

**Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների ազդեցությունն  
առնետների ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային  
փոփոխությունների վրա տեղային իշեմիայի  
սպախաններում**

**Մ.Ս. Խաչատուրյան<sup>1</sup>, Հ.Վ. Թովքյան<sup>1</sup>, Հ.Վ. Գասպարյան<sup>2</sup>,  
Մ.Գ. Բալասանյան<sup>1</sup>, Է.Լ. Երիցյան<sup>1</sup>, Ս.Ա. Բուլոյան<sup>2</sup>,  
Ռ.Ս. Բեկյան<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան  
0025, Երևան, Կորյուն, 2*

*<sup>2</sup>ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի  
գիտատեխնոլոգիական կենտրոն  
0014, Երևան, Ազատության 26*

*Բանալի բառեր. ուղեղի տեղային իշեմիա, ուրիդին, ցիտիդին, նյարդա-  
պաշտպանություն, ձևաբանություն*

Ինսուլտի բուժման կարևոր մոտեցումներից է նյարդապաշտպան թերապիան, որն ուղղորդված է՝ պահպանելու ուղեղի իշեմիկ օջախին հարակից հատվածի (պենումբրայի) նեյրոնները, որոնք չեն ենթարկվել անդարձելի վնասման [2, 5, 11]: Այս նպատակով նախակլինիկական հետազոտություններում փորձարկված ավելի քան 1000 նյարդապաշտպան միջոցների ազդեցությունն ուղղված է տարբեր թիրախների վրա, ինչպիսիք են կալցիումական մղանցքների, NMDA և AMPA ընկալիչների պաշարիչները, գլյուտամատի ձերքազատման արգելակիչները, ԳԱԿԹ և ադենոզինային ընկալիչների ազոնիստները, նեյրոտրոֆիկ գործոնները, ազոտի օքսիդի սինթեզի արգելակիչները, հակաօքսիդանտները, հակաբորբոքային դեղերը և այլն: Սակայն նշվածներից սակավաթիվ միացություններ են ցուցաբերել բավարարարյունավետություն կլինիկայում [3]: Հատկապես ուշադրության են արժանացել թաղանթապաշտպան հատկություններով օժտված, էնդոգեն նյութերին կառուցվածքով մոտ միացությունները, ինչպիսիք են

պիրիմիդինային նուկլեոզիդները, մասնավորապես ուրիդինը և ցիտիդինը [12, 20]:

Հայտնի է, որ պիրիմիդինային նուկլեոզիդների՝ ԿՆՀ-ի վրա ազդեցությունը պայմանավորված է համապատասխան նուկլեոտիդներով՝ ցիտիդին մոնոֆոսֆատով (ՑՄՖ), ցիտիդին եոֆոսֆատով (ՑԵՖ), ուրիդին դիֆոսֆատով (ՈւԴՖ), ուրիդին եոֆոսֆատով (ՈւԵՖ) [7]:

Այսպես, ցիտիդին եոֆոսֆատը ներգրավված է նեյրոնալ թաղանթի ֆոսֆատիդիլ խոլինի և ֆոսֆատիդիլ էթանոլամինի սինթեզի պրոցեսում: Ցիտիդին-5-մոնոֆոսֆատը մասնակցում է սֆինգոմիելինի սինթեզին, որը միելինային թաղանթի հիմնական բաղադրիչն է:

Ուրիդին-5-եոֆոսֆատը նեյրոնների և միելինային թաղանթի գլիկոլիպիդների սինթեզի կոֆերմենտ է՝ լրացնելով ցիտիդին մոնոֆոսֆատի ազդեցությունը [1,16]: Ուրիդին դիֆոսֆատը (ՈւԴՖ) և ուրիդին եոֆոսֆատը (ՈւԵՖ) ընդգրկված են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի, բջջաթաղանթի բաղադրիչների սինթեզում, ինչպես նաև մասնակցում են գլիկոլիզի պրոցեսին: Հանդիսանալով նյարդային ֆունկցիաներ կարգավորող կարևորագույն նեյրոակտիվ մոլեկուլ՝ ուրիդինը խթանում է քունը, ցուցաբերում է հակաէպիլեպտիկ ազդեցություն, բարելավում է հիշողությունը և նեյրոնալ պլաստիկությունը [4,20]: Ավելին, այն բարձրացնում է ուղեղում գամմա-ամինակարագաթթվի մակարդակը, փոխազդում դոֆամինային համակարգի հետ՝ նվազեցնելով դոֆամինային ընկալիչների քանակը [12]:

Նշված պիրիմիդինային հիմքերի բազմակողմանի կենսաբանական ակտիվությունը հիմք հանդիսացավ տարբեր դեղերի և դեղային համակցումների ձևով դրանց լայն կիրառման համար, մասնավորապես դիաբետիկ և ալկոհոլային ծայրամասային նեյրոպաթիաների ժամանակ, եռանիստ նյարդի բորբոքման [8,14] և Herpes Zoster-ի բուժման նպատակով [6,8,10, 15]:

Վերջին տարիներին հետազոտողների ուշադրությանն արժանացավ այս միացությունների հնարավոր կիրառման հեռանկարը ԿՆՀ-ի խանգարումների շտկման նպատակով [2]: Համաձայն փորձարարական տվյալների՝ ուրիդինը բարենպաստ ազդեցություն կարող է ունենալ ուղեղի իշեմիկ կաթվածի ժամանակ [4,12,16]: Ավելին, մեր կողմից կատարված հետազոտությունները [13]՝ նվիրված ուրիդին 5-եոֆոսֆատի և ցիտիդին 5-մոնոֆոսֆատի ազդեցությանն ուղեղային արյան շրջանառության վրա, վկայում են, որ դրանց համակցումը բարելավում է ուղեղային արյան շրջանառությունը վերջինիս խանգարման պայմաններում:

Այս ամենը հիմք հանդիսացավ՝ ուսումնասիրելու ուրիդին 5-եոֆոսֆատի և ցիտիդին 5-մոնոֆոսֆատի համակցում հանդիսացող

Նուկլեո-ՑՄՖ ֆորտե դեղամիջոցի ազդեցությունն իշեմիկ խանգարումներով մակածված ուղեղային հյուսվածքի ձևաբանական տեղաշարժերի վրա:

### Նյութը և մեթոդները

Փորձարկումները կատարվել են 160-180գ կշռով սպիտակ, ոչ ցեղային սեռահասուն առնետների վրա: Փորձարարական կենդանիների հետ աշխատանքն իրականացվել է համաձայն «The Guide to the Care and Use of Laboratory Animals» ուղեցույցի [18]:

Ուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումն իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻԶ) կապումով՝ ըստ Տամուրայի մեթոդի՝ [17] մոդիֆիկացված Հ. Թոփչյանի կողմից [19]: Վիրահատական միջամտությունն իրականացվել է քլորալ հիդրատով (ն/ո- 400 մգ/կգ դեղաչափով) անզգայացման պայմաններում:

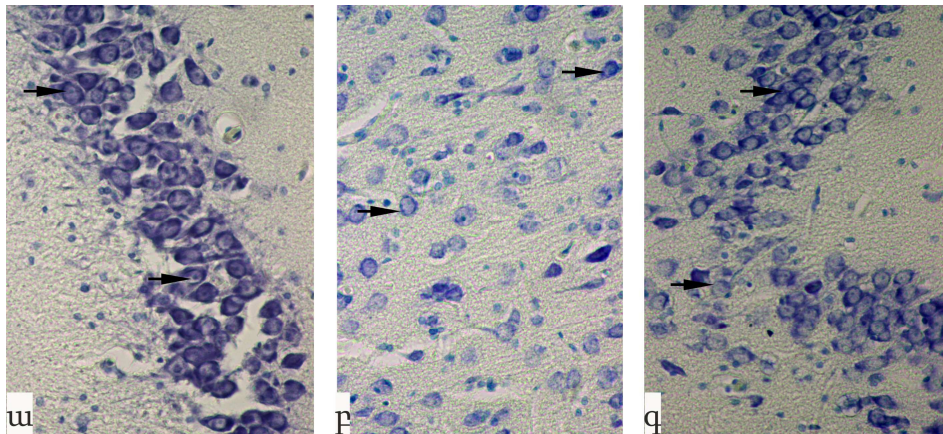
Փորձարարական կենդանիները բաժանվել են 5 խմբերի՝ I խումբին տակտ կենդանիներ, II խումբ – 6 օր տևողությամբ ՄՈԻԶ -ի կապման ենթարկված կենդանիներ, III խումբ - 12 օր տևողությամբ ՄՈԻԶ -ի կապման ենթարկված կենդանիներ, IV խումբ - 6 օր տևողությամբ ՄՈԻԶ -ի կապման ենթարկված կենդանիներ, որոնց ՄՈԻԶ -ի կապումից անմիջապես հետո ներարկվել է ուրիդին 5-եռֆոսֆատի (3մգ/կգ) և ցիտիդին 5-մոնոֆոսֆատի (5մգ/կգ) դեղախառնուրդը: Ներարկումները կատարվել են 6 օր, օրական մեկ անգամ: V խումբ - 12 օր տևողությամբ ՄՈԻԶ -ի կապման ենթարկված կենդանիներ, որոնց ուսումնասիրվող դեղախառնուրդը ներարկվել է նույն սխեմայով՝ օրական մեկ անգամ 12 օր տևողությամբ: Հիստոպաթոլոգիական ուսումնասիրություններ իրականացնելու համար հետազոտության համապատասխան ժամկետների ավարտից հետո կենդանիներն անզգայացման պայմաններում գլխատվել են, անջատվել են ուղեղային հյուսվածքները և պահվել 10% չեզոք ֆորմալինի լուծույթում [9,14 ]:

Ուղեղային հյուսվածքի մորֆոհիստոքիմիական և կառուցվածքային փոփոխությունների գնահատման համար միջին ուղեղի առաջամիջային և պարանիզրալ հատվածներից ստացվել են 3-5մկմ հաստությամբ միկրոտոմային կտրվածքներ [9]: Ստացված կտրվածքները ներկվել են տոլուիդին կապույտով՝ ըստ Նիսլի մեթոդի [21,22]: Հյուսվածքաբանական կտրվածքների ուսումնասիրությունն իրականացվել է «GENEVAL» մակնիշի լուսային մանրադիտակով՝ միացված համակարգչի հետ:

### Արդյունքները և քննարկումը

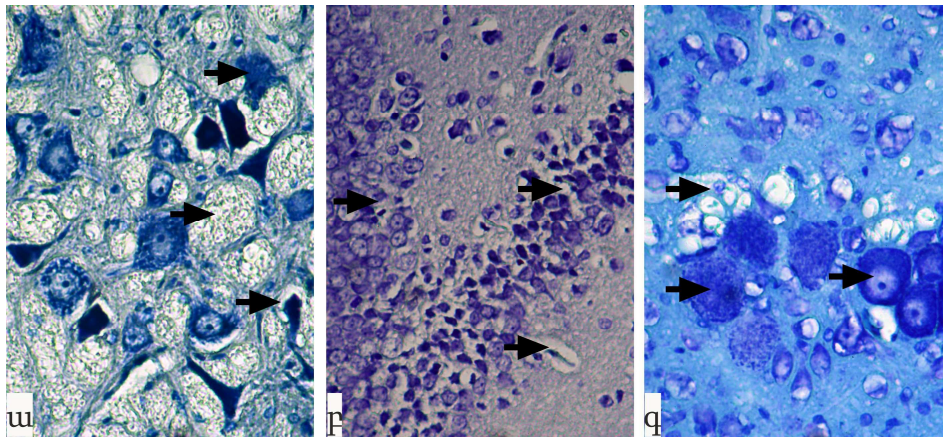
Փորձի տարբեր պայմաններում ուղեղային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի գնահատման համար ինտակտ կենդանիների նյարդային հյուսվածքի կառուցվածքը և դրանց հիմնական բաղադրիչները համեմատվել են փորձարարական խմբերի կենդանիների ուղեղային հյուսվածքի կառուցվածքային փոփոխությունների հետ:

Մորֆոհիստոքիմիական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ինտակտ կենդանիների նյարդային հյուսվածքում հստակ նկատվում են հիմնական բջջային տարրերը: Նեյրոցիտները քիչ փոփոխված են և հիմնականում հիպոքրոմ են, աստրոցիտները երևում են լուսավոր խոշոր միջուկների տեսքով: Միջուկներն ունեն կենտրոնական տեղակայում: Օլիգոդենդրոցիտները, էնդոթելոցիտները և միկրոգլիոցիտները հիմնականում հիպերքրոմ են, ուրվագծերն ազատ են, տիգրոիդային նյութը լավ պահպանված է: Միաժամանակ այս խմբի կենդանիների հյուսվածքաբանական կտրվածքներում նկատվում են հիպերքրոմ, ստվերային և պիկնոմորֆ նեյրոններ (նկ.1. ա,բ,գ):



Նկ.1. Ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի հիստոմորֆոլոգիական պատկերը ինտակտ առնետների մոտ՝ ներկված ըստ Նիսլի մեթոդի, խոշ. 250x

Հետագա հիստոմորֆոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ, ի տարբերություն ինտակտ խմբի, աստիցիչ խմբի մոտ առնետների ուղեղային հյուսվածքում ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո նկատվում են տարբեր ձևաբանական շեղումներ:

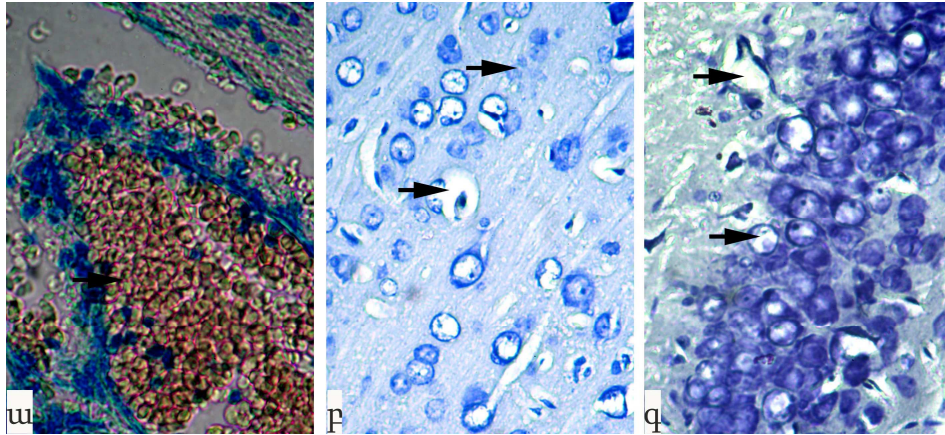


Նկ.2. Առնետների ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի ռեակտիվ փոփոխությունները ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո՝ ներկված ըստ Նիսլի մեթոդի, խոշ. 250x

Ստուգիչ խմբի մոտ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո ուղեղային հյուսվածքի հյուսվածքաբանական կտրվածքներում երևում են պիկնոցիտոզի և լիզիսի պրոցեսներ, նկատվում են ինչպես հիպերքրոմ, այնպես էլ հիպոքրոմ աստրոցիտներ նյարդային բջիջներից զերծ տարածքների հետ միասին: Հաճախ նկատվում են դիստրոֆիկ փոփոխված նեյրոններ: Ցիտոպլազման մասնակիորեն վակուոլիզացված է: Որոշ փոփոխված նեյրոնների մոտ նկատվում են նրանց փքման և կարիոցիտոլիզի երևույթներ (նկ.2ա): Ուղեղային հյուսվածքի տարբեր հատվածներում նեյրոնների ցիտոպլազմայում նկատվում է քրոմատոֆիլային կամ տիգրոիդ նյութի օջախային լիզիսի պատկեր (նկ.2բ): Հայտնաբերվում են ատրոֆիկ նեյրոններ՝ քայքայված միջուկներով, հաճախ նկատվում են այսպես կոչված բջիջներ-ստվերներ (նկ.2գ):

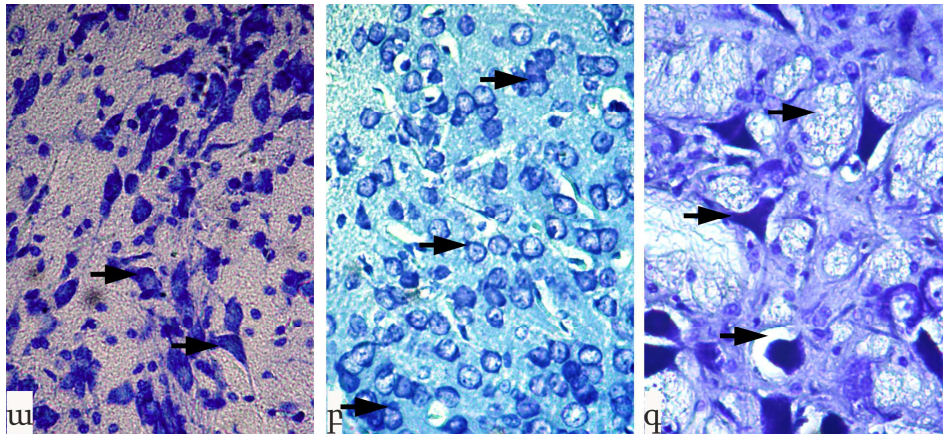
Ուղեղային հյուսվածքի ձևաբանական խանգարումները համեմատաբար հաճախանում են ստուգիչ խմբի մոտ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12օր հետո: Գրանցվում է հեմոդինամիկայի արտահայտված խանգարում կանգային գերարյունության, հարանոթային ներսփռանքի, ինչպես նաև էրիթրոցիտների կուտակումների տեսքով (նկ.3ա): Հյուսվածքաբանական կտրվածքների ամբողջ մակերեսով երևում են դիստրոֆիկ փոփոխված նեյրոններ: Առկա է ցիտոպլազմայի արտահայտված վակուոլիզացիա՝ խոշոր օջախների տեսքով, որտեղ ըստ երևույթին ակտիվանում են կոլիկվացիոն նեկրոզի և էնդոթելիոցիտների ցիտոլիզի պրոցեսները: Նեյրոնների մի մասը գտնվում են կարիոլիզիսի վիճակում, հիմնականում գուրկ են միջուկներից (նկ.3բ), որը, ամենայն հավանականությամբ, բերում է ուղեղային հյուսվածքի նյարդերի մահ-

վան: Նշված փոփոխությունների հետ միասին այս խմբի առնետների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում են սակավաթիվ օջախներ, որտեղ պահպանվում են տիգրոիդային նյութը և ուղեղի նյարդային հյուսվածքի որոշ տարրեր, միաժամանակ նման պարագայում ակտիվանում են տիգրոլիզի պրոցեսները (նկ.3գ):



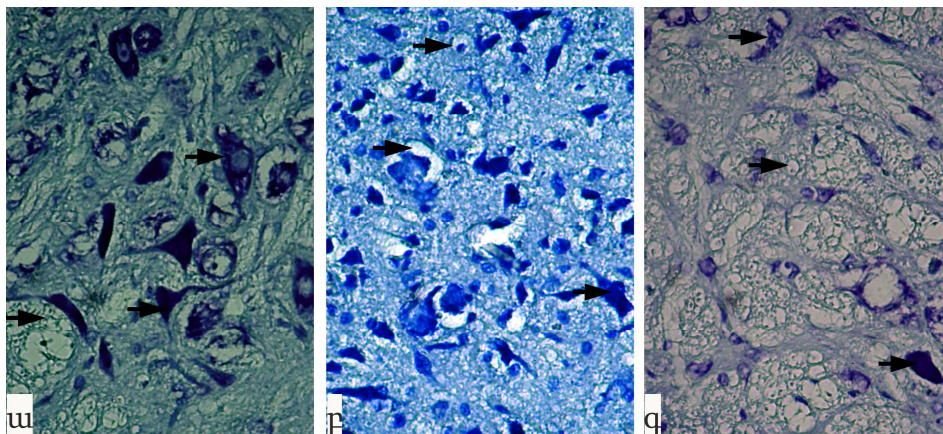
Նկ.3. Առնետների ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի ռեակտիվ փոփոխությունները ՄՈՒԶ-ի կապումից 12օր հետո՝ ներկված ըստ Նիսլի մեթոդի, խոշ. 250x

Ուղեղային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի պատկերը նուկլեոտիդների ազդեցությամբ 5մգ/կգ և 3մգ/կգ դեղաչափերով (փորձարարական խումբ) ՄՈՒԶ-ի կապման ֆոնի վրա էականորեն տարբերվում է ստուգիչ խմբից: Հայտնաբերվել են առնետների ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի համեմատաբար պահպանված հիստոկառուցվածքներ: Համեմատելով ստուգիչ խմբի հետ՝ նկատվում են վերևում նկարագրված խանգարումների համեմատական նվազման երևույթներ: Այսպես, ՄՈՒԶ-ի կապումից 6օր հետո նուկլեոտիդների ազդեցությամբ նկատվում է հետևյալ պատկերը. նեյրոնները ինտենսիվորեն ներկվում են, տիգրոիդային նյութը տիգրոլիզի փոքր օջախներով ձևաբանորեն պահպանված է: Համեմատաբար պահպանված են նեյրոնալ ելունները, ինչը բնորոշ է ակտիվացնող նեյրոններին ակտիվ գործունեության փուլում (նկ.4ա,բ): Իշեմիկ ուղեղին բնորոշ ախտաբանական փոփոխությունների ցուցանիշներն արտահայտվում են ինտենսիվ նվազմամբ: Միաժամանակ որոշ հատվածներում նկատվում են վակուոլիզացիայի, կարիոլիզի պրոցեսներ, ինչպես նաև նյարդային բջիջներից զուրկ տեղամասեր (նկ.4գ):



Նկ.4. Առնետների ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի ռեակտիվ փոփոխությունները ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո նուկլեոտիդների ազդեցությամբ՝ ներկված ըստ Նիսլի մեթոդի, խոշ. 250x

Այլ մորֆոլոգիական պատկեր է երևում փորձարարական խմբի մոտ՝ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո նուկլեոտիդների 3մգ/կգ և 5մգ/կգ դեղաչափի ազդեցությամբ: Ի համեմատ ստուգիչ խմբի, այս խմբի մոտ վերևում նկարագրված ձևաբանական շեղումները նվազում են, սակայն չեն զիջում փորձարարական այն խմբին, որոնք ստացել են



Նկ.5. Առնետների ուղեղային հյուսվածքի բջջային տարրերի ռեակտիվ փոփոխությունները ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո նուկլեոտիդների ազդեցությամբ՝ ներկված ըստ Նիսլի մեթոդի, խոշ. 250x

նուկլեոտիդներ 6 օր շարունակ (նկ.5ա): Դիստրոֆիկ փոփոխված նեյրոնների քանակը, ի տարբերություն ստուգիչ խմբի, համեմատաբար

նվագում է: Որակապես նվագում են կարիոլիզիսի պրոցեսները, որտեղ լավ երևում են նեյրոնալ միջուկները (նկ .5բ):

Հարկ է նշել, որ այս խմբում երբեմն նկատվում են որոշ ախտաբանական խանգարումներ՝ ինտենսիվ վակուոլիզացիայի տեսքով, իշեմիկ օջախների առկայությամբ, նեյրոցիտներից զուրկ տեղամասերով (նկ.5գ): Անոթներն արյունալցված են էրիթրոցիտների կանգով:

Այսպիսով, ստացված արդյունքները վկայում են, որ ուրիդին 5-եռֆոսֆատի և ցիտիդին 5-մոնոֆոսֆատի 3մգ/կգ և 5մգ/կգ դեղաչափերով համակցումը նպաստում է առնետների՝ իշեմիկ խանգարումներով հարուցված ուղեղային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ տարրերի պահպանմանը՝ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 և 12 օր հետո, որը նոր հեռանկար է բացում պիրիմիդինային նուկլեոտիդների հիման վրա ստեղծված Նուկլեո ՅՄՖ ֆորտե դեղը առաջարկելու որպես նյարդապաշտպան միջոց՝ ուղեղի տեղային իշեմիկ խանգարումներով պայմանավորված ձևաբանական շեղումները կանխելու համար:

*Ընդունված է 22.11.18*

### **Влияние пиримидиновых нуклеотидов на структурные изменения мозговой ткани крыс при локальной ишемии**

**М.С.Хачатурян, А.В. Топчян, Г.В. Гаспарян, М.Г. Баласанян,  
Э.Л. Ерицян, С.А. Булоян, Р.С. Бекян**

Исследовано влияние пиримидиновых нуклеотидов уридин-5-трифосфата и цитидин-5-монофосфата в виде комбинированного препарата Нуклео ЦМФ форте® на морфологические изменения мозговой ткани крыс при церебральной ишемии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии (СМА).

Данные гистологического анализа показали, что в срезах ткани головного мозга после 6-суточной окклюзии СМА наблюдались процессы пикнотизации и лизиса. После 12-суточной окклюзии СМА были обнаружены более значительные и частые изменения: гемодинамические расстройства в виде застойной гиперемии, периваскулярная инфильтрация, вакуолизация цитоплазмы, дистрофически измененные нейроны и фокальный лизис тигроидного вещества. В срезах мозговой ткани крыс экспериментальных групп, получавших комбинированный препарат с содержанием уридин-5-трифосфата и цитидин-5-монофосфата (один раз в день, соответственно 3 мг / кг и 5 мг / кг, в/б) в течение 6 и 12 дней, наблюдалось некоторое восстановление гистоструктуры ткани головного мозга,

что проявлялось уменьшением количества дистрофических нейронов, снижением процессов кариолизиса по сравнению с контролем.

Таким образом, проведенные эксперименты открывают новую перспективу для предложения лекарственного препарата Нуклео ЦМФ форте® в качестве нейропротектора при локально-ишемических расстройствах головного мозга.

### **The Effects of Pirimidine Nucleotides on the Structural Changes of Rats' Brain Tissue under Local Ischemia**

**M.S.Khachaturyan, H.V. Topchyan, H.V. Gasparyan, M.G. Balasanyan,  
E.L. Yeritsyan, S.A. Buloyan, R.S. Bekyan**

Effects of pirimidine nucleotides uridine-5-triphosphate and cytidine-5-monophosphate combination as a Nucleo CMP forte® medicine on the morphological changes of rats brain tissue under condition of local cerebral ischemia caused by the occlusion of middle cerebral artery (MCA) was investigated.

The obtained data have shown that local cerebral ischemia was accompanied by different morphological changes. In the sliced pieces of brain tissue after the 6<sup>th</sup> day of MCA ligation, processes of pyknosis and lysis were observed. After 12 days of MCA occlusion there were noticed more significant changes compared with the 6<sup>th</sup> day of MCA ligation: hemodynamic disorders in form of congestive hyperemia, perivascular infiltration, vacuolization of cytoplasm, dystrophic modified neurons and a focal lysis of a tigroid substance was observed more often. In experimental group of rats treated with the combination of uridine-5-triphosphate and cytidine-5-monophosphate (once a day, correspondingly 3mg/kg and 5mg/kg, i.p. ) during 6 and 12 days some recovery of brain tissue histostructure was observed, which was appeared as a reduced number of dystrophic neurons, decreased processes of karyolysis compared with the control groups.

Thus, conducted experiments open a new perspective to offer Nucleo CMP forte® as a neuroprotective agent for prevention of morphological changes of brain tissue caused by local ischemic disorders.

### **Գրականություն**

1. *Alejandro Gella et al.* "A Nucleotide-Based Drug Protects against Glutamate- and MPP+-Induced Neurotoxicity" *Neuroscience & Medicine*, 2011, 2, 154-160.
2. *Alok Singh, Parag Sharma, Suryaprakash Mishra*, "Neuro-Protection after Traumatic Brain Injury: Novel Strategies", *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, ISSN: 2279-0853, ISBN: 2279-0861. volume 3, issue 6 (Jan.- Feb. 2013), p. 75-85, 2013.

3. *Antoni Davalos. et al.* "Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)", *Lancet* 2012, 380: 349–57 2012.
4. *Arpád Dobolyi et al.* "Uridine Function in the Central Nervous System", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, 11, 1058-1067.
5. *Brad A. Sutherland, Jens Minnerup et al.* "Neuroprotection for Stroke: Current Status and Future Perspectives", *International Journal of Stroke*, vol. 7, July 2012, 407–418.
6. *Carlos Pereira Nunes et al.* "Alcoholic Polyneuropathy: Clinical Assessment of Treatment Outcomes Following Therapy with Nucleotides and Vitamin B12", *Research in Neurology: An International Journal*, vol. 2013, article ID 208067, 16 pages.
7. *Detlev Boison* "Modulators of Nucleoside Metabolism in the Therapy of Brain Diseases", *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011, 11(8): 1068–1086.
8. *José Álvarez-Sabín et al.* "The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke", *Brain Sci.* 2013, 3, 1395-1414.
9. *Katherine Kapelsohn* "Improved Methods for Cutting, Mounting, and Staining Tissue for Neural Histology" Protocol Exchange, doi:10.1038/protex.2015.022.
10. *Lala Bouna Seck et al.* "Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5 'mono-phosphate (CMP) and Uridine-5 ' Triphosphate Trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal", *International Journal of Medicine and Medical Sciences* ISSN 2167-0404 vol. 5 (8), p. 284-287, September 2015.
11. *M.G. Balasanyan, K.B. Alikhanyan, A.S. Kanayan, A.G. Mkhitaryan* "Effects of afobazole on brain tissue under conditions of local ischemia" , *Медицинская наука Армении НАН РА* т. LIII 1 4 2013].
12. *Mehmet Cansev* "Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization" *B R A I N R E S E A R C H R E V I E W S*, 52, 2006, 389 – 397.
13. *M.Khachatryan M.Balasanyan*, "Influence of pyrimidine nucleosides on cerebral blood flow", *Yerevan*, 2012, p.86.
14. *OTILIA MĂRGĂRITESCU, L. MOGOANTĂ, et al.* "Histopathological changes in acute ischemic Stroke" *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2009, 50(3):327–339.
15. *Pawel Grieb* "Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues", *CNS Drugs* (2014) 28:185–193.
16. *Piero L. Ipata\* and Rossana Pesi* "Metabolic Regulation of Uridine in the Brain", *Current Metabolomics*, 2015, 3, 000-000.
17. *Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale M.G.* "Focal Cerebral Ischemia in Rat:1. Description of Technique and Early Neuropathological Consequences Following Middle Cerebral Artery Occlusion". *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Scotland, 1981, p. 53.
18. *The Guide to the Care and Use of Laboratory Animals*, published by the US NIH (N 85-23, revised 1985), International recommendations for biomedical research using animals, 1993.
19. *Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasanyan M.G.* "Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery", *Exp. Clin. Pharmacol.*, 59, 1996, p.62.
20. *Zsolt Kovács et al.* "5'-Nucleotidases, Nucleosides and their Distribution in the Brain: Pathological and Therapeutic Implications", *Current Medicinal Chemistry*, 2013, 20, 4217-4240.
21. *Демченко В.В., Артемьев В.Н.* "Гистологическая техника", Омская медицинская академия. 2006.
22. *Шертаев М.М., Ибрагимов У.К., Икрамова С.Х., Якубова Ф.Т.*, Морфологические изменения в тканях головного мозга при экспериментальной ишемии. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*, 2015, 1(23)