УДК 616.8:591.481.1:616-005.4.001.57:616-092.9

ПРОТОКОЛ ОЦІНКИ СТІЙКИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ФОКАЛЬНОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ

Ярмолюк Є.С., Цимбалюк В.І., Троян О.І.

(Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна)

Ключові слова: ***ішемічний інсульт, експериментальна модель, фокальна церебральна ішемія, неврологічні порушення, функціональне тестування.***

Вступ. Інсульт залишається однією з провідних причин смерті та інвалідності населення в усьому світі [1]. Найчастіше в клінічній практиці зустрічається ішемічний інсульт (ІІ), частота якого становить 80-87% усіх гострих порушень мозкового кровообігу [2]. Наслідками перенесеного інсульту є, як правило, рухові, чутливі та когнітивні порушення, які потребують тривалого відновного лікування.

На сьогодні єдиним ефективним методом відновлення перфузії ураженої ділянки мозку при ІІ є тромболізис. Проте останній застосовується лише в гострому періоді інсульту (3-6 год.) і в невеликої кількості пацієнтів з огляду на широкий спектр протипоказань і побічних ефектів [3]. Нейропротекторні засоби, перспективні з патофізіологічних позицій, не довели своєї ефективності в клінічних дослідженнях [4].

В зв'язку з цим, розробка нових методів лікування ІІ і його наслідків, не обмежених рамками "терапевтичного вікна", є актуальним завданням фундаментальної медицини.

З метою доклінічного дослідження нових методів і засобів лікування пацієнтів із ІІ широко використовується експериментальне моделювання. Щури є одним із найбільш вдалих об'єктів для дослідження механізмів альтерації і репарації тканин мозку при ІІ за допомогою моделей фокальної церебральної ішемії (ФЦІ) [5]. Різноманітні методики морфологічного дослідження дають можливість вивчати розміри, локалізацію і характер патологічних змін головного мозку лабораторних тварин при моделюванні ІІ в різні періоди часу. Незважаючи на важливість морфологічних досліджень у тварин, останні є неприйнятними в людини, а кінцевою метою лікування пацієнтів з ІІ є відновлення неврологічних функцій.

Вивчення динаміки функціональних порушень дозволяє оцінити ступінь ушкодження тканин мозку протягом певного періоду часу. Вибір спеціальних тестів, чутливих і специфічних для ураженої ділянки мозку та обраного способу чи засобу лікування, є ключовим для їх потенційного клінічного впровадження. Поведінкове тестування дозволяє також спостерігати за змінами неврологічних функцій під впливом нових регенеративних технологій (клітинна і генна терапія, фактори росту тощо).

Необхідність одержання статистично вірогідних результатів потребує наявності експериментальної моделі, за допомогою якої можна було б відтворити механізми ІІ, які спостерігаються в людини. [6]. Модель ФЦІ за допомогою інтралюмінальної оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА) у щурів є найбільш подібною до ІІ, який виникає внаслідок оклюзійно-стенотичного ураження внутрішньої сонної артерії в людини [7]. Дана модель широко використовується для відтворення чітко окреслених вогнищ інфаркту мозку і доклінічного дослідження нейропротекторних засобів. Здебільшого, внаслідок ОСМА формуються вогнища ішемічного ушкодження великих розмірів і саме об'єм ділянки інфаркту у гострому періоді інсульту (24 год.) використовуєтся як кінцева величина для оцінки ефективності терапії [7,8]. Проте, за даними деяких дослідників, об'єм ділянки інфаркту після 60-хвилинної ОСМА поступово збільшується протягом 6 тиж. до його стабілізації [8]. Рекомендації експертів і протоколи доклінічних досліджень свідчать про необхідність оцінки ефективності нових методів лікування ІІ на підставі поведінкових реакцій і функціональних змін у піддослідних тварин протягом тривалого часу спостереження (?1 міс.) [9].

На сьогодні не існує уніфікованого протоколу функціонального моніторингу піддослідних тварин після моделювання ФЦІ. У лабораторіях використовуються різні методики оцінки неврологічних функцій і поведінкових змін у лабораторних щурів. їх умовно можна поділити на декілька груп, які дозволяють оцінити: 1) глобальний неврологічний дефіцит; 2) сенсорну сферу; 3) моторні функції; 4) когнітивні розлади; 5) емоційно-афективні порушення [9,10]. Валідність деяких тестів обмежується лише гострим періодом (1-7 доба) після моделювання ФЦІ, тоді як інші дають змогу надійно виявити навіть незначні ураження сенсомоторної та когнітивної сфери [11,12].

Однак багато чутливих тестів мають обмеження, пов'язані з тривалою підготовкою та спостереженням за тваринами і наявністю спеціального обладнання.

Таким чином, на сьогодні існує необхідність у використанні стандартизованого набору простих у виконанні, недорогих, чутливих і надійних функціональних тестів для оцінки стійких неврологічних порушень при моделюванні ІІ у лабораторних тварин.

Мета дослідження: розробити протокол фукціонального тестування для оцінки стійких неврологічних порушень у щурів із фокальною церебральною ішемією.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 60 білих щурів-самців з масою тіла 280-320 г, поділених на 2 групи: ***дослідну*** (п=30) - тварини, яким моделювали ФЦІ за допомогою модифікованої нами методики перманентної інтралюмінальної монофіламентної оклюзії правої середньої мозкової артерії (СМА) [13] і ***контрольну*** (п=30) - тварини, яким виконували всі хірургічні маніпуляції, за винятком монофіламентної оклюзії. Усі досліди проводилися в суворій відповідності до "Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин", затверджених МОЗ України.

Модель фокальної церебральної ішемії. Моделювання ІІ здійснювали таким чином. Під інтраперитонеальним наркозом (седазин - 10 мг/кг і каліпсол - 75 мг/кг маси тіла) із серединного розрізу м'яких тканин шиї виділяли праву загальну (ЗСА), зовнішню (ЗоСА) та внутрішню сонну (ВСА) артерії. Судини звільняли від сполучної тканини та нервів. Поетапно коагулювали та пересікали гілки ЗоСА і перев'язували крилопіднебінну гілку ВСА. Далі нещільно фіксували лігатуру навколо ЗоСА біля біфуркації ЗСА. На ЗСА і ВСА накладали тимчасові мікросудинні кліпси і пересікали ЗоСА на відстані 1-2 мм від біфуркації ЗСА. За допомогою накладеної лігатури мобілізований проксимальний кінець ЗоСА підтягували і в його просвіт вводили монофіламентний оклюдер 4/0. Лігатуру на куксі ЗоСА щільно затягували, кліпси знімали і оклюдер вводили інтракраніально до відчуття легкого опору, який свідчив про блокування середньої мозкової артерії. Тривалість операції складала 25-30 хв. По закінченні вказаних маніпуляцій тварин протягом 2-4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30-33°С) до повного пробудження.

Комплексний протокол оцінки неврологічного дефіциту. За даними морфологічних досліджень, перманентна ОСМА призводить до виникнення чітко окресленого вогнища ішемічного ушкодження у сенсомоторній корі і смугастому тілі [14]. Меншого ушкодження зазнають фронтальна кора, гіпоталамус і гіпокамп.

За даними літератури, максимально виражені функціональні порушення у щурів спостерігаються на кінець 1 доби після індукції ОСМА [9,15]. Протягом 24-48 год. комплексна оцінка диференційованих сенсомоторних функцій часто ускладнюється необхідністю адаптації тварин до неврологічного дефіциту і труднощів при харчуванні, обумовлених ішемією жувальної мускулатури внаслідок коагуляції ЗоСА [11].

Тому для скринінгового функціонального тестування лабораторних тварин на 1 добу після ОСМА нами була використана ***шкала Вейєгзон і співавт.*** для скринінгової оцінки контралатерального моторного дефіциту в щурів [16].

Перед тестуванням тварин приручали та привчали до експериментатора. Всі дослідження проводив незалежний дослідник, не знайомий із попередньо проведеними хірургічними маніпуляціями.

Оцінку проводили таким чином. Щура обережно піднімали за хвіст на висоту до 1 м над підлогою та спостерігали флексію передніх кінцівок. Відповідно до даної шкали, інтактний щур симетрично витягує обидві передні кінцівки у напрямку до горизонтальної поверхні (0 балів). Легкий дефіцит визначається у разі тонічної флексії кінцівки, протилежної стороні ураження (1 бал). Далі щура поміщали на великий аркуш м'якого, вкритого пластиком лабораторного паперу, який щур може міцно вхопити за допомогою кігтів. Піднімаючи щура за хвіст, наносили легкий латеральний поштовх позаду плеча тварини так, щоб передні лапи щура сковзнули по паперу на кілька сантиметрів. Дану маніпуляцію повторювали декілька разів у різних напрямках. Інтактні щури або щури з легким дефіцитом демонстрували однакову резистентність до поштовху в обох напрямках. При помірній дисфункції спостерігалася знижена резистентність до латерального поштовху (2 бали). У подальшому щура відпусали та дозволяли йому вільно рухатися і визначали наявність циркумдукції. У щурів, які оберталися у паретичний бік, відзначали виражений дефіцит (3 бали). З метою визначення тривалості існування контралатеральної флексії та циркумдукції, тесування за даною шкалою проводили на 1,3,7, 14, 21 і 28 добу.

Кількісну оцінку соматосенсорної дисфункції проводили напередодні операції (вихідні дані), потім - на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу, а оцінку рухових порушень - на 3, 7, 14, 21 і 28 добу після моделювання ФЦІ.

Тест із клейкою стрічкою **(sticky tape test)** є одним із найбільш чутливих тестів для ідентифікації сенсорних розладів у щурів з ОСМА [10,17]. Для цього тварину виймали з клітки та наклеювали адгезивну стрічку Leofix розмірами 3х1 см на дистальну частину передньої лапи, позбавлену шерсті, по колу на 360° таким чином, щоб обидва кінці стрічки виступали та склеювалися один з одним, а передня лапа дещо виступала допереду від сформованої манжетки. Одразу після наклеювання стрічки тварину поміщали назад до клітки і починали спостереження. Щур використовує свої зуби та, меншою мірою, протилежну кінцівку для зняття стрічки. Перед початком спостереження запускали два таймери: один таймер був включений постійно, а другий - під час спроб тварини видалити стрічку. Кожна спроба тривала 30 с. Шукане співвідношення становить кількість секунд, які тварина реагує на стимул, поділених на 30 с. Даний тест повторювали з протилежною кінцівкою. Кожна сесія складалася з 5 спроб на кожну кінцівку. З 5 спроб обирали два найкращі результати. Після кожного тесту стрічку видаляли за допомогою теплої води та мила.

Остаточний результат виражали у вигляді співвідношення за формулою:

$$x=[(x1+x2)/30)]^{-2}/[(y1+y2)/30)]^{-2}$$

де х - кінцевий результат, x^1 і x^2 - кількість секунд, витрачених твариною на зняття стрічки з ураженої (лівої) кінцівки у найкращих спробах, y^1 і y^2 - кількість секунд, витрачених твариною на зняття стрічки з інтактної (правої) кінцівки, 30 - тривалість спроби (30 с), 2 - дві спроби із найкращим результатом.

При правильному виконанні даний тест чітко відображає фокальний характер ушкодження, демонструючи виражену різницю в балах ураженої та інтактної кінцівок протягом всього часу спостереження.

Тест ходіння по спеціально сконструйованому бруску, який звужується в кінці (ledge tapered beam-walking test) призначений для оцінки локомоторної асиметрії

задніх кінцівок [10,18]. У цьому тесті щурів навчають долати відстань е 165 см по дерев'яному бруску, виготовленому з 2 склеєних між собою дошок, нижня з яких є ширшою за верхню на 2 см. Під час долання твариною відстані враховується кількість зісковзування лап із бруска. Кінцевим пунктом шляху є знайома для щура клітка, яка містить шматочки їжі для заохочення тварини. Інтактний щур легко навчається ходити по бруску по верхній дошці, рідко використовуючи опори. Тварина із ФЦІ буде використовувати опору для кроків на стороні бруска, який відповідає ураженим кінцівкам. Тварин тренували протягом 5 днів по 5 спроб щодня. У післяопераційному періоді реєстрували 5 спроб протягом сесії на кожний день тестування. Кожну спробу записували на касету за допомогою відеокамери й аналізували у повільному режимі для підрахунку зісковзувань задніх лап для кожної кінцівки. Кінцевий результат моторної асиметрії виражали у вигляді:

$$x = [Z(a/n^1) - 2(Ьт^2)]/5x100\%$$

де a/n^1 - кількість зісковзувань, поділених на кількість кроків ураженої кінцівки; b/n^2 - кількість зісковзувань, поділених на кількість кроків на шляху інтактної кінцівки; 5 - кількість спроб.

Асиметрія використання передніх кінцівок є однією з основних ознак фокального ураження сенсомоторної кори та підкіркових рухових центрів. Дану дисфункцію дозволяє виявити ***тест постановки передньої лапи у відповідь на стимуляцію вібрисів (vibrissae elicited forelimbplacing test)*** [6,10,18]. При його проведенні даного тварина утримується за тулуб, при цьому передні кінцівки вільно звисають. Незалежне тестування кожної передньої кінцівки проводиться легким доторком вібрисів з відповідного боку до кінчика стола один раз протягом спроби. Виконується 10 спроб для кожної кінцівки протягом одного тестового дня. Інтактні тварини швидко ставлять передню лапу з обох боків на кінчик стола. Щури з однобічним фокальним ураженням мозку демонструють різні ступені порушення у постановці лапи, впевнено торкаючись при цьому неушкодженою кінцівкою поверхні стола. 1 бал присвоюється щоразу, коли щур ставить передню кінцівку на кінець стола у відповідь на подразнення вібрисів. Відсоток невдалих спроб (кількість пропущених х 10) враховується для ураженої та інтактної кінцівок. Як правило, експериментальні тварини успішно ставлять інтактну кінцівку у 100% спроб. Кінцевий результат виражається у вигляді усередненого відсотка успішних спроб.

Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 на персональному комп'ютері, включаючи ANOVA для загальних лінійних моделей із функціями повторних вимірювань і планованої різниці між групами. Дані виражали у вигляді M±m, де M - середнє значення, а m - стандартна похибка середнього арифметичного. Відмінності вважалися статистично вірогідними за умови $p<0,05$.

Результати та обговорення. За даними функціонального тестування, у всіх тварин дослідної групи із перманентною оклюзією правої СМА спостерігалися виражені неврологічні розлади. Останні проявлялися чіткою асиметрію сенсомоторних функцій, яка утримувалася на статистично достовірному рівні ($p<0,001$) протягом усього періоду спостереження.

За ***шкалою Bederson і співавт.*** максимальний неврологічний дефіцит (середній бал - 1,9±0,2) спостерігався у тварин дослідної групи на 3 добу після ОСМА (рис. 1).

В той же час у частини тварин контрольної групи також відзначалася тонічна флексія контралатеральної кінцівки наприкінці 1 доби після ОСМА, хоча й була значно менше вираженою (0,5±0,1 бали). Останній факт може бути повязаний із гемодинамічними коливаннями, зумовленими послідовною оклюзією обох сонних артерій у тварин контрольної групи. Втім, вже на 3 добу у всіх тварин контрольної групи відзначався швидкий регрес даного симптому, тоді як у щурів із ОСМА він утримувався протягом 4 тиж. із тенденцією до повільного регресу.

Сенсомоторна асиметрія, яка проявлялася різницею в рефлекторних відповідях тварин при стимуляції вібрисів, відзначалася в щурів із ОСМА вже на 1 добу (рис. 2). Натомість у тварин контрольної групи подібної асиметрії рефлекторних реакцій взагалі не спостерігалося протягом усього часу спостереження (середній відсоток реакцій контралатеральної передньої кінцівки при ОСМА - 10,5±6,2%, контрольна група - 100±0,0%, $p<0,001$). На 7 добу у щурів дослідної групи спостерігався спонтанний регрес сенсомоторної асиметрії (31,2±7,1%).Дана позитивна динаміка відзначалася до 21 доби зі стабілізацією неврологічного дефіциту на рівні 37,5±5,4% на 28 добу.

Результати тесту із клейкою стрічкою свідчать про появу чіткої контралатеральної сенсорної дисфункції та повного ігнорування протилежної сторони тіла вже на 1 добу

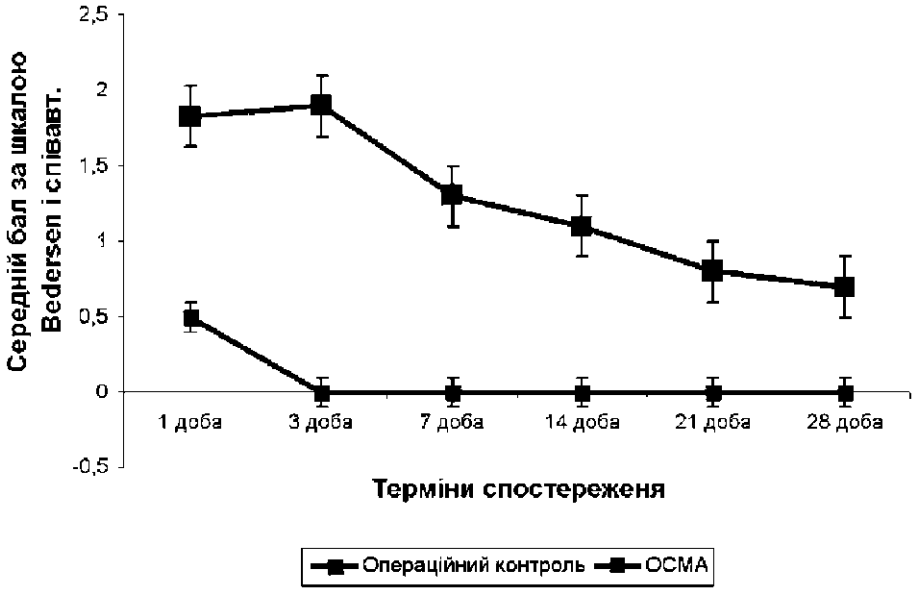

Рис. 1. *Динаміка контралатерального моторного дефіциту за шкалою Беаегяоп і співавт.*

після ОСМА у щурів дослідної групи (0±0, рис. 3). У тварин контрольної групи подібна асиметрія була майже непомітною і зникала наприкінці спостереження (0,96±0,12 і 1,0±0,09, відповідно; p>0,05). У щурів після ОСМА персистенція сенсорних розладів відзначалася впродовж 28 днів.

При цьому, на відміну від результатів попереднього тесту, зменшення ступеня сенсорної асиметрії спостерігали на 3 добу з його поступовим наростанням до 21 доби (0,26±0,13 і 0,37±0,11, відповідно) і подальшою стабілізацією на 28 добу (0,36±0,1, p>0,05).

Динаміку рухових порушень і локомоції у щурів вивчали, починаючи з 3 доби, в зв'язку з необхідністю адаптації тварин дослідної групи до циркумдукції (рис. 4). У тварин контрольної групи моторна асиметрія проявлялася періодичним зісковзуванням задньої лапи, протилежної стороні ураження, при проходженні необхідної дистанції на 3 і 7 добу (10,2±2,1% і 12,0±2,1%, відповідно).

Проте вже на 14 добу "несправжньооперовані" щури проходили задану відстань по бруску без жодних проявів асиметрії (0±0%, p<0,001), що відзначалося й на 28 добу. Після ОСМА у щурів дослідної групи визначали виражену моторну асиметрію порівняно з контрольною групою (80±8,4% і 10,2±2,1%, відповідно; p<0,001).

Таким чином, однобічна оклюзія СМА призводить до появи контралатерального неврологічного дефіциту, який проявляється передусім асиметрією сенсорної та моторної функцій [9,11,15]. Дані нашого дослідження свідчать про доцільність застосування шкали Bederson і співавт. для оцінки неврологічного статусу тварин в гострому періоді ФЦІ (1-7 днів). її перевагами є низька варіабельність між дослідниками, точність і простота оцінки ознак ішемії. Обмеженням даної шкали є спонтанний регрес симптоматики, який за різними даними, настає протягом 2-3 тижнів [9,12]. За нашими даними, даний дефіцит утримується й на 28 добу, хоча й має тенденцію до подальшого регресу. Персистенція контралатеральної флексії у тварин контрольної групи може бути пов'язана, на нашу думку, із модифікованою моделлю перманентної ФЦІ, тоді як в багатьох інших дослідженнях були використані моделі транзиторної ФЦІ, для яких характерний менший ступінь анатомічного ушкодження мозку.

Динаміка рефлекторних відповідей і сенсомоторної інтеграції у тесті постановки лапи у відповідь на стимуляцію вібрисів, а також результати тесту із клейкою стрічкою свідчать про тривалість і стійкість сенсорних порушень, незважаючи на певний ступінь спонтанного відновлення, який був найбільш вираженим в лабораторних щурів на 3-7 добу. Одержані результати узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких дані тести застосовувалися окремо або в комбінації з іншими пробами [6, 9, 11].

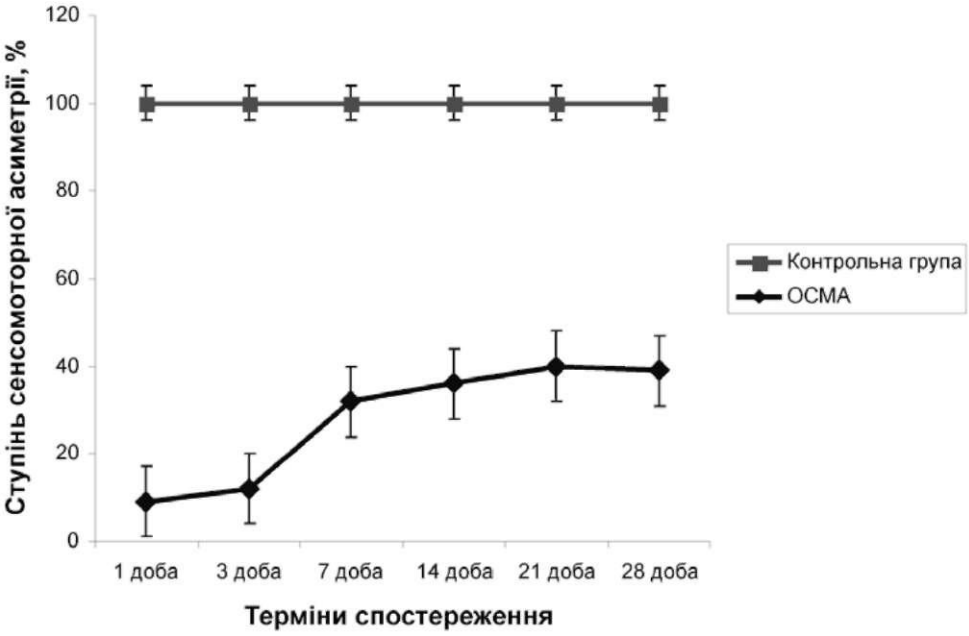

Рис.2. Динаміка рефлекторних відповідей і сенсомоторної інтеграції у тесті постановки лапи у відповідь на стимуляцію вібрисів.

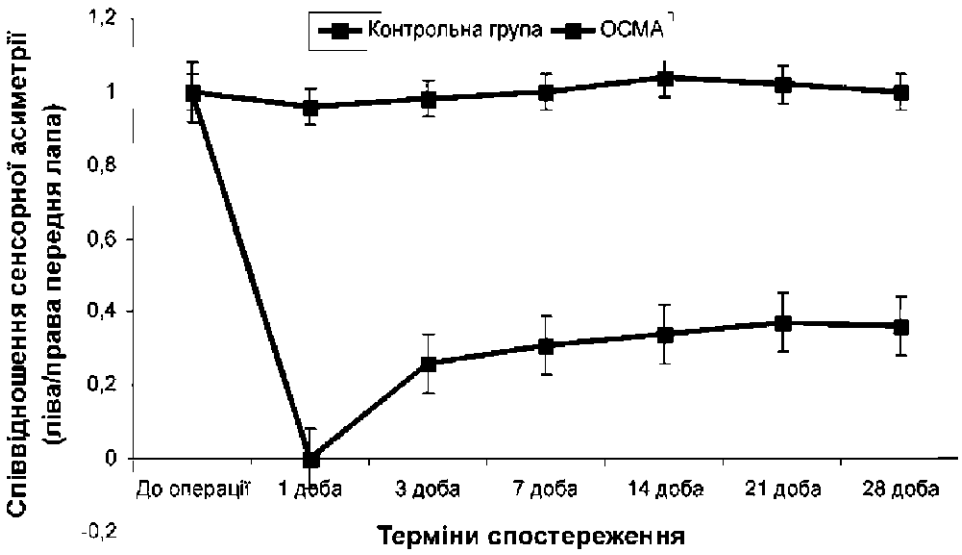

Рис.3. Соматосенсорна дисфункція в щурів у різні терміни після ОСМА за даними тесту із клейкою стрічкою.

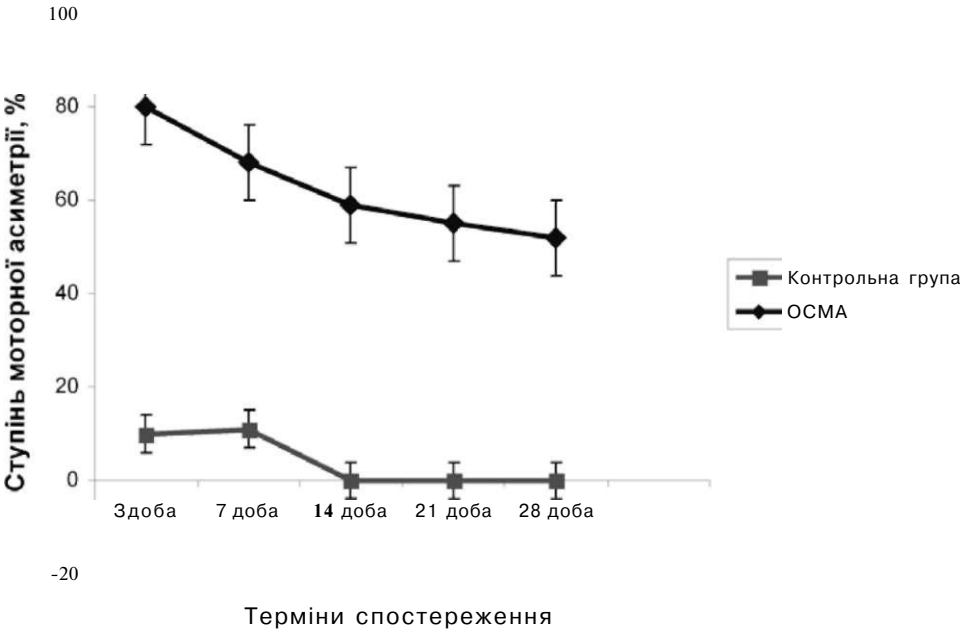

Рис.4. *Динаміка рухових порушень у щурів після ОСМА порівняно з контрольною групою за даними тесту ходіння по бруску.*

Подібно до вищенаведених тестів, тест ходіння по бруску продемонстрував існування вираженої стійкої моторної асиметрії у щурів із ОСМА протягом усього періоду спостереження. Втім, до 28 доби спостерігалося поступове зниження ступеня рухових порушень із тенденцією до стабілізації неврологічного дефіциту. За даними літератури, вищещазначена моторна асиметрія може утримуватися до 3 міс. [10,18]. Слід зауважити, що дані, одержані шляхом порівняння функціональних результатів тварин контрольної та дослідної груп, виявилися статистично вірогідними протягом усього терміну спостереження з $p<0,001$.

Висновки. Запропонований нами протокол серійної оцінки неврологічних порушень при моделюванні ОСМА дозволяє виявити довготривалі стійкі функціональні порушення у лабораторних щурів і визначити динаміку відновного процесу при застосуванні різних методів терапії, в тому числі й таких, що спрямовані на репарацію тканин мозку в ділянці ішемічного ушкодження.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення поведінкових реакцій і функціональних наслідків ФЦІ та їх співвідношення з морфологічними змінами у ділянці ішемічного ушкодження для кращого розуміння механізму дії реабілітаційних стратегій на тваринних моделях, що в подальшому може бути екстрапольоване на клінічну практику.

Рецензент: д.мед.н., професор СоколоваЛ.І.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Heart Disease and Stroke Statistics — 2011 Update: A Report From the American Heart Association / V.L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. — 2011. — V.123. — p. 18-209.

2. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт/ С.М. Віничук, М.М. Прокопів. — К., 2006. — 286 с.

3. Mescia J.F. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke / J.F. Mescia, D.A. Miller, T.G. Brott // Mayo Clin. Proc. -2002. - V.77. -p.542-551.

4.Stankowski J.N. Therapeutic targets for neuroprotection in acute ischemic stroke: lost in translation? / J.N. Stankowski, R. Gupta //Antioxid. Redox Signal. - 2011. - V.15, №10. - p. 1841-1851.

5. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. - 2005. - V.2. - p. 396-409.

6. Schaar K.L. Functional assessments in the rodent stroke model / K. L. Schaar, M.M. Brenneman, S.I. Savitz // Experimental & Translational Stroke Medicine. - 2010. - V.2, №13. -p.1-11.

7. Experimental studies of ischemic brain edema: A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. / J. Koizumi, Y. Yoshida, T. Nakazawa [et al.] // Jpn. Stroke J. - 1986. - V.8. - p. 1-8.

8. Neurological sequelae and long-term behavioural assessment of rats with transient middle cerebral artery occlusion / Modo M., Stroemer R.P., Tang E. [et al.] // Journal of Neuroscience Methods. - 2000. - V.194. - p. 99¬109.

9. Modo M. Long-term survival and serial assessment of stroke damage and recovery -practical and methodological considerations // J. Exp. Stroke Transl. Med. - 2009. - V.2, №2. - p. 52-68.

10. Schallert T. Disentangling multiple types of recovery from brain injury / T. Schallert, M. T. Woodlee, S. M. Fleming // in Pharmacology of Cerebral Ischemia, J. Krieglstein, S. Klumpp (Eds.). - 2002. - Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers. -p.201-217.

11. Freret T. Improvements of the Stroke Model Guidelines — Animal body weight and long-term functional concerns / T. Freret, V. Bouet // J. Exp. Stroke Transl. Med. — 2009. — V.2, №2. — p. 28-31.

12. On the importance of long-term functional assessment after stroke to improve translation from bench to bedside / T. Freret, P. Schumann-Bard, M. Boulouard [et al.] // Experimental & Translational Stroke Medicine. — 2011. — V.3, №6. — p. 1-5.

13. Цимбалюк В.І. Модифікована модель експериментального ішемічного інсульту в щурів з використанням монофіламентів із силіконовим покриттям / В.І. Цимбалюк, Є.С. Ярмолюк // Український неврологічний журнал. — 2012. — № 4. — с. 97-105.

14. Neurologic and neuropathologic outcome after middle cerebral artery occlusion in rats / L. Persson, H.-G. Hardemark, H.G. Bolander [et al.] // Stroke. — 1989. — V.20. — p. 641-645.

15. Lindner M.D. Long-lasting functional disabilities in middle-aged rats with small cerebral infarcts // M.D. Lindner, V.K. Gribkoff, N.A. Donlan [et al.] // The Journal of Neuroscience. - 2003. - V. 23, №34. - p. 10913-10922.

16. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination / J.B. Bederson, L.H. Pitts, M. Tsuji [et al.] // Stroke. - 1986. - V.17. - P. 472-476.

17. Neurologic assessment of somatosensory dysfunction following an experimental rodent model of cerebral ischemia / R.J. Komotar, G.H. Kim, M.E. Sughrue [et al.] // Nature Protocols. - 2007. - V.2, №10. -p.2345-2347.

18. Orienting and placing/ T. Schallert, M.T. Woodlee // In the "Behavior of the Laboratory rat: A handbook with tests". - Ian Whishaw and Brian Kolb [eds]. - 2005. - Oxford, Oxford University Press. - p. 129-140.

ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ СТОЙКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Ярмолюк Е.С., Цымбалюк В.И., Троян А.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Предложенный протокол неврологического тестирования позволяет надежно и точно проводить количественную оценку стойких функциональных нарушений у крыс с фокальной церебральной ишемией в течении длительного периода наблюдения, не требуя специального дорогостоящего оборудования. Это обусловливает возможность использования данного протокола при исследовании методов восстановительного лечения ишемического инсульта в эксперименте.

Ключевые слова: ишемический инсульт, экспериментальная модель, фокальная церебральная ишемия, неврологические нарушения, функциональное тестирование.

PROTOCOL FOR ASSESSMENT OF PERSISTENT NEUROLOGIC IMPAIRMENTS AFTER MODELING FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA IN EXPERIMENT ON RATS

Yarmolyuk Ye.S., Tsimbalyuk V.I., Troyan O.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The suggested protocol of neurological testing allows for reliable and accurate long-term quantitative assessment of persistent functional impairments in rats with focal cerebral ischemia and requires no special expensive equipment. This protocol may be used for experimental research of restorative treatment for ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, experimental model, focal cerebral ischemia, neurologic impairments, functional testing.