

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ
НЕЙРОДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН
НА МОДЕЛІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

savosko_s@ukr.net

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Органи нервової, імунної та сечостатевої системи в умовах експериментального пошкодження», № державної реєстрації 0112U001413.

Вступ. Гостре порушення мозкового кровообігу є найбільш важким гострим захворюванням центральної нервової системи. За більш ніж два десятиліття розроблено лікарські засоби, які в різній мірі захищають ішемічно уражену тканину мозку від загибелі. З появою в останні роки значної кількості нових препаратів із ноотропною, нейрометаболічною, антиоксидантною дією, зросла зацікавленість до оцінки їх ефективності у відношенні нейропротекторної та відновлювальної дії після перенесеного інсульту [7,9,18]. Якщо відносно ізолюваного впливу, тобто монотерапії, на регрес вогнищового ураження отримані деякі результати, на жаль не завжди однозначні, то відносно комбінованого впливу лікарських препаратів і їх вдалим комбінацій на відновні процеси кількість опублікованих робіт не чисельна.

Вирішення цієї проблеми вкрай важливо для розробки стратегії фармакологічної корекції метаболічних порушень при інсульті, котра враховує патогенетичні ланки розвитку та перебігу порушення мозкового кровообігу.

Зважаючи на це, метою дослідження було проведення аналізу ефективності застосування лікарських засобів (ноотропів, антиоксидантів, діуретичних засобів) на відновні процеси при інсульті.

Об'єкт і методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз ряду експериментальних досліджень оцінки нейропротекторної дії лікарських засобів на моделі локального геморагічного інсульту. Усі дослідження були проведені за умов стандартного відтворення інсульту у дослідних тварин та методів гістологічної та статистичної оцінки первинних даних. Експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Загальних етичних принципів експериментів на тваринах,

ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Загальна кількість дослідних тварин у проведених експериментах склала 170 щурів (середня маса 210,0±10,0 г). Відтворення обмеженого крововиливу у тварин досягали механічним руйнуванням тканини внутрішньої капсули (С.І. dextra, L=3,5-4,0; H=6,0; AP=0,6-1,0) [3] 4-6 обертальними рухами зігнутого мандрена-ножа, з подальшим введенням в ділянку внутрішньої капсули (через 3-4 хв після руйнування) 0,15-0,2 мл аутокрові [17]. Премедикацію здійснювали шляхом введення тіопенталу натрію (і.р., 50 мг/кг). Після моделювання геморагічного інсульту вводили лікарські засоби за схемою та дозами, що наведені в таблиці 1.

Через 10 діб після моделювання інсульту тварин виводили із експериментів шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію. Головний мозок щурів фіксували у 10%-розчині формаліну на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,4), зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу і заливали у парафін за стандартною методикою. Парафінові зрізи товщиною 6-8 мкм профарбовували гематоксиліном і еозином. Морфометричне дослідження полягало у оцінці змін кількості нейронів та площі їх тіл (перикаріону) у сенсомоторній зоні цереброкортек-

Таблиця 1.

Дози та схеми введення препаратів

Препарат	Доза, спосіб введення	Частота, кількість введення
Кортексин	2,5 мг/кг, і.п.	На 2 годину і у наступні 10 діб раз на добу
Церебралізін	100 мг/кг, і.р.	
Церебрал	0,1 мг/кг, і.п.	
Гліцин	40 мг/кг, і.р.	
Верапаміл	0,1 мг/кг, і.р.	
Пірацетам	100 мг/кг, і.р.	
BDNF	80 мкг/кг, і.р.	На 2 годину і на 3 добу після інсульту
Магнія сульфат	0,15 мл/кг, і.р.	На 2 годину і у наступні 5 діб раз на добу
Корвітин	7,2 мг/кг, і.р.	
Ліпін	10 мг/кг, і.р.	
Торасемід	0,15 мг/кг, і.р.	

Таблиця 2.

**Морфометричні показники
сенсомоторного цереброкортексу щурів
при моделюванні гострого інсульту
та введенні лікарських засобів**

Група тварин	Загальна кількість нейронів, од/мм ²	Площа нейрона, мкм ²
Контроль	732,1±5,4	353,2±8,5
Псевдооперовані	721,2±10,7	378,7±7,0
Геморагічний інсульт	511,5±12,6	597,3±25,3
Ноотропи	Кортексин	591,9±9,0*
	Церебралізін	586,9±7,1*
	Церебрал	595,5±10,8*
	Пірацетам	557,1±11,3*
Нейротрофічні фактори	Гліцин	541,2±14,2
	BDNF	542,0±14,3
Гіпотензивні засоби	Магнія сульфат	564,9±13,6*
Діуретичні засоби	Торасемід	548,0±11,7
Антиоксиданти	Корвітин	568,1±10,3*
Комбінації засобів	Ліпін + корвітин	568,1±10,3*
	Верапаміл + церебрал	617,5±16,3*
	Пірацетам + кверцетин + ліпін	640,1±9,2*
	BDNF + MgSO ₄ + торасемід + корвітин	643,1±8,1*
		629,1±10,3*
		392,7±10,5*

Примітка: * – достовірно до групи геморагічного інсульту (p<0,05); # – достовірно до контрольної групи (p<0,05).

су. Мікрофотографії отримували на мікроскопі Olympus BX 51. Морфометричний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1), збільшення Ч400. Стандартизований підхід у проведенні гістологічних та морфометричних досліджень дозволили співставити отримані дані різних серій досліджень та дати достовірну оцінку одержаних результатів.

Статистичну обробку отриманих вибірок даних проводили із застосуванням програми Statistica 6.0. Вибірки порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. На сьогодні оцінка рівня структурних змін органу та впливу досліджуваних засобів і молекул лише гістологічним методом є малоефективною і потребує використання методів кількісного аналізу, оскільки підкріплення якісної інформації морфологічного дослідження кількісними характеристиками в значній мірі підвищує точність і об'єктивність висновків. При проведенні морфометричної оцінки гістологічних параметрів слід чітко розділяти кількісні і лінійні характеристики. Кількісні параметри є основним видом морфометричних показників, над якими можна проводити статистичні операції. Якісні ознаки визначаються у плані наявності або відсутності морфологічного показника будь-яких гістопатологічних змін. У проведених нами дослідженнях такими параметрами були: загальна кількість нейронів у одиниці площі (1 мм²) фронтального зрізу головного мозку, площа соми (перикаріону) нейрона і морфологічні ознаки вторинного ураження та реакції тканини на пошкодження (вторинні крововиливи, лейкоцитарний інфільтрат, гліоз).

У терміні 10 діб після відтворення експериментальних операцій та завершення курсового введення досліджуваних препаратів був проведений порівняльний аналіз отриманих морфологічних та морфометричних даних. У правій півкулі головного мозку були встановлені локальний крововилив, фокальні ділянки з ознаками некрозу і набряку нервової тканини. Гематома локалізується в зоні внутрішньої капсули, площа гематоми в площині фронтального зрізу мозку в середньому становила 8,63±0,13 мм². При цьому кора головного мозку пошкоджувалася несуттєво. Виразений набряк тканини мозку реєстрували у ділянці внутрішньої капсули, мозолистого тіла, гіпокампу і сенсомоторної кори. У правій гемісфері відзначено дистрофічні зміни судинної системи: судини зі спавшимся просвітом, стаз, порушення цілісності ендотелію, виразений периваскулярний набряк, діapedез еритроцитів. Відмічено ознаки інфільтрації клітин моноцитарно-макрофагічного ряду. Ступінь нейродистрофічних змін оцінено у 30% зменшенні кількості нейронів III-V шарів іпсилатеральної гемісфери. Набряк тканини мозку можна було оцінити

шляхом екстраполяції ступеню гідропічної дистрофії пірамідних нейронів. Площа перикаріонів з апікальним дендритом ішемічно ушкоджених нейронів збільшувалась до 61-77% (табл. 2).

Порівняльний аналіз морфометричних характеристик ішемічного ураження мозку щурів у групах щурів з введенням препаратів засвідчив деякі особливості їх впливу. Як видно із статистичних даних дія гліцину, BDNF і торасеміду не мала достовірного відображення у зменшенні кількості неушкоджених нейронів, тоді як інші препарати за умов ізольованого введення здійснювали позитивний вплив щодо нейродистрофічних змін кори мозку. У групах комбінованого застосування препаратів різних фармакологічних груп відмічено тенденцію до збільшення їх нейропротекторного впливу. Про ступінь регресу набряку тканини мозку у гострому періоді після експериментального інсульту свідчили зменшення площі гідропічно змінених нейронів. На гістологічному рівні це проявлялося у зменшенні периваскулярного перицелюлярного набряку, зменшенні набряку цитоплазми нейронів, кількості ішемічно уражених нейронів та гліоцитів. Найбільш виражені

за цими показниками зміни були відмічено у групах з введенням кортексину, церебралу, магнію сульфату, торасеміду, корвітину та запропонованих комбінацій препаратів.

Співставлення морфометричних показників з гістологічною картиною досліджуваних зразків вказує на доцільність застосування комбінації лікарських засобів, дія яких спрямована на патогенетичні мішені ішемічного ураження мозку, що дозволило частково обмежити рівень розповсюдження цитопатологічних змін у корі мозку. Запропонований підхід підтверджується літературними даними. В сучасній нейронауці запропоновано широкий спектр фармакологічних засобів, що володіють нейропротекторними властивостями: антагоністи глутамату, блокатори кальцієвих каналів, антиоксиданти, ноотропи та інші препарати [8,11,15]. Доцільність їх ізольованого застосування показано у багатьох дослідженнях, проте чіткі докази ефективності комбінованої терапії в літературі наведені лише для деяких із них [8].

Проблема розробки лікарських засобів та їх потенційна ефективність визначається терапевтичною мішенню, на яку спрямована дія препарату. У цьому аспекті є кілька основних напрямків нейропротекції та метаболічної підтримки ЦНС при порушенні мозкового кровообігу та травматичного ушкодження. Перший з цих напрямків є підтримка і стабілізація іонного гомеостазу нервових клітин в зоні пенумбри – ділянки метаболічно ушкоджених, але живих нервових клітин [11,12]. Це обумовлено тим, що енергетичний дефіцит при гіпоксії викликає порушення енергозалежного іонного транспорту (Ca^{2+} , K^+ , Na^+), активацію ензимів і транскрипційних факторів, що пришвидшують загибель клітин [13,19]. Блокатори іонних каналів пропонуються для фармакологічної корекції цих метаболічних порушень. Застосування антагоністів кальцію переплітається з корекцією артеріального тиску, тому вони розглядаються в якості потенційного терапевтичного доповнення до корекції вазоспазму [20].

В якості антагоніста кальцію розглядають магній. Сульфат магнію, крім гіпотензивного засобу, розглядають в якості прототипу нейропротективного засобу для лікування гострого інсульту [21].

Наступна стратегія в лікуванні гострого інсульту спрямована на утилізацію вільних радикалів, що активно продукуються на тлі розщеплення реакцій окиснення та фосфорилування. Цей напрям досягається шляхом використання різних фармакологічних засобів з антиоксидантною дією – алкалоїди (вінкамін), флавоноїди (кверцетин), похідні спиртв та жирних кислот (ліпін), як акцептори АФК [14]. Застосування цих засобів дозволяє додатково вплинути на реологічні показники крові, покращити перфузію церебральних судин.

Серед перспективних і найбільш суперечливих напрямків нейропротекції розглядаються нейропептиди (BDNF, NGF), або їх аналоги. Нейротрофічні фактори впливають на синтез проапоптичних протеїнів, активують синтез молекул адгезії, білків-транспортів глюкози. Ефективність їх застосування було доведено в багатьох експеримен-

тальних та лише деяких клінічних дослідженнях [15,16]. Препарат з доведеною терапевтичною дією є гліцин, разом з тим є ряд спірних порівняльних досліджень пірацетаму та комплексних пептидних препаратів (семакс, церебролізін, церебрал, кортексин, цереброкурин) [2,4,5,6]. Препарати впливають і на регенеративні явища травмованої периферійної нервової системи [1].

Так звані петлеві діуретики тривалої дії (торасемід) мають виражений терапевтичний потенціал щодо відновлення ферментативних цитопротекторних систем мозку при інсульті та вазогенного і посттравматичного набряку мозку. Торасемід пригнічує набряк нервових клітин при ацидозі, тому часткова дегідратація мозку шляхом індукції діурезу зменшує цитотоксичний набряк і дистрофічні зміни тканини мозку [10,22]. Порівняльну характеристику фармакологічних мішеней нейропротекції для досліджуваних препаратів наведено у таблиці 3.

Отже, аналіз літературних даних та результатів власних досліджень дає підстави зробити **висновок**, що сучасні лікарські засоби, які застосовують або пропонуються для терапії ішемічного ураження ЦНС, представлені різними фармакологічними групами і в загальному підсумку здійснюють нейропротекторну дію, в різній мірі запобігають прогресуванню цитопатологічних змін, сприяють процесам відновлення нервової системи. Найбільш перспективними є комбінації існуючих та новітніх лікарських засобів з антиоксидантною, ноотропною, нейрометаболічною, протинабряковою та іонотропною дією.

На жаль морфологічні дослідження дозволяють лише кількісно оцінити ступінь ушкодження тканин

Таблиця 3.

Характеристика фармакологічної дії препаратів – потенційних антиінсультних лікарських засобів

Препарат	Механізм фармакологічної дії
Церебролізін	Нейрометаболічний
Церебрал	Антиапоптичний – інгібує каспазу-3, активує синтез NGF
Кортексин	Нейропротекторний, нейроімунорегуючий
BDNF	Нейропротекторний, антиапоптичний
Гліцин	Нейрогальмівний, антиоксидантний вплив
Верапаміл	Блокатор кальцієвих каналів
Пірацетам	Нейропротекторний, нейрогальмівний
Магнія сульфат	Гіпотензивний, кальцій-антагоністичний
Корвітин	Антиоксидантний, метаболітотропний
Ліпін	Антиоксидантний, джерело фосфотидил холіну
Торасемід	Протинабряковий

та прояви відновного процесу, проте визначення механізмів цитопротекції та специфічного впливу лікарських засобів потребують додатково застосування біохімічних і молекулярних методів дослідження, співставлення їх результатів з гістологічними даними. Комплексна оцінка преїотропної дії препаратів є стандартом сучасних досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Планується співставлення результатів гістологічних та біохімічних досліджень для аналізу фармакологічної дії лікарських засобів та їх комбінацій у розробці стратегії комплексної нейропротекції при ішемічному, травматичному та токсичному ураженні нервової системи.

Література

1. Демидчук А.С. Регенерація периферійного нерва при застосуванні нейропептидних засобів / А. С. Демидчук // Прикладні аспекти морфології: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті проф. Б.В. Шутки, Івано-Франківськ, 20-21 травня 2010 р. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 47-48.
2. Макаренко А.Н. Нейроактивирующий механизм действия нового трофинотропина Церебрал / А.Н. Макаренко, И.Г. Васильева // Эксперим. клинич. фармакология. – 2004. – № 67 (4). – С. 12-15.
3. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных / А.Н. Макаренко, Н.С. Косицын, Н.В. Пасикова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 2002. – Т. 52, № 6. – С. 765-768.
4. Олигопептидная мембранная фракция Церебролизина / О.А. Громова, А.С. Катаев, В.Е. Третьяков [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 2. – Режим доступа: <http://www.neurology.mif-ua.com>.
5. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронтологии / В.М. Студеникин, Л.А. Пак, С.В. Балканская [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – № 6. – С. 72-72.
6. Применение пептидного нейропротектора «Семакс 1%» в первые часы и дни острого церебрального инсульта: методические рекомендации для практического здравоохранения / под. ред. В.И. Скворцовой; НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПОРГМУ Росздрава. – Москва, 2010. – 44 с.
7. Bipyridine, an iron chelator, does not lessen intracerebral iron-induced damage or improve outcome after intracerebral hemorrhagic stroke in rats / J. Caliaferumal, S. Wowk, S. Jones [et al.] // Transl Stroke Res. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 719-728.
8. Cho H.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases / H.J. Cho, Y.J. Kim // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 31, № 3. – P. 171-176.
9. Curcumin loaded solid lipid nanoparticles: An efficient formulation approach for cerebral ischemic reperfusion injury in rats / V. Kakkar, S. Muppu, K. Chopra [et al.] // Eur J Pharm Biopharm. – 2013. – Vol. 85, № 3. – P. 339-345.
10. Delayed progression of cytotoxic oedema in focal cerebral ischemia after treatment with a torasemide derivative: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study / E. Le Bars, S. Roussel, C. Rigny [et al.] // Neurosci Lett. – 1996. – Vol. 213 (2). – P. 123-126.
11. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke / P.M.W. Bath, B. Cotton, R.H. Martin [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 732-738.
12. Experimental hemorrhagic stroke: the study of neuropeptides (MIF, selank) in the intraperitoneal injection / V.I. Skvortsova, T.V. Tvorogova, A.I. Dubina [et al.] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S.S. Korsakova. – 2009. – Vol. 109, (12 Suppl 2). – P. 62-66.
13. Na⁺/Ca²⁺ exchanger maintains ionic homeostasis in the peri-infarct area / A. Tortiglione, B. Picconi, I. Barone [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 1614-1620.
14. Neuroprotective effect of the flavonoid quercetin in a rat MCA model / M. Stohrer, D. Butenandt, Z. Grahovac [et al.] // International Journal of Stroke. – 2008. – Vol.3, № 1. – P. 181-182.
15. Neuroprotective effect of intranasally administrated nerve growth factor in patients with acute ischemic stroke / G. Xu, Q. Yin, R. Zhang [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – № 24. – P. 493-494.
16. Neurotrophins and neuronal plasticity in the action of antidepressants and morphine / M. Sairanen. – Academic dissertation, Helsinki. – 2007. – P. 100.
17. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – San Diego: Academic Press, 2008. – 400 p.
18. PP2A ligand ITH12246 protects against memory impairment and focal cerebral ischemia in mice / S. Lorrío, A. Romero, L. González-Lafuente // ACS Chem Neurosci. – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. 1267-1277.
19. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine / P. Bonoczk, B. Gulyas, V. Adam-Vizi // Brain Res. Bull. – 2000. – Vol. 53. – P. 245-254.
20. Stroke neuroprotection revisited: Intra-arterial verapamil is profoundly neuroprotective in experimental acute ischemic stroke / M.E. Maniskas, J.M. Roberts, I. Aron [et al.] // J. Cereb Blood Flow Metab. – 2015. – Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661189.
21. The field administration of stroke therapy – magnesium (FAST-MAG) Phase 3 Clinical Trial / J.L. Saver, C.S. Kidwell, S. Hamilton [et al.] // 9th International Stroke Conference, San Diego, CA. – February 5, 2004.
22. Treatment of vasogenic brain edema with the novel Cl⁻ transport inhibitor torasemide / F. Staub, M. Stoffel, S. Berger [et al.] // J. Neurotrauma. – 1994. – Vol. 11 (6). – P. 679-690.

УДК 612.824.4:577.325.6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ НЕЙРОДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН НА МОДЕЛІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Олійник Т. М., Довгань І. М., Мельник Н. О., Савосько С. І., Чайковський Ю. Б.

Резюме. У статті наведені результати порівняльного аналізу нейропротекторного впливу сучасних препаратів різних фармакологічних груп – нейропептиди та їх аналоги, нейротрофічні фактори, антагоністи кальцію, вітаміни та їх похідні, діуретики. На моделі експериментального геморагічного інсульту вивчений їх фармакологічний вплив при моно- і комбінованому введенні. Викладено сучасні уявлення про механізм дії препаратів, їх ролі в патогенетичній терапії ішемічного ушкодження мозку.

Ключові слова: інсульт, нейропротекція, експеримент.

УДК 612.824.4:577.325.6

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА МОДЕЛИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Олейник Т. М., Довгань И. М., Мельник Н. А., Савосько С. И., Чайковский Ю. Б.

Резюме. В статье приведены результаты сравнительного анализа нейропротекторного влияния современных препаратов разных фармакологических групп – нейропептиды и их аналоги, нейротрофические факторы, антагонисты кальция, витамины и их производные, диуретики. На модели экспериментального геморрагического инсульта изучено их фармакологическое действие, при моно- и комбинированном введении. Изложены современные представления о механизме их действия, их роли в патогенетической терапии ишемического повреждения мозга.

Ключевые слова: инсульт, нейропротекция, эксперимент.

UDC 612.824.4:577.325.6

COMPARATIVE ANALYSIS OF EXPERIMENTAL PHARMACOCORRECTION OF NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE MODEL OF HEMORRHAGIC STROKE

Oliinyk T. M., Dovgan I. M., Melnyk N. O., Savosko S. I., Chaikovsky Yu. B.

Abstract. The article present results of the comparative analysis of the neuroprotective effect of modern drugs of different pharmacological groups – neuropeptides and their analogs, neurotrophic factors, calcium antagonists, vitamins and their derivatives, diuretics. Their pharmacological effect in the experimental model of hemorrhagic stroke is studied during mono- and combined application. Modern views about mechanism of their action and role in pathogenetic therapy of ischemic brain damage are analyzed.

Comparative analysis of morphometric characteristics of ischemic brain damage in groups of rats with application of medications showed some features of their influence. Statistical data suggested that glycine, BDNF and torasemide had no significant effect on reducing the number of intact neurons, whereas other drugs (cortexin, cerebrolysin, cerebral, piracetam, magnesium sulfate, corvitin) performed a positive impact on neurodystrophic changes in the cerebral cortex. The combined using of various medications had tendency to increase their neuroprotective effects. The regression of brain edema in the acute period of experimental stroke showed reducing of neuronal hydropic damage, perivascular and pericellular edema. The most pronounced of these indicators changes were observed in the groups with the cortexin, cerebral, magnesium sulfate, torasemide and corvitin application and especially at their combination using.

Comparison of morphometric parameters with histology results indicates the feasibility of combined medication application, that their action is directed to target the pathogenic ischemic damage and has partly limited cytopathological changes in the cerebral cortex. The most perspective is the combination of existing and new medicines with antioxidant, neuroprotective, neurometabolic, antiedema and ionotropic action. Unfortunately morphological research can only quantify evaluate the degree of tissue damage and signs the recovery process, but the mechanisms of protective and specific influence of medications requiring an additional using of biochemical and molecular research methods, comparing their results with histological data. Complex assessment of pleiotropic action of new medications is a standard in modern research.

Keywords: stroke, neuroprotection, experiment.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 22.03.2016 року