

Влияние нового производного салициловой кислоты – дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина – на неврологический дефицит, гемостаз и функциональную активность сосудов головного мозга в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения

В.Э. Пустынников, С.С. Царук, Е.А. Фомичев, Е.А. Милосердова, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Т.М. Андриашвили, А.А. Соколова, Н.В. Атапина, А.К. Брель, Ю.Н. Будаева, И.Н. Тюренков

*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г.Волгоград, пл. Павших борцов, 1*

Резюме

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) – важная причина смертности и инвалидизации населения. Улучшение микроциркуляции тканей головного мозга является одним из главных направлений в лечении и профилактики НМК. Цель исследования – оценка влияния нового производного гидроксибензойной (салициловой) кислоты на неврологический дефицит, гемостаз и функциональное состояние артериальных пиальных сосудов при исследовании простаглицлин-синтетической активности и оценке NO-опосредованной эндотелиальной дисфункции у крыс в условиях экспериментального НМК. **Материал и методы.** Эксперимент проводили на 50 крысах линии Wistar, которым посредством окклюзии общих сонных артерий моделировали НМК. В течение семи дней после операции животные получали лечение соответственно группе: физиологический раствор, С-60 (дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина) и ацетилсалициловую кислоту. После лечения активность простаглицлин-синтетической системы оценивали по реакции пиальных сосудов на индометацин, эндотелиальную дисфункцию – пробам с ацетилхолином и L-NAME. Также исследовали параметры плазменного и тромбоцитарного гемостаза, а для оценки неврологического дефицита у животных использовали поведенческие тесты («открытое поле», «адгезивный тест», «ротарод», «водный лабиринт Морриса», «условный рефлекс пассивного избегания»). **Результаты и их обсуждение.** В группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной наблюдалось значимое повышение двигательной и исследовательской активности, улучшение сенсорно-моторной функции и координации движений ($p < 0,05$). Также у животных, получавших производное салициловой кислоты, наблюдалась нормализация параметров тромбоцитарного и плазменного гемостаза, улучшение функционального состояния эндотелия сосудов, а по результатам оценки простаглицлин-синтезирующей активности эндотелия мозговых сосудов следует, что исследуемое соединение ингибирует циклооксигеназу на уровне, сопоставимом с эффектом ацетилсалициловой кислоты. **Заключение.** Новое производное салициловой кислоты – дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина – снижает выраженность неврологического дефицита, улучшает параметры гемостаза и функциональное состояние мозговых сосудов у крыс с НМК.

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, гемостаз, микроциркуляция, сосуды головного мозга, мозговое кровообращение, таурин, ацетилсалициловая кислота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Атапина Н.В., e-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Для цитирования: Пустынников В.Э., Царук С.С., Фомичев Е.А., Милосердова Е.А., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Андриашвили Т.М., Соколова А.А., Атапина Н.В., Брель А.К., Будаева Ю.Н., Тюренков И.Н. Влияние нового производного салициловой кислоты – дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина – на неврологический дефицит, гемостаз и функциональную активность сосудов головного мозга в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(5):52–60. doi: 10.18699/SSMJ20220507

Effect of benzoyl taurine dipotassium salt on coagulation, hemostasis and vascular activity in the microvasculature of the brain in violation of cerebral circulation

V.E. Pustynnikov, S.S. Tsaruk, E.A. Fomichev, E.A. Miloserdova, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, T.M. Andriashvili, A.A. Sokolova, N.V. Atapina, A.K. Brel, Yu.N. Budaeva, I.N. Tyurenkov

*Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Pavshikh boytsov sq., 1*

Abstract

Cerebral circulation disorders (CCD) are one of the most common causes of mortality and disability in the population. Improving the microcirculation of brain tissue is one of the main directions in the treatment and prevention of CCD. Aim of the study was to evaluate the effect of a new derivative of hydroxybenzoic (salicylic) acid on neurological deficit, hemostasis and functional state of arterial pial vessels in the study of prostacyclin-synthetic activity and evaluation of NO-mediated endothelial dysfunction in rats under experimental CCD conditions. **Material and methods.** The experiment was carried out on 50 Wistar rats, which were simulated for CCD by occlusion of common carotid arteries. Within 7 days after the operation, the animals received treatment according to the group: saline, C-60 (N-(3-hydroxybenzoyl)taurine dipotassium salt) and acetylsalicylic acid. After treatment, the activity of the prostacyclin-synthetic system was assessed by the reaction of pial vessels to indomethacin, endothelial dysfunction was estimated by tests with acetylcholine and L-NAME. The parameters of plasma and platelet hemostasis were also studied, and behavioral tests (open field, adhesion test, rotarod, Morris water maze, passive avoidance task) were used to assess neurological deficits in animals. **Results.** When studying the level of neurological deficit in animals with brain ischemia after a course of administration of the test compound, it was noted that in the treated groups, compared with the control group, there was a significant increase in motor and exploratory activity, improvement in sensory-motor function and coordination of movements ($p < 0.05$). Also, in the group treated with the salicylic acid derivative, normalization of the parameters of platelet and plasma hemostasis, improvement of the functional state of the vascular endothelium was observed. According to the results of assessing the prostacyclin-synthesizing activity of the endothelium of the cerebral vessels, it follows that the test compound inhibits cyclooxygenase at a level comparable with effect of acetylsalicylic acid. **Conclusions.** A new derivative of salicylic acid, the dipotassium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine, reduces the severity of neurological deficit, improves hemostasis parameters and the functional state of cerebral vessels in rats with brain ischemia in the experiment.

Key words: cerebral circulation disorder, hemostasis, microcirculation, cerebral vessels, cerebral circulation, taurine, acetylsalicylic acid.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Atapina N.V., e-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Citation: Pustynnikov V.E., Tsaruk S.S., Fomichev E.A., Miloserdova E.A., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Andriashvili T.M., Sokolova A.A., Atapina N.V., Brel A.K., Budaeva Yu.N., Tyurenkov I.N. Effect of benzoyl taurine dipotassium salt on coagulation, hemostasis and vascular activity in the microvasculature of the brain in violation of cerebral circulation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(5):52–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220507

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации смертность от инсульта составляет 175 случаев на 100 000 населения в год. Значимыми факторами риска его развития являются хроническое нарушение мозгового кровообращения (НМК), транзиторная ишемическая атака, а также инсульт и другие формы НМК в анамнезе. Для хронического НМК характерно длительное и часто бессимптомное протекание, при этом гипопер-

фузия тканей мозга со временем приводит к гибели части высокоактивных нейронов, развитию местного воспаления и нарушению гемостаза, что способствует формированию неврологических нарушений различной выраженности и ассоциируется с высоким риском инсульта. Поэтому особое внимание уделяется профилактике данных состояний, и с этой целью используются разные антиагрегантные, антикоагулянтные и другие препараты, влияющие на гемостаз [1–3]. Для лечения и профилактики формирующегося неврологического и когнитивного дефицита ис-

пользуются препараты с различным механизмом действия, связанным с улучшением мозгового кровообращения (кавинтон, ницерголин и др.), метаболизма нейронов (пептидные препараты: кортексин, церебролизин и др.; антиоксиданты и мембранопротекторы: мексидол, цитиколин, глиатилин и др.), а также с другими механизмами действия. Бесспорны преимущества применения антиагрегантных препаратов (аспирин, клопидогрел и др.) с целью снижения риска тромбоза в условиях хронического НМК, а также улучшения гемодинамики и метаболизма нервной ткани [2].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – одно из самых назначаемых средств профилактики тромбоэмболических заболеваний. В основе механизма его антиагрегационного действия лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы-1 и -2, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Модификация молекулы АСК является обоснованным направлением поиска новых препаратов, которые могут обладать пролонгированным эффектом, уменьшать побочное действие и за счет включения новых заместителей проявлять дополнительные свойства в условиях нарушения мозгового кровообращения [4–6].

Целью нашей работы была оценка влияния нового производного гидроксибензойной (салициловой) кислоты на неврологический дефицит, гемостаз и функциональное состояние при исследовании простагландин-синтетической активности и оценке NO-опосредованной эндотелиальной дисфункции артериальных пиальных сосудов у крыс с экспериментальным нарушением мозгового кровообращения.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 50 здоровых половозрелых крысах-самцах линии Wistar (массой 250–350 г), полученных из вивария ФГУП «Питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО» (д. Рапполово, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., Россия). Животные содержались согласно «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Эксперименты выполнялись согласно методическим руководствам и нормативным документам (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96; Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997); Правила лабораторной практики (GLP) в РФ, утвержденные приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 267). Исследование одобрено этическим ко-

митетом Волгоградского государственного медицинского университета (рег. № IRB 00005839 IORG 0004900(OHRP)). На момент выполнения эксперимента животные были здоровыми, без изменений поведения и аппетита.

Моделирование НМК проводили поэтапно методом билатеральной перевязки общих сонных артерии (ОСА) (рис. 1). Данная модель была выбрана для снижения уровня летальности прооперированных животных. Необратимая окклюзия ОСА у крыс выполнялась следующим образом: после наркотизации животных комбинацией ксилазина (8 мг/кг, Xyla, Interchemie, Нидерланды) и золетила (20 мг/кг, Zoletil 100, Valdepharm, Франция) и удаления шерсти в области операционного поля по срединной линии шеи проводился разрез мягких тканей, их послойное разделение для получения доступа к сосудам. Далее выполнялось выделение сосудисто-нервного пучка, выделение ОСА и поиск ее бифуркации. Отступив 5 мм от места бифуркации, левую ОСА перевязывали лигатурой до полной остановки кровотока, затем рану обрабатывали хлоргексидином и послойно ушивали.

Через год после операции у животных оценивали протромбиновое время по Квику, тромбиновое время, уровень фибриногена по Клаусу, агрегацию тромбоцитов, выраженность неврологического дефицита в тестах «открытое поле», «ротарод», «адгезивный тест», когнитивные функции в тестах «водный лабиринт Морриса» и «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) [7–9].

Параметры коагуляционного гемостаза и уровень фибриногена измеряли методом автоматического определения времени образования сгустка с помощью коагулометра АПГ2-01 и наборов реагентов производства НПО «Ренам». Влияние соединения на функциональную активность тромбоцитов определяли на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» 220LA. Кровь для проведения тестов отбирали из подъязычной вены [10, 11].

В тесте «открытое поле» по количеству пересеченных квадратов установки оценивали двигательную активность, а по сумме исследовательских актов (заглядываний в норки и актов стоек) – ориентировочно-исследовательскую активность. В водном лабиринте Морриса оценивали пространственную память и процесс обучения. В тесте «ротарод» оценивали моторную координацию. На основании результатов «адгезивного теста» определяли выраженность сенсорно-моторных нарушений. Когнитивную функцию оценивали, учитывая латентный период захода в темный отсек установки УРПИ [7–9].

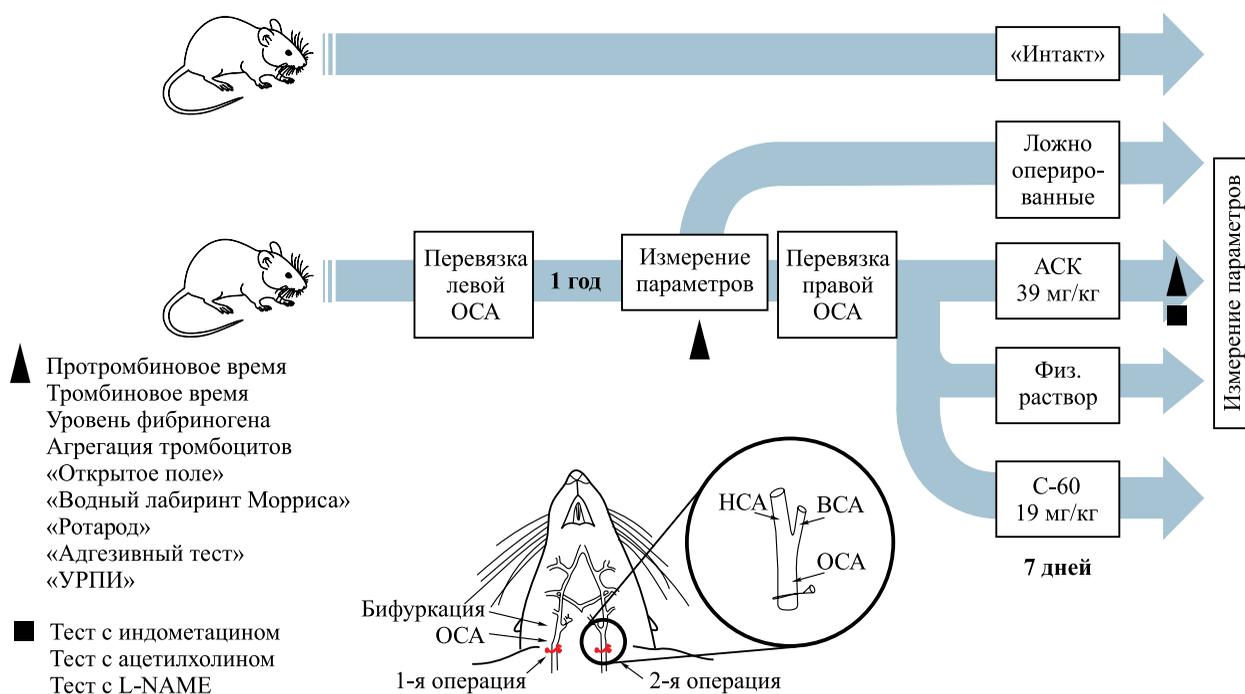


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

После проведения данных тестов животным аналогичным образом перевязывали правую ОСА, вызывая тем самым острое НМК. После операции животные были разделены на 5 групп ($n = 10$): получавшие в течение 7 дней физиологический раствор («Контроль»), АСК или исследуемое соединение С-60, интактные (группа «Интакт») и ложнооперированные (ЛО) животные, у которых была перевязана только левая ОСА. Препараты вводились перорально через зонд в виде водных растворов в объеме из расчета 0,1 на 100 г массы тела, в дозах: АСК – 39 мг/кг (Sigma-Aldrich, США), С-60 – 19 мг/кг.

После 7 дней лечения животных тестировали, как описано выше, для определения эффективности проводимой терапии, затем под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг, Panreac, Испания) у них определяли уровень мозгового кровообращения и диаметр артериальных пиальных сосудов. Для исследования простаглицлино-синтезирующей активности эндотелия сосудов проводились пробы с индометацином – неселективным ингибитором циклооксигеназы, ацетилхолином и N-нитро-L-аргинин-метиловым эфиром (L-NAME) – ингибитором NO-синтазы. Изучали реакцию пиальных сосудов на орошение поверхности раствором индометацина (2×10^{-5} M, Sigma-Aldrich, США, время наблюдения 20 мин), эндотелиальную дисфункцию сосудов исследовали в тестах с ацетилхолином (40 мкг/кг, Sigma-Aldrich, США, время наблюд-

ния 20 мин) и L-NAME (10 мг/кг, Sigma-Aldrich, время наблюдения 20 мин), которые вводили поочередно, внутривенно. Высверливали отверстие $0,5 \times 0,5$ см, твердая мозговая оболочка в пределах которого удалялась. Методом прижизненной микрофотосъемки фиксировали фоновое изображение сосудов и их реакцию на индометацин, ацетилхолин и L-NAME. Линейные размеры сосудов определяли при помощи программы «Inspector Matrox». Измеряли ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда, и вычисляли площадь поперечного сечения сосуда по формуле: $S = \pi r^2$, где r – радиус сосуда. Учитывали число участков и изменение средней площади сечения сосудов. О простаглицлино-синтетической активности эндотелия судили по числу констрикторных реакций сосудов на индометацин, ацетилхолин и L-NAME [11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m); данные на рисунках представлены в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Данна, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что по сравнению с группой контрольных животных исследуемые соединения достоверно увеличивают

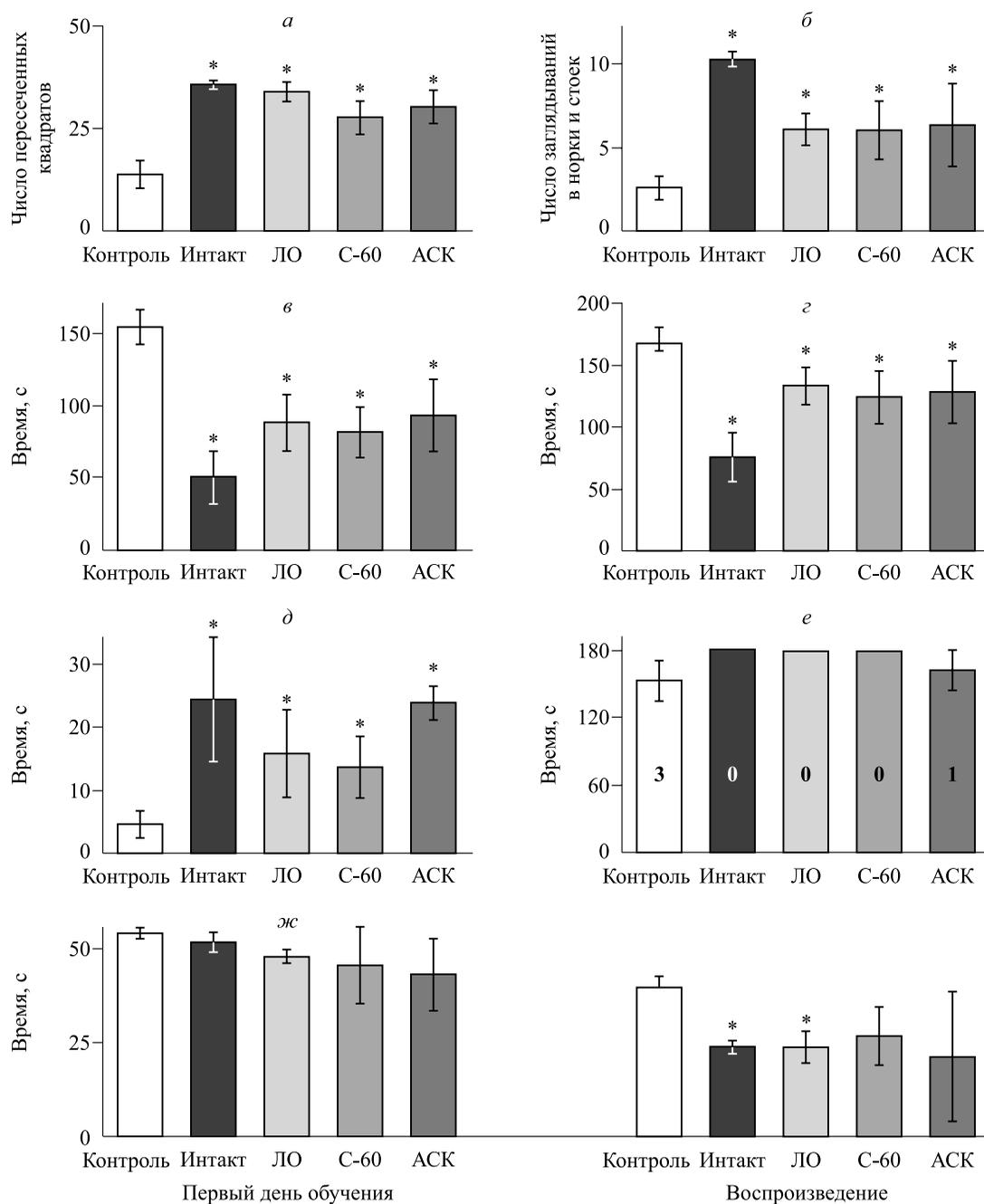


Рис. 2. Результаты теста «открытое поле» (а – число пересеченных квадратов, б – сумма исследовательских актов (заглядываний в норки и актов стоек), адгезивного теста (в – время обнаружения инородного предмета на ладонной поверхности лапы, г – время снятия инородного предмета с ладонной поверхности лапы), теста «ротарод» (д – время первого падения с вращающегося стержня), когнитивного теста (е – время захода и количество зашедших в темный отсек установки УРПИ), теста «водный лабиринт Морриса» (ж – время нахождения платформы); * – отличие от величины соответствующего показателя группы «Контроль» статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 2. The results of the “open field” test (a – the number of crossed squares, б – the number of peeps into the burrows), adhesive test (в – time of detection of a foreign object on the palmar surface of the paw, г – time of removal of a foreign object from the palmar surface of the paw), test “rotarod » (д – the time of the first fall from a rotating rod), cognitive test (е – the time of entry and the number of people who entered the dark compartment of the CRPA installation), the “Morris water maze” test (ж – the time the platform was found); * – difference from the value of the corresponding indicator of the “Control” group is statistically significant at $p < 0.05$

двигательную (рис. 2, а) и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле» (рис. 2, б) (соответственно в 2 раза для группы С-60 и в 2,3 раза в группе АСК, в 2,4 раза для группы С-60 и в 2,5 раза в группе АСК), в адгезивном тесте уменьшают время обнаружения (на 47 %, С-60 (рис. 2, в), на 40 %, АСК (рис. 2, г)) и снятия инородного предмета с ладонной поверхности передних лап (на 27 %, С-60, и на 24 %, АСК), что свидетельствовало об улучшении когнитивных и сенсорно-моторных функций мозга животных; в тесте «ротарод» увеличивают время первого падения (в 3 раза, С-60, и в 5 раз, АСК (рис. 2, д)), т.е. улучшают моторную координацию животных. В тесте УРПИ наблюдалось улучшение когнитивных функций мозга крыс: в группе С-60 ни одно животное не зашло в темный

отсек в сравнении с группой АСК (одно животное зашло в темный отсек) (рис. 2, е). Увеличение воспроизведения у крыс, прошедших терапию С-60 и АСК, в тесте «водный лабиринт Морриса» и мнестических функций проявлялось в уменьшении времени нахождения платформы (соответственно на 33 и 46 % по сравнению с группой контрольных животных) (рис. 2, ж).

Оценка относительного уровня мозгового кровотока в тесте с индометацином показала, что у групп С-60 и АСК наблюдалось менее выраженная, чем у группы контрольных животных, вазоконстрикторная реакция пиальных сосудов головного мозга (соответственно на 42 и 44 %) (рис. 3, а). Данный эффект можно объяснить тем, что циклооксигеназа, которую должен ингибировать индометацин, уже провзаимодействовала с

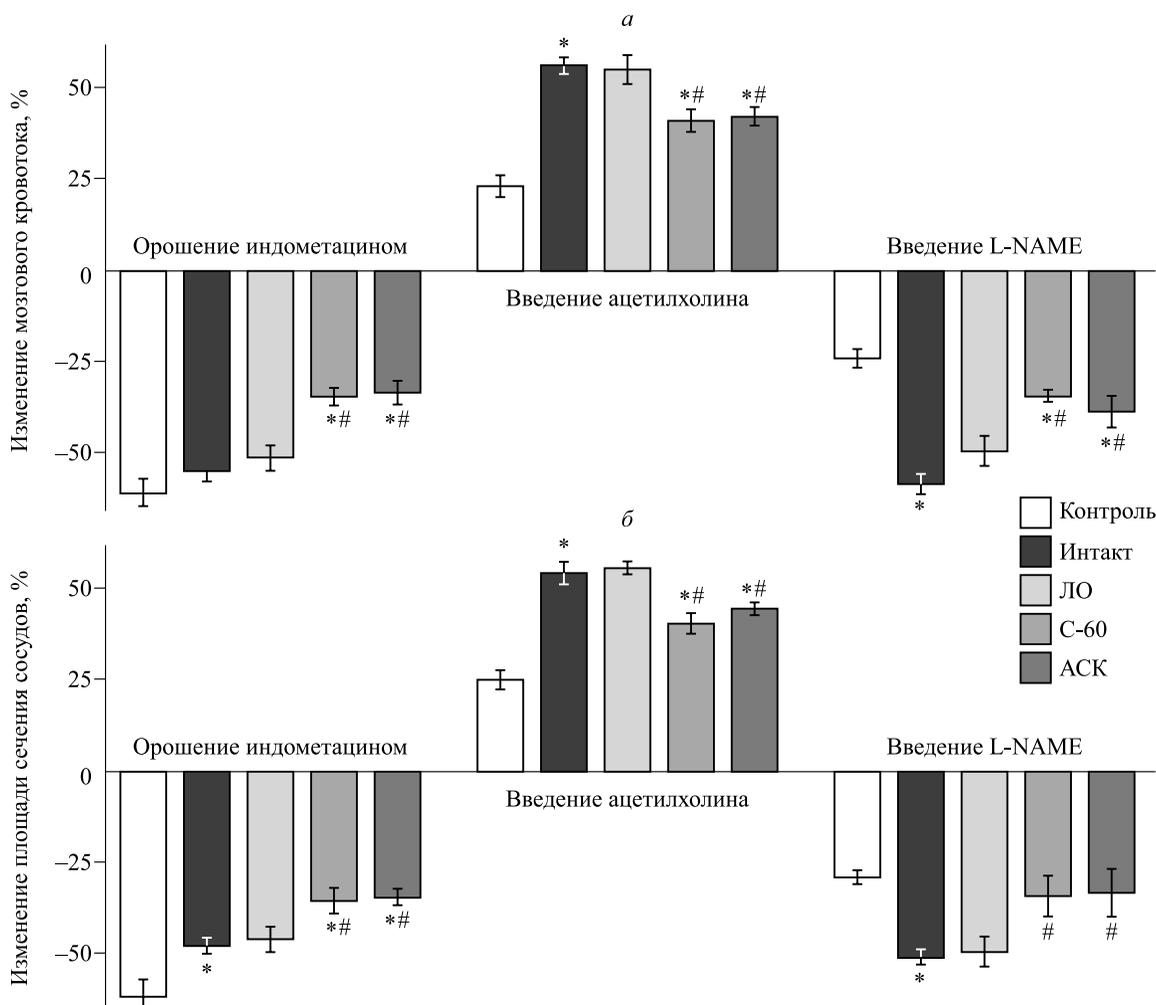


Рис. 3. Результаты оценки изменения мозгового кровотока (а) и площади поперечного сечения пиальных сосудов (б); обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «Контроль», # – группы «Интакт»

Fig. 3. Results of assessment of changes in cerebral blood flow (a) and cross-sectional area of pial vessels (b); statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – groups "Control", # – groups "Intact"

препаратами в течение семидневной терапии. В тесте с ацетилхолином у групп С-60 и АСК наблюдалось увеличение вазодилатации пиальных сосудов (на 76 и 81 % соответственно по сравнению с группой контрольных животных). С-60 и АСК увеличивали сужение пиальных сосудов в ответ на L-NAME (на 44 и 64 % соответственно по сравнению с контролем), поскольку эндотелий сосудов микроциркуляции головного мозга крыс данных групп практически восстановлен, что обуславливает активность NO-синтазы.

Действие препаратов на пиальные сосуды головного мозга можно также проследить при оценке их суммарной площади сечения. При орошении пиальных сосудов индометацином у групп С-60 и АСК она уменьшалась (на 42 и 44 % соответственно по сравнению с группой контрольных животных) (рис. 3, б), так как циклооксигеназа ингибирована вследствие терапии. При введении ацетилхолина у групп С-60 и АСК наблюдалось увеличение площади сечения пиальных сосудов (на 58 и 75 % соответственно), при введении L-NAME – уменьшение на 16 и 13 % соответственно в сравнении с группой «Контроль». Данные результаты свидетельствуют о том, что

соединения С-60 и АСК увеличивают эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов.

В группах С-60 и АСК наблюдалось уменьшение протромбинового времени на 19 и 23 % соответственно по сравнению с группой «Контроль» (рис. 4, а), что доказывает склонность к гиперкоагуляции и развитию тромбозов. Тромбиновое время увеличилось на 9 % (С-60) и 12 % (АСК) по сравнению с группой контрольных животных (рис. 4, б), уровень фибриногена снизился на 18 и 20 % соответственно (рис. 4, в), свидетельствуя об уменьшении влияния инсульта на коагуляционный гемостаз. Степень агрегации тромбоцитов уменьшилась на 37 % (С-60) и 41 % (АСК) по сравнению с группой контрольных животных (рис. 4, з).

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что новое производное салициловой кислоты, дикалиевая соль N-(3-гидроксибензоил) таурина под лабораторным шифром С-60, снижает выраженность неврологического дефицита, улучшает параметры гемостаза и функциональ-

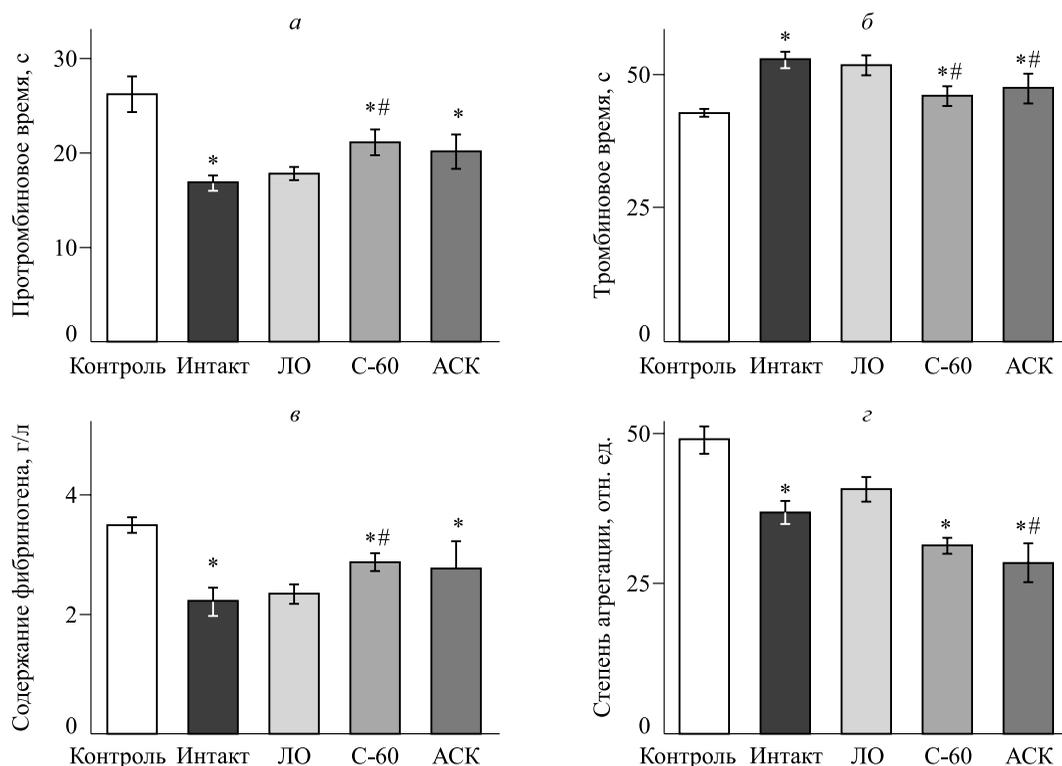


Рис. 4. Результаты оценки коагуляционного гемостаза; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «Контроль», # – группы «Интакт»

Fig. 4. Results of assessment of coagulation hemostasis; statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding indicators are indicated: * – groups “Control”, # – groups “Intact”

ное состояние мозговых сосудов у крыс с нарушением мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рац. фармакотерапия в кардиол.* 2018;14(2):156–166. doi: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166

2. Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2019;119(8-2):95–100. doi: 10.17116/jnevro201911908295

3. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):84–91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

4. Signorelli S.S., Platania I., Tomasello S.D., Mangiafico M., Barcellona G., di Raimondo D., Gaudio A. Insights from experiences on antiplatelet drugs in stroke prevention: a review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020;17(16):5840. doi: 10.3390/ijerph17165840

5. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Родина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. N-(4-ацетоксибензоил) глицинат калия, обладающий церебропротективным действием. Пат. РФ № RU 2556637 C1; опубл. 10.07.2015.

6. Брель А.К., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Лисина С.В., Царук С.С., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. Синтез, антиагрегационная и антитромботическая активности новых производных гидроксibenзойных кислот с тауриновым фрагментом. *Фармация и фармакол.* 2021;9(3):222–234. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-222-234

7. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Verkholyak D.V., Abrosimova E.E., Smirnov A.V., Shmidt M.V., Tyurenkov I.N., ... Dorotenko A.R. Neuroprotective action of cortexin, cerebrolysin and actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS ONE.* 2021;16(7):e0254493. doi: 10.1371/journal.pone.0254493

8. Bouet V., Boulouard M., Toutain J., Divoux D., Bernaudin M., Schumann-Bard P., Freret T. The adhesive removal test: a sensitive method to assess sensorimotor deficits in mice. *Nat. Protoc.* 2009;4(10):1560–1564. doi: 10.1038/nprot.2009.125

9. Bohlen M., Cameron A., Metten P., Crabbe J.C., Wahlsten D. Calibration of rotational acceleration for the rotarod test of rodent motor coordination. *J. Neurosci. Methods.* 2009;178(1):10–14. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.11.001

10. Seibel J., Bodié K., Weber S., Bury D., Kron M., Blaich G. Comparison of haematology, coagulation and clinical chemistry parameters in blood samples from the sublingual vein and vena cava in Sprague–Dawley rats. *Lab. Anim.* 2010;44(4):344–351. doi: 10.1258/la.2010.009049

11. Горшкова О.П., Шуваева В.Н., Дворецкий Д.П. Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция.* 2018;17(4):62–68. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

References

1. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):156–166. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166

2. Fedin A.I., Badalyan K.R. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(8-2):95–100. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201911908295

3. Gogoleva A.G., Zakharov V.V. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):84–91. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

4. Signorelli S.S., Platania I., Tomasello S.D., Mangiafico M., Barcellona G., di Raimondo D., Gaudio A. Insights from experiences on antiplatelet drugs in stroke prevention: a review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020;17(16):5840. doi: 10.3390/ijerph17165840

5. Brel A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V., Budaeva Yu.N., Rodina N.V., Volotova E.V., Kurkin D.V., Bakulin D.A. Potassium N-(4-acetoxybenzoyl)glycinate possessing cerebroprotective activity. Patent RF № RU 2556637 C1; published 10.07.2015. [In Russian].

6. Brel A.K., Atapina N.V., Budaeva Yu.N., Lisina S.V., Tsaruk S.S., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. Synthesis, antiaggregation and antitrombotic activities of new derivatives of hydroxybenzoic acids with tauric fragment. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2021;9(3):222–234. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-222-234

7. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Verkholyak D.V., Abrosimova E.E., Smirnov A.V., Shmidt M.V., Tyurenkov I.N., ... Dorotenko A.R. Neuroprotective action of cortexin, cerebrolysin and actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS ONE.* 2021;16(7):e0254493. doi: 10.1371/journal.pone.0254493

8. Bouet V., Boulouard M., Toutain J., Divoux D., Bernaudin M., Schumann-Bard P., Freret T. The adhesive removal test: a sensitive method to assess sensorimotor deficits in mice. *Nat. Protoc.* 2009;4(10):1560–1564. doi: 10.1038/nprot.2009.125

9. Bohlen M., Cameron A., Metten P., Crabbe J.C., Wahlsten D. Calibration of rotational acceleration for the rotarod test of rodent motor coordination. *J. Neurosci. Methods.* 2009;178(1):10–14. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.11.001

10. Seibel J., Bodié K., Weber S., Bury D., Kron M., Blaich G. Comparison of haematology, coagulation and

clinical chemistry parameters in blood samples from the sublingual vein and vena cava in Sprague–Dawley rats. *Lab. Anim.* 2010;44(4):344–351. doi: 10.1258/la.2010.009049

11. Gorshkova O.P., Shuvaeva V.N., Dvoretiskij D.P. The coagulation hemostasis dynamics in rats in the post-ischemic time. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2018;17(4):62–68. [In Russian]. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

Сведения об авторах:

Владислав Эдуардович Пустынников, ORCID: 0000-0001-9561-5320, e-mail: Pustynnikov200122@gmail.com

Светлана Сергеевна Царук, ORCID: 0000-0002-7726-3787, e-mail: svtlana.tsaruk@yandex.ru

Евгений Андреевич Фомичев, ORCID: 0000-0003-1837-4337, e-mail: FomichevVSMU@gmail.com

Елизавета Алексеевна Милосердова, ORCID: 0000-0002-8007-2084, e-mail: elizaveta.milosersowa@yandex.ru

Денис Владимирович Куркин, д.фарм.н., ORCID: 0000-0002-1116-3425, e-mail: strannik986@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4694-3066, e-mail: mbfdoc@gmail.com

Тамуна Мамукаевна Андриашвили, ORCID: 0000-0002-1116-3425, e-mail: tamuna.andriashvili@yandex.ru

Алина Андреевна Соколова, ORCID: 0000-0002-5116-8458, e-mail: chudi.lis.14@gmail.com

Наталья Валентиновна Атапина, ORCID: 0000-0001-8272-5950, e-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Анатолий Кузьмич Брель, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0003-3980-2847, e-mail: brellak@yandex.ru

Юлия Николаевна Будаева, к.х.н., ORCID: 0000-0003-2034-8285, e-mail: julya82@list.ru

Иван Николаевич Тюренков, д.м.н., проф., ORCID: 000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav E. Pustynnikov, ORCID: 0000-0001-9561-5320, e-mail: Pustynnikov200122@gmail.com

Svetlana S. Tsaruk, ORCID: 0000-0002-7726-3787, e-mail: svtlana.tsaruk@yandex.ru

Evgeny A. Fomichev, ORCID: 0000-0003-1837-4337, e-mail: FomichevVSMU@gmail.com

Elizaveta A. Miloserdova, ORCID: 0000-0002-8007-2084, e-mail: elizaveta.milosersowa@yandex.ru

Denis V. Kurkin, doctor of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-1116-3425, e-mail: strannik986@mail.ru

Dmitry A. Bakulin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4694-3066, e-mail: mbfdoc@gmail.com

Tamuna M. Andriashvili, ORCID: 0000-0002-1116-3425, e-mail: tamuna.andriashvili@yandex.ru

Alina A. Sokolova, ORCID: 0000-0002-5116-8458, e-mail: chudi.lis.14@gmail.com

Natalya V. Atapina, ORCID: 0000-0001-8272-5950, e-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Anatoly K. Brel, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3980-2847, e-mail: brellak@yandex.ru

Yulia N. Budaeva, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-2034-8285, e-mail: julya82@list.ru

Ivan N. Tyurenkov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 14.02.2022

После доработки 11.07.2022

Принята к публикации 25.08.2022

Received 14.02.2022

Revision received 11.07.2022

Accepted 25.08.2022