* 2020; 73(11): 2443-2446
150. Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases. *Cerebrovasc Dis.* 2021; 50(1): 1. doi: 10.1159/000514372.
151. Kleinschnitz C., Fluri F., Schuhmann M. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des., Develop. Ther.* 2015. Vol. 9. P. 3445–3454.
152. Kumar A., Loane D. J. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav. Immun.* 2012. № 26. P. 1191-1201
153. Kwon D.-Y. Movement disorders following cerebrovascular lesions: etiology, treatment options and prognosis. *J. Mov. Disord.* 2016. Vol. 9, № 2. P. 63-70.

154. L-type calcium channel mediates anticonvulsant effect of cannabinoids in acute and chronic murine models of seizure / N. Naderi, L. Ahmad-Molaei, A. Mazar-Atabaki et al. *Neurochem. Res.* 2012. Vol. 37, № 2. P. 279-287.
155. Morellini F. Spatial memory tasks in rodents: what do they model? *Cell Tissue Res.* 2013; 34: 273–86.
156. Moroz V.M. *Physiology* / V.M. Moroz, O.A. Shandra, R.S. Vastyanov, M.V. Yoltukhivsky, O.D. Omelchenko. Vinnytsia : Nova Knyha. 2016: 722.
157. Morphological changes among hippocampal dentate granule cells exposed to early kindling-epileptogenesis / Singh S. P., He X., McNamara J. O. Danzer S. C. *Hippocampus.* 2013. № 23. P. 1309–1320.
158. Myslobodsky M., Kofman O., Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat. *Epilepsia.* 1981; 27(4): 559–568.
159. Neuroinflammation imaging markers for epileptogenesis / M. J. Koepp, E. Arstad, J. P Bankstahl et al. *Epilepsia.* 2017. Vol. 58. P. 11-19.
160. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: a systematic review / Tiel C., Sudo F. K., Alves G. S et al. *Dement. Neuropsychol.* 2015. Vol. 9, № 3. P. 230-236.
161. Neurotransmitter function presynaptic neurotransmission: Alterations in exocytotic/secretory machinery and glutamate signaling in kindling / S. R. Batten, S. W. Whiteheart, G. A. Gerhardt, J. T. Slevin. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology.* Elsevier, 2016. P. 1-9.
162. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospitalbased stroke cohort study / V. Belcastro, S. Vidale, G. Gorgone et al. *J. Neurol.* 2014. Vol. 261, № 11. P. 2136-2142.
163. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke / Amarenco P., Lavallee P.C., Labreuche J. et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1533-1542.
164. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke / S. E. Khoshnam, W. Winlow, M. Farzaneh et al. *Neurol. Sci.*, 2017. Vol. 38, № 7. P. 1167–1186.

165. Pellow S., Chopin P., File S. E., Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.* 1985; 14: 149-167.
166. Prishchepa O.O., Shandra O.A., Vast'yanov R.S. Alterations in Conditioned Food-Procuring Activity Related to Long-Term Pentylentetrazole Kindling in Rats. *Neurophysiology.* 2014; 46(5): 452-454.
167. Rajeev V., Fann D.Y., Dinh Q.N., Kim H.A., De Silva T.M., Lai M.K.P., Chen C.L., Drummond G.R., Sobey C.G., Arumugam T.V. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics.* 2022; 12(4): 1639-1658.
168. Rentz D., Locascio J., Becker J. Cognition, reserve and amyloid deposition in normal aging. *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67, № 3. P. 353–364.
169. Rogic S., Pavlidis P. Meta-Analysis of Kindling-Induced Gene Expression Changes in the Rat Hippocampus. *Front. Neurosci.* 2009. Vol. 3. P. 53.
170. Rost N.S., Brodtmann A., Pase M.P., van Veluw S.J., Biffi A., Duering M., Hinman J.D., Dichgans M. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res.* 2022; 130(8): 1252-1271.
171. Sanchez-Bezanilla S., Hood R.J., Collins-Praino L.E., Turner R.J., Walker F.R., Nilsson M., Ong L.K. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41(9): 2439-2455.
172. Sato M. Kindling: An experimental model of epilepsy. *Psych. Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 36, № 4. P. 440–441.
173. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management / Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abairra L. et al. *Drugs Aging.* 2021. Vol. 38, № 4. P. 285-299.

174. Seizures, electroencephalographic abnormalities, and outcome of ischemic stroke patients / Bentes C., Peralta A. R., Martins H. et al. *Epilepsia Open*. 2017. № 2. P. 41–452.
175. Shandra A.A., Godlevskii L.S., Vastyanov R.S., Brusentsov A.I., Mikhaleva I.I., Prudchenko I.A., Zaporozhan V.N. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1996; 26(6): 567-571.
176. Shandra A.A., Godlevskii L.S., Vastyanov R.S., Brusentsov A.I., Mikhaleva I.I., Prudchenko I.A., Zaporozhan V.N. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1996; 26(6): 567-571
177. Shandra A.A., Godlevskii L.S., Brusentsov A.I., Vastyanov R.S., Karlyuga V.A., Dzygal A.F., Nikel B., Vastyanov R.S. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 1998; 28(4): 443-446.
178. Stoyanov O.M., Vastyanov R.S., Myronov O.O., Kalashnikov V.I., Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Turchin M.I. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. *World of medicine and biology*. 2022; 2(80): 162-168.
179. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies / Rabin L. A., Smart C. M., Crane P. K., et al. *J. Alzheimers Dis*. 2015. Vol. 24, № 48, Suppl 1 (01). S. 63-86.
180. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration / Sachdev P. S., Lipnicki D. M., Kochan N. A, et al. *PLoS One*. 2015. 5, № 10(11). e0142388.
181. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / Gorelick P. B., Scuteri A., Black S. E., et al. *Stroke*. 2011. № 42. P. 2672-2713.

182. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel / Iadecola C., Duering M., Hachinski V. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73, № 25. P. 3326–3344.
183. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of medicine and biology.* 2021; 2(76): 183-188.
184. Vastyanov R.S., Sadovyi O.S., Stoyanov O.M., Dobrovolskyi V.V., Vastyanova O.V., Gruzevskyi O.A. Cognitive disorders expression and their pathogenetic correction in the dynamics of streptozotocin-induced diabetes. *World of medicine and biology.* 2021; 4(78): 203-208
185. WHO/Dementia (2017). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
186. Xanthos D. N., Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. № 15. P. 43-53.
187. Younger age at stroke onset but not thrombolytic treatment predicts poststroke epilepsy: An updated meta-analysis / S. Gasparini, M. Ascoli, F. Brigo et al. *Academic Press Inc.* 2020. Vol. 104. P. 106540.
188. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016. Vol. 9, № 5. P. 424–435.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of Medicine and Biology*. 2021; 2(76): 183-188. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
2. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 109-118. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував статтю до друку).
3. Kirchev V.V. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(3): 442-257.
4. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(4): 404-422.
5. Кірчев В.В. М'язові та емоційні дисфункції при хронічній ішемії мозку за умов експерименту. XVI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2017; 2: 57–58.
6. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку. VII Конгрес Українського товариства нейронаук. Київ, 7–11 червня 2017:

97. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).
7. Кірчев В.В., Стоянов А.О. Динаміка змін рухової активності та функції м'язів при хронічній ішемії мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018: 38-39. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, виступив з доповіддю).
 8. Кірчев В.В. Дослідження вираженості порушень рухової активності щурів при хронічній ішемії мозку. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : I Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю. Харків, 18 жовтня 2018. Харків : Видавництво НФаУ, 2018: 112.
 9. Кірчев В.В. Патогенетична значущість зміни моторної, позної та пошуково-орієнтовної поведінки щурів при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. Одеса, 18-19 квітня 2019: 154.
 10. Кірчев В.В. Поведінкові зміни як прояв дизорієнтованої схеми патології моторної системи при ішемічному ушкодженні мозку. Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми : науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання». Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019: 23.
 11. Кірчев В.В. Порушення локомоторики та вегетативного балансу в клініці при хронічній ішемії мозку. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 120-річчю

Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2021; 2: 251-254.

12. Кірчев В.В., Вастьянов М.Р. Порушення поведінки щурів в динаміці хронічної ішемії мозку та кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2–3 червня 2022: 38. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).
13. Вастьянов Р.С., Кірчев В.В. Фармакологічна корекція моторних ушкоджень при хронічній ішемії мозку з урахуванням патогенетичних механізмів. XXI читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 23-24 червня 2022: 127-129. (Особистий внесок здобувача – проаналізував літературні джерела, провів експериментальні дослідження, підготував тези до друку).
14. Кірчев В.В. Семакс та гопантенова кислота сприяє відновленню мнестичних функцій за умов експерименту при хронічній ішемії мозку. XXII читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 18-19 травня 2023: 169-171.
15. Кірчев В. Патогенетично обґрунтована корекція емоційних розладів у щурів за умов хронічної ішемії мозку. Modern problems of science, education and society : VI науково-практична конференція. Київ, 14-16 серпня 2023: 71-76.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Наукова конференція «XVI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 18-19 травня 2017 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
2. VII Конгрес Українського товариства нейронаук (Київ, 7–11 червня 2017 р.; форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19-20 квітня 2018 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
4. I Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 р.; форма участі – публікація тез, он-лайн доповідь).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 18-19 квітня 2019 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі Читання» «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез, стендова доповідь).
7. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи

«Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез, стендова доповідь).

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2–3 червня 2022 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

9. Наукова конференція «XXI читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 23-24 червня 2022 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

10. Наукова конференція «XXII читання В.В. Підвисоцького» (Одеса, 18-19 травня 2023 р.; форма участі – публікація тез, усна доповідь).

11. VI міжнародна науково-практична конференція “Modern problems of science, education and society” (Київ, 14-16 серпня 2023 р.; форма участі – публікація тез).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
 д.б.н., професор

« » 2022 р.

 Іван КЛІЩ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. – № 1 (634). – С. 76-84.
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N 1. – P. 140-152.
 4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. – 2021. – №2 (76). – С. 183-188.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол № 1 від 12 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ
 України д.мед.н., професор

 Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету, д.мед.н.,
професор


« 28 » січня 2022 р.

Олександр ГУДАР'ЯН

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kapralan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. - 2021. - №2 (76). – С. 183-188
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №6 від 27 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри патологічної фізіології
Дніпровського державного медичного
університету, д.мед.н., професор



Юлія СІЛКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Чорноморського національного
університету імені Петра Могили МОН України,
к.е.н., доцент



Наталія ІЩЕНКО

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84.
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152.
 4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. - 2021. - №2 (76). – С. 183-188.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять на кафедрі при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, № 7 від 17.02.2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри Чорноморського національного
університету імені Петра Могили МОН України
д.мед.н., професор

 Микола КЛИМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету,
д.мед.н., професор

Ірина ШМАКОВА

« 03 » 09

2022 р. 0201080

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.

3. Джерело інформації:

1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.

2. Капалан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84

3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152

4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. - 2021. - №2 (76). – С. 183-188

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького.

5. Форма впровадження: використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедрі при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького, протокол №6 від 31 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

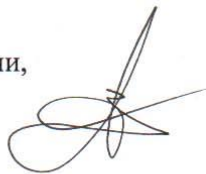
Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.біол.н., проф. Ганна ЕРСТЕНЮК
« 11 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kaptalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. - 2021. - №2 (76). – С. 183-188
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
- 5. Терміни впровадження:** 2022 рік.
- 6. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 7. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 8. Зауваження та пропозиції:** Немає.
- 9. Затверджено на засіданні кафедри** 10.02.2022 р., протокол № 9.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної
фізіології Івано-Франківського
національного медичного університету
заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



Любомир ЗАЯЦЬ

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кор. НАМНУ, проф. М.Р.Гжегоцький

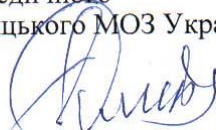
„16 ” 03 ” 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Патогенетичні механізми моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку та обґрунтування методу їх фармакокорекції.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. Здобувач Кірчев Владислав Віталійович.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Кірчев В.В., Вастьянов Р.С., Аймедов К.В. М'язеві, позні та емоційні розлади за умов експериментального відтворення хронічної ішемії мозку // Тези доп. VII Конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2017. – С. 97.
 2. Капталан А.О., Стоянов О.М., Остапенко І.О., Кірчев В.В. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2021. - №1 (634). – С. 76-84
 3. Kartalan A.O., Stoyanov A.N., Ostapenko I.O., Kirchev V.V., Yermuraki P.P. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. – Vol.11, N1. – P. 140-152
 4. Vastyanov R.S., Kirchev V.V., Muratova T.M., Kashchenko O.A., Vastyanova O.V., Tatarko S.V., Zayats L.M. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes // Світ медицини та біології. - 2021. - №2 (76). – С. 183-188
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час проведення лекцій та практичних занять у кафедри при вивченні розділу «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань студентів з питань патофізіологічних механізмів ініціації та пригнічення судомної активності в експериментальних умовах та обґрунтування її патогенетичної фармакокорекції.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології, протокол №7 від 27 січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького МОЗ України
д.мед.н., професор



Михайло РЕГЕДА