

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.83>**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛОГРАММЫ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ГЕПАРИНА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

Ивашин А.А.¹, Коробков Д.М.²*, Маштакова А.М.³, Жоголев Г.С.⁴, Айтмухамбетов Э.Р.⁵, Саидов Д.Р.⁶, Амонатов Д.А.⁷, Боев М.А.⁸, Скляр Е.С.⁹, Кирилина П.В.¹⁰, Абдунабиев А.А.¹¹, Нестеренко К.Е.¹²²ORCID : 0000-0001-8948-0052;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doctordmk[at]mail.ru)

Аннотация

Поскольку гепарин при внутривенном введении очень быстро выводится из кровотока, для эффективной антикоагулянтной терапии необходимо вводить большое количество гепарина. Поэтому важно найти подходящую систему с замедленным высвобождением, которая приводит к снижению дозы гепарина. Цель исследования – изучить особенности гемодинамики на фоне применения липосомального гепарина при церебральной ишемии у крыс в эксперименте. В нашем исследовании у животных в группе №2 (окклюзия СМА), отмечена тенденция к повышению ЧСС в течение 30 минут, хотя эти различия не были статистически значимыми по отношению к группе контроля. Спустя 90 минут с момента окклюзии СМА отмечается стойкое увеличение ЧСС, именно в этот период отмечается наиболее высокие показатели ЧСС. В группе животных №4 (окклюзия СМА+ липосомальный гепарин 0,3мл и/п в период реперфузии) PO_2 спустя 60 минут составил $231 \pm 12,15$ мм рт.ст., что статистически значимо выше на 9,46%, на 0,87% в сравнении с группой контроля 1, и группами контроля 2 и 3, соответственно, ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась и спустя 24 часа с момента начала эксперимента, у животных в группе №4 PO_2 был статистически значимо выше на 45,5% в сравнении с группой контроля 1, ($p < 0,05$).

Ключевые слова: инсульт, ишемия, гемодинамика, окклюзия средней мозговой артерии.**A STUDY OF HAEMODYNAMICS AND SOME COAGULOGAM INDICES DURING EXPERIMENTAL APPLICATION OF LIPOSOMAL HEPARIN FOR CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS**

Research article

Ivashin A.A.¹, Korobkov D.M.²*, Mashtakova A.M.³, Zhogolev G.S.⁴, Aitmukhambetov E.R.⁵, Saidov D.R.⁶, Amonatov D.A.⁷, Boev M.A.⁸, Sklyar Y.S.⁹, Kirilina P.V.¹⁰, Abdunabiev A.A.¹¹, Nesterenko K.Y.¹²²ORCID : 0000-0001-8948-0052;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (doctordmk[at]mail.ru)

Abstract

As heparin is rapidly released from the bloodstream when administered intravenously, large quantities of heparin must be administered for effective anticoagulant therapy. It is therefore important to find a suitable delayed-release system that results in a reduced heparin dose. The aim of the study was to examine the specifics of haemodynamics against the background of liposomal heparin administration in cerebral ischaemia in rats in an experiment. In our research, the animals in group 2 (SMA occlusion) showed a tendency for heart rate increase within 30 minutes, although these differences were not statistically significant in relation to the control group. There was a sustained increase in HR 90 minutes after SMA occlusion, and the highest HR values were recorded during this period. In animal group 4 (SMA occlusion + liposomal heparin 0.3ml and p during reperfusion) the RO_2 after 60 min was 231 ± 12.15 mmHg, which was statistically significantly higher by 9.46%, by 0.87% in comparison with control group 1, and control groups 2 and 3 respectively ($p < 0.05$). A similar trend was observed 24 hours after the start of the experiment, with animals in group 4 having PO_2 statistically significantly higher by 45.5% compared to control group 1, ($p < 0.05$).

Keywords: stroke, ischaemia, haemodynamics, middle cerebral artery occlusion.**Введение**

Проблема церебральных сосудистых катастроф на сегодняшний день является наиболее значимой в нашей стране. Достоверно известно, что инсульт может инициировать дисфункцию вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, что бесспорно может привести к внезапной смерти [1], [8]. Авторегуляция мозгового кровотока находится в прямой зависимости от эффективной и стабильной работы сердца, в этом ключе особый интерес уделяется влиянию центральной гемодинамики [9], [10]. Мозг по своей природе более уязвим к ишемии, чем другие органы, а тяжелая и продолжительная ишемия часто сопровождается нарушениями церебральной гемодинамики особенно в начальный период реперфузии, несмотря на восстановление адекватного кровотока. Хотя истинные механизмы, лежащие в основе церебральных гемодинамических нарушений, еще не до конца установлены, многие экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что своевременная тромболитическая терапия способствует восстановлению спонтанного кровообращения, снижению неврологического дефицита и выживаемости пациентов в течение

длительного времени, однако возникают клинические ситуации когда проведение тромболизиса противопоказано, и в этой ситуации ключевое место отводится антикоагулянтной терапии [2], которая проводится за счет введения антикоагулянтов, здесь, и появляется серьезный недостаток применения данной группы препаратов – медленное развитие эффекта и побочные эффекты у данной группы, а также гепаринорезистентность. Поэтому поиск и создание препаратов и форм их доставки является крайне актуальной и перспективной проблемой, особенно в современных условиях.

Цель исследования – изучить особенности гемодинамики и некоторые показатели коагулограммы на фоне применения липосомального гепарина при церебральной ишемии у крыс в эксперименте.

Методы и принципы исследования

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [3]. Эксперимент проводился на 60 животных (нелинейные белые крысы обоего пола массой 220-335 г.). Все животные находились в стандартных условиях вивария. Животным выполнено анестезиологическое пособие (наркоз), включающее интраперитонеальное введение (и/п) препаратов: «Ксилазина гидрохлорид» (из расчета 0,5 мл/кг массы тела) и «Тилетамин» (из расчета 8мг/кг массы тела) [4]. Выполнялась респираторная поддержка. На аппаратном комплексе «ВІОРАС» в соответствии со стандартными методиками производился мониторинг ЭЭГ, парциального давления кислорода (PO_2), парциального давления углекислого газа (PCO_2), среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), pH [5]. Ряд показателей коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПТВ); тромбиновое время (ТВ) у крыс определяли на гемокоагулометре «SOLAR CT 2410» в соответствии со стандартными методиками, кровь забирали у лабораторных животных из хвостовой вены до эксперимента, во время окклюзии, и в период реперфузии (через 45 минут от начала эксперимента), спустя 120 минут и спустя 180 минут от момента реперфузии. [6]. Животные были разделены на 4 группы: 1-ая группа (контроль 1) (n=15) – ложнооперированные животные, оперативное пособие заключалось в обеспечении доступа к средней мозговой артерии (СМА), при этом окклюзия СМА не производилась. 2-ая группа (контроль 2) (n=15) – инсульт (окклюзия СМА); животным выполнялась 45-минутная окклюзия СМА по методике J. Koizumi [7], с последующей реперфузией. 3-ья группа (контроль 3) (n=15) – инсульт (окклюзия СМА); животным выполнялась 45-минутная окклюзия СМА, с последующей реперфузией+гепарин натрия и/п 40 (ЕД/кг) за 1 минуту до реперфузии; 4-ая группа (n=15) – инсульт (окклюзия СМА); животным выполнялась 45-минутная окклюзия СМА, с последующей реперфузией+ липосомальный гепарин натрия и/п 0,3 мл за 1 минуту до реперфузии. Липосомальные формы были получены из лецитина и холестерина методикой обращения фаз. Инкапсуляция гепарина проводилась пассивной загрузкой. Раствор гепарина натрия 50000 ЕД (10 мл) медленно вливали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли трисаминометан 3,5 мл в качестве стабилизатора буферного раствора с нагревом на ультразвуковой водяной бане до 40°C, затем вливали деионизированную воду до 50 мл, перемешивали в течение 45 минут. На следующем этапе лецитин (500 мг) и холестерин (5 мг) помещали в колбу, добавляли хлороформ. Хлороформ выпаривался, проводилось высушивание, и образование липидной плёнки. После чего её гидратировали 10-ю мл раствора гепарина натрия. Полученную дисперсию подвергали экструдированию, для фильтрации применяли диализный фильтр с диаметром пор 100 нм. Размер липосом был определен автоматически на наносайзере NANO-flex, путем помещения 0,5 мл раствора липосом, с автоматическим подсчетом при помощи программного комплекса Microtrac Flex 11.0.0.2. Распределение, полученных липосом по диаметру (nm) получили следующее: 87,5 nm – 100%. Для статистической обработки был применен t-критерия Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Результаты представлены следующим образом, $M \pm m$ (M – среднее, m – ошибка среднего). Данные принимались за статистически значимые при $p < 0,05$. Данные имели нормальное распределение. Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете Statistica 10.

Основные результаты

Во время окклюзии СМА у животных в группах №2, №3, №4 появлялась изоэлектрическая ЭЭГ (патологические ЭЭГ-паттерны (вспышка-подавление и паттерны распада), а также дезорганизованная полифазная активность не зарегистрированы), и оставалась изоэлектрической на протяжении всего периода окклюзии. С момента окклюзии СМА у животных в группах № 2, № 3, № 4 фиксировалось плавное угасание суммарной альфа и бета –активности, с последующей дезорганизацией и исчезновением альфа-активности. Снижение суммарной амплитуды и полное угасание потенциалов регистрировалось в группах животных №2, №3, и №4 на 16,4±4,65 секунде с момента окклюзии СМА, статистически значимые различия между данными группами не выявлены. Тотальная депрессия потенциалов в группах №2, №3, №4 зафиксирована на протяжении всего периода окклюзии, что свидетельствует об угнетении функциональной активности коры головного мозга, вызванной ишемией головного мозга. В период реперфузии, отмечено возобновление биоэлектрической активности, начинающееся с восстановления альфа-активности и фокального восстановления тета-активности, а также суммарным повышением амплитуды потенциалов, за счет повышения – увеличения доминирующей активности. В группе №1 подобных особенностей не зафиксировано, биоэлектрическая активность оставалась стабильной на протяжении всего эксперимента. Показатель pH в группе 1, группе 2, группе 3, и группе 4 до эксперимента были одинаковыми и составили 7,42±0,01, также, как и спустя 60 минут от начала эксперимента. Через 24 часа pH в группе 2 составил 7,45 ±0,03, что на 0,13% меньше чем в группе 1, в группах 3 и 4 этот показатель составил 7,45 ±0,01 ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

Таблица 1 - Показатели PO₂, PCO₂, pHDOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.83.1>

Показатель	Временной период	Группа 1. Ложно-оперированные животные (контроль 1) (n=15)	Группа 2. Окклюзия СМА (контроль 2) (n=15)	Группа 3. Окклюзия СМА+гепарин натрия и/п 40 ЕД\кг (контроль 3) (n=15)	Группа 4. Окклюзия СМА+липосомальный гепарин 0,3мл и/п (n=15)
PO ₂ (мм рт.ст.)	до эксперимента	192,32±26,89	229,43 ±28,21	226,13 ±21,1	222,43 ±18,21
	спустя 60 минут	211,4±33,54	229±23,05*	229±19,05*	231±12,15*#@
	через 24 часа	192,43 ±28,12	281,3 ±22,32*	279,3 ±21,32*	280,3 ±21,12*
PCO ₂ (мм рт.ст.)	до эксперимента	32,83 ±1,01	36,32±2,31	34,62±2,33	34,32±2,11
	спустя 60 минут	32,81±1,02	37,11±2,45*	36,11±2,15*	35,61±2,23*
	через 24 часа	34,3±0,04	34,51±2,17	33,41±2,47	33,61±2,17
pH	до эксперимента	7,42±0,01	7,42±0,01	7,42±0,01	7,42±0,01
	спустя 60 минут	7,41±0,01	7,41 ±0,01	7,41 ±0,01	7,41 ±0,01
	через 24 часа	7,46±0,01	7,45 ±0,03	7,45 ±0,01	7,45 ±0,01

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе 1 (контроль1) ($p < 0,05$);

– различия статистически значимы по отношению к группе 2 (контроль2) ($p < 0,05$);

@ – различия статистически значимы по отношению к группе 3 (контроль3) ($p < 0,05$)

PCO₂ увеличилось через 60 минут в группе №2, и составило 37,11±2,45 мм рт.ст., что статистически значимо выше на 13,41 % по отношению к группе контроля 1, ($p < 0,05$). PCO₂ в группах № 3 и №4 через 60 минут составило 36,11±2,15 мм рт.ст. и 35,61±2,23 мм рт.ст., что статистически значимо выше на 10,27% и 8,5% соответственно, по отношению к группе контроля 1, ($p < 0,05$). Показатель PO₂ был выше у животных с окклюзией СМА, так уровень PO₂ у животных в группе №2 через 60 минут с момента окклюзии был статистически значимо выше на 7,69 % в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), и составил 229±23,05 мм рт.ст. В группе животных №4 (окклюзия СМА+ липосомальный гепарин 0,3мл и/п в период реперфузии) PO₂ спустя 60 минут составил 231±12,15 мм рт.ст., что статистически значимо выше на 9,46%, на 0,87% в сравнении с группой контроля 1, и группами контроля 2 и 3, соответственно, ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась и спустя 24 часа с момента начала эксперимента, у животных в группе №4 PO₂ был статистически значимо выше на 45,5% в сравнении с группой контроля 1, ($p < 0,05$). В группах животных с окклюзией СМА, окклюзия вызвала повышение САД, хотя контрольные показатели среднего артериального давления до эксперимента не имели статистически значимых различий. Через 10 минут с момента окклюзии СМА в группе №2 САД было статистически значимо выше на 20%, в сравнении с группой №1, $p < 0,05$ (см табл. 2). У животных в группах №3 и №4 в сравнении с группой контроля 2 показатели САД были статистически значимо ниже на 4,93% и 5,65% соответственно, $p < 0,05$.

Таблица 2 - Показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.83.2>

Временной период	Группа 1. Ложно-оперированные животные (контроль1) (n=15)	Группа 2. Окклюзия СМА (контроль2) (n=15)	Группа 3. Окклюзия СМА+гепарин натрия и/п 40 ЕД\кг (контроль 3) (n=15)	Группа 4. Окклюзия СМА+липосомальный гепарин 0,3мл и/п (n=15)
Среднее артериальное давление (САД), (мм рт.ст.)				
до эксперимента	114,12±2,5	112,34±2,24	113,14±2,25	113,3±2,04
спустя 10 минут	106,32±5,3	127,43±5,3*	121,14±5,2*#	120,25±4,87*#
спустя 30 минут	107,23±2,4	117,2±5,1	117,2±5,1	117,2±5,1

спустя 60 минут	111,43±4,1	126,3±4*	123,3±3,6*#	121,3±2,45*#
спустя 90 минут	109,6 ±6,4	126±3,8*	119±4,8*#	115±3,6*#
спустя 24 часа	116,3±6,6	111,2 ±8,3	110,12 ±7,3	110,2 ±8,3
Частота сердечных сокращений (ЧСС), (уд. в мин)				
до эксперимента	352,4±17,1	342,4 ±6,1	342,4 ±6,1	342,4 ±6,1
спустя 10 минут	331,34 ±10,2	380,3±19,1*	375,3±15,4*#	373,3±11,1*#
спустя 30 минут	335,4 ±14,5	398,3 ±30,2	376,3 ±25,12	378,3 ±21,42
спустя 60 минут	347,35 ±21,1	402,7±21,3	394,17±17,3	392,5±16,7
спустя 90 минут	353,6 ±29,3	413,23±25,43	400,25±17,43	398,7±21,6
спустя 24 часа	334,7 ±39,2	358,7±12,5	350,7±10,5	340,7±9,5

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе 1 (контроль1) ($p < 0,05$);

– различия статистически значимы по отношению к группе 2 (контроль2) ($p < 0,05$);

@ – различия статистически значимы по отношению к группе 3 (контроль3) ($p < 0,05$)

ЧСС в группах №2, №3, №4 увеличилось после окклюзии СМА, статистически значимое повышение ЧСС зафиксировано в этих группах спустя 10 минут с момента окклюзии, и составило 380,3±19,1, 375,3±15,4, 373,3±11,1 ударов в минуту соответственно, $p < 0,05$. Результаты этого исследования показывают, что окклюзия СМА у крыс вызывает незамедлительное повышение САД, которое сохраняется не менее 90 минут после окклюзии. Кроме того, частота сердечных сокращений увеличилась сразу после окклюзии СМА. Однако спустя 24 часа после окклюзии СМА САД и ЧСС вернулись к контрольным значениям.

Из полученных результатов видно, что введение липосомального гепарина и\п в период реперфузии статистически значимо увеличивает АЧТВ на 65,9% по отношению к группе №2 (контроля 2), $p > 0,05$, изменяет показатели ТВ и ПТВ (см табл. 3).

Таблица 3 - Показатели коагулограммы у животных спустя 45 минут от начала эксперимента (в период реперфузии)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.83.3>

Показатель	Группа 1. Ложно-оперированные животные (контроль 1) (n=15)	Группа 2. Окклюзия СМА (контроль 2) (n=15)	Группа 3. Окклюзия СМА+гепарин натрия и\п 40 ЕД\кг (контроль 3) (n=15)	Группа 4. Окклюзия СМА+ липосомальный гепарин 0,3мл и\п (n=15)
АЧТВ, с	45,7±0,45	45,5±0,5	64,7±3,25*#	75,7±2,75*#@
ТВ, с	11,5±0,1	11,2±0,1	22,6±0,34	24,7±0,5
ПТВ, с	15,1±0,1	15±0,3	27,6±0,2	27,1±0,4

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к группе 1 (контроль1) ($p < 0,05$);

– различия статистически значимы по отношению к группе 2 (контроль2) ($p < 0,05$);

@ – различия статистически значимы по отношению к группе 3 (контроль3) ($p < 0,05$)

Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что при и\п введении липосомального гепарина максимальный эффект отмечается в виде замедления свертывания спустя 120 минут от момента реперфузии и составляет 134,4%, в то время как у обычного гепарина пик эффекта фиксируется на 90-й минуте. В нашем исследовании у животных в группе №2 (окклюзия СМА), отмечена тенденция к повышению ЧСС в течение 30 минут, хотя эти различия не были статистически значимыми по отношению к группе контроля. Спустя 90 минут с момента окклюзии СМА отмечается стойкое увеличение ЧСС, именно в этот период отмечается наиболее высокие показатели ЧСС. В группе животных №4 (окклюзия СМА+ липосомальный гепарин 0,3мл и\п в период реперфузии) PO_2 спустя 60 минут составил 231±12,15 мм рт.ст., что статистически значимо выше на 9,46%, на 0,87% в сравнении с группой контроля 2, и группами контроля 3, соответственно, ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась и спустя 24 часа с момента начала эксперимента, у животных в группе №4 PO_2 был статистически значимо выше на 45,5% в сравнении с группой контроля 1, ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что при окклюзии СМА у крыс резко увеличивается САД и ЧСС. Однако в течение 24 часов САД и ЧСС вернулись к контрольным уровням. Из полученных результатов видно, что введение липосомального гепарина и\п в период реперфузии статистически значимо увеличивает АЧТВ, изменяет показатели ТВ и ПТВ, также стоит отметить, что при и\п введении липосомального

гепарина максимальный эффект отмечается в виде замедления свертывания спустя 120 минут от момента реперфузии, в то время как у обычного гепарина пик эффекта фиксируется на 90-й минуте. Гепарин является одним из самых мощных антикоагулянтов, доступных и широко используемых в клинической медицине, однако введение гепарина часто сопровождается не только аномальным кровотечением из-за передозировки, но и негеморрагическими осложнениями. Поскольку гепарин при внутривенном введении очень быстро выводится из кровотока, для эффективной антикоагулянтной терапии необходимо вводить большое количество гепарина. Поэтому важно найти подходящую систему с замедленным высвобождением, которая приводит к снижению дозы гепарина. Полученные данные свидетельствуют о потенциале применения липосомального гепарина, что бесспорно требует проведения дальнейших исследований.

Выводы:

- 1) уровень PCO₂ у животных не оказывает существенного влияния на САД и ЧСС;
- 2) окклюзия СМА у крыс вызывает незамедлительное повышение САД, которое сохраняется не менее 90 минут после окклюзии. Кроме того, частота сердечных сокращений увеличивается сразу после окклюзии СМА, однако спустя 24 часа после окклюзии СМА САД и ЧСС возвращаются к нормальному уровню;
- 3) окклюзия СМА ведет к кардиовагальному дисбалансу, что в свою очередь инициирует десинхронизацию симпатико-парасимпатических влияний, с преобладанием симпатической гиперактивности;
- 4) введение липосомального гепарина интраперитонеально в период реперфузии статистически значимо увеличивает АЧТВ, изменяет показатели ТВ и ПТВ.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Zhao L.Q. Neuroprotection of Oral Edoxaban on Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. / L.Q. Zhao, A. Parikh, Y.X. Xiong // *Neurotoxicity Research*. — 2022. — 4. — p. 995-1006.
2. Alfke K. Cerebral Ischemia. / K. Alfke, O. Jansen // *Radiologe*. — 2014. — 18. — p. 100-121.
3. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) [Electronic source] // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 27.04.23)
4. Inchina V.I. A Study of the Severity of Neurological Deficit in Rats with Cerebral Pathology of Traumatic Genesis and Concomitant Hypoxia in the Acute Period. / V.I. Inchina, D.M. Korobkov, A.O. Petrunin // *Modern Problems of Science and Education*. — 2020. — 3. — p. 1-8.
5. Reference Manual for AcqKnowledge® 4.4 Software & MP150/MP36R, BioHarness, B-Alert Mobita or Stellar Hardware/Firmware on Windows® 10, 8, 7 or Vista, or Mac OS® X 10.5-10.9 [Electronic source] // BIOPAC Systems, Inc. — 2010. — URL: https://www.biopac.com/wp-content/uploads/BSL-PRO-3_7-Manual.pdf. (accessed: 27.04.23)
6. Гемокоагулометр четырехканальный SOLAR СТ 2410 // медкаталог.рф. — URL: <https://медкаталог.рф/products/gemokoagulometr-chetirehkanalniy-st-2410-1>. (дата обращения: 27.04.2023).
7. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brainedema. I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. / J. Koizumi // *Journal of Stroke*. — 1986. — 8. — p. 1-8.
8. Morris G.P. Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. / G.P. Morris, A.S. Dain // *PLOS One*. — 2016. — 12. — p. 148-158.
9. Daineko A.S. Methods for Assessing Neurological Deficit in Rats after 30-minute Focal Cerebral Ischemia in the Early and Late Stages of the Postischemic Period. / A.S. Daineko, A.A. Shmonin, A.V. Shumeeva // *Regional Circulation and Microcirculation*. — 2013. — 13. — p. 68-78.
10. Mallard C. Modeling Ischemia in the Immature Brain: How Translational Are Animal Models?. / C. Mallard, Z.S. Vexler // *Stroke*. — 2015. — 46 (10). — p. 3006-3011.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Zhao L.Q. Neuroprotection of Oral Edoxaban on Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. / L.Q. Zhao, A. Parikh, Y.X. Xiong // *Neurotoxicity Research*. — 2022. — 4. — p. 995-1006.
2. Alfke K. Cerebral Ischemia. / K. Alfke, O. Jansen // *Radiologe*. — 2014. — 18. — p. 100-121.
3. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) [Electronic source] // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 27.04.23)

4. Inchina V.I. A Study of the Severity of Neurological Deficit in Rats with Cerebral Pathology of Traumatic Genesis and Concomitant Hypoxia in the Acute Period. / V.I. Inchina, D.M. Korobkov, A.O. Petrunin // *Modern Problems of Science and Education*. — 2020. — 3. — p. 1-8.
5. Reference Manual for AcqKnowledge® 4.4 Software & MP150/MP36R, BioHarness, B-Alert Mobita or Stellar Hardware/Firmware on Windows® 10, 8, 7 or Vista, or Mac OS® X 10.5-10.9 [Electronic source] // BIOPAC Systems, Inc. — 2010. — URL: https://www.biopac.com/wp-content/uploads/BSL-PRO-3_7-Manual.pdf. (accessed: 27.04.23)
6. Gemokoagulometr chetyrehkanal'nyj SOLAR ST 2410 [Four-channel hemocoagulometer SOLAR ST 2410] // *medkatalog.rf*. — URL: <https://медкаталог.рф/products/gemokoagulometr-chetirehkanalnyi-st-2410-1>. (accessed: 27.04.2023). [in Russian]
7. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brainedema. I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. / J. Koizumi // *Journal of Stroke*. — 1986. — 8. — p. 1-8.
8. Morris G.P. Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. / G.P. Morris, A.S. Dain // *PLOS One*. — 2016. — 12. — p. 148-158.
9. Daineko A.S. Methods for Assessing Neurological Deficit in Rats after 30-minute Focal Cerebral Ischemia in the Early and Late Stages of the Postischemic Period. / A.S. Daineko, A.A. Shmonin, A.V. Shumeeva // *Regional Circulation and Microcirculation*. — 2013. — 13. — p. 68-78.
10. Mallard C. Modeling Ischemia in the Immature Brain: How Translational Are Animal Models?. / C. Mallard, Z.S. Vexler // *Stroke*. — 2015. — 46 (10). — p. 3006-3011.