

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615:547.466.3:616.133+616.81

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-78-85>

Нейропротекторное действие производного гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) при окклюзии средней мозговой артерии на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения

Д.В. Верхоляк ✉, Д.А. Бакулин, А.К. Брель, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Изучено нейропротекторное действие нового конъюгата гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК). Исследование выполнено в 2 этапа: моделирование ХНМК стенозированием общих сонных артерий на 50 %, затем через 40 дней моделирование ОНМК посредством 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии. Соединение С40 и референтный препарат цитиколин вводили 10 дней до ОНМК и 3 дня после. Далее оценивали неврологический дефицит (шкалы Garcia и Combs & D'Alecy), сенсорно-моторные (тест Открытое поле, Адгезивные тест и Ротарод), когнитивные нарушения (распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса), уровень мозгового кровотока и функциональное состояние эндотелия. Было выявлено, что у животных, которым вводили исследуемые вещества, зарегистрирован статистически значимо меньший неврологический дефицит, менее выраженные расстройства координации движений и сенсорно-моторной функции, а также менее выраженные нарушения кратковременной и долговременной памяти по сравнению с животными группы негативного контроля. Отмеченное снижение неврологического дефицита в опытных группах сопровождалось улучшением функционального состояния эндотелия и повышением уровня мозгового кровотока. Нейропротекторное действие нового конъюгата гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) было сопоставимо с таковым у референтного препарата цитиколина.

Ключевые слова: гидроксибензойная кислота, глицин, нарушение мозгового кровообращения, неврологический дефицит

Финансирование. Работа выполнена по государственному заданию Волгоградского государственного медицинского университета № 121031700024-3.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-78-85>

Neuroprotective action of hydroxybenzoic acid derivative with glycine (C40) in the middle cerebral artery occlusion in rats with chronic cerebral circulation insufficiency

D.V. Verkholyak ✉, D.A. Bakulin, A.K. Brel, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The neuroprotective effect of a novel conjugate of hydroxybenzoic acid with glycine (C40) was investigated in a model of ischemic stroke in rats with chronic cerebral circulation insufficiency (CCCI). The study was conducted in two stages: first, CCCI was modeled by stenosing the common carotid arteries by 50 %, followed by a 60-minute middle cerebral artery occlusion (stroke) after 40 days. Compound C40 and the reference drug citicoline were administered for 10 days before stroke and for 3 days after. Further, neurological deficit (the Garcia and Combs & D'Alecy scales), sensorimotor functions (Open Field test, Adhesive Removal test, and Rotarod test), cognitive impairments (Novel Object Recognition and Morris Water Maze tests), cerebral blood flow level, and endothelial function were evaluated. Animals receiving the test substances demonstrated a statistically significant reduction in neurological deficit, less pronounced motor coordination and sensorimotor function impairments, as well as fewer short-term and long-term memory deficits compared to the negative control group. The observed decrease in neurological deficit in the experimental groups was accompanied by improved endothelial function and increased cerebral blood flow. The neuroprotective effect of the novel hydroxybenzoic acid derivative with glycine (C40) was comparable to that of reference drug citicoline.

Keywords: hydroxybenzoic acid, glycine, cerebral circulation insufficiency, neurological deficit

Funding. The work was performed according to the state assignment of the Volgograd State Medical University No. 121031700024-3.

Во всем мире отмечен рост сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых имеют особое место нарушения мозгового кровообращения (НМК), часто

приводящие к ранней инвалидизации и преждевременной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инсультов

умирают примерно 12 млн человек. В России ежегодно фиксируется более 450 тысяч случаев острых НМК с высокой летальностью (до 35 % в течение первого месяца) и высокой инвалидизацией среди выживших (до 70 %) [1]. Среди методов лечения на первом месте стоит фармакотерапия, в большой степени влияющая на дальнейший прогноз. Однако несмотря на имеющийся широкий спектр препаратов, используемых при НМК, существует высокая потребность в новых эффективных и безопасных средствах, которые можно использовать для профилактики и лечения НМК [2, 3]. В развитии НМК принимает участие множество патогенетических факторов, но ведущими из них являются окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция и, как следствие этого, эндотелиальная дисфункция, играющая ведущую роль в прогнозе сердечно-сосудистых рисков [3, 5].

Производные нейромедиаторных аминокислот (таких как ГАМК, глицин, глутамат, таурин и т. д.) представляют интерес в качестве потенциальных хемотипов для разработки на их основе церебропротекторных средств, поскольку для некоторых отмечено наличие ноотропной, противогипоксической, эндотелио- и стресспротекторной активности [6, 7]. Гидроксibenзойные кислоты также привлекают внимание вследствие наличия у них противовоспалительного, антиагрегантного и антиоксидантного действия [8]. В данной работе изложены результаты исследования церебропротекторного действия соединения С40 (конъюгата производного гидроксibenзойной кислоты с глицином) (рис. 1) в условиях экспериментального НМК.

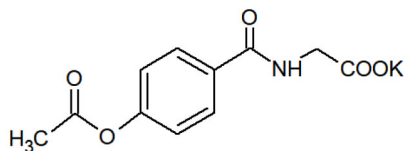


Рис. 1. Исследуемое соединение: *N*-(4-ацетоксибензоил) глицинат калия (С40)

В клинических условиях острые НМК возникают чаще на фоне уже имеющихся патологий, связанных с эндотелиальной дисфункцией, атеросклеротическими процессами в сосудах головного мозга (ГМ). При этом использование здоровых животных с высокими адаптационными резервами нередко негативно сказывается на воспроизведении нейропротекторного эффекта в клинических условиях [9, 10]. Поэтому для повышения трансляционного потенциала результатов в работе была использована сочетанная патология: острое НМК у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить нейропротекторное действие производного гидроксibenзойной кислоты с глицином, у животных при окклюзии средней мозговой артерии на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на крысах самцах возрастом 8 месяцев, (питомник Рапполово), которым моделировали хроническое НМК посредством стеноза общих сонных артерий (на 50 %) за 40 дней до моделирования фокальной ишемии ГМ, вызванной необратимой окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА).

Доза С40 20 мг/кг (*per os*) была выбрана из диапазона доз (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в предварительных исследованиях нейропротекторной активности в условиях неполной ишемии ГМ.

Цитиколин (500 мг/кг, *per os*) был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку широко используется во всем мире для вторичной нейропротекции при НМК различного генеза.

Дизайн исследования. На первом этапе исследования экспериментальным животным проводили моделирование ХНМК путем стеноза общих сонных артерий на 50 % [9]. Хирургические манипуляции выполнялись под наркозом: комбинация золетила 20 мг/кг (Zoletil®100, Valdepharm, France) и ксилазина 8 мг/кг (Xyla, Interchemie, Netherlands). Далее в течение 30 дней животные находились в стандартных условиях вивария без фармакологической терапии. В этот период ГМ животных находился в условиях хронической ишемии, результатом чего явилось формирование ряда умеренных неврологических нарушений, проявляющихся в том числе в виде сенсорно-моторных и когнитивных расстройств. Далее, животные начали получать терапию исследуемым соединением и препаратом сравнения. Через 10 дней терапии выполнялось моделирование острого НМК посредством 60-минутной ОСМА [9]. Затем терапия продолжалась 3 дня, после чего проводилась оценка эффективности лечения (рис. 2).

Экспериментальные группы ($n = 10$): 1) ложнооперированные («ЛО») (вода, очищенная 1 мл/100 г, *per os*); 2) НМК + физраствор («Контроль») (физраствор 0,5 мл/100г, *per os*); 3) НМК + С40 (18 мг/кг, *per os*), $n = 10$; 4) НМК + цитиколин (500 мг/кг, *per os*), $n = 10$;

Эффективность лечения оценивали по различиям в выраженности нарушений между контрольной и опытными группами согласно шкалам неврологического дефицита Garcia и Combs & D'Alecy, в тестах открытое поле, ротарод, адгезивный тест, распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса, а также в тестах по оценке функционального состояния эндотелия сосудов ГМ и при оценке объема зоны инфаркта ГМ.

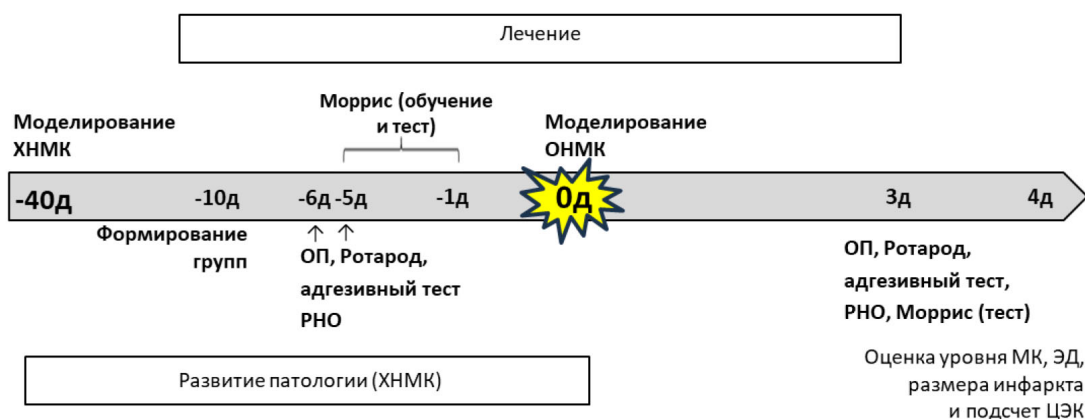


Рис. 2. Дизайн исследования:

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения; Моррис – водный лабиринт Морриса; ОП – открытое поле; РНО – распознавание нового объекта; МК – мозговой кровоток; ЭД – эндотелиальная дисфункция; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

В тесте открытое поле оценивали двигательную и исследовательскую активность. Установка «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», Россия). Животное помещали в центр арены и с использованием web-камеры вели наблюдение за его поведением в течение 3 минут, фиксируя количество пересеченных квадратов – показатель двигательной активности (ДА), а сумма актов «стойки» и числа обследованных отверстий-норок оценивалась как исследовательская активность (ИА) животных.

В тесте ротарод (ООО «Нейроботикс», Россия) фиксировали время удержания на вращающемся (25 об./мин) стержне.

В адгезивном тесте оценивали сенсорно-моторные нарушения передних конечностей по среднему времени обнаружения и удаления стикера с волярной поверхности лап.

В водном лабиринте Морриса оценивали сохранение долговременной пространственной памяти на 5-й день после 4-дневного обучения, в ходе которого животных обучали поиску затопленной платформы по ориентирам на стенке установки, помещая животное в разные стартовые точки. На 5-й день платформу убирали и регистрировали время поиска места ее локализации в ходе проведения единственной тестовой сессии.

Когнитивные нарушения также оценивали в тесте распознавание нового объекта (РНО), который был выполнен в 2 этапа: ознакомление с 2 одинаковыми объектами (А и А) – 3 мин; предъявление нового объекта Б и копии старого (А) через 60 мин после ознакомления – 3 мин в домашней клетке (545 × 395 × 200 мм). По результатам теста рассчитывали индекс дискриминации (ИД) – время, затраченное на изучение нового объекта минус время, затраченное на изучение старого объекта во второй посадке.

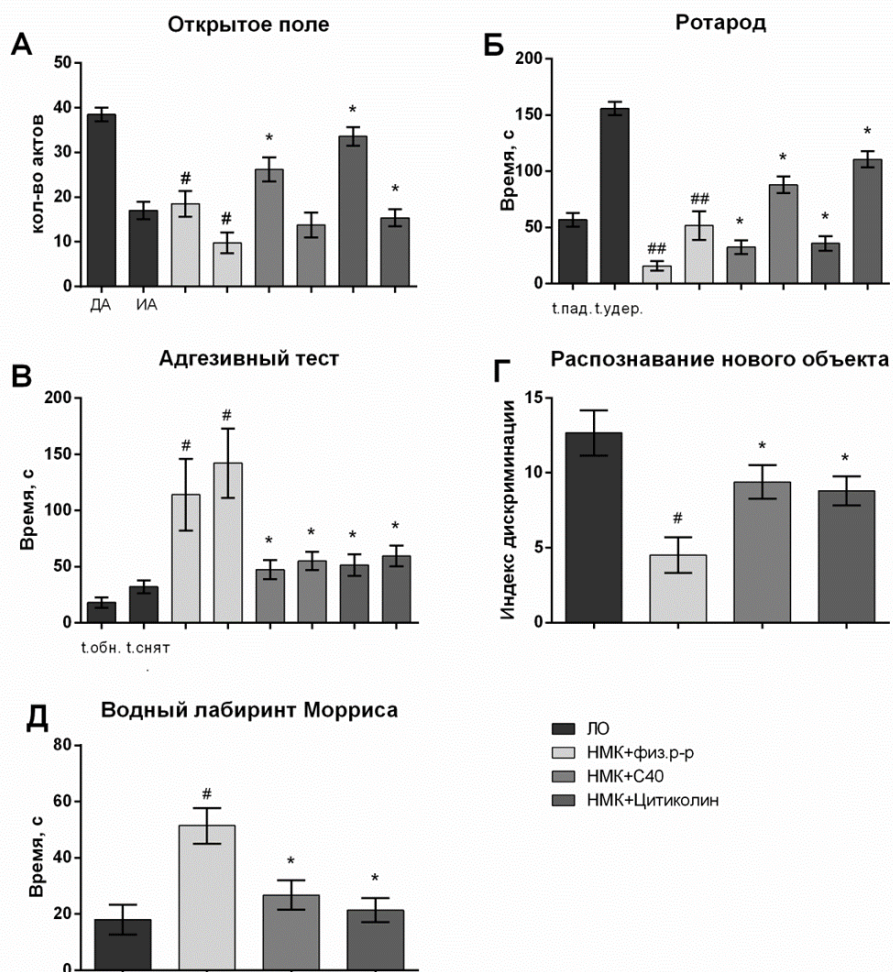
Функциональное состояние эндотелия оценивали по числу циркулирующих в крови слущенных эндотелиальных клеток (ЦЭК) и по выраженности изменения кровотока после введения модификаторов синтеза эндогенного оксида азота (NO): ацетилхолина (0,01 мг/кг) и нитро-L-аргинина (10 мг/кг, Acros organics, США). Регистрацию уровня мозгового кровотока осуществляли методом лазерной доплерографии (Biopac Systems Inc., США).

Оценку размера зоны некроза мозговой ткани после ОСМА выполняли по анализу цифровых фотографий окрашенных срезов мозга 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида.

Данные обрабатывали в программе Prism 6 (GraphPad Software Inc., США) с использованием критериев: Шапиро – Уилка, Краскела – Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных через 40 дней после моделирования хронического НМК в сравнении с ложнооперированными животными отмечалось выраженное снижение двигательной и исследовательской активности в тесте «Открытое поле», нарушение координации движений в тесте ротарод, сенсомоторной функции в адгезивном тесте, а также когнитивные нарушения в тестах распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса (рис. 3А–Д). У животных, получавших в течение этого времени соединение С40 и препарат сравнения цитиколин, все отмеченные неврологические нарушения были выражены в значительно меньшей степени, чем у контрольной группы животных.



#, ## Различия статистически значимы по сравнению с животными группы ЛО (соответственно при $p < 0,05$ и $p < 0,01$);
* различия статистически значимы по сравнению с животными группы НМК + физраствор ($p < 0,05$)

Рис. 3. Двигательная и исследовательская активность в тесте открытое поле (А), латентный период первого падения и продолжительность удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б), среднее время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В), индекс дискриминации в тесте распознавание нового объекта (Г) и продолжительность поиска затопленной платформы в тесте водный лабиринт Морриса (Д) у животных с ХНМК. В тесте открытое поле: ДА – двигательная активность (левые столбики), количество пересеченных за 3 минуты секторов, ИА – исследовательская активность (правые столбики), сумма исследовательских актов; в адгезивном тесте: $t_{обн.}$ – среднее время обнаружения стикера (левые столбики), $t_{снят.}$ – среднее время снятия стикера (правые столбики); в тесте ротарод: $t_{пад.}$ – среднее время до первого падения с вращающегося стержня (левые столбики), $t_{удер.}$ – среднее время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки (правые столбики); в тесте водный лабиринт Морриса показана продолжительность поиска затопленной платформы при первой посадке в 5-й день эксперимента (день тестирования)

На следующем этапе, через 40 дней после стеноза сонных артерий у данных животных было выполнено моделирование острого НМК методом ОСМА, которое привело к формированию выраженного неврологического дефицита по шкалам Garcia и Combs & D’Alecy (табл.). У животных с ОСМА, получавших соединение С40 референтный препарат – цитиколин, неврологические нарушения были статистически значимо меньше, чем у контрольной группы животных.

Оценка неврологического дефицита через 72 часа после ОСМА на фоне ХНМК

Группа	По шкале Garcia (балл)	По шкале Combs & D’Alecy (балл)
ЛО	17,5 ± 0,6	8,4 ± 0,4
НМК + физраствор	8,5 ± 1,9#	3,2 ± 0,6#
НМК + С40	13,3 ± 1,3*	5,2 ± 0,4*
НМК + цитиколин	12,5 ± 1,1*	5,2 ± 0,4*

Различия достоверны относительно группы ЛО при $p < 0,05$;
* различия достоверны относительно группы НМК + физраствор при $p < 0,05$.

Животные, получавшие исследуемые вещества после ОСМА, были более подвижны в открытом поле и больше совершали исследовательских актов (стойки и заглядываний) в сравнении с контрольной группой животных (рис. 4А).

После ОСМА особо выраженные нарушения регистрировались в тесте ротарод и в адгезивном тесте, в которых соответственно у контрольной группы время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки было в 3 раза меньше, а время обнаружения инородного предмета и время его снятия было практически в 10 раз больше (рис. 4Б), чем у ЛО животных (рис. 4В). Это свидетельствует о тяжелых нарушениях координации движений и сенсомоторных функций у жи-

вотных с односторонней ОСМА. У животных с той же патологией, но получавших соединение С40 и цитиколин, тяжесть неврологических нарушений проявлялась в значительно меньшей мере, что свидетельствует об их выраженном и сопоставимом нейропротекторном действии.

Также у животных с сочетанной патологией наблюдалось значительное ухудшение когнитивной функции (кратковременной и долговременной памяти). При этом эффект от лечения был значимо выражен только в тесте распознавание нового объекта (рис. 4Г).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой нейропротекторной активности соединения С40 и при хроническом, и при остром НМК.

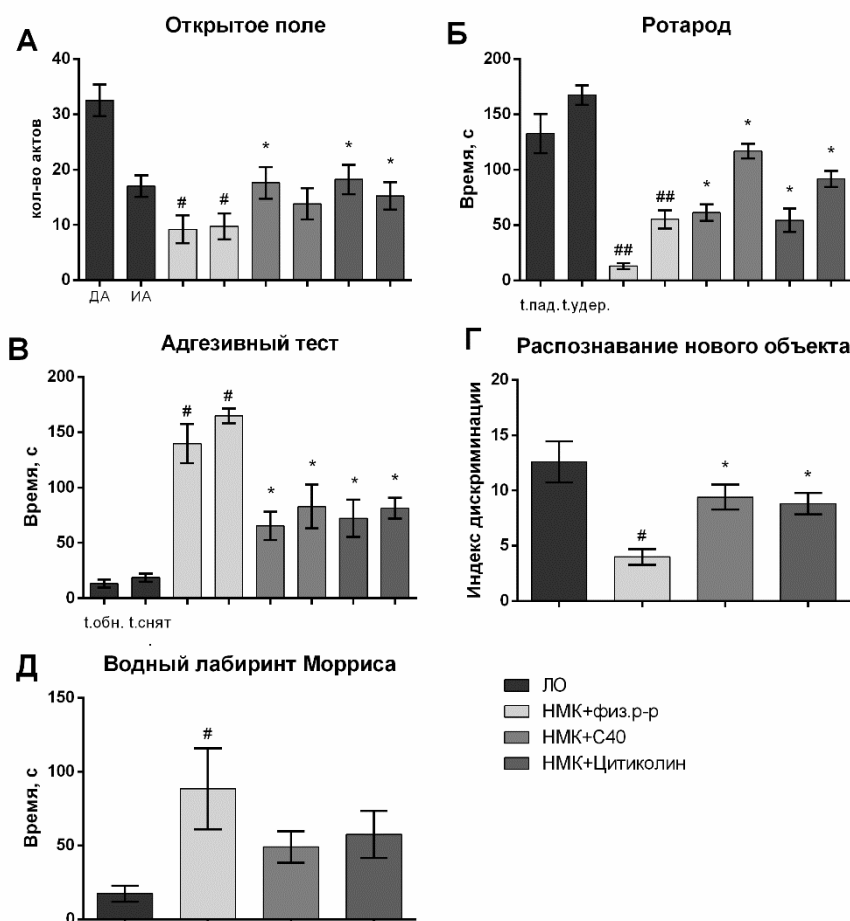
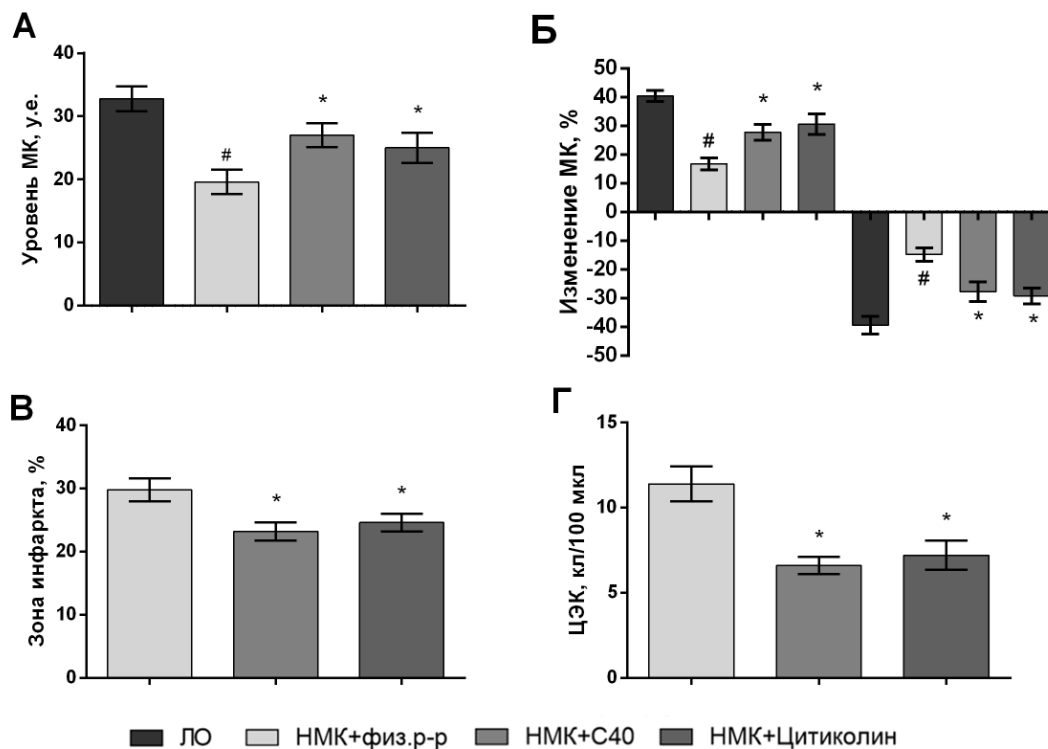


Рис. 4. Двигательная и исследовательская активность в тесте открытое поле (А), латентный период первого падения и продолжительность удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б), среднее время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В), индекс дискриминации в тесте распознавание нового объекта (Г) и продолжительность поиска затопленной платформы в тесте водный лабиринт Морриса (Д) у животных с ОСМА на фоне ХНМК

После оценки неврологических нарушений у животных с ОСМА важно сопоставить их с мозговым кровообращением и состоянием эндотелия ГМ. По результатам этого этапа было отмечено, что нейропротекторные свойства соединения С40 и цитиколина можно

связать с их выраженным положительным действием на мозговое кровообращение и эндотелиальную функцию (рис. 5А и Б), что вероятно способствовало формированию меньшей зоны инфаркта (рис. 5В), и, как следствие, меньшему неврологическому дефициту.



[#] Различия статистически значимы по сравнению с животными группы ЛО ($p < 0,05$);

* различия статистически значимы по сравнению с животными группы НМК + физраствор ($p < 0,05$) (критерий Данна)

Рис. 5. Уровень мозгового кровотока (А), относительное изменение мозгового кровотока при оценке эндотелийзависимой вазодилатации (Б), размер инфаркта ГМ (В), содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме (Г)

На фоне ХНМК формируется дисбаланс в функционировании нейротрансмиттерных систем, развивается воспаление, оксидативный стресс, микроциркуляторные нарушения и другие патологические процессы. Разработка средств с мультитаргетной активностью считается обоснованным подходом, который может быть реализован сочетанием различных биологически активных веществ в одной молекуле с унаследованием их свойств и улучшением фармакокинетических характеристик.

В настоящей работе было показано, что курсовое введение производного гидроксibenзойной кислоты с глицином способствовало восстановлению неврологических (сенсорно-моторных и когнитивных) функций, повышению мозгового кровотока и улучшению функционального состояния эндотелия в условиях сочетанной патологии: при моделировании острого НМК на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности. Это указывает на перспективность его дальнейшего исследования в качестве средства профилактики и лечения последствий инсульта у пациентов из группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое производное гидроксibenзойной кислоты с глицином (С40) оказывает выраженное нейропро-

теktivное действие и при хроническом и при остром нарушении мозгового кровообращения, вызванном 60-минутной ОСМА на фоне ХНМК.

Соединение С40 у животных с хроническим и острым НМК улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, снижает количество циркулирующих эндотелиоцитов, что может быть причиной наблюдаемого улучшения микроциркуляции, снижения объема некроза и выраженности неврологического дефицита у животных с фокальной ишемией ГМ.

По нейропротекторному действию соединение С40 сопоставимо по активности с цитиколином, что свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения производных гидроксibenзойной кислоты с нейроактивными аминокислотами в качестве средств для лечения последствий острых и хронических НМК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вознюк И.А., Залялова З.А., Захаров Д.В. и др. Резолюция совета экспертов «оптимизация помощи пациентам с ишемическим инсультом на всех этапах медицинской реабилитации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):181–183. doi: 10.17116/jnevro2023123051181.

2. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ. 2018. 149 с.

3. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;29(5):45–49.

4. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature Reviews Cardiology*. 2023;20(1):38–51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Hooglugt A., Klatt O., Huvencers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2022;33(6):353–363. doi: 10.1097/mol.0000000000000852.

6. Вологова Е.В., Филина И.С., Бакулин Д.А. и др. Нейропротекторное действие фенибута и нейроглутама при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне измененной иммунореактивности. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(4):18–25. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-4-18-25.

7. Тюренок И.Н., Вологова Е.В., Куркин Д.В. и др. Нейропротекторное действие нейроглутама в условиях активации свободно-радикального окисления. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(8):16–19.

8. Brel' A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V. et al. Acetoxybenzoylglucylglycines as potential cerebroprotective compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(1):37–41. doi: 10.1007/s11094-018-1762-0.

9. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.

10. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al. 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.

REFERENCES

1. Voznyuk I.A., Zalyalova Z.A., Zakharov D.V. et al. Resolution of the expert panel “Optimization of care for patients with ischemic stroke at all stages of medical rehabilitation”.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Дмитрий Викторович Верхоляк – старший преподаватель кафедры химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ verholiakdima@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6783-1867>

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Анатолий Кузьмич Брель – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brelak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3980-2847>

Иван Николаевич Тюренок – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Статья поступила в редакцию 05.09.2023; одобрена после рецензирования 16.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5): 181–183. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2023123051181.

2. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). Moscow, AST, 2018. 149 p. (In Russ.).

3. Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martynova O.O. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021; 5:45–49. (In Russ.).

4. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature Reviews Cardiology*. 2023;20(1):38–51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Hooglugt A., Klatt O., Huvencers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2022;33(6):353–363. doi: 10.1097/mol.0000000000000852.

6. Volotova E.V., Filina I.S., Bakulin D.A. et al. Neuroprotective action of phenibut and neuroglutam in experimental cerebral ischemia on the background of altered immunoreactivity. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(4):18–25. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-4-18-25.

7. Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V. et al. Neuroprotective effect of neuroglutam under conditions of activated free radical oxidation. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(8):16–19. (In Russ.).

8. Brel' A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V. et al. Acetoxybenzoylglucylglycines as potential cerebroprotective compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(1):37–41. doi: 10.1007/s11094-018-1762-0.

9. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.

10. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al. 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.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry V. Verkholyak – Senior Lecturer at the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ verholyakdima@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6783-1867>

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Anatoly K. Brel – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brelak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3980-2847>

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

The article was submitted 05.09.2023; approved after reviewing 16.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.