

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ТА РАННЯ ЛЕТАЛЬНІСТЬ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ НА ФОНІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ



Савосько Сергій Іванович,
savosko_s@ukr.net

Савосько С.І., Мельник В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: ішемічний інсульт, надропарину кальцій, ацетил-саліцилова кислота, неврологічний дефіцит, експеримент.

Вступ. Інсульт є провідною причиною інвалідності працездатного населення і залишається третьою найбільш поширеною причиною смерті у промислово розвинених країнах. Сучасна нейронаука запропонувала широкий арсенал лікарських засобів для корекції патогенезу та профілактики ускладнень при ішемічному інсульті [10,17].

При лікуванні ішемічного інсульту з метою профілактики тромботичних ускладнень, таких як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої гілок артерії широко використовуються антикоагулянти. У даних препаратів безпосередніх показів до терапії ішемічного інсульту не має, хоча постійно ведуться дискусії щодо їх можливого позитивного впливу на наслідки інсульту, який, за результатами окремих досліджень, нівелюється внаслідок підвищеного ризику геморагічних ускладнень [9]. Існує припущення, що застосування засобів, які впливають на реологічні показники крові та гіперкоагуляційні стани, потенційно поліпшує регіонарну гемодинаміку [1,4]. Це живило інтерес до застосування антитромботичних засобів не лише з метою профілактики вторинних церебральних інсультів, а й з метою покращення перебігу захворювання [2,3]. Метою дослідження стало аналіз впливу застосування різних антитромботичних засобів на летальність та перебіг експериментального ішемічного інсульту.

Матеріали і методи

1. Протокол ведення дослідних щурів

Щурів самців (250-260 г) утримували при контрольованих умовах температури ($22,0 \pm 2,0$ °C), вологості

($55,0 \pm 5,0\%$) і світлового ритму. Тварини мали вільний доступ до стандартного гранульованого комбінованого корму і питної води. Їжа не подавалась за 12 годин до хірургічного втручання; проте, вода залишалась доступною. Після відтворення моделі інсульту дослідні тварини отримували м'яку форму корму. Експериментальні маніпуляції проводили відповідно комітету університету етики, правил по "Regulations on the animal use of in research biomedical research", "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes", "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".

2. Моделювання оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА).

Модель ОСМА полягає у введенні монофіламенту через зовнішню сонну артерію (або загальну сонну артерію) до місця виходу СМА та оклюзії її просвіту, що призводить до припинення кровотоку і подальшого інфаркту мозку в басейні МСА. Метод може бути використаний для моделювання постійної або транзиторної оклюзії [5,13,14]. В нашому дослідженні була використана модель хронічної (постійної) ОСМА. Цей метод відтворення ішемічного інсульту не потребує нейрохірургічних процедур для видалення фрагментів кісток черепа та маніпуляцій із церебральними судинами, що зменшує вірогідність вплинути на внутрішньочерепний тиск і травматичне ураження нервової системи [6,7,16].

Монофіламент (оклюдер, 4/0, діаметр 0,3-0,35 мм) довжиною 30 мм із заокругленим кінчиком (із силіконовим

покриттям). Премедикація дослідних тварин шляхом введення тіопенталу натрію (і.р., 40 мг/кг) та підтриманням ефірним наркозом. Шкіра та м'які тканини інфільтруються 0,5% розчином новокаїну. Після гоління шерсті у ділянці передньої поверхні шиї операційне поле обробляється розчинами антисептиків (бетадин, 70% етиловий спирт) та ізолюється асептично. По середній лінії шийної ділянки здійснюється лінійний розріз шкіри довжиною до 4 см. Шкіра по обидва боки відсепарується та розводиться за допомогою затискачів. Відсепарується і відводиться вгору щитоподібна залоза. Між м'язами виділяється загальна сонна артерія (ЗСА) та місце її біфуркації на зовнішню (ЗоСА) та внутрішню гілки (ВСА). Судини відводяться за допомогою лігатур. На ЗСА, ЗоСА і ВСА накладаються лігатура (6/0), ЗоСА оклюдується і пересікається. Через просвіт ЗоСА вводиться оклюдер, на судину накладається лігатура. На ВСА полегшується лігатура і проводиться оклюдер із наступним зведенням лігатури на ЗоСА і ВСА (рис. 1). Оклюдер вводиться до відчуття легкого опору, що зазвичай виникає при введенні 18-20 мм монофіламента і свідчить про його потрапляння у просвіт передньої мозкової артерії та блокування СМА. Кінець оклюдера відсікається і рана зашивається пошарово. Лінія швів обробляється антисептиками.

3. Експериментальна фармакокорекція

Дослідні тварини були розділені на 4 групи: 1) контрольна група із ОСМА (n=20); 2) група щурів із ОСМА та застосуванням ацетил-саліцилової кислоти (n=20); 3) група щурів, яким вводили надропарину кальцій (n=20); 4) група тварин із ОСМА та комбінованим застосуванням ацетил-саліцилової кислоти та надропарину кальцію (n=20). Впродовж 5 днів після ОСМА вводили антитромботичні препарати: ацетил-саліцилову кислоту в дозі 10 мг/кг (per os), надропарину кальцій – 0,1 мл (1000-1200 МЕ, і.р.).

4. Оцінка неврологічних розладів

Оцінку регресу неврологічного статусу тварин на фоні ішемічного інсульту та фармакокорекції аналізували за допомогою модифікованої шкали оцінки тяжкості неврологічних порушень (ОТНП) (табл. 1). За шкалою

ОТНП загальний бал формується як сума балів за кожний з груп тестів, що оцінюють, відповідно, рухову активність, чутливість, здатність до рівноваги, відсутність нормальних рефлексів, патологічних рухів, тону м'язів і здатність до самостійного прийому їжі. У результаті цього максимальна вираженість неврологічного дефіциту досягала 26 балів. Перед проведенням тестів тварині надавалася повна свобода рухів на столі розмірами; час проведення процедур 3-4 хвилини. Ступінь тяжкості неврологічного дефіциту в досліджуваних групах виражалася у вигляді середнього балу ОТНП і помилки середнього. Крім того, при аналізі визначали показник, що характеризує ступінь зниження неврологічного дефіциту, розрахований за формулою: $SZ = [1 - (ОТНП \text{ на } 1, 3, 7, 14 \text{ або } 21 \text{ добу}) / (ОТНП \text{ на } 1\text{-у добу})] \times 100$.

5. Статистична оцінка отриманих даних

Статистичний аналіз даних були представлені як $M \pm m$, аналіз вибірок даних оцінений програмним пакетом SPSS 17.0. Для аналізу статистичних розбіжностей параметричних вибірок даних застосували критерій Стьюдента, для аналізу непараметричних вибірок даних U-критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими зміни вважались при $P < 0,05$.

Результати досліджень

Оцінку неврологічних розладів проводили починаючи з першої доби після відтворення ішемічного інсульту. Статистичну оцінку здійснювали на 1, 3, 7 і 14 добу, що дозволило аналізувати динаміку регресу неврологічного дефіциту. Летальність тварин оцінювали впродовж всього терміну спостереження. Показник виживання дослідних тварин в перші 3-7 днів не мали суттєвої між групової різниці, на 14 добу встановлено зменшення летальності щурів на 25% при комбінованій фармакокорекції порівняно із контрольною групою (різниця із іншими групами в межах 10-15%) (Рис. 2)

Протягом перших трьох днів дослідні щури були інертними, гіподинамічними. Під час пересування відмічалось завалювання щурів на правий бік, що спричинено парезом 1-2 кінцівок, внаслідок чого рухова активність відповідала "манежним рухам". В усіх дослідних групах

тварин з ОСМА спостерігалися помірні неврологічні порушення у вигляді млявості і сповільненості рухів, слабкості кінцівок, що досягали стану геміпарезу, в деяких випадках паралічів кінцівок. Ознаки тремору в різній мірі реєстрували у більшості дослідних тварин. Найбільш слабкі практично не пересувалися, мляво реагували на зовнішні шумові, дотикові та вібраційні подразники. Відмічено зниження потреб у воді і їжі, втрату 20-25% початкової маси щурів. Середній бал неврологічного дефіциту за шкалою ОТНП становив $15,2 \pm 2,2$ за шкалою ОТНП, що відповідає показнику помірного неврологічного дефіциту (табл. 3).

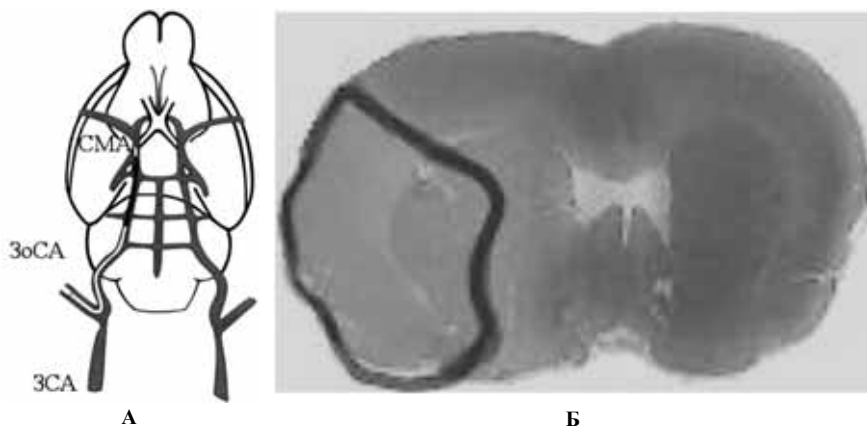


Рис. 1. Метод моделювання ішемічного інсульту у щурів.

Примітка: А – схема введення оклюдера крізь зовнішню сонну артерію; Б – фронтальний зріз головного мозку щура на 14 добу після оклюзії СМА; ЗСА – загальна сонна артерія; ЗоСА – зовнішня сонна артерія; СМА – середня артерія.

Шкала неврологічного дефіциту ОТНП

Тест на рухову активність	Бал	Мак бал
При підтягуванні щура за хвіст		
Згинання передньої кінцівки	1	3
Згинання задньої кінцівки	1	
Поворот голови більш ніж на 10 градусів за 30 секунд	1	
Переміщення щура по підлозі		
Нормальна активність	0	3
Не може рухатись прямолінійно	1	
Рухи з поворотом в паретичну сторону	2	
Падіння в паретичну сторону при переміщенні	3	
Тест на чутливу активність		
Реакція опори	1	2
Пропріорецептивний тест (глибока чутливість, зміщення кінцівки до краю стола для стимуляції м'язів кінцівки)	2	
Тест балансування на при піднятій перекладині		
Баланс пози	0	6
Обхватування країв перекладини	1	
Зажимання перекладини і зміщення кінцівки з перекладини	2	
Зажимання перекладини і зміщення двох кінцівок з перекладини (менше 60 секунд)	3	
Падіння після балансування (менше 40 секунд)	4	
Падіння після балансування (менше 20 секунд)	5	
Не підіймається, не балансує	6	
Відсутність рефлексів		
Рефлекс вушної раковини (трясіння головою при дотику до слухового проходу)	1	4
Кореальний рефлекс (моргання очима при легкому дотику до рогівки)	1	
Шумовий рефлекс (моторна реакція у відповідь на короткий шумовий ефект)	1	
Судоми, міоклонії, мідистонії	1	
Тонус кінцівки, хвоста		
Нормальний	0	2
Високий	1	
Харчування		
Самостійно (всі види їжі)	0	6
Самостійно (тільки рідка їжа)	2	
Насильне харчування (через піпетку)	3	
Відмова від харчування	6	

Примітка: 20-26 балів – виражений дефіцит; 10-19 – помірний дефіцит; 1-9 – легкий дефіцит.

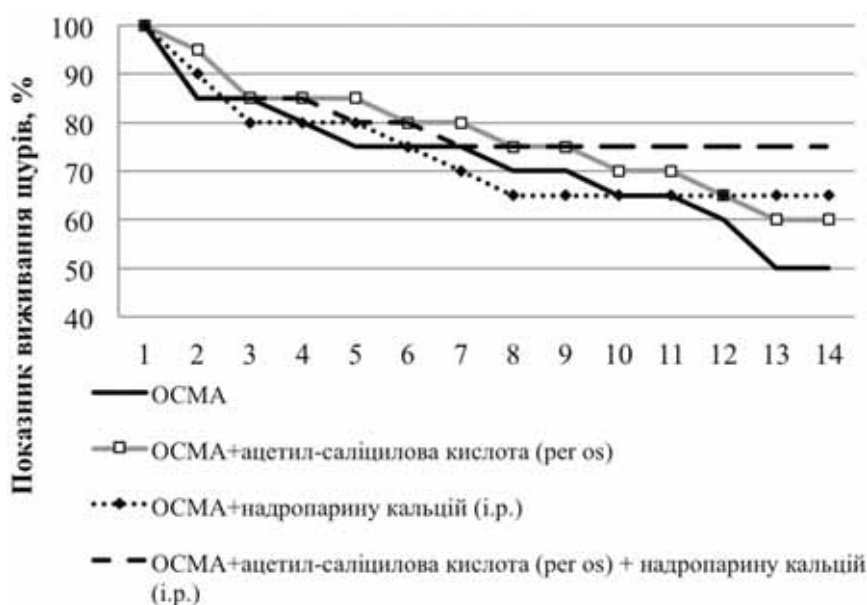


Рис. 2. Вживання щурів із ішемічним інсультом впродовж періоду спостереження 14 днів.

В дослідних групах із фармакокорекцією (групи 2–4) показник неврологічного дефіциту не мав статистично значущої різниці.

На 3 добу після ішемічного інсульту встановлено зменшення неврологічного дефіциту в групі 4 в середньому на 51,5% (табл. 3) та збільшення числа тварин із легким ступенем дефіциту (35,3% проти 11,8%) (Рис. 3).

На 7 добу спостереження відмічено збільшення регресу неврологічного дефіциту у групі 2 порівняно із групою 1 і 4, при цьому при у групах, яким вводили ацетилсаліцилова кислота в вигляді моно- або комбінованої антитромботичної терапії неврологічний в усіх щурів дефіцит регресував до легкого ступеню. Бал дефіциту за шкалою ОТНП в групі 4 становив $5,2 \pm 0,4$ проти $8,1 \pm 0,5$ у групі

2 ($P < 0,05$). Починаючи з 7 доби у щурів, що успішно перенесли моделювання ОСМА відмічено відновлення рухової активності паретичної кінцівки, збільшення загальної рухової активності та грумінгу. Побічних ефектів досліджуваних препаратів у вигляді монокорекції та комбінованого застосування не відмічено.

На 14 добу спостерігали регрес неврологічного дефіциту: в групі 1 середній бал склав $9,3 \pm 1,7$ (регрес $38,8 \pm 2,6\%$), в групі 2 – $6,7 \pm 0,3$ (регрес $51,4 \pm 3,2\%$), в групі 3 – $8,0 \pm 1,4$ (регрес $45,5 \pm 2,5\%$), в групі 4 – $5,7 \pm 0,4$ (регрес $62,1 \pm 3,3\%$) (табл. 4). Регрес до легкого дефіциту в контрольній групі із ОСМА становив 30%, в групі із фраксипарином – 46,1%, а в групах із ацетил-саліцилової кислоти та ацетил-саліцилової кислоти+надропарину кальцію абсо-

Таблиця 3.

Ступінь неврологічних розладів у щурів із ОСМА

№	Неврологічний дефіцит за шкалою ОТНП				
	Група	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
1	ОСМА	$15,2 \pm 2,2$	$13,0 \pm 1,5$	$9,2 \pm 2,0$	$9,3 \pm 1,7$
2	ОСМА+ацетил-саліцилова кислота	$13,8 \pm 2,5$	$9,8 \pm 1,2$	$8,1 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,3$
3	ОСМА+надропарину кальцій	$14,7 \pm 2,0$	$10,6 \pm 2,0$	$8,8 \pm 0,6$	$8,0 \pm 1,4$
4	ОСМА+ацетил-саліцилова кислота+надропарину кальцій	$13,2 \pm 2,4$	$6,3 \pm 1,4$	$5,2 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,4$
	p-value	$P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$	$P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$	$P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	$P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$

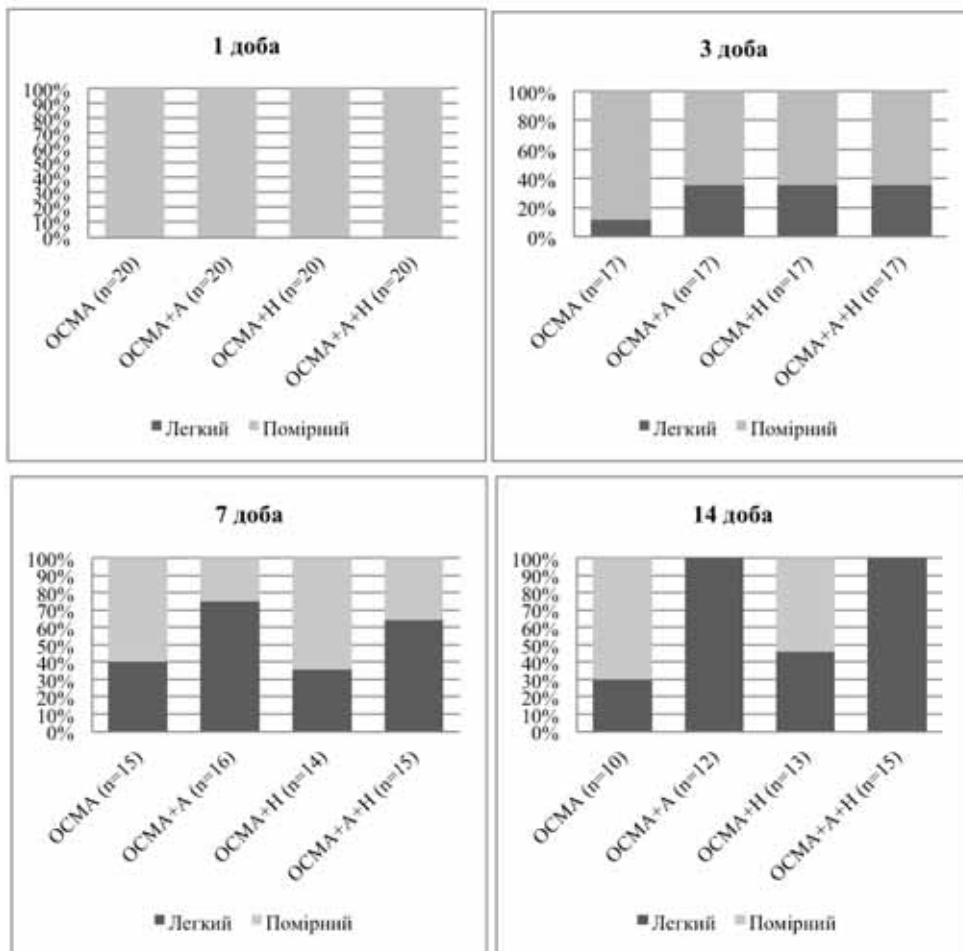


Рис. 3. Розподіл щурів за тяжкістю неврологічних розладів у групах (%).

Таблиця 4.

Ступінь зниження неврологічного дефіциту щурів із ОСМА за шкалою ОТНП.

№	Група	Ступінь зниження (СЗ, %)
1	ОСМА	38,8±2,6
2	ОСМА+ацетил-саліцилова кислота	51,4±3,2
3	ОСМА+надропарину кальцій	45,5±2,5
4	ОСМА+ацетил-саліцилова кислота+надропарину кальцій	62,1±3,3
	p-value	P1-4<0,05 P2-4<0,05 P3-4<0,05

лютий регрес до легкого дефіциту, що проявлялося у зменшенні частоти “маневних рухів”, зростанні рухової та харчової активності, зокрема і паретичної кінцівки, наборі маси тіла та грумінгу.

Обговорення результатів

За останні десятиліття пошук засобів та підходів до лікування ішемічних інсультів пройшов суттєві зміни. Ранні успіхи у доклінічних дослідженнях препаратів різних фармакологічних груп не отримали підтвердження в клінічних випробуваннях, що в першу чергу було пов’язано із відсутністю задовільних тваринних моделей інсульту та складності інтерпретації отриманих даних для подальших клінічних випробувань. Тим не менш, на сьогодні модель оклюзії середньої мозкової артерії стала “золотим стандартом” у дослідженні патофізіології гострого ішемічного інсульту та оцінки ефективності експериментальної фармакокорекції.

Препарати, які застосовуються в терапії ішемічного інсульту, орієнтовані на різні аспекти патогенезу цереброваскулярної патології, а в оцінці їх ефективності є складність інтерпретації отриманих даних. В зв’язку із цим в проведеному дослідженні застосовується розширена шкала оцінки тяжкості неврологічних порушень (ОТНП), що дозволяє кількісно оцінити регрес неврологічного дефіциту, дослідити патогенез інсульту та ефективності антитромботичної терапії.

Відомо, що реперфузії оклюзованих артеріальних гілок є необхідною умовою для регресу ішемічного ураження тканини мозку, але не обов’язково гарантують зменшення інфаркту та функціональне відновлення через обмежене в часі терапевтичне вікно (до 3-6 годин) після появи симптомів та супроводжуються ризиком важкого внутрішньомозкового крововиливу та реперфузійного ушкодження. В цьому контексті численні спроби були спрямовані на поліпшення перебігу інсульту з використанням антитромботичних засобів. Антитромботичну дію ацетилсаліцилової кислоти оцінювали в багатьох дослідженнях та зроблено заключення про ефективність профілактики рецидивів інсульту [11], але причини обмеженого відновлення неврологічних наслідків залишаються не з’ясованими [8]. Антикоагулянти, а саме низькомолекулярні гепарини, використовуються в якості профілактики тромботичних усклад-

нень при гострому ішемічному інсульті. Існують повідомлення, щодо їх позитивного впливу на перебіг інсульту, однак деякі дослідження дали суперечливий та негативний результат [12,19]. Серед негативних чинників та ускладнень автори відмічали значне збільшення внутрішньомозкових крововиливів, що залишається однією з основних проблем в розробці нових антикоагулянтів та схем антиагрегантної терапії гострого інсульту із більш сприятливим профілем безпеки [15]. Натомість інші автори показали перевагу застосування низькомолекулярних гепаринів [18,20].

В проведеному дослідженні зроблено спробу дати порівняльну оцінку функціонального відновлення як маркера профілактики вторинних ускладнень при ішемічному інсульту за умов застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота та надропарину кальцію) різних механізмів дії. Загальна оцінка регресу неврологічного дефіциту показала, що відновлення втрачених неврологічних функцій та їх компенсація при ішемічному інсульті має різницю в дії досліджуваних засобів. Темп неврологічного відновлення був спрямований в напрямку надропарину кальцій>ацетил-саліцилова кислота>ацетил-саліцилова кислота+надропарину кальцій.

Висновки. В результаті проведеного дослідження було показано, що застосування ацетил-саліцилової кислоти та надропарину кальцію, як в моно терапії так і при комбінованому застосуванні при експериментальному моделюванні ішемічного інсульту супроводжуються кращими показниками виживаємості та відновлення неврологічного дефіциту у досліджуваних тварин.

Рецензент: д.мед.н., професор Соколова Л.І.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бархатова В.П. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга / В.П. Бархатова, З.А. Суслина // *Неврол. журн.* – 2002. – № 4. – С. 42-50.
2. Дрозд Н.Н. Влияние низкомолекулярного гепарина, полученного с помощью хитино-литического комплекса, на антикоагулянтную активность плазмы кроликов и крыс / Н.Н. Дрозд, А.С. Толстенков, В.А. Макаров [и др.] // *Эксп. Клин. Фарм.* – 2007. – Т. 70, №2. – С. 40-44.
3. Максимович Н. Е. Фраксипарин и дисфункция эндотелия при синдроме ишемия-реперфузия головного мозга у крыс / Н.Е. Максимович // *Дисфункция эндотелия: Тр. 2 междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2002. – С. 111-114.*
4. Суслина З.А. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова // *Материалы IX всероссийского съезда неврологов. -2006. -С. 489.*
5. Chou W. H. Neutrophil protein kinase Cdelta as a mediator of stroke-reperfusion injury / W.H. Chou, D.S. Choi, H. Zhang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 49-56.
6. Carmichael S. T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // *NeuroRx.* – 2005. – Vol. 2. – P. 396-409.
7. Durukan A. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia / A. Durukan, T. Tatlisumak // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2007. – Vol. 87. – P. 179-197.
8. Hawes E.M. Anticoagulation: choosing the optimal anticoagulant / E.M. Hawes, A.J. Viera // *FP Essent.* – 2014. – Vol. 422. – P. 18-23.
9. Geeganage C.M., Sprigg N., Bath M.W., Bath P.M.W. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2013.- 22(7).- P.1018-1027.

10. Howard G., Howard, V.J. Distribution of stroke: heterogeneity of stroke by age, and sex. In Moor, J. P. [et al.] *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 3-12, Elsevier Inc., New York (2004).
11. Lin G. Effectiveness of cilostazol in transient ischemic attack refractory to aspirin: A report of two cases / G. Lin, D. Ren, S. Guo, Y. Geng // *Exp Ther Med.* – 2014. – Vol. 7(3). – P. 739-741.
12. Marshall A.L. Anticoagulation for noncardiac indications in neurologic patients: comparative use of non-vitamin k oral anticoagulants, low-molecular-weight heparins, and warfarin / A.L. Marshall, J.M. Connors // *Curr Treat Options Neurol.* – 2014. – Vol. 16(9). – P. 309.
13. Mohr J. P., et al. Middle cerebral artery disease. In Moor, J. P. [et al.], *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 123-166, Elsevier Inc., New York (2004).
14. Longa E. Z. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats / E.Z. Longa, P.R. Weinstein, S. Carlson, R. Cummins // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20. – P. 84-91.
15. Stoll G. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment / G. Stoll, C. Kleinschnitz, B. Nieswandt // *Blood.* – 2008. – Vol. 112(9). – P. 3555-3562.
16. Taniguchi H. The hypoxic-ischemic encephalopathy model of perinatal ischemia / H. Taniguchi, K. Andreasson / *J Vis Exp.* – 2008. – Vol. 21. – P. 955.
17. Thom T., et al., Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. e85-151.
18. Wang Q. Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease / Q. Wang, C. Chen, X.Y. Chen [et al.] // *Arch Neurol.* – 2012. – Vol. 69(11). – P. 1454-1460.
19. Whiteley W.N. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials / W.N. Whiteley., H.P. Jr Adams, P.M. Bath [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12(6). – P. 539-545.
20. Yi X. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome / X. Yi, J. Lin, C. Wang [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23(6). – P. 1537-1544.

**ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ
НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА
И РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ У КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ
ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Савосько С.И., Мельник В.С.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца

Резюме. Целью исследования было оценить регресс функциональных расстройств у крыс с ишемическим инсультом при применении аспирина и фраксипарина с целью профилактики вторичного поражения мозга, рецидива инсульта. Согласно полученным результатам установлено увеличение регресса неврологического дефицита при курсовом введении препаратов с эффективностью соответствующей направленности надропарина кальций >ацетил-салициловая кислота>ацетил-салициловая кислота+ надропарину кальций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, надропарина кальций, ацетил-салициловая кислота, неврологический дефицит, эксперимент.

**DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICIT
AND EARLY MORTALITY IN RATS AFTER
EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE WITH
ANTITHROMBOTIC THERAPY**

S.I. Savosko, V.S. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The aim of the study was to assess regression of functional disorders in rats after ischemic stroke with aspirin and fraxiparin to prevent secondary brain lesions, recurrence stroke. According to the results we found regression degree of neurological deficit during the course nadroparinum calcium >aspirin>aspirin+ nadroparinum calcium.

Key words: ischemic stroke, nadroparinum calcium, aspirin, neurological deficit, experiment.