

АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНИМИ ІНСУЛЬТАМИ

Р. Ф. Карімулін, А. І. Семененко

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова м. Вінниця, Україна

Ключові слова:
ішемічний інсульт,
нейропротектор,
малоновый діальдегід,
супероксиддисмутаза,
НАДФН-оксидаза.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№3 (85). С. 22-27

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.3.85.2023.04

E-mail:
dr.karimulin@gmail.com

Пошук доказової нейропротекторної терапії при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом досі триває і розробка нових методів лікування ГПМК є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета роботи – вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів, що відрізняються за механізмом дії, шляхом аналізу показників оксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів з ішемічними інсультами.

Матеріали та методи. Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження застосування найбільш ефективних нейропротекторних комплексів (НПК) здійснювали у пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом. У дослідженні застосовували НПК № 1 (церебралізін + мексидол) та НПК № 2 (церебралізін + цитиколін). Хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та тяжкого ступеня були рандомно розподілені на групи, залежно від характеру лікування: 1) група порівняння – отримували традиційну терапію; 2) поряд із традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК № 1; 3) на тлі традиційного лікування отримували комбінацію нейропротекторів НПК № 2. Досліджувані НПК вводили одразу при підтвердженні діагнозу ГПМК за ішемічним типом і далі щодоби через кожні 24 год впродовж 7 діб. Біохімічні дослідження проводили в динаміці на 1-шу, 4-ту та 7-му доби та визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД) та НАДФН-оксидази.

Результати. У групі пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості та тяжкого ступеня включення комбінації НПК до традиційної терапії супроводжувалося вірогідним зниженням активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4-ту та 7-му доби відповідно для НПК № 1: на 13,3 та 25,4% та 17,5 і 34,0% ($p < 0,05$), а для НПК № 2 відповідно на: 24,8 і 36,8% ($p < 0,01$) та 24,1 і 41,5% ($p < 0,01$). У хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня використання фармакотерапії, яка включала НПК № 1 та НПК № 2, зумовило зростання активності СОД у сироватці крові станом на 4-ту та 7-му доби відповідно на: 26,5 і 48,1% та 50,0 і 72,0% ($p < 0,01$). Достовірне зниження сироваткового рівня МДА через 3 доби та 6 діб лікування відповідно відбувалося при застосуванні обох НПК при тяжкому інсульті відповідно для НПК № 1 на: 42,7 і 60,7% ($p < 0,01$), для НПК № 2: на 51,0% і 68,6%.

Висновки. Використання НПК № 2 (церебралізін+цитиколін) у лікуванні ішемічних інсультів середнього та тяжкого ступенів за ефективністю корекції сироваткової активності НАДФН-оксидази, СОД та МДА перевищує в 1,9-2,8; 2,2-4,4 та 1,5-2,7 раза відповідно ($p < 0,01$) результати традиційної терапії, а також у 1,2-1,9; 1,5-2,2 та 1,2-1,6 раза ($p < 0,05$) ефекти лікування, яке включало застосування комбінації НПК № 1 (церебралізін+мексидол).

Key words:
ischemic stroke,
neuroprotector,
malondialdehyde,
superoxide dismutase,
NADPH oxidase.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 3 (85). P. 22-27.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF DIFFERENT COMBINATIONS OF NEUROPROTECTORS ON INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKES

R. F. Karimulin, A. I. Semenenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The search of scientifically based neuroprotective therapy for acute cerebrovascular accident (ACA) of the ischemic type is still ongoing, and the development of new ACA treatment methods is an urgent task of modern medicine.

The aim of the work – to study the effect of different combinations of neuroprotectors, which differ in the mechanism of action, by analyzing indicators of oxidative stress in the blood serum of patients with ischemic strokes.

Materials and methods. A randomized prospective controlled study of the use of the most effective neuroprotective complexes (NPC) in patients with ischemic type ACA was conducted.

NPC № 1 (cerebrolysin + mexidol) and NPC № 2 (cerebrolysin + citicoline) were used in the study. Patients with moderate and severe ischemic stroke were randomly divided into groups depending on the nature of treatment: 1) comparison group – received traditional therapy; 2) along with traditional treatment, they received a combination of neuroprotectors NPC № 1; 3) against a background of traditional treatment, they received a combination of neuroprotectors NPC № 2. The studied NPC was prescribed immediately after confirming the diagnosis of ischemic type of ACA, and then approximately every 24 hours for 7 days. Biochemical studies were carried out in dynamics for 1, 4 and 7 days and determined the content of malondialdehyde (MDA), the activity of superoxide dismutase (SOD) and NADPH oxidase.

The results. *After the analysis of the obtained results in the group of patients with ischemic stroke of moderate and severe degree of severity, the inclusion of the NPC combination in traditional therapy was accompanied by a probable decrease in the activity of NADPH-oxidase in blood serum per day 4 and 7, respectively, for NPC № 1: 13.3 and 25.4% and 17.5 and 34.0% ($p < 0.05$), for NPC № 2 respectively: 24.8 and 36.8% ($p < 0.01$) and 24.1 and 41.5%. ($p < 0.01$). In patients with severe ischemic strokes, the use of pharmacotherapy, which included NPC № 1 and NPC № 2, caused an increase in the activity of SOD in the blood serum on the 4th and 7th day, respectively, 26.5 and 48.1% and 50.0 and 72, 0% ($p < 0.01$). A significant decrease in the serum level of MDA after 3 and 6 days of treatment, respectively, occurred when using both NPCs in severe stroke, respectively, for NPC № 1: 42.7 and 60.7% ($p < 0.01$), and for NPC № 2: 51.0% and 68.6%.*

Conclusions. *The use of NPC № 2 (cerebrolysin+citicoline) in the treatment of moderate and severe ischemic strokes in terms of the effectiveness of correction of serum activity of NADPH-oxidase, SOD and MDA significantly exceeded the treatment, which included the use of a combination of NPC № 1 (cerebrolysin+mexidol).*

Вступ

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) на сьогодні є однією з домінуючих патологій у медицині, що зумовлює стійку інвалідизацію пацієнта, а також третьою причиною летальності в усьому світі [8]. Однією з найбільш поширених причин ГПМК є обструкція однієї або декількох мозкових артерій, що найбільш часто спричинена тромбом. Формування обструкції по ходу артерії призводить до зниження перфузії головного мозку в ділянці кровопостачання ураженої артерії [7, 9]. Зменшення кровопостачання ураженої ділянки зумовлює повну або часткову втрату оксигенації тканин мозку, що в результаті призводить до загибелі нейронів, а це також викликає ряд клінічних проявів у вигляді неврологічного дефіциту, моторних порушень тощо [5, 8].

Дослідження продемонстрували, що оксидативний стрес є патогенетичною ланкою розвитку ішемії головного мозку і при збереженні ішемії негативно впливає на життєздатність нейронів головного мозку, як і надмірне накопичення в клітинах іонів кальцію. Суттєве посилення окисного процесу викликає надмірний синтез оксиду азоту з подальшим утворенням пероксинітриду, а порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх еліминувати призводить до ще вагомішого посилення оксидативного стресу [7, 10]. У 2020 році Y. He, Q. Yang, H. Liu et al. опублікували результати дослідження 341 пацієнта, у якому продемонстрували, що раннє неврологічне погіршення, яке достатньо часто визначається після тромболітичної терапії у хворих з ішемічним інсультом, істотно пов'язане з рівнями малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, оклюдину й аквапорину-4, визначеними через 24 годин після тромболізу [4]. Ці маркери, на думку багатьох науковців, є предикторами Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

ускладнень реоклюзійної терапії, засвідчують про активацію процесів окисного стресу, який викликає ушкодження гематоенцефалічного бар'єру при ГПМК за ішемічним типом [7].

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі, а в Україні ще й дія воєнного стану, – все це призвело до того, що система надання медичної допомоги при мозковому інсульті неминуче зазнала серйозних змін, таких як затримки з консультаційною допомогою хворих, зменшення кількості процедур внутрішньовенного тромболізу та механічної тромбектомії [1].

Сучасні настанови засвідчують [8, 9, 10], що максимальні зусилля науковців при розробці нових методів лікування ГПМК спрямовані на збереження нейронів в зоні ішемічного ураження. Одним із таких підходів, на нашу думку, могло б бути поєднання різних нейропротекторів за механізмом дії, шляхом пошуку фармакологічно ефективних та економічно вигідних комбінацій, що могли б застосовуватися у пацієнтів з ішемічним інсультом, яким не показано тромболізу та механічна тромбектомія.

Мета роботи

Вивчити вплив різних комбінацій нейропротекторів, що відрізняються за механізмом дії, шляхом аналізу показників оксидативного стресу в сироватці крові хворих на ішемічні інсульти.

Матеріали і методи дослідження

Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження застосування найбільш ефективних нейропротекторних комплексів (НПК) проводили у пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом на базі КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». У дослідженні застосовували НПК № 1 ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

(церебролізін + мексидол) та НПК № 2 (церебролізін + цитиколін), які визначені попередньо в експерименті як найбільш ефективні серед інших скринінгових груп препаратів. Хворі на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості та важкого ступеня були рандомно розподілені на групи залежно від характеру лікування: 1) група порівняння – отримували традиційну терапію; 2) поряд із традиційним лікуванням отримували комбінацію нейропротекторів НПК № 1; 3) на тлі традиційного лікування отримували комбінацію нейропротекторів НПК № 2. Досліджувані групи пацієнтів не відрізнялися за віком, тяжкістю та іншими стартовими показниками, які могли б вплинути на кінцеві результати проведеного дослідження.

Під час проведення дослідження дотримували всіх заходів із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Під час цього дослідження не використовували нові недосліджені лікарські засоби, методи діагностики, необов'язкові методи дослідження для вирішення лише наукових питань. Інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні та лікуванні отримували відповідно до чинного законодавства України.

Досліджувані НПК вводили одразу при підтвердженні діагнозу ГПМК за ішемічним типом і далі щодоби через кожні 24 год упродовж 7 діб. Контрольну групу формували із пацієнтів, які отримували лише традиційну терапію. Традиційна терапія визначалась згідно з Наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602 та не суперечила вказаному документу.

Біохімічні дослідження проводили в динаміці: 1) до початку лікування; 2) через 3 доби лікування – станом на 4-ту добу; 3) через 6 діб лікування – станом на 7-му добу. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [6]. Активність супероксиддисмутази оцінювали за відсотком гальмування окислення кверцетину [2], активність НАДФН-оксидази – за ступенем поглинання НАДФН при 340 нм [3].

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

Результати та їх обговорення

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

Включення НПК № 2 у фармакотерапію ішемічних інсультів найбільш ефективно коригувало сироваткову активність НАДФН-оксидази. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості відзначалось статистично достовірне зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4-ту та 7-му добу відповідно на 24,8 та 36,8% ($p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти важкого ступеня зниження активності НАДФН-оксидази в сироватці крові станом на 4-ту та 7-му добу становило відповідно 24,1 та 41,5% ($p < 0,01$).

Таблиця 1

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

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

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

За умови ішемічного інсульту різного ступеня тяжкості реєструється вірогідне зменшення

активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту. У здорових осіб показник медіани

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

сироваткової активності СОД становить 35,2 (95% ДІ 26,4-43,5) ум.од/мг протеїну, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ -31,9-39,8 ум.од/мг протеїну.

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

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

ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом середнього ступеня тяжкості.

Традиційна та запропонована нами терапія з різною ефективністю впливали на активність ферментативної антиоксидантної системи у хворих на ішемічні інсульти (табл. 2).

Традиційна терапія спричиняла найменш виразний коригуючий вплив на активність СОД. У групах пацієнтів з ішемічним інсультом середнього та тяжкого ступенів використання традиційної терапії протягом 3 діб не призводило до вірогідних змін сироваткової активності СОД, і лише станом на 7-му добу реєстрували статистично вірогідне зростання середнього показника активності ферменту відповідно на 18,4 та 33,0% ($p<0,05$) відносно показника до лікування.

Таблиця 2

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

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

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

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

Включення НПК № 2 у фармакотерапію ішемічних інсультів виявляло найбільш позитивний вплив на активність СОД у сироватці крові. За цих умов у пацієнтів з ішемічним інсультом середньої тяжкості відзначали статистично достовірне збільшення активності СОД у сироватці крові станом на 4-ту та 7-му доби відповідно на 32,9 та 49,8% ($p<0,01$) порівняно з показником до лікування. У хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня зростання активності СОД у сироватці крові станом на 4-ту та 7-му доби становило відповідно 50,0 та 72,0% ($p<0,01$).

При ішемічному інсульті нами зафіксовано гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів про що доказово засвідчує вірогідне зростання сироваткового рівня МДА.

У хворих на ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості відзначали вірогідне зростання середнього показника сироваткового рівня МДА у 5,7 раза ($p<0,001$) порівняно зі здоровими особами: медіана становила 20,8 (95% ДІ 14,2-25,7) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ -17,0-22,9 мкмоль/л. У хворих на ішемічний інсульт тяжкого ступеня інтенсивність ліпопероксидації була вірогідно більшою в 1,8 раза ($p<0,001$) порівняно з хворими із середнім ступенем тяжкості. Зокрема, у хворих на ішемічний інсульт важкого ступеня показник медіани рівня МДА в сироватці крові становив 35,0 (95% ДІ 28,3-43,4) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ -15,6-21,1 мкмоль/л.

Включення комбінації НПК № 1 (табл. 3) до традиційного лікування вірогідно збільшувало ефективність корекції процесів ліпопероксидації. У пацієнтів на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання цієї схеми лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням рівня МДА в сироватці крові на 32,7% (станом на 4 доби) та 52,0% (станом на 7 доби) відносно показника до лікування. У хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня включення комбінації НПК № 1 викликало статистично достовірне зниження сироваткового рівня МДА через 3 доби та 6 діб лікування відповідно на 42,7 та 60,7% ($p<0,01$). Ефективність поєднання традиційного лікування з НПК № 1 за ступенем зниження сироваткового рівня МДА в 1,3-2,0 раза перевищувало ($p<0,05$) традиційне лікування.

Рівень малонового діальдегіду у сироватці крові хворих на ішемічні інсульти різного ступеня тяжкості на тлі лікування (M±m; n=15)

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

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

Застосування НПК № 2 найбільш ефективно стримувало гіперактивізацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при ішемічних інсультах середнього та тяжкого ступенів. У групі хворих на ішемічні інсульти середнього ступеня тяжкості використання традиційної терапії, поєднаної з НПК № 2, асоціювалось із вірогідним зниженням рівня МДА у сироватці крові на 51,0% (станом на 4-ту добу) та 68,6% (станом на 7-му добу) відносно показника до лікування.

За умов використання НПК № 2 у хворих на ішемічні інсульти тяжкого ступеня зниження сироваткового рівня МДА станом на 4-ту та 7-му доби лікування становило відповідно 54,0 та 71,2% ($p < 0,01$).

Отримані результати вказують, що використані нами різні за механізмом дії церебропротектори мають здатність впливати на основні патогенетичні ланки ішемічного ураження головного мозку шляхом зменшення гіперактивізації вільнорадикального окиснення ліпідів, коригування сироваткової активності НАДФН-оксидази, як потужної прооксидантної ферментативної системи, усунення дисбалансу в системі про- та антиоксидантів, сповільнення перебігу процесів ліпопероксидації. Проте, зважаючи на дані літературних джерел [8, 9, 10], пошук доказової нейропротекторної терапії при ГПМК за ішемічним типом досі триває. На сьогодні відомо багато церебропротекторів, які здатні впливати на окремі патогенетичні ланки [7] розвитку церебральної ішемії, але наразі окреме застосування нейропротекторів не дало очікуваного результату, тому застосування комбінацій церебропротекторів із точки зору патогенезу ішемічного пошкодження є аргументованим і патогенетично доцільним. Вивчення ефективності нейропротекторів спрямоване на корекцію ішемічних процесів як при лікуванні хворих із тромболітичною терапією [4], так і при тромбектомії; при цьому дані літературних джерел показують, що клінічна ефективність нейропротекторів потребує подальшого, більш глибокого вивчення в умовах ішемічних інсультів різної тяжкості та при різних підходах доказового лікування.

Висновки

Використання НПК № 2 (церебралізін+цитиколін) у лікуванні ішемічних інсультів середнього та тяжкого ступенів за ефективністю корекції ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

сироваткової активності НАДФН-оксидази, СОД та МДА перевищує в 1,9-2,8; 2,2-4,4 та 1,5-2,7 раза відповідно ($p < 0,01$) результати традиційної терапії, а також у 1,2-1,9; 1,5-2,2 та 1,2-1,6 раза ($p < 0,05$) ефекти лікування, яке включало застосування комбінації НПК № 1 (церебралізін+мексидол).

Список літератури

- Akhtar N, Abid FB, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJardi S, et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 31];30(1):105435. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605738/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435
- Байляк ММ, Семчишин ГМ, Лушак ВІ. Участь каталази та супероксиддисмутази у відповіді на дію перексиду водню дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* в експоненційній фазі росту. Український біохімічний журнал. 2006;78(2):79-85.
- Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, Laursen JB, Capers Q 4th, Taylor WR, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. Circ Res. 1997;80(1):45-51. doi: 10.1161/01.res.80.1.45
- He Y, Yang Q, Liu H, Jiang L, Liu Q, Lian W, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104997. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104997
- Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Chang MH, Tsuei YS, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. J Chin Med Assoc. 2020;83(6):551-6. doi: 10.1097/jcma.0000000000000342
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem. 1978;86(1):271-8. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1
- Orellana-Urzúa S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. Curr Pharm Des. 2020;26(34):4246-60. doi: 10.2174/1381612826666200708133912
- Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. Front Neurol [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 27];10:200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6423914/pdf/fneur-10-00200.pdf> doi: 10.3389/fneur.2019.00200
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

- the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 31];50(12): e344-e418. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STR.0000000000000211> doi: 10.1161/str.0000000000000211
- Семененко АІ. Вплив інфузійних розчинів на динаміку показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги за умов гострої церебральної ішемії у щурів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014;13(1):119-22. doi: 10.24061/1727-4338.XIII.1.47.2014.30
 - Akhtar N, Abid FB, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJardi S, et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 31];30(1):105435. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605738/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435
 - Bailiak MM, Semchysyn HM, Luschak VI. Uchast' katalazy ta superoksyddysmutazy u vidpovidi na diiu peroksydu vodniu drizhdzhiv *Saccharomyces cerevisiae* v eksponentsiinii fazi rostu [Involvement of catalase and superoxide dismutase in the response to hydrogen peroxide action of *Saccharomyces cerevisiae* yeast in the exponential phase of growth]. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2006;78(2):79-85. (in Ukrainian)
 - Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, Laursen JB, Capers Q 4th, Taylor WR, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ Res*. 1997;80(1):45-51. doi: 10.1161/01.res.80.1.45
 - He Y, Yang Q, Liu H, Jiang L, Liu Q, Lian W, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104997. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104997
 - Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Chang MH, Tsuei YS, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(6):551-6. doi: 10.1097/jcma.0000000000000342
 - Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978;86(1):271-8. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1
 - Orellana-Urzúa S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246-60. doi: 10.2174/1381612826666200708133912
 - Platz T. Evidence-based guidelines and clinical pathways in stroke rehabilitation: an international perspective. *Front Neurol* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 27];10:200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6423914/pdf/fneur-10-00200.pdf> doi: 10.3389/fneur.2019.00200
 - Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 31];50(12): e344-e418. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STR.0000000000000211> doi: 10.1161/str.0000000000000211
 - Semenenko AI. Vplyv infuziinykh rozchyniv na dynamiku pokaznykiv oksydantno-antyoksydantnoi rovnovahy za umov hostroi tserebral'noi ishemii u schuriv [Influence of infusion solutions on the dynamics of indicators of oxidant-antioxidant balance under conditions acute cerebral ischemia in rats]. *Clinical and experimental pathology*. 2014;13(1):119-22. doi: 10.24061/1727-4338.XIII.1.47.2014.30 (in Ukrainian)

References

- Akhtar N, Abid FB, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJardi S, et al. Characteristics and Comparison of 32 COVID-19 and Non-COVID-19 Ischemic Strokes and Historical Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 31];30(1):105435. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605738/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435
- Bailiak MM, Semchysyn HM, Luschak VI. Uchast' katalazy ta superoksyddysmutazy u vidpovidi na diiu peroksydu vodniu drizhdzhiv *Saccharomyces cerevisiae* v eksponentsiinii fazi rostu [Involvement of catalase and superoxide dismutase in the response to hydrogen peroxide action of *Saccharomyces cerevisiae* yeast in the exponential phase of growth]. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2006;78(2):79-85. (in Ukrainian)
- Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, Laursen JB, Capers Q 4th, Taylor WR, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ Res*. 1997;80(1):45-51. doi: 10.1161/01.res.80.1.45
- He Y, Yang Q, Liu H, Jiang L, Liu Q, Lian W, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and

Відомості про авторів:

Карімунлін Р. Ф. – аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: dr.karimulin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

Семененко А. І. – д.мед.н., професор, директор Університетської клініки ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

E-mail: Semenenko05@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>

Information about the authors:

Karimulin R. F. – graduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

E-mail: dr.karimulin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6831-4669>

Semenenko A. I. – doctor of medicine, professor, director of the University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

E-mail: Semenenko05@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>

Стаття надійшла до редакції 12.09.2023

© Р. Ф. Карімунлін, А. І. Семененко

