



П. К. Мальований, ORCID: 0000-0003-2480-6028

А. В. Мельник, ORCID: 0000-0003-1315-7958

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА

ПАРАМЕТРИ МЕТАБОЛІЗМУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ І НА ТЛІ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

Вступ. Важка епідеміологічна ситуація з ішемічними інсультами до певної міри пов'язана з невирішеністю питань фармакотерапії. Залишається невивченою роль системи гідроген сульфід (H_2S) в механізмах дії відомих нейропротекторів та модифікації їх фармакологічної активності.

Мета дослідження – оцінити показники метаболізму H_2S в мозку щурів за умов гострої церебральної ішемії та на тлі застосування цитиколіну і його комбінації з модуляторами обміну H_2S .

Методи дослідження. Дослідження проведено на 75 статевозрілих самцях щурів, які були розподілені на 5 груп: 1-ша група – псевдооперовані тварини; у 2–5-й групах моделювали гостру церебральну ішемію; у 3–5-й групах з метою фармакотерапії вводили цитиколін протягом тижня; у 4-й та 5 групах додатково до цитиколіну протягом 7 діб вводили відповідно донор H_2S (натрій гідрогенсульфід, NaHS) та інгібітор його синтезу (аміноксиацетат, АОА). В гомогенаті мозку визначали вміст H_2S , активність процесів синтезу, депонування та утилізації. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали із застосуванням пакету прикладного програмного забезпечення SPSS Statistica 17.0.

Результати й обговорення. Фармакотерапія гострої церебральної ішемії цитиколіном супроводжується поповненням запасів H_2S , покращенням його депонування, посиленням ензиматичного синтезу та пригніченням окисної деградації в мозку щурів. Застосовані модулятори обміну H_2S мають різноспрямований вплив на здатність цитиколіну коригувати обмін H_2S в мозку за гострого порушення мозкового кровообігу: NaHS посилює вказані ефекти цитиколіну, тоді як АОА виявляє протилежну дію.

Висновки. Комбінація цитиколіну та NaHS виявляє найбільш виражений коригуючий вплив на метаболізм H_2S в мозку щурів за гострої церебральної ішемії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: церебральна ішемія; цитиколін; гідроген сульфід; метаболізм; головний мозок; щури.

ВСТУП. Хвороби системи кровообігу (ХСК) посідають перше місце серед причин смертності населення як в економічно розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [1]. Провідну роль у структурі ХСК відіграють ішемічні інсульти. Тяжка епідеміологічна ситуація щодо мозкових інсультів зумовлена високою поширеністю, а також невтішними показниками смертності та інвалідизації пацієнтів [2].

Патогенез ішемічного інсульту є багатфакторним і охоплює низку молекулярних та патофізіологічних порушень: глутаматну ексайтотоксичність, оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, індукцію апоптозу, запалення та ендотеліальну дисфункцію [3]. Попри значний обсяг відомих даних про механізми розвитку мозкових інсультів, питання їх патогенезу залишається актуальним і потребує подальших досліджень,

зокрема для розробки нових ефективних засобів фармакокорекції.

Для нейроцитопротекторної терапії при ішемічних інсультах використовують низку лікарських засобів із різними механізмами дії. Провідне місце в лікуванні гострих порушень мозкового кровообігу належить цитиколіну – препарату з властивостями антиоксиданту та мембраностабілізатора [4, 5, 6]. Клінічно доведено, що його застосування у хворих на ішемічний інсульт сприяє зменшенню об'єму інфаркту мозку, нівелюванню неврологічного дефіциту та покращенню церебральної гемодинаміки. Однак питання щодо детальних механізмів нейропротекторної дії цитиколіну та можливостей модифікації його фармакологічної активності залишається відкритим.

Останнім часом увагу науковців привертає біологічно активна молекула – гідроген сульфід (H_2S) [7]. Він виявляє властивості цитопротектора, антиагреганта, антикоагулянта та вазодилатора. Крім того, H_2S є важливим нейропротектором,

що зумовлено його антиоксидантною, антиапоптотичною та протизапальною дією, а також здатністю зменшувати глутаматну ексайтотоксичність і стабілізувати мембрани клітин. На сьогодні практично відсутні дані щодо внеску H_2S у реалізацію фармакологічної активності відомих нейропротекторів, зокрема цитиколіну. Невивченим залишається також питання здатності модуляторів обміну H_2S модифікувати нейропротекторні властивості цитиколіну.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити показники метаболізму H_2S в мозку щурів за умов гострої церебральної ішемії та на тлі застошування цитиколіну у його комбінації з модуляторами обміну H_2S .

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведені на базі кафедри медичної та біологічної хімії та науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії (свідчення про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Експерименти виконано на 35 білих щурах-самцях лінії Wistar (маса тіла 240–270 г). Тварин було отримано з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Протягом усього дослідження щурів утримували в стандартних пластикових клітках за сталого мікроклімату: температура повітря 21 ± 2 °C, вологість – 50 ± 5 %. Світловий режим становив 12/12 годин; доступ до води та корму був вільним. Перед початком маніпуляцій тварини проходили 7-денну адаптацію, після чого їх зважували та розподіляли за групами методом рандомізації. Для мінімізації впливу добових біоритмів на фізіологічні показники всі маніпуляції здійснювали в ранкові години (09:00–10:00).

Дизайн дослідження та всі процедури розроблено згідно з вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986, зі змінами 1998 р.) та відповідають протоколам ARRIVE 2.0 [8] щодо гуманного поводження з об'єктами експериментального дослідження, що було підтверджено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 08.10.2024).

Тварин було розподілено на 5 груп ($n=7$ у кожній):

Група 1 (Псевдооперовані тварини): виконували хірургічний доступ до сонних артерій (розріз по білій лінії шиї) без їх оклюзії. Починаючи з 30-ї хвилини після втручання,

тваринам вводили 0,9% розчин NaCl (2 мл/кг, вн/очер, 7 діб).

Група 2 (Контрольна патологія): моделювали гостру ішемію мозку шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій (нижче місця біфуркації) [4]. Через 30 хв після операції розпочинали введення фізіологічного розчину.

Група 3 (Контрольна патологія + Цитиколін): на фоні ішемії вводили цитиколін (250 мг/кг/добу, вн/очер.) протягом 7 днів [4, 9].

Група 4 (Контрольна патологія + Цитиколін + NaHS): тварини на тлі ішемії мозку отримували комбінацію цитиколіну (250 мг/кг) та донора гідрогенсульфіду – натрію гідрогенсульфіду (NaHS, 3 мг/кг, вн/очер.) протягом тижня [10].

Група 5 (Контрольна патологія + Цитиколін + АOA): щурам з церебральною ішемією на фоні терапії цитиколіном (250 мг/кг) вводили інгібітор синтезу ендogenous H_2S – амінооксацетат (AOA, 15 мг/кг, вн/очер.) протягом 7 діб [10].

Біохімічні дослідження проводили в супернатанті гомогенату мозку. Для визначення вмісту H_2S гомогенат мозку готували наступним чином: наважку тканини піддавали гомогенізації протягом 1–2 хв у середовищі 0,01 М NaOH (співвідношення фаз 1:5) за швидкості 3000 об/хв (система «тефлон-скло»). Для депротейнізації до 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням (1200 g, 15 хв). Для інших досліджень гомогенат тканини мозку гомогенізували в холодному 1,15% розчині KCl (пропорція 1:4) при 3000 об/хв. Постядерну фракцію виділяли шляхом центрифугування при 4 °C (600 g, 30 хв).

Рівень ендogenous H_2S у тканинах мозку оцінювали в реакції з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном у присутності ферум (III) хлориду [11]. Для визначення активності ключових ферментів синтезу H_2S – цистатіонін-β-синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) у поєднанні з 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою (3-МСТ, КФ 2.8.1.2) проводили у адаптованих інкубаційних сумішах за приростом H_2S [12]. Вивчення швидкості утилізації (ШУ) H_2S проводили у відповідній інкубаційній суміші за зменшенням рівня сульфід-аніону [13]. Активність тіоредоксинредуктази (КФ 1.8.1.9) оцінювали за швидкістю відновлення НАДФН-залежного відновлення 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоату) [14]. Вміст протеїну визначали методом Лоурі [15].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали із застосуванням пакету прикладного програмного забезпечення SPSS Statistica 17.0. Дані наведені у форматі середнього арифметичного та його стандартної похибки ($M \pm m$). Для визначення відповідності закону нормального розподілу використовували статистичний показник Колмогорова-Смірнова. Подальший вибір методів порівняння залежав від характеру розподілу ознак: у разі підтвердження нормального розподілу для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували параметричний t-критерій Стюдента, а якщо дані не відповідали критеріям нормальності, використовували непараметричний U-критерій Манна-Вітні. Статистично значущими вважали результати при рівні помилки менше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Узагальнені дані щодо змін вмісту H_2S та активності тіоредоксинредуктази в гомогенаті мозку щурів за умов гострої церебральної ішемії та на тлі фармакокорекції наведено в табл. 1. Встановлено, що гостре ішемічне ураження головного мозку супроводжується формуванням дефіциту H_2S та пригніченням його депонування у складі персульфідів за участі тіоредоксинредуктази. В групі тварин «Контрольна патологія» в гомогенаті мозку відмічається статистично достовірне зниження рівня H_2S на 55,9 % ($p < 0,05$) та активності тіоредоксинредуктази на 48,0 % ($p < 0,05$) порівняно з псевдооперованими щурами.

Введення цитиколіну виявляє коригуючий вплив на вміст H_2S та процеси його депонування в мозку щурів з гострою церебральною ішемією. Так, в групі тварин «Контрольна патологія + Цитиколін» рівень H_2S та активність тіоредоксинредуктази є вірогідно вищими відповідно на 29,6 % та 25,8 % ($p < 0,05$) відносно показників у щурів, які не отримували фармакокорекцію.

Застосування модуляторів обміну H_2S спричиняє різновекторний вплив на ініційовані цитиколіном зміни вмісту H_2S та його депонування в персульфідах у мозку щурів за гострого порушення мозкового кровообігу. Використання донору H_2S потенціює коригуючий вплив цитиколіну на вказані показники, тоді як інгібітор синтезу H_2S обмежує його дію. В групі «Контрольна патологія + Цитиколін + NaHS» реєструється вірогідне зростання в мозку рівня H_2S на 37,6 % ($p < 0,05$) та активності тіоредоксинредуктази на 27,1 % ($p < 0,05$) порівняно з тваринами, які отримували лише цитиколін. В той же час в групі «Контрольна патологія + Цитиколін + AOA» рівень H_2S та активність тіоредоксинредуктази є достовірно меншими відповідно на 33,0 % та 28,7 % ($p < 0,05$) відносно показників у щурів, які отримували лише цитиколін, але при цьому вірогідно не відрізнялись від таких показників у нелікованих тварин з гострою церебральною ішемією.

Зведені дані щодо змін активності процесів ензиматичного синтезу та утилізації H_2S в мозку щурів за церебральної ішемії і на тлі застосування цитиколіну та його поєднання з модуляторами обміну H_2S наведено в табл. 2. Встановлено, що за умов гострого порушення мозкового кровообігу в мозку щурів відмічається пригнічення синтезу H_2S в реакціях, каталізованих ЦБС та ЦАТ/3-МСТ, а також посилення окиснювальної деградації H_2S . У тварин з експериментальною церебральною ішемією активності ЦБС та ЦАТ/3-МСТ вірогідно менші відповідно на 52,4 % та 36,2 % ($p < 0,05$), а швидкість утилізації H_2S більша на 86,3 % ($p < 0,05$), ніж у псевдооперованих тварин.

Фармакокорекція гострої церебральної ішемії головного мозку з використанням цитиколіну супроводжується вірогідним посиленням ензиматичної продукції H_2S та зменшенням швидкості його деградації. В групі «Контрольна патологія + Цитиколін»

Таблиця 1 – Вплив цитиколіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S на активність тіоредоксинредуктази та рівень H_2S в мозку щурів за умов гострої церебральної ішемії ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин	H_2S , нмоль/мг протеїну	Тіоредоксинредуктаза, нмоль/хв·мг протеїну
Псевдооперовані тварини	$2,61 \pm 0,14$	$2,54 \pm 0,15$
Контрольна патологія	$1,15 \pm 0,10^*$	$1,32 \pm 0,11^*$
Контрольна патологія + Цитиколін	$1,49 \pm 0,12^\#$	$1,66 \pm 0,10^\#$
Контрольна патологія + Цитиколін + NaHS	$2,05 \pm 0,13^{*\# \&}$	$2,11 \pm 0,13^{*\# \&}$
Контрольна патологія + Цитиколін + AOA	$1,12 \pm 0,21^{*\&}$	$1,29 \pm 0,12^{*\&}$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з псевдооперованими тваринами; $^\#$ – $p < 0,05$ відносно тварин з групи контрольної патології без корекції; $\&$ – $p < 0,05$ порівняно з тваринами, які отримували цитиколін.

Таблиця 2 – Вплив цитиколіну та його комбінації з модуляторами обміну H_2S на активність синтезу та утилізації H_2S в мозку щурів за умов гострої церебральної ішемії ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин	ЦБС, нмоль H_2S / хв·мг протеїну	ЦАТ/3-МСТ, нмоль H_2S / хв·мг протеїну	ШУ H_2S , нмоль H_2S / хв·мг протеїну
Псевдооперовані тварини	0,450±0,037	0,345±0,023	0,198±0,016
Контрольна патологія	0,214±0,015*	0,220±0,015*	0,369±0,019*
Контрольна патологія + Цитиколін	0,280±0,017*#	0,267±0,016*#	0,250±0,015*#
Контрольна патологія + Цитиколін + NaHS	0,356±0,022*#&	0,333±0,020*#&	0,190±0,012*#&
Контрольна патологія + Цитиколін + АОА	0,206±0,016*#&	0,224±0,013*#&	0,302±0,017*#&

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з псевдооперованими тваринами; # – $p < 0,05$ відносно тварин з групи контрольної патології без корекції; & – $p < 0,05$ порівняно з тваринами, які отримували цитиколін.

активності ЦБС та ЦАТ/3-МСТ є вірогідно вищими відповідно на 30,7 % та 21,4 % ($p < 0,05$), а швидкість утилізації H_2S меншою на 32,2 % ($p < 0,05$) відносно показників у щурів, які не отримували лікування.

Модулятори обміну H_2S модифікують коригуючий вплив цитиколіну на процеси ензиматичного синтезу та утилізації H_2S в мозку щурів за церебральної ішемії. Застосування NaHS посилює такі ефекти цитиколіну: активності ЦБС та ЦАТ/3-МСТ вірогідно більші відповідно на 27,2 % та 24,7 % ($p < 0,05$), а швидкість утилізації H_2S менша на 24,0 % ($p < 0,05$), ніж у тварин, які отримували монотерапію цитиколіном. Натомість, використання АОА обмежувало здатність цитиколіну коригування порушення синтезу та утилізації H_2S : активності ЦБС та ЦАТ/3-МСТ вірогідно менші відповідно на 35,9 % та 19,2 % ($p < 0,05$), а швидкість утилізації H_2S більша на 17,2 % ($p < 0,05$), ніж у тварин, які отримували монотерапію цитиколіном.

Проведені дослідження засвідчили, що гостра церебральна ішемія супроводжується пертурбаціями метаболізму H_2S в мозку щурів. За цих умов реєструється формування дефіциту H_2S , пригнічення його депонування у складі персульфідів за участі тіоредоксинредуктази, зменшення ензиматичного синтезу в реакціях, каталізованих ЦБС та ЦАТ/3-МСТ, а також посилення деградації за участі активних форм кисню. Отримані результати щодо змін обміну H_2S в тканинах мозку у ранньому відновному періоді після церебральної ішемії знаходять своє підтвердження в літературі [16].

Застосована фармакотерапія цитиколіном сприяє поповненню запасів H_2S в тканинах мозку на тлі пригнічення його окисної деградації та посилення ензиматичного синтезу за участі ЦБС та ЦАТ/3-МСТ. Виникає

питання щодо можливих молекулярних механізмів через які реалізується вплив цитиколіну на метаболізм H_2S в мозку за гострого порушення мозкового кровообігу. Відомо, що важливим регулятором метаболізму H_2S є оксидативний стрес, який посилює його окисну деградацію та викликає зменшення активності редокс-чутливих ензимів ЦБС та ЦАТ/3-МСТ [16]. Здатність цитиколіну обмежувати прояви оксидативного стресу пригнічує окиснювальну деградацію H_2S та створює сприятливі умови для функціонування редокс-чутливих ферментів синтезу H_2S (ЦБС та ЦАТ/3-МСТ) [17]. Не виключено, що вплив цитиколіну на ЦБС здійснюється на епігенетичному рівні, адже раніше було показано, що він впливає на експресію N-метил-D-аспартатних рецепторів у мозку [18]. Оскільки цитиколін є джерелом холіну – важливого донора метильних груп, він може опосередковано впливати на процеси метилювання ДНК, які регулюють експресію гена ЦБС, а також стимулювати синтез S-аденозилметіоніну, який є ключовим алостеричним активатором цього ензиму [5].

Застосовані модулятори обміну H_2S модифікували вплив цитиколіну на систему H_2S у мозку щурів за умов церебральної ішемії. Так, натрій гідрогенсульфід посилював вказаний ефект цитиколіну, тоді як АОА значно його обмежував. Ймовірно, потенціувальна дія донора H_2S пов'язана з його протизапальними, антиоксидантними властивостями та впливом на тіол-дисульфідну рівновагу, адже ці процеси відіграють важливу роль в регуляції активності H_2S -синтезуючих ферментів, депонування та утилізації H_2S [16].

ВИСНОВКИ. 1. Гостра церебральна ішемія супроводжується формуванням дефіциту H_2S (його рівень зменшується на 55,9

%, $p < 0,05$, відносно псевдооперованих щурів) та порушенням його депонування за участі тіоредоксинредуктази (активність тіоредоксинредуктази зменшується на 48,0 %, $p < 0,05$) на тлі пригнічення ензиматичного синтезу (активності ЦБС та ЦАТ/3-МСТ знижуються на 36,5-52,4 %, $p < 0,05$) та збільшення швидкості деградації H_2S в мозку щурів (на 86,3 %, $p < 0,05$).

2. Фармакотерапія цитиколіном коригує метаболізм H_2S в мозку щурів з гострою церебральною ішемією: вміст H_2S , активності тіоредоксинредуктази, ЦБС та ЦАТ/3-МСТ зростають на 21,4-30,7 % ($p < 0,05$), а швидкість утилізації H_2S зменшується на 32,2 % ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

3. Застосовані модулятори обміну H_2S мають різноспрямований вплив на здатність цитиколіну покращувати обмін H_2S в мозку за гострого порушення мозкового кровообігу: $NaHS$ посилює вказані ефекти цитиколіну, тоді як АОА виявляє протилежну дію.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: дослідження проведено за власний кошт, без зовнішнього фінансування.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: відсутній.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Мальований П. К. – концептуалізація, дослідження, методологія, написання, оригінальний проєкт. Мельник А. В. – дослідження, перегляд і редагування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050 (2025). *Eur J Prev Cardiol.*, 32(11), 1001–1015. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
3. Salaudeen, M. A., Bello, N., Danraka, R. N., & Ammani, M. L. (2024). Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules*, 14(3), 305. <https://doi.org/10.3390/biom14030305>.
4. Karimulin, R. F., & Semenenko, A. I. (2023). Effect of different combinations of neuroprotectors on neurological deficit, motor and orientation-research activity, cognitive functions during experimental ischemic stroke. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 27(3), 372–376. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(3\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-03) [in Ukrainian].

ІНФОРМАЦІЮ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: первинні дані, що підтверджують результати цього дослідження доступні за обґрунтованим запитом до авторів, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: усі процедури та дослідження з тваринами проведені згідно з вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986, зі змінами 1998 р.) та відповідають протоколам ARRIVE 2.0 щодо гуманного поводження з об'єктами експериментального дослідження, що було підтверджено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 08.10.2024).

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

5. Secades, J. J., & Gareri, P. (2022). Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2022. *Revista de neurología*, 75(s05), 1–89. <https://doi.org/10.33588/rn.75s05.2022311>.

6. Sokrateva, T., Roussev, B., Vankova, D. V., Vankova, D. G., Ivanova, D., Tsalta-Mladenov, M., ... & Nashar, M. A. (2026). Effects of Citicoline-Based Supplementation on Lipid Peroxidation Markers and Sirtuin-1 Expression in Ischemic Stroke. *Current issues in molecular biology*, 48(3), 314. <https://doi.org/10.3390/cimb48030314>.

7. Ding, J. S., Zhang, Y., Wang, T. Y., Li, X., Ma, C., Xu, Z. M., ... & Chen, G. (2023). Therapeutic applications of hydrogen sulfide and novel donors for cerebral ischemic stroke: a narrative review. *Medical gas research*, 13(1), 7–9. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.350863>.

8. Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, ... & Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *British Journal of Pharmacology*, 177(16), 3617–3624. <https://doi.org/10.1111/bph.15193>.

9. Konovalov, S. V., Konovalova, N. V., & Husakova, I. V. (2025). Protective effect of citicoline in acute reversible cerebral ischemia in rats. *Bukovinian Medical Herald*, 29(2 [114]), 16–21. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.3> [in Ukrainian].
10. Yurchenko, P. O., & Zaichko, N. V. (2015). Biochemical changes in rats' brain with isolated hyperhomocysteinemia in modulation of hydrogen sulfide metabolism. *Medical Chemistry*, 17(1), 17–21. <https://doi.org/10.11603/1681-2557.2015.v17.i1.4066>. [in Ukrainian].
11. Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., & Górska, M. (2011). Atorvastatin affects the tissue concentration of hydrogen sulfide in mouse kidneys and other organs. *Pharmacological reports*, 63(1), 184–188. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70414-5](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70414-5).
12. Melnik, A.V., & Pentiuk, O.O. (2009). Activity of hydrogen sulfide production enzymes in kidneys of rats. *Ukrainian Biochemical Journal*, 81(4), 12-23. [in Ukrainian].
13. Yurchenko, P.O. (2015). Effect of Isolated Hyperhomocysteinemia on Hydrogen Sulfide System in Rats' Brain. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2(3), 252-256. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_2%283%29__58. [in Ukrainian].
14. Jung, H. I., Lim, H. W., Kim, B. C., Park, E. H., & Lim, C. J. (2004). Differential thioredoxin reductase activity from human normal hepatic and hepatoma cell lines. *Yonsei Medical Journal*, 45(2), 263–272. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.2.263>.
15. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265–275. Retrieved from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)52451-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)52451-6/pdf).
16. Cirino G, Szabo C, & Papapetropoulos A. (2023). Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs, *Physiol Rev*, 103(1), 31-276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021>.
17. Wu, D., Pan, J., Fang, X., & Chen, Z. (2025). Comparison of the effects of citicoline and vascular rehabilitation capsules on neurotrophic and inflammatory factors in patients with cerebral infarction. *Journal of medical biochemistry*, 44(4), 724–730. <https://doi.org/10.5937/jomb0-55775>.
18. Sahraian, V., & Khazali, H. (2021). Ghrelin Is Effective on Passive Avoidance Memory by Altering the Expression of NMDAR and HTR1a Genes in the Hippocampus of Male Wistar Rats. *Reports of biochemistry & molecular biology*, 10(3), 380–386. <https://doi.org/10.52547/rbmb.10.3.380>

Адреса для листування: anderneting@gmail.com

P. K. Malovanyi, A. V. Melnyk
NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY

HYDROGEN SULFIDE METABOLISM PARAMETERS IN THE RAT BRAIN UNDER CONDITIONS OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA AND PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Summary

Introduction. The severe epidemiological situation regarding ischemic strokes is partly due to unresolved issues in pharmacotherapy. The role of the hydrogen sulfide (H_2S) system in the mechanisms of action of known neuroprotective agents and the modification of their pharmacological activity remains insufficiently studied.

The aim of the study – to evaluate the indices of H_2S metabolism in the rat brain under conditions of acute cerebral ischemia and against the background of treatment with citicoline and its combination with H_2S metabolic modulators.

Research Methods. The study was conducted on 75 adult male rats divided into 5 groups: Group 1 – sham-operated animals; Groups 2–5 – modeled acute cerebral ischemia; Groups 3–5 – treated with citicoline for one week; Groups 4 and 5 – received an H_2S donor (sodium hydrosulfide, NaHS) and a synthesis inhibitor (aminooxyacetate, AOA), respectively, in addition to citicoline for 7 days. In the brain homogenate, H_2S content, as well as the activity of its synthesis, deposition, and utilization processes, were determined. Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics 17.0 software package.

Results and Discussion. Pharmacotherapy of acute cerebral ischemia with citicoline is accompanied by the replenishment of H_2S stores, improvement of its sequestration (deposition), enhancement of enzymatic synthesis, and inhibition of oxidative degradation in the rat brain. The applied H_2S modulators exert multidirectional effects on the ability of citicoline to correct H_2S metabolism during acute cerebrovascular accidents: NaHS potentiates these effects of citicoline, whereas AOA exhibits the opposite effect.

Conclusions. The combination of citicoline and NaHS demonstrates the most pronounced corrective effect on H_2S metabolism in the rat brain under conditions of acute cerebral ischemia.

KEY WORDS: cerebral ischemia; citicoline; hydrogen sulfide; metabolism; brain; rats.

Дата першого надходження статті до видання: 17.04.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 30.04.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 27.05.2026