

MEDICINE AND PHARMACY



DOI 10.51582/interconf.19-20.02.2025.045

Розвиток моторних дисфункцій та емоційних розладів у динаміці експериментальної хронічної ішемії мозку

**Кірчев Владислав Віталійович¹,
Бабій Валентина Павлівна²,
Поспелов Олексій Михайлович³,
Вастьянов Руслан Сергійович⁴**

¹ доктор філософії, доцент кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

² кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

³ кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

⁴ доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація.

При формуванні церебральної ішемії відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій. Порушення поведінки щурів за умов хронічної ішемії мозку слід враховувати при діагностиці, оскільки вони можуть стати найранішими ознаками церебральної катастрофи, яка наближається. Корекція виявлених поведінкових розладів за умов хронічної ішемії мозку сприятиме покращенню функціонування всього організму та його відновленню від ішемічних проявів. Для перевірки висунутої гіпотези стосовно патогенетичної значущості порушень поведінки при комплексній фармакокорекції хронічного ішемічного синдрому були проведені дослідження по визначенню динаміки вираженості моторної та емоційної поведінки. Мета роботи – дослідження вираженості рухових і м'язових порушень, неврологічного дефіциту та емоційних розладів у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку. Протягом 7 діб у щурів із хронічною ішемією мозку визначали моторну та м'язову активність, неврологічний дефіцит та емоційну поведінку. Доведено розвиток виражених змін моторної та поведінки, м'язової та координаційної активності в щурів за умов хронічної ішемії мозку вже протягом 1-ї доби дослідження. При цьому у більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади. Встановлено, що виявлені рухові, позні, ротаційні, м'язові,

MEDICINE AND PHARMACY

координаційні та емоційні розлади були практично однаково максимально виражені протягом усього терміну спостереження. Автори вважають, що отримані дані є експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ефектів фармакологічних сполук, які здатні нормалізувати поведінкові моторні, позні та м'язові порушення, а також відновити емоційну сферу пацієнтів з хронічної ішемією мозку. За таких умов комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція моторної поведінки та емоційної сфери буде також спрямована на формування антиішемічного ефекту.

Ключові слова:

хронічна ішемія мозку
моторні дисфункції
м'язові розлади
емоційні порушення
патофізіологічні механізми
фармакологічна корекція

MEDICINE AND PHARMACY

При формуванні церебральної ішемії та її динаміці, в експериментальних і клінічних умовах, додатково до гибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [1–3]. Відзначаємо також розвиток в динаміці хронічної ішемії мозку (ХІМ) порушень просторової орієнтації, вертикалізації, координації, роботи рухового аналізатора, який приймає участь в цих процесах [4, 5]. З фундаментальної точки зору важливо представляти, що при ХІМ істотно порушуються регуляторні процеси в мозку, перебіг яких забезпечується вестибулярною, зоровою, шкірною, пропріоцептивною і іншими сенсорними кортикальними проекціями і центральним контролем [1, 4, 6, 7].

Лікарі часто не звертають увагу на вищевказані порушення, оскільки, в пріоритеті є життя пацієнтів. Але переважно за умов досліду показано, що порушення поведінки щурів за умов ХІМ слід враховувати за умов діагностики, оскільки вони можуть стати найранішими ознаками церебральної катастрофи, яка наближається [1]. Корекція виявлених поведінкових розладів при ХІМ сприятиме покращенню функціонування всього організму та його відновленню [2, 8, 9].

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.

Мета роботи – дослідження вираженості рухових і м'язових порушень, неврологічного дефіциту та емоційних розладів у щурів в динаміці хронічної ішемії мозку.

Матеріал і методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах лінії Вістар, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [1, 10]. Розрізняли наступні групи тварин: 1 група – контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, а

MEDICINE AND PHARMACY

перев'язку сонних артерій не проводили). 2 група – дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ).

За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб. Спонтанну моторну горизонтальну та вертикальну активність тварин досліджували в тесті «відкритого поля» за методикою [11]. 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 [12].

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 [13]. 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° [11].

Емоційну поведінку щурів визначали за характером поведінкової відповіді тварин на спробу взяття в руку і виражали в балах за 6-бальною шкалою [15, 16]. Враховували середню вираженість агресивно-оборонних реакцій.

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричних критеріїв АНОВА та Ньюман-Кулз.

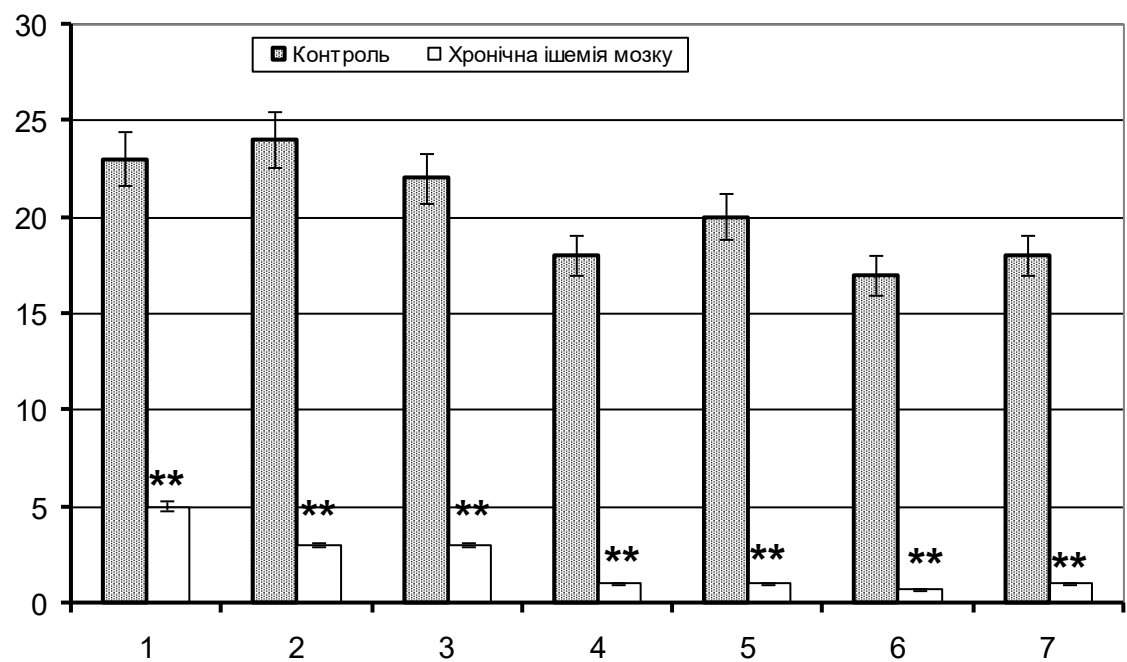
Отримані результати та їх обговорення.

В тесті «відкритого поля» інтактні щури перетинали в середньому від 17.2 ± 1.6 квадратів (4 доба спостереження) до 24.6 ± 2.2 квадратів (2 доба досліду; Рис. 1).

У щурів з ХІМ на 1-й добі досліду кількість перетнутих квадратів в центрі «відкритого поля» дорівнювала 4.9 ± 0.4 , що виявилось в 4.7 рази менше при порівнянні з аналогічним показником у інтактних щурів ($p < 0.01$). На 2-й та 3-й добі спостереження щурі з ХІМ перетинали в середньому 3.1 ± 0.3 та 2.8 ± 0.3 квадрати «відкритого поля», відповідно, що виявилось в 8 разів та у 7.2 рази менше при порівняння з аналогічними

MEDICINE AND PHARMACY

показниками в контрольних спостереженнях ($p<0.01$).



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

За віссю ординат – кількість перетнутих квадратів в тесті «відкрите поле»

Примітки: ** – $P<0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях.

Рисунок 1

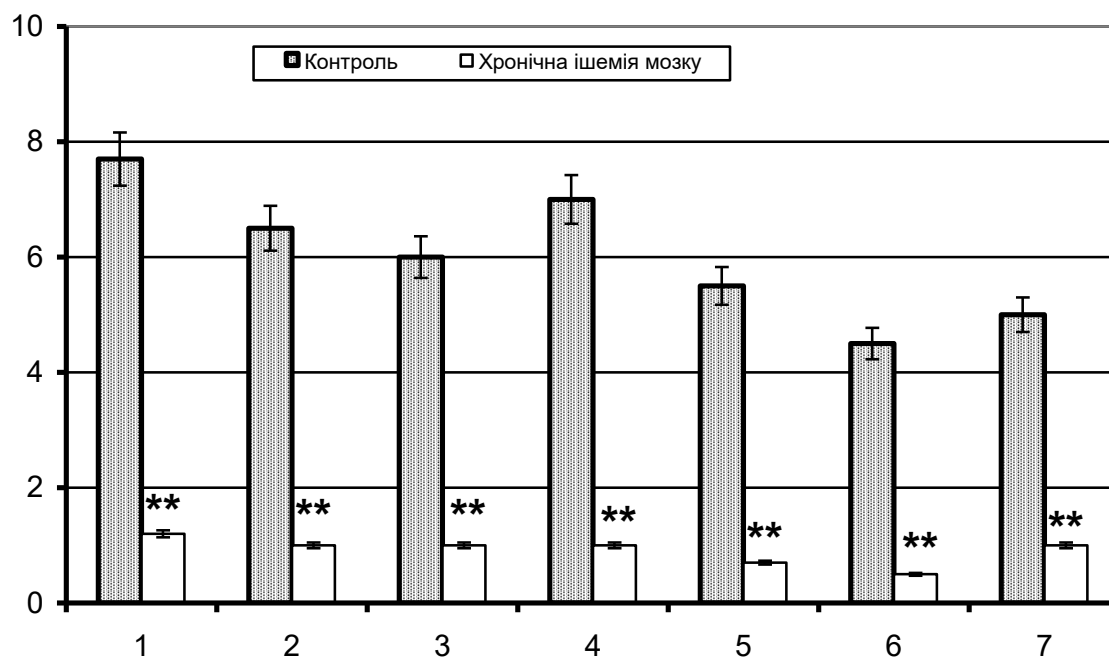
Характеристика горизонтальної моторної активності щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

В подальшому спостерігалася знерухомленість щурів із ХІМ, і вони протягом 4-7 діб постішемичного 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 досліджу демонстрували в середньому 7.7 ± 0.6

MEDICINE AND PHARMACY

вертикальних стійок (Рис. 2). В динаміці спостереження протягом наступних 6 діб кількість вертикальних стійок, яку демонстрували щури контрольної групи, не розрізнялася суттєво становила від 4.5 ± 0.5 стійок на 6-й добі досліду до 6.9 ± 0.6 на 4-й добі досліду.



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

За віссю ординат – кількість вертикальних стійок в тесті «відкрите поле».

Примітки – такі ж самі, як і на рисунку 1.

Рисунок 2

Характеристика вертикальної моторної активності щурів в динаміці хронічної ішемії мозку

На 1-й добі після відтворення ХІМ при розташуванні в центрі «відкритого поля» щури демонстрували в середньому 1.2 ± 0.2 вертикальні стійки, що виявилося в 6.4 рази менше порівняно з показником у інтактних щурів ($p < 0.01$).

Протягом наступних 3 діб спостереження щури із ХІМ демонстрували в середньому лише по 1 вертикальній стійці, що

MEDICINE AND PHARMACY

виявилося в діапазоні в 6.0 до 6.9 разів розбіжності при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($p<0.01$). На 5-й та 6-й добі спостереження щури із ХІМ в тесті «відкритого поля» демонстрували в середньому по 0.7 ± 0.2 та 0.5 ± 0.1 вертикальні стійки, відповідно, що виявилося у 7.9 разів та у 9 разів менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p<0.01$).

На 7-й добі постішемичного періоду щурі були знерухомлені та демонстрували в середньому 0.9 ± 0.2 вертикальні стійки, що виявилося в 5.1 рази менше, ніж такий показник у інтактних щурів ($p<0.01$).

Отже, в динаміці хронічного ішемичного 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-й добі досвіду – 6.7 ± 0.8 , причому число ротацій протягом всього терміну спостереження не змінювалося суттєво.

При дослідженні вираженості неврологічного дефіциту ходен з щурів в контрольних спостереженнях не демонструвати 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. 1).

Таблиця 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

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 1

7-а доба					
Контроль, n=7	0	14	0	0	0
XIM, n=14	93**	100**	64*	13	0

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель
Примітки: * – $p<0.05$ і ** – $p<0.01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Куллз тест).

Через 1 добу після відтворення XIM 15 щурів із 17 демонстрували млявість і повільність рухів, все 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 щурів ми виявили парез 2 контрлатеральних кінцівок, у 1 щура – параліч задньої лівої кінцівки.

На 3-й 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 кінцівок було відзначено у 2 щурів цієї групи.

Через 5 діб після відтворення XIM 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 більше, ніж аналогічні показники в контрольних спостереженнях ($p<0.01$). У 2 щурів цієї групи залишився парез 2 кінцівок.

На 7-й 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 щурів цієї групи було відзначено парез 2 кінцівок.

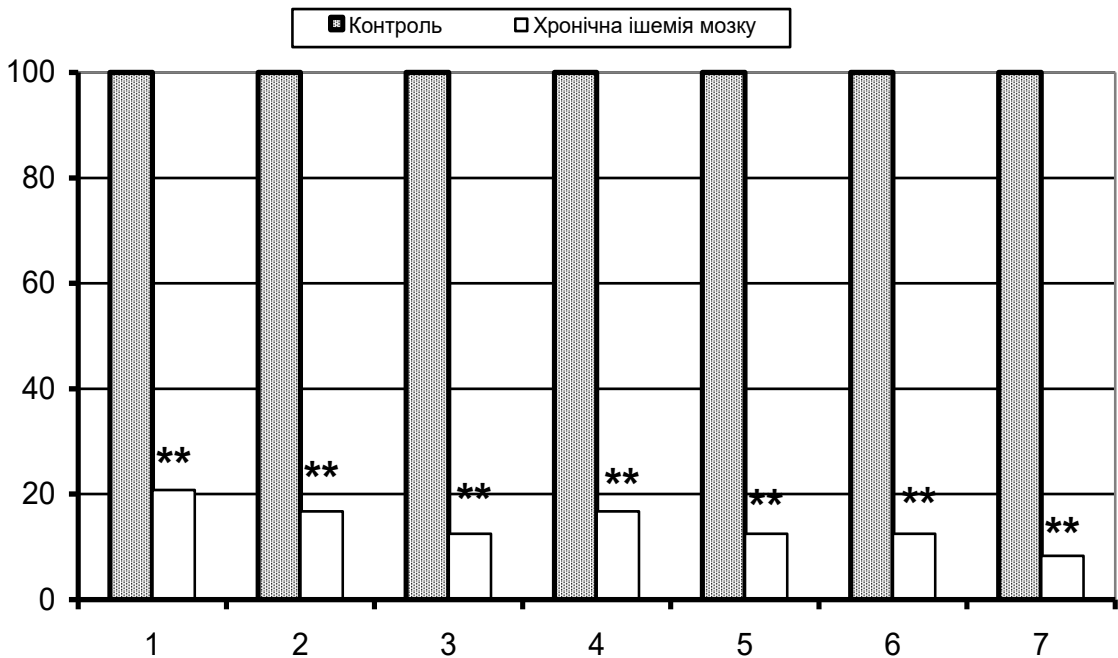
Всі інтактні щури виявили здатність утримуватися на двох горизонтальних паличках протягом всього терміну спостереження (Рис. 3).

Через 24 год після відтворення XIM 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 ($p<0.01$).

MEDICINE AND PHARMACY

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

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



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

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

Примітки – такі ж самі, як і на рисунку 1.

Рисунок 3

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

В подальшому ми з'ясували, що всі інтактні щури були здатні утримуватися на стрижні, який обертається, протягом всього терміну спостереження (Рис. 4). На 1-й добі досліду 2 із 17 щурів були здатні утриматися стрижні, який обертається,

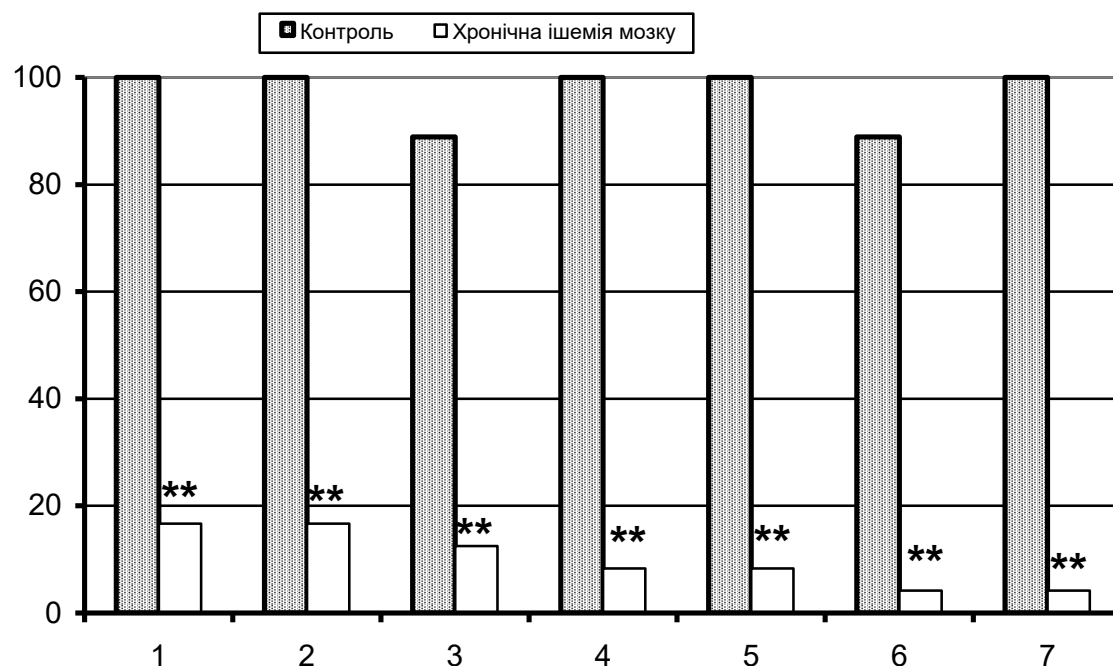
MEDICINE AND PHARMACY

що виявилось в 5.4 рази менше при порівнянні з такими даними у інтактних тварин ($p < 0.01$).

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

Протягом наступних 4 діб спостереження лише по 1 щуру з ХІМ виявили здатність утриматися 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. 5).



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

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

Примітки – такі ж самі, як і на рисунку 1.

Рисунок 4

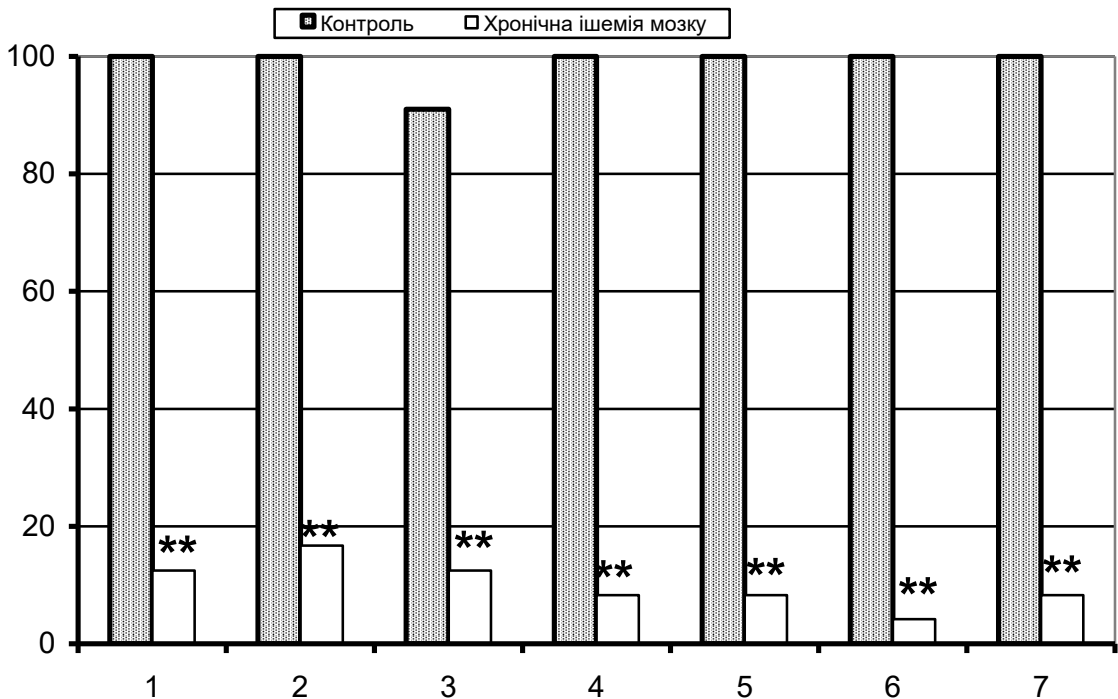
Здатність утриматися на стрижні, який обертається, у щурів з хронічною ішемією мозку

MEDICINE AND PHARMACY

Вже на 1-й 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-й 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 ($p<0.01$).

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. 6).



Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість досліду). За віссю ординат – число щурів, здатних утриматися на піднятій сітці (у %)

Примітки – такі ж самі, як і на рисунку 1.

Рисунок 5

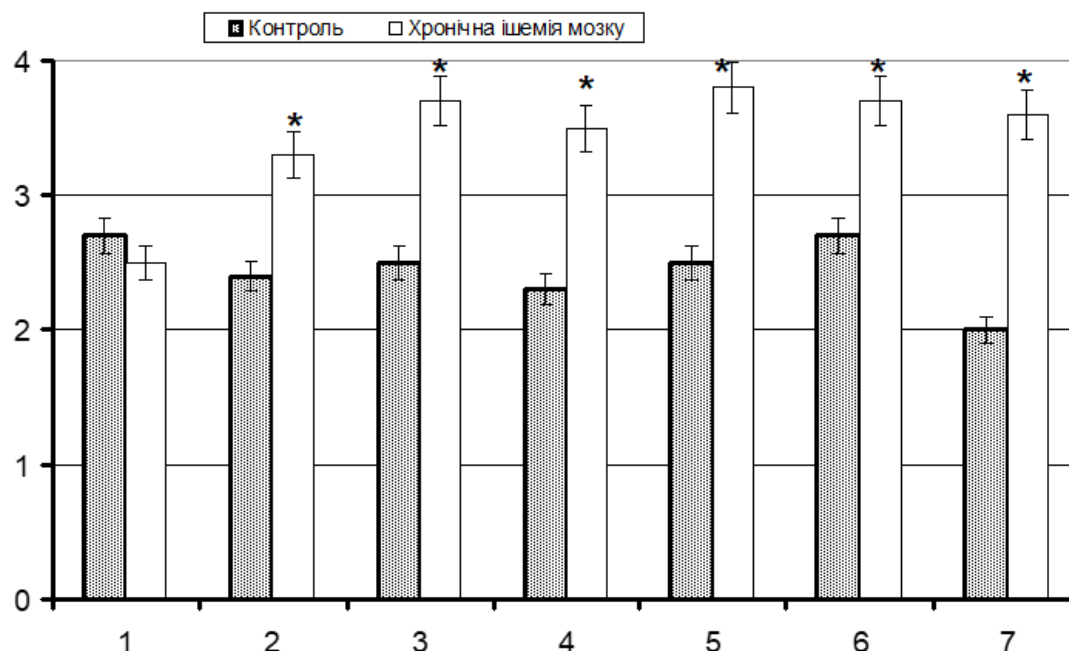
Показники координаційної активності у щурів з хронічною ішемією мозку

MEDICINE AND PHARMACY

На 1-й добі середня вираженість емоційної поведінки дорівнювала 2.5 ± 0.3 бали, що виявилося співставно з таким показником у інтактних щурів ($p > 0.05$).

У щурів з відтвореною ХІМ на 2-й 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 перевищувало 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 рази (6-а доба досліду) до 1.8 рази (7-а доба досліду) більше порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0.05$).



Позначення: за віссю абсцис – доби спостереження (тривалість досліду). За віссю ординат – вираженість агресивно-захисної поведінки щурів (бали)

Примітки – такі ж самі, як і на рисунку 1.

Рисунок 6

Показники емоційної поведінки щурів з хронічною ішемією мозку

MEDICINE AND PHARMACY

Таким чином, у щурів із ХІМ вже протягом 1-ї доби досліджу реєструються виражені зміни моторної та позовної поведінки, м'язової та координаційної активності. У більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади.

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

В цьому контексті інтересно, що аналогічні розлади поведінки та емоційної сфери діагностуються в клініці у пацієнтів з ішемічним інсультом, клінічним проявам якого релевантна застосована нами модель ішемічного ушкодження мозку [1, 17, 18].

Слід уявляти, що при ХІМ відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відбивається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму, зокрема, вестибулярної, зорової, шкірної, пропріоцептивної та інших сенсорних кортикальних проєкцій та центральним контролем [1, 4, 5]. 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 [19, 20]. Для ілюстрації поліморфізму, багатокаскадності та системності патофізіологічних механізмів ішемічного ураження мозку наведемо приклад того, що в механізмах його розвитку показано формування нейроімунного запалення та залучення до опосередкування процесу системи прозапальних цитокінів та факторів росту, що відповідає аналогічним етіопатогенетичним особливостям хронічного судомного синдрому [21–28].

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 [14]. Подібні результати повторюють певним чином отримані раніше, при цьому важливо тотожність зареєстрованих фактичних показників за умов двох моделей ураження мозку – ішемічного та фармакологічного (судомного) [6, 29–32]. Останній факт вважаємо принципово важливим, який свідчить на користь

MEDICINE AND PHARMACY

спільних патогенетичних механізмів формування хронічної ішемії мозку та хронічного судомного синдрому за умов кіндлінгу [11, 33].

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 розвинутиися у головному мозку. Актуальність проведених досліджень 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 [34, 35]. 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.

Ми є прибічниками концепції стосовно патогенетичної спрямованості фармакологічної корекції поведінкових розладів, які виявили за умов ХІМ. 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 хронічної ішемією мозку. Впевнені, що в такому разі комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція моторної поведінки та емоційної сфери буде також спрямована на формування антиішемічного ефекту.

З суто неврологічної точки зору озвучена проблематика стосується того, що не в повному обсязі відновлюються функції організму протягом постішемічного періоду, що знижує якість життя пацієнтів [36]. В цьому аспекті особливої актуальності

MEDICINE AND PHARMACY

набуває лікування хронічних форм недостатності мозкового кровопостачання [1, 37–40]. 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 умов оточуючого середовища, які змінюються [1, 5, 41]. З нейрофармакологічної точки зору йдеться про намагання підвищити ефективність та спроможність вторинної нейропротекції для якомога повного відновлення всіх функцій організму [8, 37, 40, 42].

Висновки.

У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії вже протягом 1-ї доби досліджу реєструються виражені зміни моторної та поведінки, м'язової та координаційної активності.

У більшості щурів розвиваються виражені неврологічні порушення та емоційні розлади.

Отримані дані вважаємо 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 хронічної ішемією мозку.

Комплексна патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція моторної поведінки та емоційної сфери буде також спрямована на формування антиішемічного ефекту.

References:

- [1] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [2] Вастьянов РС, Стоянов ОМ, Бакуменко ИК, Мироненко ТВ. Дослідження вираженості позних та м'язових розладів, неврологічного дефіциту в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. 2014; 18(2): 355–359.
- [3] Исайкова ЕИ. Особенности вегетативного портрета у больных с хронической ишемией мозга. Международный неврологический журнал. 2015; 5(75): 99–103.
- [4] Негрич ТІ, Боженко НЛ, Матвієнко ЮО. Ішемічний інсульт: вторинна стаціонарна допомога. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2019: 160.
- [5] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.

MEDICINE AND PHARMACY

- [6] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9) :285-304
- [7] Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Turchin MI. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. World of medicine and biology. 2022; 2(80): 162-168.
- [8] Пулик ОР, Стоянов ОМ, Гириявец МВ, Вастьянов РС. Медикаментозна та немедикаментозна корекція післяінсультних когнітивних порушень. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(5): 101-108.
- [9] Стоянов АН, Пулык АР, Храмцов ДН, Колесник ЕА, Вастьянов РС, Борисенко ОА. Можливості реабілітації постінсультних когнітивних розладів Український вісник психоневрології. 2017; 25(3): 108 – 110.
- [10] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Vastyanov RS, Karlyuga VA, Dzygal AF, Nikel B. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(4): 443-446
- [11] Кірчев В.В. Патогенетичне обґрунтування корекції моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 166.
- [12] 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.
- [13] Myslobodsky M, Kofman O, Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat. Epilepsia. 1981; 27(4): 559-568.
- [14] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. 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.
- [15] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28-33.
- [16] Kirchev VV. 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.
- [17] Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. Animal Models of Ischemic Stroke. Part Two: Modeling Cerebral Ischemia. Neurol. J. 2010; 4: 34-38.
- [18] Shen J, Ma L, Gu X, Fu J, Yao Y, Liu J, Li Y. The effects of dynamic motion instability system training on motor function and balance after stroke: A randomized trial. NeuroRehabilitation. 2023; 53(1): 121-130.
- [19] Кірчев ВВ, Вастьянов РС. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на

MEDICINE AND PHARMACY

- локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 109–118.
- [20] Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. Press Medical. 2016; 45: 391–398.
- [21] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34–41
- [22] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39–54.
- [23] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47–57
- [24] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. Stroke. 2022; 53(5): 1473–1486.
- [25] Cheng W, Zhao Q, Li C, Xu Y. Neuroinflammation and brain-peripheral interaction in ischemic stroke: A narrative review. Front Immunol. 2023; 13: 1080737.
- [26] Godlevsky LS, Shandra AA, Oleinik AA, Vastyanov RS, Kostyushov VV, Timschishin OL. TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum. Polish J Pharmacol. 2002; 54: 655–660
- [27] van Luijtelaar G, Lyashenko S, Vastyanov R, Verbeek G, Oleinik A, van Rijn C, Volokhova G, Shandra A, Coenen A, Godlevsky L. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model. Neurophysiology. 2012; 43(6): 478–486
- [28] Wang H, Zhang S, Xie L, Zhong Z, Yan F. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke. Int Immunopharmacol. 2023; 120: 110332
- [29] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [30] Вастьянов РС, Олійник АА, Кашенко ОА. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомомах. Одеський медичний журнал. 2002; 6: 11–15.
- [31] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. 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
- [32] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. World of medicine and biology. 2021; 1(75): 181–186.
- [33] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні

MEDICINE AND PHARMACY

- проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191–197.
- [34] Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P. et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1533–1542.
- [35] Sanchez-Bezanilla S, Hood RJ, Collins-Praino LE, Turner RJ, Walker FR, Nilsson M, Ong LK. 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.
- [36] Gasparini S, Ascoli M, Brigo F, Cianci V, Branca D, Arcudi L. et al. Younger age at stroke onset but not thrombolytic treatment predicts poststroke epilepsy: An updated meta-analysis, Academic Press Inc. 2020; 104: 106540.
- [37] Курушина ОВ, Барулин АЕ, Воробьева ЮС. Стратегии терапии пациента с хронической ишемией мозга. *Медицинский совет.* 2019; 21: 86–93.
- [38] Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Колесник ОО, Машенко СС, Антоненко СО. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс. *Український вісник психоневрології.* 2019; 27(4): 25–31.
- [39] Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Мірджурев ЕМ, Сон АС, Волохова ГО, Калашников ВІ. Можливості інтраназального лікувального впливу на вегетативну систему в реабілітаційній неврології. *International Neurological Journal (Ukraine).* 2024; 20(3): 156–165.
- [40] Черний ВІ, Колесников АН, Городник ГА, Островая ТВ, Чернявский РИ. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов). К. 2007: 72.
- [41] Калашников ВІ, Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Мірджурев ЕМ, Сисун ЛА, Колесник ОО. Оцінка стану когнітивних функцій та ауторегуляції мозкового кровообігу у пацієнтів з цереброваскулярною патологією на тлі наслідків COVID-19. *Клінічна та профілактична медицина.* 2024; 6: 58–63.
- [42] Kabadi SV, Faden AI. Neuroprotective strategies for traumatic brain injury: improving clinical translation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 1216–1236