

О.А. Ходаківський

Характеристика протиішемічних та мнемотропних властивостей адемолу при модельному гострому порушенні мозкового кровообігу у щурів

У досліджах на щурах із модельним гострим порушенням мозкового кровообігу (білатеральна каротидна оклюзія) встановлено, що введення похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол (умовна назва адемолу) у дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно в лікувальному режимі (через 1 год після відтворення інсульту та далі через кожні 24 год упродовж 21 доби) ефективніше за цитиколін зменшує летальність та неврологічний дефіцит у гострому та відновлювальному періодах інсульту, а також покращує мнестичні функції. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність створення на основі адемолу вітчизняного церебропротекторного засобу. Ключові слова: адемолу, цитиколін, гостре порушення мозкового кровообігу, церебропротекція.

ВСТУП

Однією з актуальних проблем медицини є цереброваскулярні захворювання, які посідають друге місце в структурі загальної смертності населення України, причому 70–85 % випадків припадає на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом [2]. Нові підходи до лікування ішемічного інсульту включають рекомендації щодо проведення тромболізу на ранньому етапі, застосування антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин, еноксипарин тощо), антиагрегантів (аспірин, плавікс, трентал тощо) та засобів, які покращують мозковий кровообіг (вінпоцетин, серміон, цинаризин, антагоністи кальцію тощо) [5]. Однак їх повноцінне застосування в інтенсивній терапії не завжди є можливим внаслідок недостатньої ефективності, протипоказань та небажаних побічних ефектів. Все це зумовлює необхідність інтенсивної церебропротективної терапії вже на ранніх етапах розвитку церебральної ішемії [3, 12, 15]. Переважна більшість нейропротекторних засобів, на жаль, закордонного виробництва, що спричиняє суттєві збитки бюджету країни

[2]. Тому актуальним є пошук хімічних сполук, перспективних для створення ефективних і безпечних вітчизняних церебропротекторів [9]. Однією із таких перспективних сполук, на нашу думку, може стати похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол, умовна назва адемолу. Його синтезовано Інституті органічної хімії НАН України під керівництвом акад. М.О. Лозинського. Раніше нами проведено фармакологічний скринінг 70 сполук цього хімічного ряду та виявлено, що саме адемолу є лідером за антигіпоксичною, протиішемічною та церебропротекторною діями [8]. Як свідчать літературні дані, інтегративними показниками, що дають змогу оцінити якість захисного впливу потенційного нейропротектора на ішемізований головний мозок, є зменшення летальності та швидка ліквідація неврологічного дефіциту [4, 12]. Саме тому було доцільним оцінити вплив терапії адемолом змодельованого ГПМК.

Мета нашої роботи – дослідити церебропротекторні властивості адемолу за динамікою неврологічних змін і мнестичних функцій у різні періоди експериментальної церебральної ішемії.

© О.А. Ходаківський

МЕТОДИКА

Нейропротективну дію адемолу вивчали на моделі ГПМК за ішемічним типом у передньомозковому басейні створенням білатеральної каротидної оклюзії (БКО) за рахунок перев'язки каротидних артерій. Лігатури на загальні сонні артерії накладали під пропофоловим наркозом (60 мг/кг; внутрішньоочеревино), використовуючи хірургічний доступ на передній поверхні шиї розрізом через її білу лінію. Обрана модель дає змогу відтворити клінічну картину ішемічного інсульту і є адекватною для вивчення дії потенційних нейропротекторних речовин [12, 16]. Експериментальну терапію гострої церебральної ішемії адемолом у максимально ефективній дозі 2 мг/кг (внутрішньоочеревино) розпочинали через 1 год після БКО, а далі один раз на добу упродовж 21 доби.

Раніше нами було встановлено, що механізм реалізації нейропротекторних властивостей адемолу пов'язаний із блокадою NMDA-глутаматних рецепторів [11], проте як препарат порівняння (референс-препарат) ми не мали можливості взяти церебропротектор з аналогічним механізмом дії. Це пов'язано з тим, що незважаючи на високу ефективність деяких з них (наприклад, мемантину) в умовах експериментальної церебральної ішемії, клінічні випробовування їх дієвості та безпечності в умовах даної патології ще тривають [6, 18]. Ми врахували останні рекомендації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом та транзиторними ішемічними атаками, розробленими комітетом Європейської інсультної організації (ESO, 2008) [7]. Вони, ґрунтуючись на всебічному аналізі всіх отриманих результатів стосовно ефективності того чи іншого засобу, розглядають можливість включення цитиколіну в стратегію нейропротекторної терапії. Свій вибір препарату порівняння ми зупинили саме на ньому. Він за рахунок цитопротекторних властивостей може позитивно впливати на регрес неврологічного дефіциту та покращу-

вати когнітивно-мнестичні функції у хворих із гострою церебральною ішемією [13, 14, 17, 22].

У наших дослідженнях цитиколін в умовах експериментального ГПМК вводили внутрішньоочеревино в дозі 250 мг/кг за такою самою схемою, як і адемолом. Неврологічний дефіцит у тварин із ГПМК відповідно у гострому (4-та доба) та відновлювальному (21-ша доба) періодах вивчали за шкалою stroke-index McGrow [19]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь, вище за 7 балів – тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, здатність щурів утримуватися на стрижні діаметром 15 см, що обертався зі швидкістю 3 об/хв. Тварин тестували щоденно, виставляючи суму балів:

однобічний напівптоз – 0,5 бала;

однобічний птоз – 1 бал;

тремор – 0,5 бала;

манежні рухи – 0,5 бала;

парези кінцівок (за кожну кінцівку) – 1 бал;

параліч кінцівок (за кожну кінцівку) – 2 бали;

бокове положення – 3 бали;

нездатність утриматись на обертовому стрижні протягом 4 хв – 3 бали.

Оцінку здатності тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [1]. Навчання щурів проводили в двокамерній установці, що складається з двох відсіків – світлого та темного. Тварину вміщували до світлого відсіку, фіксували латентний час входу в темний відсік, де щур отримував подразнення електричним струмом та вибігав у світлий відсік. Збереження УРПУ перевіряли через добу за зміною латентного часу входу щура до темного відсіку. Відмічали і кількість тварин, які повністю не зайшли в темну камеру. Критеріями церебропротекторної ефективності досліджуваних сполук були також термін загибелі тварин (у добах) та їх

летальність (у відсотках). Статистичну значущість відмінностей оцінювали за кутовим перетворенням Фішера (летальність) та за критерієм *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що БКО у щурів викликала тяжкі неврологічні зміни: паралічі, парези, птоз із максимальним проявом на 4-ту добу (табл. 1). Так, у цей термін спостереження у групі тварин, яким вводили лише фізіологічний розчин, середній бал становив 12,33, що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики, а летальність була 66,6 %. На 21-шу добу не спостерігалось повного відновлення втрачених функцій ЦНС. На користь такого твердження, по-перше, вказував наявний неврологічний дефіцит (7,8 бала). По-друге, дослідження процесів пам'яті та навчання у цей період ГПМК свідчать про пригнічення мнестичних функцій за критерієм зменшення латентного періоду входу до темної камери, де тварини напередодні зазнавали електробольового подразнення, порівняно з показником інтактних щурів.

Експериментальне лікування щурів із ГПМК адемолом, як і цитиколіном сприя-

ло зменшенню смертності щурів протягом перших 4 діб (див. табл.1). Так, летальність на тлі введення похідного адамантану та референс-препарату зменшилася відносно значень щурів, яким вводили лише 0,9%-й розчин NaCl, становив 33,3 та 50 % відповідно, причому на тлі адемолу це зниження було вірогідним. Аналізуючи динаміку регресу неврологічного дефіциту, можна відзначити, що й за цією ознакою адемолом у ранній період ГПМК переважав дію цитиколіну: на 4-ту добу спостереження середній бал становив 7,5 щодо 9,2 ($P < 0,05$). У відновлювальному періоді ГПМК обидва досліджувані препарати продемонстрували однакову спроможність знижувати неврологічну симптоматику – середній бал становив 4,60 та 4,78 відповідно (див. табл. 1). Щодо відновлення мнестичних функцій при ГПМК, цитиколін дещо покращував пам'ять, але поступався адемолу, який максимально наближав показники тесту УРПУ до результатів інтактних тварин (табл. 2).

Таким чином, у щурів із гострою церебральною ішемією спостерігалася значна летальність упродовж перших 4 діб, яка супроводжувалася розвитком тяжкого неврологічного дефіциту та погіршенням процесів навчання і пам'яті у відновлювальному пері-

Таблиця 1. Вплив внутрішньоочеревинного введення адемолу (2 мг/кг) та цитиколіну (250 мг/кг) на неврологічний дефіцит і летальність щурів із гострим порушенням мозкового кровообігу

| Група тварин | Неврологічний дефіцит за шкалою McGrow | | Летальність на 4-ту добу, ум.од. |
|--------------------------------|--|----------------|----------------------------------|
| | на 4-ту добу | на 21-шу добу | |
| Інтактні тварини, n=10 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0 (0,0 %) |
| Церебральна ішемія та введення | | | |
| 0,9%-го розчину NaCl (n=30) | 12,33±0,56 | 7,80±0,66*** | 20 (66,7 %) |
| Адемолу (n=15) | 7,50±0,43*,** | 4,60±0,40*,*** | 5 (33,3 %)* |
| Цитиколіну (n=20) | 9,20±0,42* | 4,78±0,40*,*** | 10 (50,0 %) |

Примітка. У дужках значення у відсотках. Тут і в табл. 2 * $P < 0,05$ порівняно з тваринами, яким вводили фізіологічний розчин, ** вірогідність щодо ефекту цитиколіну, *** вірогідність щодо показника на 4-ту добу.

оді. Експериментальна курсова терапія щурів адемолом краще за цитиколін сприяла зменшенню смертності, розвитку та виразності неврологічних порушень, що супроводжувалося покращенням мнестичних функцій у тварин із ГПМК на 21-шу добу.

Ці результати цілком узгоджуються із даними, які були отримані нами при вивченні впливу адемолу на перебіг нейродеструктивних процесів в ішемізованому головному мозку, про які судили за ступенем активності маркера пошкодження мембранної цілісності нейронів – нейрон-специфічної енолази (NSE) [10]. Згідно з літературними джерелами, суттєве підвищення активності досліджуваного ферменту у крові впродовж перших 4 діб гострої церебральної ішемії, свідчить не тільки про значне порушення цитоархітекtonіки нервової тканини, а й дає змогу з певною вірогідністю передбачити несприятливий прогноз для хворого (летальний кінець, значне погіршення когнітивно-мнестичних функцій, втрату адаптаційних можливостей до навколишнього середовища тощо) [4, 7]. У попередніх наших працях було встановлено, що модельне ГПМК (4-та доба спостереження) супроводжується де-

сятикратним підвищенням активності NSE у крові, що цілком закономірно корелює зі значною летальністю у цей термін ішемії та вищеописаними змінами у неврологічному статусі тварин. Курсова терапія адемолом експериментального ГПМК супроводжувалася зменшенням активності NSE у 2,3 раза відносно групи тварин, яким вводили лише 0,9%-й розчин NaCl. Це знайшло своє віддзеркалення у зменшенні летальності, сприяло регресу неврологічного дефіциту та супроводжувалося покращенням мнестичних функцій у тварин у відновлювальний період церебральної ішемії.

Також ми провели моніторинг основних показників кислотно-лужної рівноваги (КЛР) у венозній крові сагітального синусу головного мозку тварин з ГПМК [9]. На основі отриманих результатів, які свідчили про розвиток в умовах цього патологічного стану декомпенсованого змішаного ацидозу (метаболичного та дихального) можна зробити припущення, що порушення у гомеостазі КЛР тканин головного мозку є одним із тригерних факторів у розвитку деструктивно-дегенеративних змін нейронів. Ці результати стосовно провідної ролі змішаного ацидозу на перебіг

Таблиця 2. Вплив внутрішньоочеревинного адемолу (2 мг/кг) та цитиколіну (250 мг/кг) на навчання та пам'ять щурів з гострим порушенням мозкового кровотоку на 21-шу добу експериментуза тестом умовної реакції пасивного уникнення ($M \pm m$, $n=9-10$)

| Група тварин | Латентний період входу в темну камеру, с | |
|-----------------------|--|--|
| | до навчання | через 24 год після навчання |
| Інтактні тварини | 5,30±0,30 | 222,20±2,68 |
| Церебральна ішемія | | |
| 0,9 %-го розчину NaCl | 18,70±0,58 (+352,83 %) | 45,80±2,84 (-79,39 %) |
| Адемолу | 11,60±0,83* (+118,86 %) [-37,97 %] | 115,10±4,25* [^] (-48,20 %) [+151,31 %] |
| Цитиколіну | 10,50±0,70* (+98,11 %) [-43,86 %] | 81,00±1,88* (-63,55 %) [+76,85 %] |

Примітка. У круглих дужках – зміни відносно показника інтактних тварин, у квадратних дужках – відносно показника щурів з ішемією, яким вводили фізіологічний розчин.

гострої церебральної ішемії збігаються з даними інших науковців [12, 21]. Разом з цим введення адемола сприяло відновленню в ішемізованому головному мозку порушених показників КЛР. Це, на нашу думку, може свідчити про нормалізацію в ньому метаболічних процесів і сприяє збереженню морфофункціональних характеристик нейронів.

Аналіз літературних свідчить про головну роль глутаматергічних синапсів мозку не тільки у розвитку ішемічного каскаду (зокрема ацидозу) в умовах ГПМК, а й в реалізації процесів нейродегенерації, навчання й пам'яті [6, 23]. У зв'язку з цим у первинній церебропротекції новим і перспективним напрямком є пошук речовин, здатних перешкоджати наростанню ексайтотоксичності за рахунок повної або часткової блокади NMDA-рецепторів. Їхні антагоністи зменшують потік іонів кальцію в клітину через агоністзалежні кальцієві канали. Препарати, які впливають на NMDA-глутаматні рецептори, поділяються на конкурентні та неконкурентні блокатори. До першої групи належать AP-5, AP-7, CGS-19755 (селфотел), а до другої мепантин, амантадин, кетамін, магнію сульфат, церестат, фенциклідин [20, 23]. Разом із терапевтичним ефектом (обмеження зони некрозу) більшість антагоністів NMDA-рецепторів (наприклад, селфотел та церестат) викликають грубі побічні ефекти (галюцинації, порушення свідомості, гіперкінези, делірії тощо), що зумовило припинення їх клінічного застосування [18].

Тому в останні роки ведеться інтенсивний пошук високоефективних і безпечних блокаторів NMDA-рецепторів. При цьому слід враховувати, що повна їх інактивація *in vivo* призводить до поширеного апоптозу в ЦНС, що посилює нейродегенеративні процеси та блокує здатність клітин до виживання в умовах ішемії. Зниження активності NMDA-рецепторів попереджає розвиток некрозу нервових клітин та пов'язану з апоптозом ексайтотоксичність. Враховуючи, що фізіологічна активність NMDA-рецепторів

необхідна для нормального функціонування нервової тканини, клінічний успіх у терапії ГПМК може бути досягнутий лише за умов використання їхніх антагоністів, які селективно знижують надлишкову активацію. Як показали дані наших попередніх досліджень, до таких речовин можна віднести і адемола [11]. При вивченні фармакологічних характеристик аспартатактивованих струмів та їх модуляції адемолом на окремих пірамідальних нейронах гіпокампа 15-добових білих щурів лінії Вістар WAG\Gsto було встановлено, що ця сполука є низькоафінним неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів, іонофорного комплексу пірамідальних нейронів гіпокампа із дуже швидкою блокадою/деблокадою NMDA-рецепторів. Ця властивість є провідним механізмом церебропротекторної дії досліджуваного похідного адамантану в умовах гострої церебральної ішемії. Адемола за рахунок селективного зниження надлишкової активації NMDA-рецепторів може забезпечувати нормальне функціонування нейронів зони пенумбри при ішемії головного мозку внаслідок зростання середньої тривалості імпульсів повторюваних переходів активованого NMDA-каналу в блоковану форму й назад.

Аналізуючи наведені результати, можна зробити заключення, що описані вище церебропротекторні ефекти адемола в умовах ГПМК зумовлені саме його спроможністю блокувати патологічну активацію глутаматних рецепторів. Отримані результати вказують на перспективність створення на його основі нового засобу для лікування ішемічних уражень головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Упродовж перших 4 діб модельне гостре порушення мозкового кровообігу у щурів супроводжується значною летальністю, формуванням тяжкого неврологічного дефіциту та погіршенням процесів навчання та пам'яті у відновлювальному періоді (21 доба).

2. Оригінальне похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол (умовна назва адемола) значно зменшує летальність шурів і неврологічний дефіцит у гострому та відновлювальному періодах гострого порушення мозкового кровообігу, сприяє покращенню мнестичних функцій.

3. Адемола можна вважати перспективним церебропротектором.

А.А. Ходаковський

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОІШЕМИЧЕСКИХ И МНЕМОТРОПНЫХ СВОЙСТВ АДЕМОЛА ПРИ МОДЕЛЬНОМ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У КРЫС

В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровообращения (билатеральная каротидная окклюзия) установлено, что введение производного адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанола (условное название адемола) в дозе 2 мг/кг внутривентриально в лечебном режиме (через 1 ч после моделирования инсульта и далее один раз в сутки через каждые 24 ч в течение 21 сут) сопровождается восстановлением мнестических функций и эффективнее по сравнению с цитиколином способствует уменьшению летальности и неврологического дефицита в остром и восстановительном периодах инсульта. Полученные результаты экспериментально обосновывают целесообразность создания на основе адемола отечественного церебропротекторного препарата. Ключевые слова: адемола, цитиколин, острое нарушение мозгового кровообращения, церебропротекция.

О.А. Khodakovskiy

CHARACTERISTICS OF ANTIISCHEMIC AND MNEMOTROPIC PROPERTIES OF ADEMOL UNDER MODEL OF ACUTE DISORDER OF ENCEPHALIC CIRCULATION

In experiments with the rat model of acute disorder of encephalic circulation (bilateral carotid occlusion) it was found that introduction of derivate of adamantan 1-adamantiloxy-3-morpholino-2 propanol (under conventional name ademol) in the dose 2 mg/kg intraabdominal in treatment regimen (in an hour after reconstruction of insult and further 1 time every 24 hours during 21 days) was accompanied by a recovery of mnemotropic properties and is more effective than cytikolin, resulting in a decreased lethality and neurological deficiency in acute and recovery periods of insults. The data received proved the usefulness of development of ademol based cerebroprotective remedy.

Key words: ademol, cytikolin, acute disorder of encephalic circulation, cerebroprotection.

M.I. Pirogov Vinnitsa Medical University.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высш. школа, 1991. – 527 с.
2. Зозуля І.С., Лисенко Г.І., Латоха І.О. Сучасний стан проблеми діагностики, перебігу, лікування гострих порушень мозкового кровообігу в поліклінічних умовах // Укр. мед. часопис. – 2011. – 11-12, № 6. – С.30–38.
3. Китаева Э.А., Сайхунов М.В., Хасанова Д.Р. Нейропротективная терапия у больных с полушарным ишемическим инсультом // Казан. мед. журн. – 2009. – № 5. – С.671–675.
4. Королев А.А., Сулова Г.А. Динамика восстановления больных в зависимости от тяжести неврологических нарушений в процессе реабилитационного лечения // Неврол. вестн. – 2009. – 151, № 2. – С. 15–19.
5. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // Рус. мед. журн. – 2008. – № 26. – С.1772–1777.
6. Никонов В. В., Савицкая И. Б. Роль антагонистов-глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденного мозга (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5(44). – С. 36–40.
7. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практ. ангиология. – 2008. – № 4. – С. 9–23.
8. Ходаківський О.А., Степанюк Г.І., Короткий Ю.В., Лозинський М.О. Скринінг церебропротекторного ефекту серед нових похідних адамантану в умовах експериментальної ішемії головного мозку // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2010. – № 3 (16). – С. 8–11.
9. Ходаківський О.А. Вплив курсової експериментальної терапії адемолом (сполукою ЮК-1) на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги в ішемізованому головному мозку // Вісн. морфології. – 2010. – 16, № 4. – С.787–790.
10. Ходаківський О.А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії // Там само. – 2011. – 17, № 1. – С. 62–65.
11. Ходаківський О.А. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів // Клін. фармація. – 2011. – 15, № 4. – С.60–63.
12. Чекман И.С., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: Метод. рекомендації. – Киев, 2010. – 81 с.
13. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E., for the Citicoline Stroke Study Group A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. – 2001. – 57. – P.1595–1602.

14. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. – 2001. – 30. – P.2592–2597.
15. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet*. – 2012. – 380. – P.349–357.
16. Fisher M., Feuerstein G., Howells D.W., Hurn P.D., Kent Th.A., Savitz S. I., LoE.H. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations // *Stroke*. – 2009. – 40. – P.2244–2250.
17. Jose A. Alvarez-Sabin M.D.; Gustavo C., Roman M.D. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Ibid.* – 2011. – 42. – P. S40–S43.
18. Kidwell C.S., Liebeskind D.S., Starkman S. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century // *Ibid.* – 2001. – 32 (6). – P. 1349–1359.
19. McGrow C.P. Experimental cerebral infarction effects of pentobarbital in mongolian gerbils // *Arch. Neurol.* – 1977. – 34, № 6. – P.334–336.
20. Meloni B.P., Zhu H., Knuckey N.W. Magnesium neuroprotective following global and focal cerebral ischaemia? A review of published studies // *Magnes. Res.* – 2006. – 19(2). – P. 123–137.
21. Pandya R.S., Mao L., Zhou H. Central nervous system agents for ischemic stroke: Neuroprotection mechanisms // *Med. Chem.* – 2011. – 1, № 27. – P. 56–59.
22. Saver J., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute stroke: a meta-analysis // *Stroke*. – 2002. – 33. – P.353.
23. Shibuta S., Varathan S., Mashimo T. Ketamine and thio-pental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide // *Brit. J. Anaesth.* – 2006. – 97, № 4. – P.517–524.

Вінницьк. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова
E-mail: aleksey.hodakovskiy@bk.ru

Матеріал надійшов
до редакції 19.12.2012