

Научно-исследовательский журнал «*Chemical Bulletin*»

<https://cb-journal.ru>

2025, Том 8, № 4 / 2025, Vol. 8, Iss. 4 <https://cb-journal.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

УДК 615.214:547.436

DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-4-3

Изучение церебропротективного действия нового производного гидроксibenзойной кислоты – динатриевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина при различных нарушениях мозгового кровообращения

¹ Атапина Н.В. *,
¹ Пустынников В.Э.,
² Бакулин Д.А.,
¹ Куркин Д.В.,
¹ Будаева Ю.Н.,
¹ Брель А.К.,
¹ Сидоренко П.В.,
² Горбунова Ю.В.,

¹ Волгоградский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
² Межкафедральный научно-образовательный центр фармации,
Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина,
Российский университет медицины Минздрава России,
* Ответственный автор: E-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Аннотация: актуальность: 21 век – это время не только прогресса инновационных технологий и искусственного интеллекта, но и время глобального усугубления и раннего развития серьезных заболеваний, в особенности онкологических и сердечно-сосудистых. В настоящее время, широкое распространение получили различные дисциркуляторные расстройства функций головного мозга, которые являются основными факторами, препятствующим рациональной терапии. Это связано с проблемами ранней диагностики заболевания и его подтверждения, а также с имеющимися ограничениями в осуществлении начальной нейропротекции и восстановления. **Цель исследования.** Исследование нейропротекторных свойств нового соединения, а именно, дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина, являющегося производным гидроксibenзойной кислоты, при различных типах нарушений сосудистого характера (циркуляции крови) в головном мозге. **Материалы и методы.** Изучение дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина, как производного гидроксibenзойной кислоты. Установление неврологического статуса при помощи шкалы Combs & D'Alesu и шкалы Gracia. **Результаты.** Результаты исследования позволяют заключить наличие церебропротективных свойств нового производного гидроксibenзойной кислоты, которое демонстрирует потенциал, сравнимый с цитиколином, ницерголином и ацетилсалициловой кислотой, в смягчении тяжести психоневрологических последствий ишемических поражений. Исследуемое соединение, как и указанные препараты, проявляет свойства, направленные на стабилизацию церебрального кровообращения и уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции. **Заключение.** По результатам проведенного исследования было установлено, что дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина, проявляет церебропротективное действие при различных нарушениях мозгового кровообращения.

Ключевые слова: церебропротекторное действие, окклюзия общих сонных артерий, окклюзия средней мозговой артерии, дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина, ишемия головного мозга, крысы, таурин, ацетилсалициловая кислота

Для цитирования: Атапина Н.В., Пустынников В.Э., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Будаева Ю.Н., Брель А.К., Сидоренко П.В., Горбунова Ю.В. Изучение церебропротективного действия нового производного гидроксibenзойной кислоты – динатриевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина при различных нарушениях мозгового кровообращения // Chemical Bulletin. 2025. Том 8. № 4. 3. DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-4-3

Поступила в редакцию: 10 июня 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 31 августа 2025 г.; Принята к публикации: 30 октября 2025 г.

Study of the cerebroprotective effect of a new derivative of hydroxybenzoic acid – the dikali salt N-(3-hydroxybenzoyl)taurine in various disorders of cerebral circulation

¹ Atapina N.V. *,
¹ Pustynnikov V.E.,
² Bakulin D.A.,
¹ Kurkin D.V.,
¹ Budaeva Yu.N.,
¹ Brel A.K.,
¹ Sidorenko P.V.,
² Gorbunova Yu.V.,

¹ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
² Interdepartmental Scientific and Educational Center of Pharmacy,
Scientific and Educational Institute of Pharmacy n.a. K.M. Lakin,
Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia,
* Corresponding author E-mail: rodina.natasha@inbox.ru

Abstract: background: the 21st century is not only a time of progress in innovative technologies and artificial intelligence, but also a time of global downgrade and early development of serious health disorders, especially on-cological and cardiovascular diseases. Currently, various cerebrovascular disorders have become widespread, which are the main limitation factors in rational therapy. This is due to the complications of primary diagnosis of the disease and its confirmation, as well as the problems in the application of early neuroprotection and rehabilitation. **The aim of the study.** The research of new compound's neuroprotective properties: the dipotassium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine, which is a derivate of hydroxybenzoic acid, by the different types of vascular (blood circulation) disorders in the brain. **Materials and methods.** The examination of the dipotassium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine, as a derivate of hydroxybenzoic acid. Establishing the neurological status using the Combs & D'Alecy scale and the Gracia scale. **Results.** The research results let to suggest the cerebroprotective properties of a new hydroxybenzoic acid derivate, which demonstrates potential comparable to Citicoline, Nicergoline, and Acetylsalicylic acid in decrease the damage of the neuropsychiatric consequences of ischemic injury. The examine compound, like these other drugs, exhibits properties aimed at stabilizing cerebral circulation and reducing the manifestations of endothelial dysfunction. **Conclusions.** According to study findings the dipotassium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine exhibits cerebroprotective effects in various cerebrovascular disorders.

Keywords: effect on the brain's protection, blockage of the carotid arteries, blockage of the middle cerebral artery, N-(3-hydroxybenzoyl)taurine dipotassium salt, condition of reduced blood flow to the brain, rodents, a type of amino acid called taurine, aspirin

For citation: Atapina N.V., Pustynnikov V.E., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Budaeva Yu.N., Brel A.K., Sidorenko P.V., Gorbunova Yu.V. Study of the cerebroprotective effect of a new derivative of hydroxybenzoic acid – the dikali salt N-(3-hydroxybenzoyl)taurine in various disorders of cerebral circulation. Chemical Bulletin. 2025. 8 (4). 3. DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-4-3

The article was submitted: June 10, 2025; Approved after reviewing: August 31, 2025; Accepted for publication: October 30, 2025.

Введение

В настоящее время, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) находятся на втором месте в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца и на третьем месте по численности людей, страдающих данными расстройствами. Ежегодно, в мире регистрируется около 6 миллионов случаев инсульта и примерно каждый 4-й случай заболевания из 1000 связан с сосудистыми нарушениями работы головного мозга. Под термином ЦВЗ скрывается несколько патологий разной степени тяжести: 1. острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) 2. хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) [1]. К ОНМК относятся транзиторная ишемическая атака (ТИА), геморрагический и ишемический инсульты. Эти патологии носят внезапный характер возникновения очаговых неврологических расстройств, которые наступают в течении 24 часов [2]. ХНМК характеризуется необратимым нарушением структуры головного мозга и длительным неврологическим дефицитом [3]. У ХНМК несколько синонимичных диагностических формулировок, описывающих данный патологический процесс: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), гипертоническая энцефалопатия, ишемическая болезнь мозга и другие. Но однозначно понятно, что хроническое нарушение мозгового кровообращения может развиваться не только на фоне острых нарушений мозгового кровообращения, но и на фоне атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии, коронавирусной инфекции и других заболеваний, вызывающих эндотелиальные дисфункции, в следствие которых может развиваться кислородная гипоперфузия тканей головного мозга [4].

ХНМК и ОНМК чаще всего поражают людей старшей возрастной группы. Их коморбидное состояние, характеризующееся чаще всего артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими заболеваниями, способствует развитию хронического, а затем и острого нарушения мозгового кровообращения или наоборот. Таким образом, заболевания развиваются последовательно, что отягощает профилактику и реабилитацию таких пациентов. Эффективность консервативной терапии НМК также снижена из-за узкого спектра применяющихся фармакологических подходов, охватывающих ограниченную часть патогенетических звеньев. Основу терапии составляют антиагрегантные препараты: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, дипиридамол, и церебропротекторные препараты: церебролизин, цитиколин, винпоцетин [5, 6].

Одной из особенностей пациентов является нарушение мозгового кровообращения (НМК) приводящее к серьезной инвалидности и социальной дезадаптации. В Российской Федерации лишь незначительная доля пациентов (от 10 до 25%) после ишемического инсульта может самостоятельно себя обслуживать и вернуться к относительно нормальной жизни [7]. При хроническом нарушении мозгового кровообращения до 22% пациентов имеют сосудистую деменцию, что может провоцировать снижение качества жизни пациентов с таким диагнозом [8]. Также проблема НМК имеет чрезвычайную социальную значимость, поскольку приводит к огромным финансовым вложениям на лечение, включающее в себя госпитализацию, программы реабилитации и долгосрочную помощь впоследствии. Эти расходы оказывают значительное давление на систему здравоохранения и финансовое положение пациентов и их семей [9,10].

Таким образом, на основе литературных данных, в канве настоящего исследования объектом изучения стало соединение, относящееся к классу производных гидроксibenзойной кислоты, а именно дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина [11,12]. Введение в структуру ацетилсалициловой кислоты молекулы таурина способствует сочетанию нескольких положительных эффектов для лечения и профилактики ишемий, таких как антиагрегантный, антиадгезивный, церебропротективный, антиоксидантный, влияние на энергетический обмен, модулирование гемостаза Ca^{2+} , а также и осморегуляторный эффекты [13, 14, 15], что позволяет предполагать и другие потенциальные фармакологические эффекты данной молекулы.

Данная верификация была направлено на отклик нейропротекторных свойств нового соединения, а именно дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина, являющейся производным гидроксibenзойной кислоты. Эксперименты проводились для изучения эффективности препарата при острых и хронических моделях нарушения кровоснабжения головного мозга.

Материалы и методы исследований

Верификация была проведена на 180 крысах линии Wistar. Содержание животных осуществлялось в обычном виварии. Поставщиком животных являлся филиал «Рапполово» ФГУП «Питомник лабораторных животных» РАМН (Ленинградская обл.). Эксперименты проводились с соблюдением методических указаний и нормативной документации: ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002, правил организации лабораторной практики при проведении доклинических исследо-

ваний; в Российской Федерации в соответствии с «Принципами GLP» (ГОСТ Р 33044-2014, 2015). Проведение исследования было согласовано с Региональным независимым комитетом по этике, регистрационный номер: IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 001-2019 от 06.12.2019, заключение экспертов №001/13.

Каждую ветвь, одну для внутренней и две для наружной сонной артерии, постепенно пережимали в установленной последовательности. Прокол осуществлялся на внешней сонной артерии, и вводился нейлоновый окклюдер так, чтобы его силиконовый наконечник располагался во внутренней сонной артерии. Далее окклюдер продвигали по сосуду на нужное расстояние, чтобы достичь средней мозговой артерии, накладывали лигатуру и фиксировали окклюдер. На область раны наносили увлажняющий гель. Для защиты роговицы от пересыхания и ослепления глаза животного закрывали. После 30 минут ишемии окклюдер извлекали, последовательно ослабляя лигатуры [16, 17]. Рану дезинфицировали хлоргексидином и ушивали хирургическим швом с использованием монофиламентной нити 4-0, покрытой силиконом (Prolene, Ethicon GmbH, Norderstedt, Germany). Контроль за окклюзией осуществляли, отслеживая снижение скорости кровотока в области средней мозговой артерии с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (полиграф MP150 с модулем LDF100C, Biopac Systems, США) [18].

Моделирование стеноза общей сонной артерии проводилось так: после введения животного в состояние наркоза выполняли хирургический доступ к общим сонным артериям по ранее описанной методике, затем сосуды перевязывали нейлоновой нитью определенного диаметра. Под контролем скорости кровотока нить удаляли, позволяя сосуду заполняться кровью. Диаметр нити выбирался таким образом, чтобы после ее извлечения кровотока по сонным артериям восстанавливался лишь на 50% от исходного уровня [19].

После моделирования патологии в случаях окклюзии общих сонных артерий через 24 часа после операции проводили формирование групп и на протяжении 7-ми дней вводили исследуемые вещества. В случае моделирования стеноза общих сонных артерий, формирование групп проводили через 40 дней, а введение исследуемых соединений осуществлялось 14 дней.

При моделировании окклюзии средней мозговой артерии формирование групп проводилось за

72 часа до проведения операции, а введение исследуемых соединений проводилось не только за 3 дня перед операцией, но и 3 дня после. Соединения вводили с периодичностью 24 часа.

Формируемые группы (n=10):

- Интакт
- Патология+Плацебо (физиологический раствор, per os)
- Патология+ АСК (Sigma-Aldrich, США) (39 мг/кг, per os)
- Патология+Цитиколин (Цераксон®, Феррер Интернасьональ, С.А., Испания) (100 мг/кг, per os)
- Патология+Ницерголин (ООО Фирма «Фермент», Россия) (10 мг/кг, per os)
- Патология+С-60 (20 мг/кг, per os)

Дозы референтных препаратов АСК, Цитиколин и Ницерголин были выбраны на основе литературных данных [20,21,22]. Доза исследуемого соединения подбиралась с учетом проведенных ранее исследований.

Для диагностики кинезиса (по числу пройденных квадратов) и ориентировочно-исследовательского поведения (суммируя акты исследования – заглядывания в норы и стойки) применялся тест «Открытое поле». Оценка воздействия исследуемых веществ на разные стадии формирования и сохранения памятного следа, в зависимости от времени их введения, осуществлялась с помощью тестов «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ) и «Экстраполяционное избегание» (ТЭИ). Выработка условного рефлекса в тестах УРПИ и ТЭИ происходила за сутки до моделирования патологических состояний [23]. Для оценки координации движений животных применялся тест «Ротарод», проводимый на аппаратно-программном комплексе «Ротарод» (ООО «Нейроботикс», Россия) [24]. Для изучения сохранности чувствительности и мелкой моторики передних лап животных использовали «Адгезивный тест» (АТ). Выраженность неврологического отсутствия определяли по шкалам Combs и D'Alecy и Garcia [25]. Оценка уровня локального мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии оперированных крыс исследовали после формирования ишемии головного мозга. Эндотелийзависимую вазодилатацию вызывали внутривенным введением ацетилхолина, а её блокаду – введением L-NAME [26].

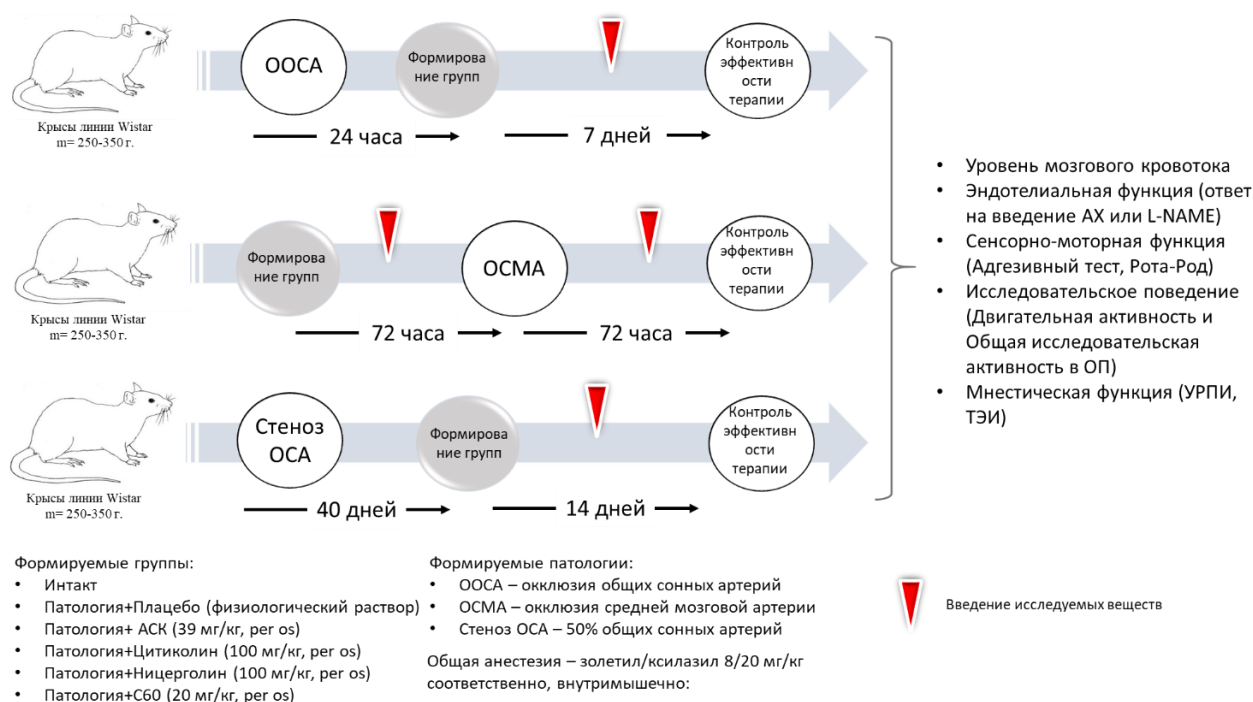


Рис. 1. Организация экспериментального исследования и схема введения препаратов. Иллюстрирована последовательность моделирования патологии и введения веществ на различных этапах: при острой ишемии, стенозе и окклюзии средней мозговой артерии. Отражена временная шкала проведения операций, предварительного и постоперационного введения соединений, а также временные точки оценки поведенческих и физиологических показателей.

Fig. 1. Organization of the experimental study and the scheme of drug administration. The sequence of pathology modeling and substance administration at various stages is illustrated: acute ischemia, stenosis and occlusion of the middle cerebral artery. The time scale of operations, pre- and post-operative administration of compounds, as well as time points for assessing behavioral and physiological indicators are reflected.

Статистический анализ полученных результатов проводилась в программе Prism 6 (GraphPad Software Inc., США) с использованием методов как описательной, так и аналитической статистики. Критерий Шапиро-Уилка применялся с целью проверки соответствия распределения количественных данных нормальному показателю. Сравнение между группами проводилось посредством однофакторного ANOVA с последующим апостериорным тестом Данна, где статистически значимыми считались различия при уровне p менее 0,05. Количественные данные были представлены в форме среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M+m$).

Результаты и обсуждения

N-(3-гидроксibenзоил)таурин получен взаимодействием хлорангидрида 3-гидроксibenзойной кислоты с таурином в водно-щелочной среде, в качестве агента, связывающего выделяющийся хлороводород, использовался гидроксид натрия. Динатриевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина получена в результате взаимодействия N-(3-гидроксibenзоил)таурина с этилатом натрия в бензоле при нагревании. Полный синтез динатриевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина представлен на рис. 2.

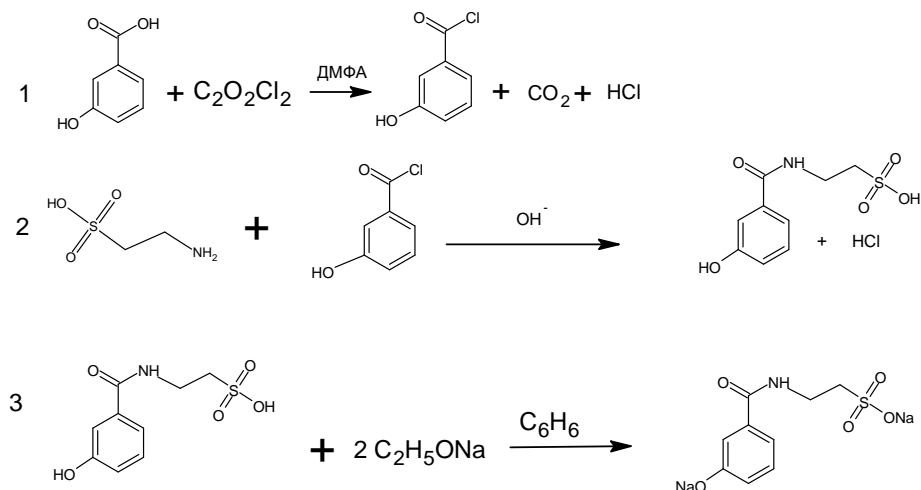


Рис. 2. Полный синтез динатриевой соли N-(3-гидроксибензоил)таурина.
Fig. 2. Total synthesis of disodium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine.

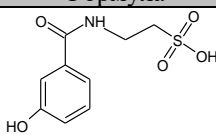
Структура полученного N-(3-гидроксибензоил)таурина подтверждена данными ЯМР ¹H спектроскопии (табл. 1).

Спектральные характеристики N-(3-гидроксибензоил)таурина.

Таблица 1

Table 1

Spectral characteristics of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine.

Ш№	Формула	спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), J (Гц)
II		6.951–7.338 (4H, м, ароматические H), 7.500 – 7.839 (1H, м, –NH–), 9.812 (1H, с, Ph–OH и –SO ₂ –OH), 2.679 – 3.026 (4 H, м, –C ₂ H ₄ –)

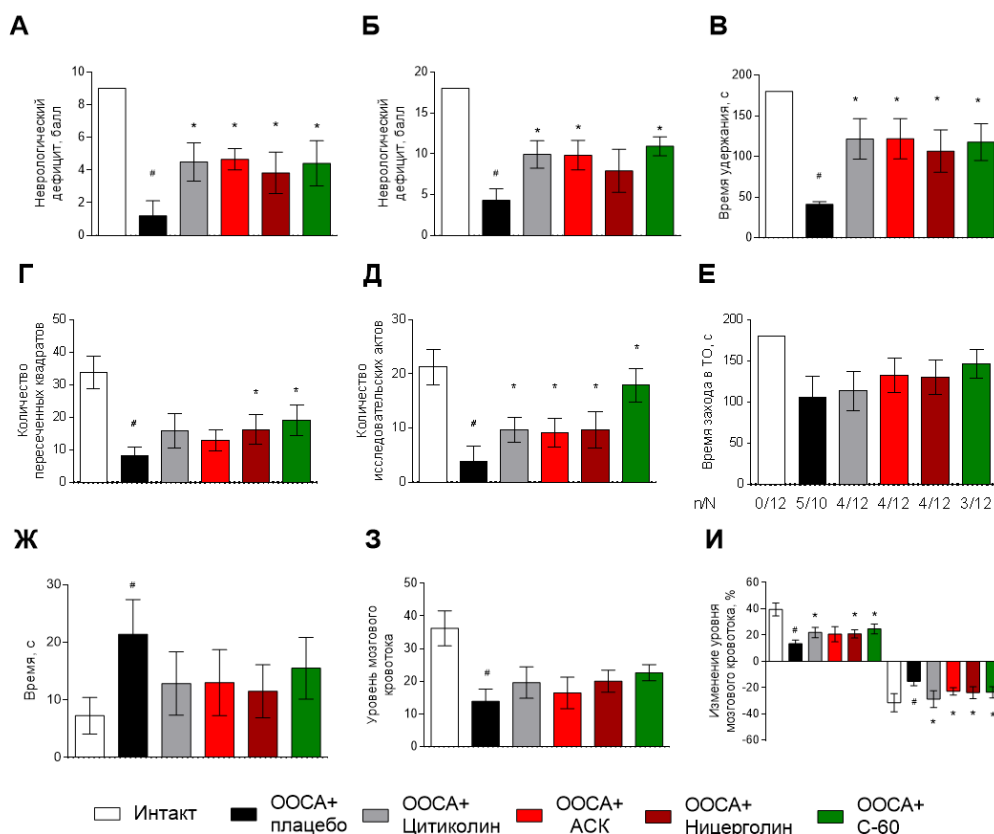


Рис. 3. Неврологическая и поведенческая оценка при острой ишемии: сравнительный анализ. Представлены результаты оценки нейродефицита по шкалам Combs и Garcia (а,б), двигательной активности по тесту «Ротарод» (в), а также когнитивных способностей по УРПИ и ТЭИ (в,ж). Также показаны данные по церебральному кровотоку и реакции на ацетилхолин и L-NAME (и); n – количество животных, зашедших в темный отсек, N – количество животных в группе # – различия достоверны по сравнению с группой «Интакт» при $p < 0,05$ (критерий Данна); * – различия достоверны по сравнению с группой «ООСА + плацебо» при $p < 0,05$ (критерий Данна).

Fig. 3. Comparative assessment of neurological and behavioral deficits following acute ischemia. Data include neurological scores (Combs, Garcia (a,b)), motor coordination (Rotarod (c)), cognitive performance (CRPA and extrapolation task (h,i)), and cerebral blood flow dynamics including acetylcholine and L-NAME response. N is the number of animals in the group # – differences significant compared with the group "Intact" at $p < 0.05$ (Dunn's test), * – differences are significant compared with the group "OOCA + placebo" at $p < 0.05$ (Dunn's test).

Для выявления нарушений ОИА и двигательной активности через семь дней введения изучаемое потенциально-активное вещество и препараты сравнения после перевязки общих сонных артерий.

Курсовое введение С-60 и препаратов сравнения Использование исследуемых соединений заметно уменьшало выраженность ишемического повреждения. Это подтверждалось тем, что неврологическая оценка по шкалам Combs и D'Alecy и Garcia у данных особей была значительно лучше по сравнению с сигнальной партией, которая вместо активного вещества получали плацебо (рис. 3 А, Б). Животные, получавшие потенциально-активное вещество, в тесте "Ротарод" демонстрировали более длительное удержание на вращаю-

щемся стержне, что является статистически значимым показателем (рис. 3 В).

Двигательная и исследовательская активность, являющиеся важными показателями неврологического статуса при нарушениях ЦНС, вызванных перевязкой общих сонных артерий, у экспериментальных животных была достоверно снижена по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$) (рис. 3 Г, Д).

После обучения и первичного тестирования было установлено, что все крысы усвоили негативный опыт, связанный с электробольным раздражением в темном отсеке установки УРПИ, а также освоили принцип решения экстраполяционной задачи в ТЭИ.

Повторное тестирование, проведенное через 8 дней после перевязки сонных артерий, выявило, что латентный период захода в темный отсек УРПИ у животных, получавших исследуемые вещества после моделирования ишемии, не имело значительных отличий от группы плацебо (рис. 3 Е). Время решения экстраполяционной задачи в ТЭИ было увеличено у всех крыс с перевязанными ОСА по сравнению с интактными. Однако у крыс, получавших С-60, скорость решения данной задачи была значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо и приближалась к значениям, наблюдаемым у интактных животных (рис. 3 2 Ж).

Уровень мозгового кровотока у животных, получавших исследуемые вещества, был несколько

выше, чем у группы плацебо, однако эти различия носили незначительный характер не достигли статистической значимости (рис. 3 3). Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации, в частности, стимулированной ацетилхолином и базальной (после введения L-NAME) секреции оксида азота, показала, что у животных, которым после окклюзии сонной артерии вводили Цитиколин, ацетилсалициловую кислоту, Ницерголин или С-60, показатели были значительно выше, чем в сигнальной партии (плацебо), что свидетельствует о лучшей сохранности и функционировании эндотелия (рис. 3 И).

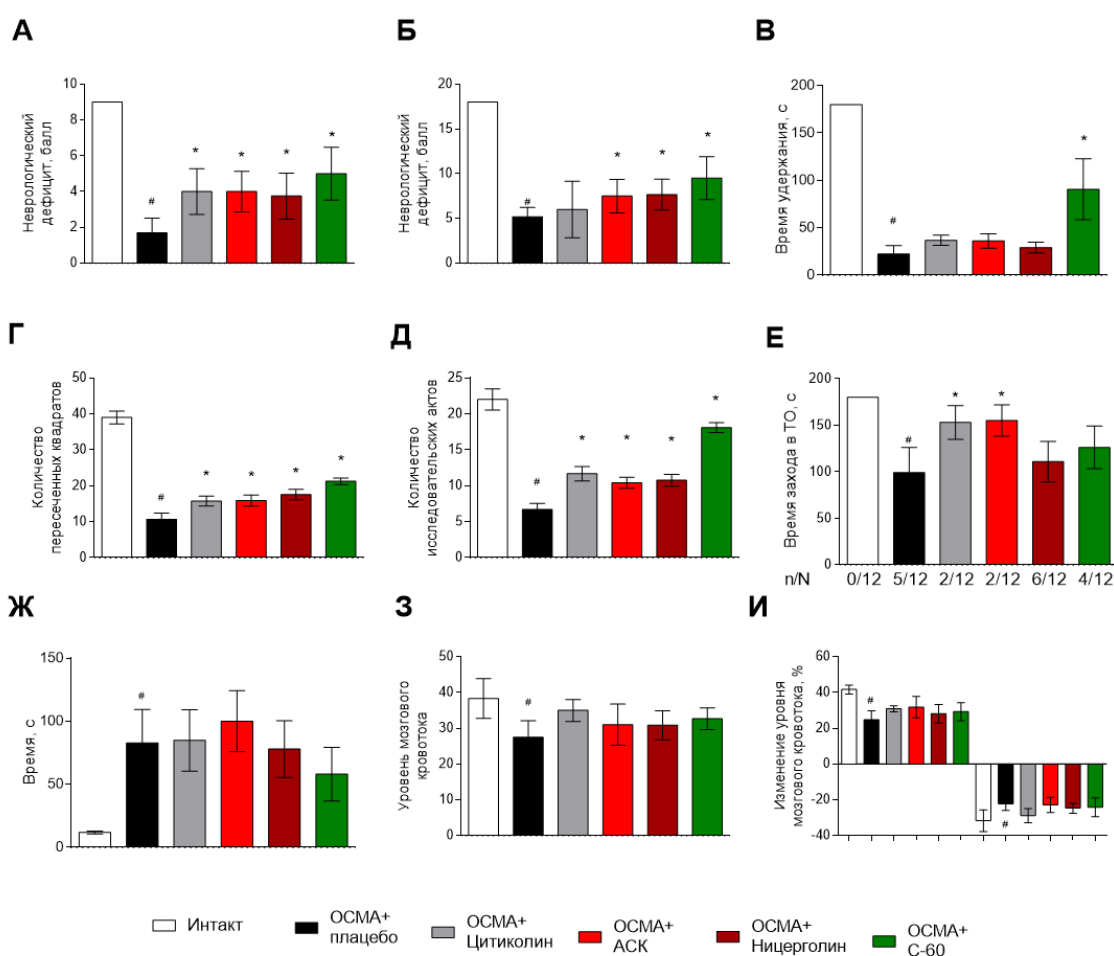


Рис. 4. Поведенческие и когнитивные показатели после окклюзии средней мозговой артерии (а,б), рафически отражены изменения нейроповеденческих реакций и показателей мозгового кровотока у животных (з,и), получавших исследуемые вещества, включая сравнение с интактной и плацебо-группами. Представлены когнитивные тесты (УРПИ, ТЭИ (е,ж)), тест «Открытое поле» (г) и показатели эндотелиальной функции. n – количество сигнальных особей, зашедших в темный отсек, N – количество животных в группе. # – различия достоверны по сравнению с партией «Интакт» при $p < 0,05$ (критерий Данна); * – различия достоверны по сравнению с партией «OSMA + плацебо» при $p < 0,05$ (критерий Данна).

Fig. 4. Neurobehavioral and cognitive responses after middle cerebral artery occlusion. Illustrates neurological and cognitive assessments (CRPA, extrapolation, open field) alongside cerebral perfusion and endothelial function parameters under compound treatment.

После перекрытия левой СМА (средней мозговой артерии) у экспериментальных животных наблюдались серьезные неврологические нарушения, оцениваемые по шкалам Garcia и Combs & D'Alecy (рис. 4 А,Б). Спустя три дня после хирургического вмешательства и применения С-60 и референсных препаратов, состояние оперированных животных отличалось от группы интактного контроля. У крыс с ишемическим поражением мозга проявлялись схожие по интенсивности признаки неврологического дефицита, такие как стереотипные движения, слабость в конечностях и нарушение координации. В свою очередь, животные, которые получали исследуемые препараты не имели ярко выраженных признаков сбитой координации, сила захвата и способность удерживаться, характеризующие двигательную функцию конечностей, были значительно выше ($p < 0,05$), по сравнению с группой плацебо (рис. 4 В).

У животных, которым вводили потенциально активное вещество, показатели ориентировочно-исследовательской и двигательной активности были значительно выше ($p < 0,05$), чем у группы, получавшей плацебо (рис. 4 Г, Д).

Введение С-60 и препаратов сравнения приводило к значительному увеличению латентного периода захода в темный отсек в тесте УРПИ (условный рефлекс пассивного избегания) ($p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо. Это свидетельствует о лучшем сохранении памяти и о болевом

стимуле, который был получен животными в ходе обучения полученном в процессе обучения (рис. 3 Е). При этом, скорость решения задачи экстраполяции у животных с окклюзией средней мозговой артерии статистически значимо не различалась между группами (Рисунок 3 Ж).

Для здоровых крыс уровень мозгового кровотока был существенно выше, чем у животных, которым моделировали инсульт и вводили плацебо в течение трех дней. В группах, где животные получали исследуемые препараты, показатели кровотока не имели значительных отличий от тех, что наблюдались у крыс с ишемией. Как и в предыдущих исследованиях, степень эндотелиальной дисфункции определяли на основе уровней эндотелий-зависимой и базальной секреции оксида азота (NO) (рис. 4 З).

Введение цитиколина, ацетилсалициловой кислоты, ницерголина или С-60 на протяжении 3 дней приводило к более выраженной и статистически значимой реакции на введение ацетилхолина по сравнению с сигнальной партией ($p < 0,05$), что указывает на меньшую выраженность эндотелиальной дисфункции. При оценке базальной секреции NO после введения L-NAME у интактных животных и получавших ницерголин снижение уровня мозгового кровотока было более выраженным и значимым по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) (3 И).

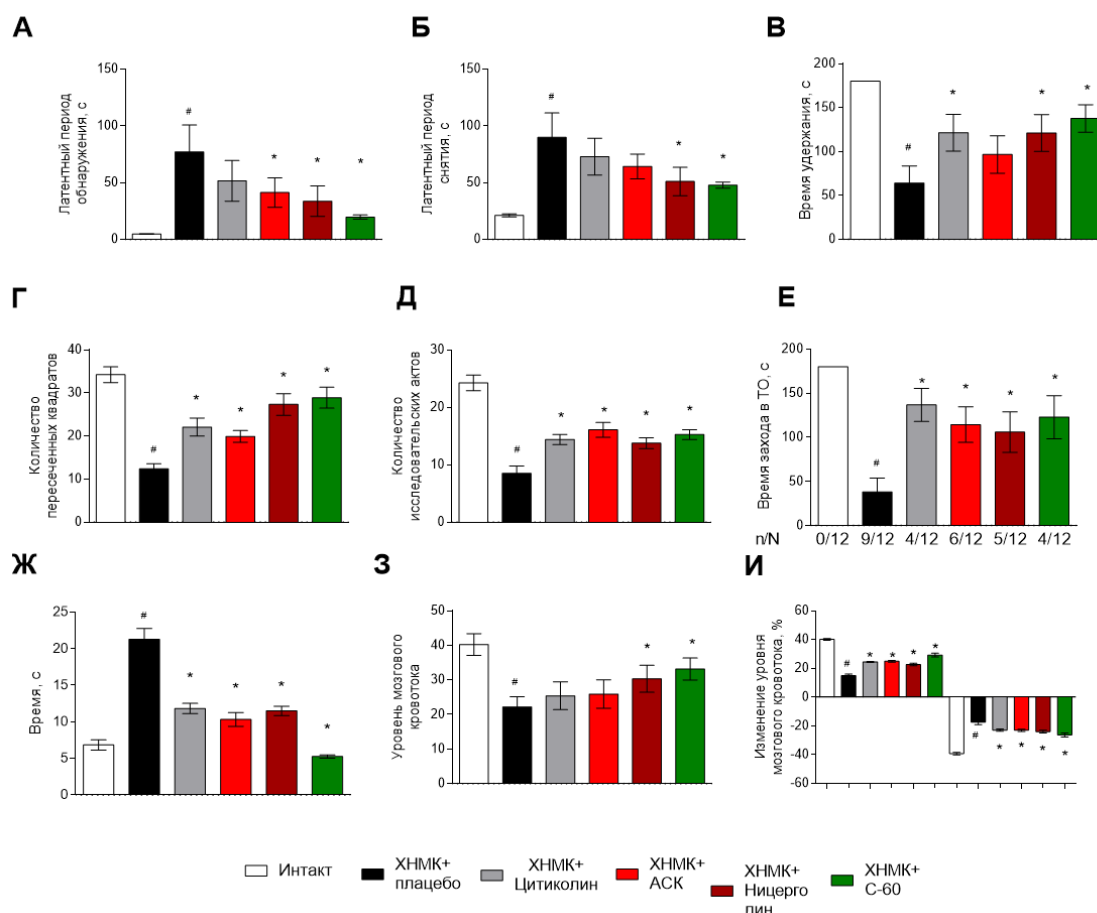


Рис. 5. Эффективность препаратов при хронической ишемии: адгезивный тест и моторика. Данные тестов мелкой моторики (время обнаружения/удаления инородного объекта), тест «Ротарод», открытое поле, когнитивные задачи и параметры вазорегуляции после хронического стеноза ОСА, n – количество животных, зашедших в темный отсек, N – количество животных в группе. # – различия достоверны по сравнению с партией «Интакт» при $p < 0,05$ (критерий Данна); * – различия достоверны по сравнению с партией «ХНМК + плацебо» при $p < 0,05$ (критерий Данна).

Fig. 5. Treatment efficacy in chronic ischemia: fine motor function and vasoregulation. Results of adhesive test, Rotarod, exploratory behavior, memory retention, and vasodilation responses in the model of chronic carotid artery stenosis. n is the number of animals that entered the dark compartment, N is the number of animals in the group. # – significant differences compared to the "Intact" group at $p < 0.05$ (Dunn's test) * – significant differences compared to the "CNMC + placebo" group at $p < 0.05$ (Dunn's test).

После создания прототипа стеноза общих сонных артерий, моделирующего хроническую цереброваскулярную недостаточность, животным инъектировали Цитиколин, Ницерголин или тральное вещество (С-60) на протяжении двух недель. Было фиксировано, что животные, получавшие указанные препараты, чужеродный предмет приклеенный к передним лапам отмечали живее (рис. 5 А). По сопоставлению с сигнальной партией подоптных особей, которым инъектировали плацебо (рис. 5 В) у экземпляров с ишемией, которым инъектировали тральное вещество С-60 или Ницерголин и ацетилсалициловую кислоту, обнаруживалось значительное ($p < 0,05$) прогрессирование реализации упражнения на вращающемся стержне.

Также установлено, что по сопоставлению с сигнальной партией подоптных особей (рис. 5 В) экземпляры, которым инъектировали тральное вещество С-60 или ацетилсалициловую кислоту, на вращающемся стержне в тесте «Ротарод» демонстрировали значительно ($p < 0,05$) более длительное время удержания.

Показатели ориентировочно-исследовательской и двигательной активности обнаружили статистически значимо выше, у особей получавших курсовое инъектирование препаратов трального вещества и вещества сравнения чем в сигнальной партии подоптных особей, получавшей плацебо ($p < 0,05$, рис. 5 Г, Д). Особи из этих групп значительно дольше, чем сигнальная партия подопт-

ных особей (плацебо), сторонились малого отсека в установке УРПИ и намного быстрее решали экстраполяционную задачу в Т-образном лабиринте ($p < 0,05$, рис. 5 Е, Ж).

Скорость мозгового кровотока у всех послеоперационных особей сигнальных партий была значительно снижена ($p < 0,05$) по соотношению со здоровыми особями, в то время как, у сигнальной партии подопытных особей, которым инъецировали тральное соединение С-60 или ацетилсалициловую кислоту, скорость мозгового кровотока была ($p < 0,05$) выше, чем в группе плацебо сигнальной партии подопытных особей (рис. 5 З).

Уровень базальной и стимулированной секреции NO у всех послеоперационных особей сигнальной партии значительно ниже, чем у здоровых особей ($p < 0,05$, рис. 5 И), эти данные получены в результате оценки вазодилатирующей функции эндотелия у сигнальной партии особей с прототипом стеноза общих сонных артерий. В свою очередь, вазодилатация или вазоконстрикция в ответ на инъецирование ацетилхолина или L-NAME, были значительно более эксплицитными, чем в сигнальной партии плацебо ($p < 0,05$, рис. 5 И) и чем в сигнальной партии особей с прототипом стеноза общих сонных артерий, которым инъецировали в течение 14 дней Ницерголин, Цитиколин, ацетилсалициловую кислоту (только в ответ на введение L-NAME) или тральное соединение С-60.

Тральное соединение, дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина, представляет собой дериват гидроксibenзойной кислоты и таурина и показывает церебропротекторные свойства. Этот импакт может быть обусловлен не только антиагрегантным, но и антиадгезивным действием, заключающимся в стимуляции синтеза ферритина, удалении супероксидных радикалов, ингибировании активации NF-κB и снижении экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия. Также, таурин, входящий в состав исследуемой молекулы, обладает не малым количеством цитопротективных эффектов в числе которых: антиоксидант-

ный, модуляция ионов Ca^{2+} , осморегуляция, регулирование фосфорилирования белков и высокоэнергетических фосфатов.

На основе всех эффектов, которые проявляют основные составные части исследуемой молекулы можно заключить не об одном, а о нескольких Двойной механизм действия препарата осуществляется как посредством таурин-содержащего компонента, так и через ацетилсалициловую кислоту. При этом, совместное воздействие этих двух частей не только усиливает церебропротекторное действие, но и оказывает комплексное влияние на систему гемостаза.

Препараты кореляции цитиколин и ницерголин находятся в клинической практике уже давно и зарекомендовали себя, как стабильные и эффективные. Механизм действия цитиколина связан с тем, что его молекула является предшественником фосфолипидов мембран клетки участвует в их синтезе, а механизм действия ницерголина связан с блокадой альфа-1-адренорецепторов, приводящей к улучшению кровотока. Сопоставимая церебропротективная активность исследуемого соединения и препаратов кореляции указывает на выраженное церебропротективное действие дикалиевой соли N-(3-гидроксibenзоил)таурина и перспективность дальнейших исследований с целью разработки на его основе препарата для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения.

Выводы

Выполнено исследование на моделях острых (ООСА и ОСМА) и хронического (стеноз ОСА) нарушений мозгового кровообращения, которые соотносятся с клиническими случаями инсультных, постинсультных и хронических патологиях. Исследуемое соединение дикалиевая соль N-(3-гидроксibenзоил)таурина оказывает выраженный церебропротективный эффект на всех стадиях патологического процесса, сопоставимый с препаратами кореляции цитиколин и ницерголин.

Список источников

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Своевременная диагностика и рациональная терапия цереброваскулярных заболеваний в рамках современной стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта // Нервные болезни науч. журн. на тему: Клиническая медицина: электр. версия. 2022. № 2. С. 28 – 37. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 08.01.2024)
2. Гуреева И.Л., Гомзякова Н.А., Селькин М.Д., Исаева Е.Р., Голиков К. В. Нейропсихологические изменения у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Психология. Психофизиология. науч. журн. на тему: Биологические науки, Психологические науки: электр. версия. 2017. № 4. С. 28 – 36. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 08.01.2024)
3. Wagle K.C., Ivan C.S. Cerebrovascular Disease // Family Medicine. Springer. 2022. P. 905 – 922, DOI: 10.1007/978-3-030-54441-6

4. Путилина М.В. Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции // Медицинский совет: электр. версия. 2023. № 3. С. 17 – 22. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 08.01.2024)
5. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Chorney L.R., Cramer S.C., Deruyter F., Eng J.J., Fisher B., Harvey R.L., Lang C.E., MacKay-Lyons M., Ottenbacher K.J., Pugh S., Reeves M.J., Richards L.G., Stiers W., Zorowitz, R.D. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. Stroke. 2016. Vol. 47. No. 6. P. 98 – 69. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
6. Косивцова О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. Т. 6. № 4. С. 101 – 105. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-101-105
7. Лагута П.С. Ацетилсалициловая кислота при первичной и вторичной профилактике инсульта // Атеротромбоз. 2017. Т. 13. № 1. С. 54 – 66. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-54-66
8. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е. и др. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион // Медицинские науки. 2019. Т. 50. № 2. С. 112 – 132. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
9. Григорьев Е.К. Реабилитация больных, перенесших инсульт // Справочник врача общей практики. 2020. № 1-2. С. 4 – 16. DOI: 10.33920/med-10-2001-01
10. Прокаева Т.А., Жигаев Г.Ф., Прокаев Е.М., Рябов М.П., Николаев А.С. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговом инсульте (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2015. № 2. С. 122 – 125.
11. Панченко Е.П. Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза // Атеротромбоз. 2021. № 1. С. 89 – 105. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>
12. Брель А.К., Атапина А.Н., 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 фармакология. 2021. Т. 9. № 3. С. 222 – 234. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-222-234
13. Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Волотова Е.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В. N-(ацетилсалицилоил)пиразол, обладающий церебропротекторным действием при недостаточности мозгового кровообращения // Патент на изобретение RU 2632005 C1, 02.10.2017. Заявка № 2016139886 от 10.10.2016.
14. Волотова Е.В., Брель А.К., Верхоляк Д.В., Атапина Н.В., Пустынников В.Э., Фомичев Е.А. Церебропротекторные свойства производных амидов гидроксibenзойных кислот // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23. № 2. С. 32 – 39.
15. Schaffer S, Kim HW. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent // Biomol Ther (Seoul). 2018. Vol. 26. № 3- P. 225-241. doi: 10.4062/biomolther.2017.251
16. Дайнеко А.С., Шмонон А.А., Шумеева А.В., Коваленко Е.А., Мельникова Е.В., Власов Т. Д. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. № 1. С. 68 – 78. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-1-68-78>
17. Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Логвинова Е.О., Авдиенко К.А., Тюренков И.Н. Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформином и цитиколином // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 31. С. 96 – 104. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.96-104>
18. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова, Е.В. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты – нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 91. С. 8 – 12.
19. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. Kalatanova A.V., Makarenko I.E., Dorotenko A.R., Kovalev N.S., Dubrovina, Marina A., Verkholyak D.V., Abrosimova E.E., Smirnov A.V., Shmidt M.V., Tyurenkov I.N. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats // PLoS One. 2021. Vol. 16. No. 7. P. 1 – 23 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>

20. 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. Т. 42. № 5. С. 52 – 60. DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220507>

21. Самородов А.В. Разработка нового блокатора рецептора ГП Пб-Ша тромбоцитов в ряду производных ксантина: автореф. дис. ... докт. медиц. наук / Казанский государственный медицинский университет. Казань; 2018. 40 с.

22. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease // Mol Med Rep. 2018. Vol. 17. No. 5. P.7293-7300. DOI: <https://10.3892/mmr.2018.8786>

23. Атапина Н.В. Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот: дис. ... канд. фармацевт. наук / Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград; 2022. 41с.

24. 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. Vol. 178. No. 1. P. 10 – 14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.11.001>.

25. Combs D.J., D'Alecy L.G. Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol // Stroke. 1987. Vol. 18. No. 2. P. 503 – 511.

26. Покровская Т.Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин/но при моделировании дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. 2008. Т. 3. № 4. С. 129 – 132.

References

1. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Timely diagnostics and rational therapy of cerebrovascular diseases within the framework of a modern strategy of primary and secondary stroke prevention. Nervous diseases scientific journal on the topic: Clinical medicine: electronic version. 2022. No. 2. P. 28 – 37. URL: <https://cyberleninka.ru/> (date of access: 08.01.2024)

2. Gureeva I.L., Gomzyakova N.A., Sel'kin M.D., Isaeva E.R., Golikov K.V. Neuropsychological changes in patients with acute cerebrovascular accident. Psychology. Psychophysiology. scientific journal on the topic: Biological sciences, Psychological sciences: electronic version. 2017. No. 4. P. 28 – 36. URL: <https://cyberleninka.ru/> (date of access: 08.01.2024)

3. Wagle K.C., Ivan C.S. Cerebrovascular Disease. Family Medicine. Springer. 2022. P. 905 – 922, DOI: 10.1007/978-3-030-54441-6

4. Putilina M.V. Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebral circulatory insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. Medical Council: electronic version. 2023. No. 3. P. 17 – 22 URL: <https://cyberleninka.ru/> (date of access: 01.08.2024)

5. Winstein C.J., Stein J., Arena R., Bates B., Chorney L.R., Cramer S.C., Deruyter F., Eng J.J., Fisher B., Harvey R.L., Lang C.E., MacKay-Lyons M., Ottenbacher K.J., Pugh S., Reeves M.J., Richards L.G., Stiers W., Zorowitz, R.D. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. Stroke. 2016. Vol. 47. No. 6. P. 98 – 69. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.

6. Kosivtsova O.V. Management of patients in the recovery period of stroke. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014. Vol. 6. No. 4. P. 101 – 105. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-101-105

7. Laguta P.S. Acetylsalicylic acid in primary and secondary prevention of stroke. Atherothrombosis. 2017. Vol. 13. No. 1. P. 54 – 66. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-54-66

8. Machinsky P.A., Plotnikova N.A., Ulyankin V.E., et al. Comparative characteristics of the incidence rates of ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2019. Vol. 50. No. 2. P. 112 – 132. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11

9. Grigoriev E.K. Rehabilitation of patients after stroke. Handbook of a general practitioner. 2020. No. 1-2. P. 4 – 16. DOI: 10.33920/med-10-2001-01

10. Prokaeva T.A., Zhigaev G.F., Prokaev E.M., Ryabov M.P., Nikolaev A.S. Medical and economic assessment of inpatient care for stroke (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2015. No. 2. P. 122 – 125.

11. Panchenko E.P. Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis. *Atherothrombosis*. 2021. No. 1. P. 89 – 105. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>
12. Brel A.K., Atapina A.N., Budaeva Yu.N., Lisina S.V., Tsaruk S.S., Kurkin D.V., Tyurenkov I.N. Synthesis, antiplatelet and antithrombotic activities of new derivatives of hydroxybenzoic acids with a taurine fragment. *Pharmacy and Pharmacology*. 2021. Vol. 9. No. 3. P. 222 – 234. DOI: [10.19163/2307-9266-2021-9-3-222-234](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-222-234)
13. Brel A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V., Volotova E.V., Popov S.S., Verkholyak D.V. N-(acetylsalicyloyl)pyrazole with a cerebroprotective effect in cerebral circulatory insufficiency. Patent for invention RU 2632005 C1, 02.10.2017. Application No. 2016139886 dated 10.10.2016.
14. Volotova E.V., Brel A.K., Verkholyak D.V., Atapina N.V., Pustynnikov V.E., Fomichev E.A. Cerebroprotective properties of hydroxybenzoic acid amide derivatives. *Medicinal Bulletin*. 2022. Vol. 23. No. 2. P. 32 – 39.
15. Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018. Vol. 26. No. 3. P. 225 – 241. doi: [10.4062/biomolther.2017.251](https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251)
16. Daineko A.S., Shmonon A.A., Shumeeva A.V., Kovalenko E.A., Melnikova E.V., Vlasov T.D. Methods for assessing neurological deficit in rats after 30-minute focal cerebral ischemia in the early and late stages of the post-ischemic period. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014. Vol. 13. No. 1. P. 68 – 78. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-1-68-78>
17. Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V., Logvinova E.O., Avdienko K.A., Tyurenkov I.N. Psychoneurological disorders in animals with cerebral ischemia against the background of diabetes mellitus and their correction by a new GPR119 agonist and its combinations with metformin and citicoline. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2019. Vol. 63. No. 31. P. 96 – 104. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.96-104>
18. Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova, E.V. Study of the neuroprotective effect of a new glutamic acid derivative, neuroglutam, in focal cerebral ischemia in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014. Vol. 77. No. 91. P. 8 – 12.
19. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I., Kalatanova A.V., Makarenko I.E., Dorotenko A.R., Ko-valev N.S., Dubrovina, Marina A., Verkholyak D.V., Abrosimova E.E., Smirnov A.V., Shmidt M.V., Tyurenkov I.N. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. No. 7. R. 1 – 23 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>
20. 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 a new derivative of salicylic acid – dipotassium salt of N-(3-hydroxybenzoyl)taurine – on neurological deficit, hemostasis and functional activity of cerebral vessels under conditions of experimental cerebrovascular accident. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022. Vol. 42. No. 5. P. 52 – 60. DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220507>
21. Samorodov A.V. Development of a new platelet GP IIb-IIIa receptor blocker among xanthine derivatives: Abstract of a Doctor of Medicine Dissertation. Kazan State Medical University. Kazan; 2018. 40 p.
22. Zang G., Fang L., Chen L., Wang C. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17. No. 5. P. 7293 – 7300. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8786>
23. Atapina N.V. Antiplatelet, antithrombotic, and cerebroprotective activity of new derivatives of hydroxybenzoic acids: Diss. ... Cand. of Pharmaceutical Sciences. Volgograd State Medical University. Volgograd; 2022. 41 p.
24. 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. Vol. 178. No. 1. P. 10 – 14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.11.001>
25. Combs D.J., D'Alecy L.G. Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol. *Stroke*. 1987. Vol. 18. No. 2. P. 503 – 511.
26. Pokrovskaya T.G. The role of pharmacological correction of the L-arginine/no metabolic pathway in modeling nitric oxide deficiency. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2008. Vol. 3. No. 4. P. 129 – 132.

Информация об авторах

Атапина Н.В., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1, godina.natasha@inbox.ru

Пустынников В.Э., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Бакулин Д.А., Межкафедральный научно-образовательный центр фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, Российский университет медицины Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Куркин Д.В., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Будаева Ю.Н., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Брель А.К., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Сидоренко П.В., Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Горбунова Ю.В., Межкафедральный научно-образовательный центр фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, Российский университет медицины Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

© Атапина Н.В., Пустынников В.Э., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Будаева Ю.Н., Брель А.К., Сидоренко П.В., Горбунова Ю.В., 2025

Information about the authors

Atapina N.V., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Fallen Fighters Square, Volgograd, 400131, godina.natasha@inbox.ru

Pustynnikov V.E., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Fallen Fighters Square, Volgograd, 400131

Bakulin D.A., Interdepartmental Scientific and Educational Center of Pharmacy, K.M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, st. Delegatskaya St., 20, Bldg. 1

Kurkin D.V., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1

Budaeva Yu.N., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1

Brel A.K., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1

Sidorenko P.V., Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Fallen Fighters, 1

Yu.V. Gorbunova, Interdepartmental Scientific and Educational Center of Pharmacy, K.M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, 127473

© Atapina N.V., Pustynnikov V.E., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Budaeva Yu.N., Brel A.K., Sidorenko P.V., Gorbunova Yu.V., 2025