

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.831–005.4

Гельцер Б.И.¹, Слабенко Э.В.¹, Заяц Ю.В.¹, Котельников В.Н.^{1,2}

Методы моделирования острой ишемии головного мозга: патофизиологическое обоснование выбора и значение для клинической практики

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690091, г. Владивосток, Россия, ул. Суханова, д. 8;

²Дальневосточный филиал ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»,
690080, г. Владивосток, Россия, ул. Борисенко, д. 100Д

Одним из основных требований к разработке экспериментальных моделей цереброваскулярных заболеваний является их максимальная приближенность к реальной клинической практике. В работе систематизированы данные по основным методам моделирования острой ишемии головного мозга (ОИГМ), представлена их классификация, анализируются данные о преимуществах и недостатках той или иной модели. Обсуждаются результаты экспериментальных исследований по изучению патогенеза ОИГМ с использованием различных моделей (полной и неполной глобальной, локальной и мультифокальной ишемии) и способов их реализации (перевязка артерий, клипирование, коагуляция, эмболизация и др.). Особое внимание уделяется «стабильности» последствий острого нарушения мозгового кровообращения: необратимых ишемических повреждений головного мозга или обратимых с реперфузией заданной продолжительности. Отмечается, что важное значение в этих исследованиях должно принадлежать современным методам прижизненной визуализации очагов острого ишемического повреждения, что позволяет оценивать динамику патологического процесса. Предлагаемый метод отвечает требованиям гуманного обращения с животными. Подчеркивается, что выбор релевантной модели ОИГМ определяется задачами предстоящего исследования и технологическими ресурсами научной лаборатории.

Ключевые слова: инсульт; модель; крысы; острая ишемия головного мозга.

Для цитирования: Гельцер Б.И., Слабенко Э.В., Заяц Ю.В., Котельников В.Н. Методы моделирования острой ишемии головного мозга: патофизиологическое обоснование выбора и значение для клинической практики. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2): 142-152.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.142-152

Для корреспонденции: Котельников Владимир Николаевич, доктор мед. наук, начальник филиала ГНИИИ ВМ МО РФ,
e-mail: vkotelnikov@hotmail.com

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2017

Geltser B.I.¹, Slabenko E.V.¹, Zayats Yu.V.¹, Kotelnikov V.N.²

METHODS FOR SIMULATION OF ACUTE BRAIN ISCHEMIA: PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF SELECTION AND IMPORTANCE FOR CLINICAL PRACTICE

¹Far East Federal University,
Sukhanova Str. 8, Vladivostok 690091, Russia;

²Far Eastern Branch of the State Research and Test Institute of Military Medicine,
Borisenko Str. 100 D, Vladivostok 690080, Russia

Development of experimental models for acute forms of cerebrovascular diseases is essential for implementation of methods for their prevention and treatment. One of the principal requirements to such models is their maximum approximation to actual clinical practice. This review systematized major models of acute cerebral ischemia (ACI), their classification, and presented information about their advantages and shortcomings. Also, the review presented results of experimental studies on pathophysiological mechanisms of different types of modeled ACI (complete and incomplete global, local, and multifocal ischemia) and methods for creating these models (arterial ligation, clipping, coagulation, embolization, etc.). Particular attention was paid to “stability” of the consequences of acutely impaired cerebral circulation – an irreversible ischemic brain injury or a reversible injury with reperfusion of a given duration. The authors emphasized that in such studies, a special significance should be given to intravital imaging of acute ischemic damage foci using modern methods, which allow assessing the dynamics of the pathological process and meet the requirements to humane treatment of animals. The choice of a relevant ACI model is determined by objectives of the planned study and the technological resources available at the research laboratory.

Keywords: stroke; model; rats; acute cerebral ischemia.

For citation: Geltser B.I., Slabenko E.V., Zayats Yu.V., Kotelnikov V.N. Methods for simulation of acute brain ischemia: pathophysiological substantiation of selection and importance for clinical. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 142-152. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02. 142-152

For correspondence: **Vladimir N. Kotelnikov**, MD. Chief Far Eastern Branch of the State Research and Test Institute of Military Medicine, Borisenko St., 100 D, Vladivostok, 690080, Russia. E-mail: vkotelnikov@hotmail.com

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Geltser B.I., <http://0000-0002-9250-557X>

Slabenko E.V., <http://0000-0002-0892-4465>

Zayats Yu.V., <http://0000-0003-1529-1587>

Kotelnikov V.N., <http://0000-0001-5830-1322>

Received 15.12.2017

Введение

Острые и хронические формы цереброваскулярных заболеваний являются одной из наиболее частых причин инвалидизации и смертности, уступая по этим показателям только ишемической болезни сердца. В структуре всех случаев острых форм цереброваскулярных заболеваний около 80% занимают различные варианты ишемического инсульта, летальность при которых в течение первого месяца составляет 28-35% [1–3]. Не менее 50% пациентов, перенесших ишемический инсульт, остаются нетрудоспособными вследствие сенсорного, моторного или когнитивного дефицита и только 10% возвращаются к полноценной жизни [4, 5]. Высокая медико-социальная значимость этой проблемы определяет необходимость исследования патофизиологических механизмов развития ишемического инсульта и разработки новых терапевтических стратегий в интересах фундаментальной и клинической медицины. Именно поэтому важное значение в реализации данных задач принадлежит разработке экспериментальных моделей острой ишемии головного мозга (ОИГМ), одним из основных требований к которым является их максимальная приближенность к реальной клинической практике [6–9]. В настоящее время для моделирования ОИГМ чаще всего используют грызунов (мыши, кролики, крысы) ввиду экономических преимуществ и сходства ангиоархитектоники их мозга с головным мозгом (ГМ) человека. При этом выбор экспериментальной модели является ключевым этапом в реализации конкретного исследовательского проекта. Несмотря на важность этой проблемы, в литературе отсутствуют систематизированные данные о преимуществах или недостатках отдельных моделей ОИГМ, точные представления о которых являются необходимым условием для патофизиологического обоснования их выбора [8, 10–12].

Общая характеристика экспериментальных моделей ОИГМ у лабораторных животных. Экспериментальные модели ОИГМ классифицируют прежде всего по типу повреждения (индуцированные или спонтанные), а также по объему ишемического повреждения (полные, неполные, локальные, мультифокальные). Реализация моделей может осуществляться различным доступом (с краниотомией или без нее), а ОИГМ индуцируют с помощью перевязки, коагуляции, клипирования, эмболизации артерий или комбинацией этих способов. По «стабильности» последствий ОИГМ можно выделить необратимые ишемические повреждения или обратимые с реперфузией заданной продолжительности [7, 13–16].

Объем ишемического повреждения оценивается с помощью магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, доплерографии. Оценка функциональных нарушений проводится с использованием поведенческого и неврологического тестирования. Чаще всего применяются 8-рукавный радиальный лабиринт, водный лабиринт Морриса, тесты хождения по балке (ledged tapered beam), открытого поля, установки позы (bracing test), угловой тест (corner test), тест с вытягиванием лапы (placing test). Кроме того, используют шкалу mNSS (modified neurological severity scores), шкалу Гарсия, шкалу оценки инсульта (stroke index) с модификациями.

Модели полной глобальной ОИГМ. Полная глобальная ОИГМ может развиваться в результате остановки сердца, билатеральной окклюзии общих сонных артерий, нисходящей части аорты, нижней полой вены, а также внутриутробной гипоксии плода и гипоксии новорожденных грызунов. Остановка сердца моделируется угнетением автоматизма и сократительной функции сердца за счет внутрисердечного введения животным раствора хлорида калия [7, 17]. Данная методика применяется при изучении состояния клинической смерти и эффективности различных методов сердечно-ле-

гочной реанимации, исследования молекулярных механизмов системных ишемических повреждений и их последствий для центральной нервной системы (ЦНС), тестирования новых лекарственных препаратов, в том числе для терапии постгипоксической энцефалопатии [8, 18]. На основе использования этой модели были изучены защитные свойства гипотермии после восстановления сердечной деятельности, нейропротективный эффект сверхэкспрессии супероксиддисмутазы-1 [17, 19]. Данная методика чаще использовалась в исследованиях ОИГМ на крупных животных, а у мышей — для изучения апоптоза в нейронах СА1 гиппокампа, каудопутамена, переднего и заднего мозга [20, 21]. Оклюзия нисходящей части аорты или нижней полой вены позволяет комплексно оценить влияние острой ишемии на внутренние органы и ЦНС, а различные варианты этой модели позволяют минимизировать внецеребральные проявления тотальной ишемии. [16, 22].

Гипоксическая аноксия новорожденных грызунов использовалась для исследований роли различных молекулярно-клеточных мишеней в патогенезе ишемических повреждений ГМ, а также оценки современных средств таргетной терапии для определения новых фармакологических стратегий в лечении этой патологии. В частности, с использованием этой модели установлена роль аноксии в развитии синдрома гиперреактивности ЦНС, изучались механизмы созревания нервной ткани, определено значение гиппокампа в реализации пространственной памяти. Кроме того, выявлено изменение числа корковых и гиппокампальных нейронов в ГМ [14, 23, 24], закономерности калий-индуцированного высвобождения аминокислот, открытие глутаматных рецепторов ионных каналов и механизмы нормализации метаболических нарушений при реперфузии ГМ [19, 22]. Недостаток модели заключается в том, что в эксперимент вводят нормально рожденных животных, испытавших физиологический родовой стресс, который недостаточно полно отражает патогенез ишемического поражения ЦНС у человека [14, 23, 25]. Разработана также модель ОИГМ, когда в эксперимент включают 13 – 21-дневных грызунов. В этих исследованиях изучена способность крыс к обучению на разных этапах онтогенеза в зависимости от активности каспазы-3 в ГМ, содержания моноаминергических медиаторов, влияющих на возрастные особенности поведения животных. При этом были выявлены взаимосвязи между выраженностью нарушений поведенческих функций и структурой нейрохимической моторной асимметрии. Изучалось также влияние различных пептидов на мнестическую функцию, нейромедиаторный баланс, изменения в работе генетического аппарата клеток ЦНС [26, 27].

Модель внутриутробной ишемии (аноксии) плода беременных грызунов является одной из наиболее приближенных к реальным условиям асфиксии в родах у человека и позволяет исследовать ее краткосрочные и долгосрочные последствия (причины летального исхода, задержка психомоторного развития), а также роль энергетического и электролитного дефицита у новорожденных в патогенезе ишемического поражения ЦНС. В этих исследованиях изучались молекулярно-клеточные мишени для терапевтического воздействия с целью предотвращения или ограничения последствий асфиксии за счет использования блокаторов межклеточных каналов и рецепторов к факторам роста, ингибиторов апоптоза, а также влияние гипотермии на развитие воспалительного процесса в постишемический период. Основной недостаток модели связан с проблемами точного определения гестационного возраста крыс [14, 25].

Билатеральная окклюзия общей сонной артерии у монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) является особой разновидностью моделирования полной ОИГМ. Важной особенностью этих животных является наличие незамкнутого виллизиева круга, поэтому при окклюзии общей сонной артерии кровоснабжение переднего мозга полностью прекращается и развивается диффузная ОИГМ, сопровождающаяся гибелью нейронов и глиальных клеток [22]. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий проявляется ишемией переднего мозга и может осуществляться путем наложения микрохирургических зажимов или лигатур на сосуды, либо поднятием их на лигатурах. Фазы повреждения ГМ определяются в зависимости от степени нарушений мозговой гемоперфузии, метаболического статуса ГМ и его электрофизиологических изменений. В ряде исследований был проведен гистологический и морфометрический анализ клеточных повреждений на различных срезах ГМ и получены сравнительные характеристики плотности ткани лобной доли и области СА1 и СА3, отмечены умеренные некробиотические изменения с признаками активации регенераторных процессов [22, 26, 28]. Существует вариант данной методики в комбинации с артериальной гипотензией до уровня систолического артериального давления 50 мм рт. ст. У крыс линии SHR-SP с помощью данной модели обнаружены структурные нарушения митохондрий в пирамидных нейронах области СА1 гиппокампа [29]. Важнейший недостаток этой модификации заключается в развитии генерализованных метаболических нарушений в жизненно важных органах. [14, 27]. Билатеральная частичная окклюзия общей сонной артерии может использоваться и для моделирования хронической гипоперфузии ГМ [22, 28].

Необходимо отметить, что мозг крыс и мышей имеет анатомические и физиологические различия, в том числе в соотношении белого и серого вещества. Кроме того, мозг крысы, по сравнению с человеком, имеет значительно больше коллатералей между крупными церебральными сосудами и тяжелые повреждения мозговой ткани наблюдаются при окклюзии проксимальных сосудов [30]. Следовательно, стоит ожидать, что не все механизмы ишемического повреждения ГМ, а также результаты тестирования фармакологических средств и их терапевтические возможности будут релевантными [31–33].

Модели неполной глобальной ОИГМ. Модели неполной глобальной ОИГМ переднего и заднего отделов головного мозга имеют общую особенность, которая заключается в диффузном характере повреждения с преимущественной гибелью нейронов в высокочувствительных к ишемии отделах ГМ. Это, прежде всего, пирамидные нейроны полей СА1 и СА3 гиппокампа, мелкие нейроны стриатума и базальных ганглиев, а также нейроны II, III и V слоев неокортекса. Существуют разновидности этой модели с сохранением определенного уровня мозгового кровотока за счет естественных коллатералей и неравномерного снижения кровотока в различных анатомических отделах ГМ [22, 28, 34]. Моделирование проводится перевязкой общей сонной артерии или её клипированием продолжительностью от 10–15 мин до 3 сут, если предполагается реперфузия ГМ. При использовании коагуляции артерий необходимо учитывать последствия термического воздействия на сосуды и ткани ГМ, что может привести в эксперимент их дополнительное повреждение [35].

Модель кровоизлияние/гипотония реализуется путем кровопотери в объеме 2% от массы животного или введением гипотензивных препаратов. Существует модель с созданием условий гипобарической гипоксии в барокамере на фоне артериальной гипотензии на уровне систолического артериального давления 40 мм рт. ст. При этом уровень гипобарической гипоксии, скорость снижения давления в барокамере и длительность воздействия этих факторов являются модифицируемыми. Переносимость комбинации гипоксического стресса и артериальной гипотензии определяется сроками наступления судорог и длительностью пребывания животных в гипобарических условиях. В различных модификациях данного метода используются грызуны разного возраста, а также беременные крысы [19, 24, 25]. Недостаток модели состоит в сложности оценки кумулятивных эффектов комплекса повреждающих факторов и повторных ишемических стимулов на структуры ГМ, а также в необходимости приобретения специального оборудования [8, 22].

Модели ОИГМ «венозного» генеза позволяют получить разной степени выраженности диффузные отеки ГМ с формированием очаговых неврологических расстройств, которые достаточно точно отражают выраженность морфологических изменений в ГМ человека, развивающихся при нарушениях венозного кровотока. Модели используются для изучения состояний после удаления опухолей ГМ различных локализаций, резекций парасагиттальных менингиом, острого нарушения мозгового кровообращения, изучения патогенеза этих состояний и эффективности методов их терапии [36]. Окклюзия корковых вен и верхнего сагиттального синуса у свиней проводится введением баллона, управляемого с помощью катетера и фибринового клея, что приводит к обструкции мостовых и корковых вен [36, 37]. У крыс индукция этого состояния выполняется аппликацией различных химических веществ. В частности, описана сравнительно простая и воспроизводимая модель, в которой тромбоз венозного сагиттального синуса ГМ у крыс после трепанации черепа индуцировали нанесением хлорного железа. При этом в короткие сроки после его аппликации формировался цитотоксический отек ГМ с последующим вазогенным отеком, связанным с реканализацией венозного сагиттального синуса. Морфологическим субстратом ОИГМ являлся очаг некроза с последующим замещением зоны повреждения рубцовой тканью с кистозной дегенерацией. В качестве эффективного метода устранения неврологического дефицита в этих случаях предлагалось использовать трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток [36, 38].

Окклюзия ипсилатеральной общей сонной и среднемозговой артерий воспроизводит эпизоды ишемии и реперфузии различной длительности [22, 36, 39]. Моделирование проводится одним этапом, что исключает вероятность коллатерального кровоснабжения ГМ за счёт ветвей подключичных и плечевых артерий и генерализованных метаболических нарушений в других органах. В некоторых модификациях используют методы визуализации средней мозговой артерии для верификации ее топографических и анатомических вариантов (магистральный, рассыпной, смешанный) и точной локализации трепанационного отверстия [22, 36]. Метод «трехсосудистой» окклюзии выполняется с помощью обратимого ограничения кровотока в общей сонной артерии и одновременной коагуляцией обеих позвоночных артерий или необратимой окклюзии базилярной артерии. На этой модели изучены особенности метаболизма, механизмы репаративных процессов и фармакологическая эффективность различных лекарственных средств при поражениях коры и ствола ГМ, полей СА1, СА3, СА4, зубчатой извилины, пара-

медианных зон гиппокампа, III, V и VI слоев заднего неокортекса и полосатого тела [14, 28]. Данная модель имеет ряд существенных недостатков, так как электрокоагуляция позвоночной артерии затруднена вследствие её большой топической вариабельности и сложного хирургического доступа. При коагуляции артерий возможна также их неполная окклюзия и сильное кровотечение. Кроме того, многоэтапность моделирования затрудняет интерпретацию результатов исследования [8, 22, 28]. Одним из недостатков данного метода, помимо указанных выше, является сложный хирургический доступ к базилярной артерии в основании черепа крысы [14]. Предложена одноэтапная модель с наложением микрососудистых зажимов на обе общие сонные и позвоночные артерии между поперечными отростками 2 и 3 шейных позвонков. Наличие кровотока в этих случаях контролировалось визуально посредством прокола сосуда или введением красящего вещества (синий Эванса) в бедренную вену крысы [22, 34].

Модели локальной ОИГМ. Локальная (фокальная, фокусная) церебральная ишемия артериального или венозного генеза моделирует снижение притока крови к определенным регионам ГМ. Данную методику воспроизводят с реперфузией или без нее. Главной характеристикой морфофункциональных последствий этого воздействия является формирование ишемического ядра, зоны пенумбры с погибшими и выжившими нейронами. Степень повреждения ГМ зависит в этом случае от полноценности и длительности окклюзии, количества коллатералей и объема поражения. [40-45]. В ряде исследований с использованием этой модели изучали повреждение проводящих путей ГМ, метаболический стресс, ионный дисбаланс, высвобождение глутамата, дисфункцию нейронов в зоне ишемической полутени [46, 47]. Важную роль в развитии данного экспериментального направления сыграли работы, выполненные в НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, в которых была показана связь между деполяризацией перинфарктной зоны и угнетением коры ГМ [48-51]. После транзиторной или длительной фокальной ишемии в зоне пенумбры определяли чувствительность нейронов к каспазе-3 и другим проапоптотическим протеинам [52, 53]. «Однососудистая» окклюзия общей сонной или внутренней сонной артерии, в том числе с применением гипотензивных препаратов, воспроизводит фокальное повреждение ГМ, включая явления межполушарной асимметрии как у взрослых, так и у новорожденных крыс. В моделях с использованием временной или постоянной лигации этих артерий важно минимизировать кровотечение и сделать хирурги-

ческую процедуру рациональной, что является важным условием для периода реабилитации. С помощью этой модели исследовали патофизиологические механизмы повреждения и восстановления незрелой мозговой ткани и были приведены доказательства специфического морфофункционального паттерна этих изменений [46, 52, 54]. Термическая коагуляция внутренней сонной артерии является одноэтапной, простой в исполнении и не требует специального микрохирургического оборудования и навыков, легко воспроизводима в лабораторных условиях.

Окклюзия или коагуляция средней мозговой артерии приводит к острому нарушению кровотока и повреждению части мозга в бассейне кровоснабжения этой артерии [55, 56], в неокортексе и небольшой области каудопутамена. На этой модели проводилось исследование опиоидергической стресс-лимитирующей системы, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , β -эндорфина, гемореологические нарушения [35, 56]. Данная модель является релевантной для изучения различных патофизиологических аспектов ишемического инсульта [23, 26, 46, 49]. Эндovasкулярная окклюзия средней мозговой артерии может быть выполнена с помощью монофиламентной нити для изучения ишемического и реперфузионного повреждения ГМ или с использованием нейлоновой нити с силиконовым наконечником. Недостатком данной модели является повреждение ГМ в регионах, не кровоснабжаемых средней мозговой артерией при наличии коллатералей между глубокими артериями и сосудами таламуса, гипоталамуса и гиппокампа [22, 29, 46].

Перманентная модель окклюзии средней мозговой артерии у 10-ти дневных крыс является малоинвазивной и может быть использована для изучения изменений ГМ в зоне гиппокампа и кортикальной зоне, в том числе травматического генеза. При моделировании ОИГМ в перинатальном периоде воспроизводится повреждение ипсилатерального стриатума и париеготемпорального кортекса без контралатеральных изменений в течение периода острой ишемии. Модель используется для изучения механизмов повреждения ГМ при эпилепсии, параличах, а также изменений, связанных с задержкой умственного и физического развития, и при других формах моторных и когнитивных нарушений, чему посвящены экспериментальные работы, выполненные в Научном центре неврологии РАН [57, 58]. Кроме того, использование данной модели информативно для оценки отдаленных результатов лечения при ранних инсультах, исследования патофизиологии восстановительных процессов, возможных терапевтических стратегий. Данная модель ОИГМ

является релевантной для исследования поведенческих реакций как на ранних этапах онтогенеза (пренатальная гипоксия), так и в экспериментах со взрослыми животными [16, 39, 50, 51]. Недостатками модели являются артефакты, связанные с вагусной стимуляцией, риском кровотечения или слабой реперфузией ткани ГМ. Модель не может воспроизвести изменения, характерные для перинатального ишемического инсульта новорожденных, развивающиеся в результате эмболии из плаценты, когда активность процесса имеет позднюю симптоматику, а также когда невозможно моделировать патологию с врожденными неврологическими нарушениями [16, 23, 26].

Преимущества двухсосудистой окклюзии позвоночных артерий объясняются сходством ангиоархитектоники ГМ крыс и человека, а также близостью основных гемодинамических параметров при избирательной острой ишемии заднего мозга. Важными критериями для оценки адекватности модели полной окклюзии позвоночных артерий служат данные электрической активности ГМ и показатели микроциркуляции в склере глаза, что позволяет повысить процент выживших животных, участвующих в эксперименте [7, 8, 46].

Фотоиндуцированный тромбоз представляет собой модель локальной ишемии, при которой развивается инфаркт ГМ с известным фиксированным объемом зоны пенумбры. Несомненное преимущество данного подхода состоит в фиксированном объеме зоны ишемии, тогда как все прочие модели фокальной ишемии не позволяют столь точно стандартизировать размер зоны риска, что связано с индивидуальными особенностями кровоснабжения ГМ. При этом, в состоянии острой ишемии оказывается объем ткани, находящийся внутри кольца лазера, вне зависимости от особенностей кровоснабжения ГМ [11, 22]. Модель фототромбоза была впервые предложена В. D. Watson и соавт. и в течение последних десятилетий широко используется в «НИИ общей патологии и патофизиологии» для выявления морфофункциональных нарушений, возникающих при ишемическом повреждении коры головного мозга и при исследовании препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами [59–63]. Модель может быть использована в неонатальном периоде, для изучения механизмов реперфузии, как важнейшего компонента прогрессирования локального повреждения ГМ. Некоторые авторы предлагают использовать полуинвазивные методы для визуализации динамики патологического процесса через краниальное окно в соматосенсорном кортексе мышей *in vivo* [14, 46]. Недостатком этой методики является формирующийся вазогенный отек ГМ [11].

Модели мультифокальной ОИГМ. Мультифокальная церебральная ОИГМ воспроизводит клинические ситуации, возникающие при множественной эмболии артерий ГМ мелкими тромбоемболами, отрывающимися от створок митрального или аортального клапанов, что имеет место в случаях инфекционного эндокардита, сепсиса и ДВС-синдрома. Модели множественной тромбоемболии позволяют изучить эффективность различных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов при лечении ишемического инсульта. Недостатками данных моделей является их низкая воспроизводимость в отношении локализации и объема повреждения ГМ [8, 22, 46]. Эмболизация сосудов проводится сгустками ауто- или гетерологичной крови, фибриновыми микроэмболами, полиэтиленовыми микросферами, вязким силиконовым маслом, поливинилсилоксаном, латексными и керамическими макросферами, которые вводятся в общую сонную или в среднюю мозговую артерию. Отличительной особенностью метода является мультифокальность поражения: микроскопические очаги повреждения ГМ при введении тромбоемболов в среднюю мозговую артерию наблюдались, кроме бассейна данной артерии, в бассейнах передней и задней мозговой артерии и даже в противоположном полушарии [7, 46]. Практикуется также введение ауто тромба во внутреннюю сонную артерию. В тромбоемболических моделях исследуются изменения реологических свойств крови, что является полезным при разработке как реперфузионных, так и нейропротекторных подходов к лечению ишемического инсульта [22]. Недостатки метода состоят в сложности контроля за величиной эмбола и, следовательно, зоной ишемии, а также в формировании выраженного отека и кровоизлияний в ГМ [46]. Выполнена также модель ОИГМ путем инъекции лаурата натрия во внутренний каротидный синус [6]. Эндотелин-1 – индуцированное сужение артерий и вен вызывает вазоспастическую окклюзию отдельного сосуда при аппликации эндотелина, а также путем его введения в стриатум, белое вещество в субкортикальной зоне или во внутреннюю капсулу. У крыс и мышей эндотелин, введенный внутривенно на фоне блокады синтеза оксида азота, вызывает экстрасистолию и атриоventрикулярный блок. Ганглиоблокаторы, холиноблокаторы и бета-адреноблокаторы снижают аритмогенный потенциал эндотелина, что свидетельствует о важной роли вегетативной регуляции в развитии нарушений ритма сердца [9, 11]. Преимущество модели заключается в высокой воспроизводимости ишемических повреждений в кортикальной и субкортикальной зоне и низкой летальности животных в эксперименте. Недостатки модели состоят в том, что зона острой ишемии не подлежит контролю, а индукция астроцитоза и аксо-

нального разветвления может осложнить интерпретацию результатов [6, 14, 64]. Химический метод мультифокальной ОИГМ выполняется инъекцией взвеси сульфата бария в правую сонную артерию, а также аппликацией хлорного железа [32].

Заключение

Решение крупных проблем современной медицины, к которым несомненно относится ишемический инсульт, возможно только на основе интеграции достижений фундаментальной науки и клинической практики. Комплексные исследования различных клинко-патологических аспектов ОИГМ являются примером такого взаимодействия. В данном обзоре представлен научный анализ преимуществ и недостатков экспериментальных моделей ОИГМ, которые чаще всего используются для изучения механизмов патогенеза острых цереброваскулярных расстройств и разработки новых фармакологических средств для их лечения. При всем многообразии существующих методических подходов к ОИГМ важнейшей проблемой остается выбор её релевантной модели, соответствующей целям предстоящих исследований, а также технологические ресурсы научной лаборатории. Важным аспектом исследований ОИГМ является использование современных средств прижизненной визуализации ишемических повреждений ГМ, что позволяет оценить динамику патологического процесса *in vivo* и отвечает требованиям гуманного обращения с животными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 гг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (6): 63-9.
2. Billot L, Woodward M, Arima H, Hackett M.L., Muñoz Venturilli P., et al. Statistical analysis plan for the head position in stroke trial (HeadPoST): an international cluster cross-over randomized trial. *Int. J. Stroke*. 2017; 12 (6): 667-70.
3. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ. 2016.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107 (8): 4-10.
5. Tang Z., Zhou T., Luo Y., Xie C., Huo D., et al. Risk factors for cerebrovascular disease mortality among the elderly in Beijing: a competing risk analysis. *PLOS ONE*. 2014; 9 (2): e87884.

6. Casals J.B., Pieri N.G., Feitosa M.L., Ercolin A.C., Roballo K.C., Barreto R.S. The use of animal models for stroke research: a review. *Comparative Medicine*. 2011; 61(4): 305-13.
7. Васильев И.А., Ступак В.В., Черных В.А., Зайдман А.М., Половников Е.В. и др. Экспериментальные модели сосудистых поражений головного мозга. *Успехи современного естествознания*. 2015; 1 (3): 366-9.
8. Мясничева О.В., Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2014; 11 (182): 123-6.
9. Лобанова Н.Н., Медведев Н.И., Попов В.И., Мурашев А.Н. Моделирование глобальной ишемии головного мозга путем билатеральной окклюзии сонных артерий у бодрствующих гипертензивных крыс (SHR-SP). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 146 (12): 617-30.
10. Беленцов А.С., Романова Е.В., Сарапульцев Г.П., Медведева С.Ю. Разработка и тестирование экспериментальной одноэтапной модели ишемического инсульта у крыс. *Электронный научно-образовательный Вестник. Здоровье и образование в XXI веке*. 2014; 16 (5): 2-6.
11. Fluri F., Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug design, development and therapy*. 2015; 9: 3445-54.
12. Mergenthaler P., Meisel A. Do stroke models model stroke? *Disease Models & Mechanisms*. 2012; 5: 718-25.
13. Thomsen B.B., Gredal H., Wirenfeldt M., Kristensen B.W., Clausen B.H., Larsen A.E. Spontaneous ischaemic stroke lesions in a dog brain: neuropathological characterisation and comparison to human ischaemic stroke. *Acta. Vet. Scand*. 2017; 59(7): 2-9.
14. Моргунов А.В., Кувачёва Н.В., Таранушенко Т.Е., Хилажева Е.Д., Устинова С.И., Салмина А.Б. Способы экспериментального моделирования перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга *in vivo*. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (5): 31-6.
15. Холоденко И.В., Ярыгин К.Н., Губский Л.В., Кониева А.А., Таирова Р.Т. и др. Внутривенная ксенотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека крысам: сравнительная оценка хоуминга в головном мозге в двух моделях экспериментального ишемического инсульта. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2012; (3): 123-8.
16. Shmonin A.A., Baisa A. E., Melnikova E.V., Vavilov V.N., Vlasov T.D. Protective effects of early ischemic preconditioning in focal cerebral ischemia in rats: the role of collateral blood circulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012; 42(6): 643-50.
17. Kofler J., Hurn P.D., Traystman R. J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005; 25: 1130-7.
18. Zhou X, Qi Y., Chen T. Long-term pre-treatment of antioxidant Ginkgo biloba extract EGB-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice. *Biomed. Pharmacother*. 2017; 85: 256-63
19. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences. *Meditsina neotlozhenykh sotoyaniy*. 2006; 5(6): 36-43.
20. Vahidinija Z., Alipour N., Atlasi M.A., Naderian H., Beyer C., Azami T.A. Gonadal steroids block the calpain-1-dependent intrinsic pathway of apoptosis in an experimental rat stroke model. *Neurol Res*. 2017; 39(1): 54-64.
21. Zhou H., Yang W.S., Li Y., Ren T, Peng L., et al. Oleoylethanolamide attenuates apoptosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and ERK1/2

- signaling pathways in mice with acute ischemic stroke. *Naunyn schmiedebergs arch pharmacol.* 2017; 390(1): 77-84.
22. Шербак Н.С., Выболдина Т.Ю., Галагудза М.М., Митрофанова Л.Б., Нифонтов Е.М. и др. Влияние раннего и позднего ишемического preconditionирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012; 98 (8): 990-9.
 23. Larphaveesarp A., Gonzalez F.F. Transient middle cerebral artery occlusion model of neonatal stroke in P10 Rats. *Journal of Visualized Experiments* 2017; 122: 1-6.
 24. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshausen E., Mori A.C. et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics.* 2015; 135 (5): 220-8.
 25. Аладина В.А., Куроян А.В. Морфология плаценты у беременных крыс с экспериментальным ишемическим инсультом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; (5): 46 – 7.
 26. Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Менджерский А.М. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий. *Фундаментальные исследования.* 2013; (6): 1406-10.
 27. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25(1): 4.
 28. Мартынова О.В., Тверской А.В., Покровский М.В. Мартынов М.А. Шкилева И.Ю. и др. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, -четырёхсосудистой модели ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадалафилом в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (6): 242.
 29. Amki E.M., Clavier T., Perzo N., Bernard R., Guichet P.O., Castel H. Hypothalamic, thalamic and hippocampal lesions in the mouse MCAO model: potential involvement of deep cerebral arteries? *J. Neurosci Methods.* 2015; 30: 254: 80-5.
 30. Agafonova I.G., Kotelnikov V.N., Geltser B.I., Kolosova N.G., Stonik V.A. The morphofunctional characteristic of cerebral and renal arteries after induced arterial hypertension in rats using magnetic resonance imaging. *Applied Magnetic Resonance.* 2017; 48: 1–9.
 31. Mohammadi M.T. Overproduction of nitric oxide intensifies brain infarction and cerebrovascular damage through reduction of claudin-5 and ZO-1 expression in striatum of ischemic brain. *Pathol. Res. Pract.* 2016; 212(11): 959-64.
 32. Лычко В.С., Малахов, В.А, Потапов А.А. Морфологические изменения мозговой ткани у крыс с экспериментальной моделью ишемического инсульта в динамике лечения иммунобиологическим препаратом криоцелл-криокорд. *Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (4): 58-63.
 33. Тюренков И.Н., Вологова Е.В., Куркин Д.В., Мазина Н.В., Бакулин Д.А. и др. Нейропротективное и антиоксидантное действие нейроглутама при церебральной ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 159 (3): 344-7.
 34. Lu D., Wu Y., Qu Y., Shi F., Hu J., et al. A modified method to reduce variable outcomes in a rat model of four-vessel arterial occlusion. *Neurol Res.* 2016; 38 (12): 1102-10.
 35. Левичкин В.Д, Трофименко А.И., Каде А.Х., Павлюченко И.И., Мясникова В.В. и др. Характеристика цитокинового профиля и оксидативного статуса у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; (6): 1116.
 36. Цветовский С.Б., Васильев И.А., Ступак В.В., Самохин А.Г., Половников Е.В., Черных Е.Р. Влияние мезенхимальных стромальных клеток на электрофизиологическую активность головного мозга крыс в модели очагового нарушения венозного кровообращения. *Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова.* 2012; 4 (4): 5-9.
 37. Liu B., Zhang Y., Jiang Y., Li L., Li C., Li J. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects against cerebral ischemic injury by PPAR γ upregulation. *Neurol. Res.* 2017; 39(1): 23-9.
 38. Зинькова Н.Н., Гилерович Е.Г, Соколова И.Б., Вийде С.К., Шведова Е.В. и др. Терапия ишемического инсульта головного мозга у крыс с помощью мезенхимных стволовых клеток. *Цитология.* 2007; 49 (7): 566-75.
 39. Zhang L., Ma J., Jin X., Jia G., Jiang Y., Li C. L-PGDS Mediates Vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by suppressing the apoptotic response. *Neurochem Res.* 2017; 42(2): 644-55.
 40. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1): 84-91.
 41. Takano K., Tatlisumak T., Bergmann A.G., Gibson D.G., Fisher M. Reproducibility and reliability of middle cerebral artery occlusion using a silicone-coated suture (Koizumi) in rats. *J. Neurol. Sci.* 1997; 153(1): 8-11.
 42. Belayev L., Alonso O.F., Busto R., Zhao W., Ginsberg M.D. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model. *Stroke.* 1996; 27: 1616-22
 43. Биленко М.В. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов.* М.; Медицина, 1989.
 44. Güzel A., Rölz R., Nikkhah G., Kahlert U., Maciaczyk J. A microsurgical procedure for middle cerebral artery occlusion by intraluminal monofilament insertion technique in the rat: a special emphasis on the methodology. *Exp Transl Stroke Med.* 2014; 6: 6-10.
 45. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. Wachtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17 (5): 497-504.
 46. Holm L. *Focal ischemic reperfusion stroke model in rats and the role of galanin:* diss. Sweden; 2011.
 47. Агафонова И.Г., Колосова Н.Г., Рассказов В.А. Сравнительный анализ изменения мозгового кровообращения у крыс с индуцированным острым нарушением мозгового кровообращения методом магнитно-резонансной томографии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012; (1): 104-7.
 48. Силачев Д.Н., Учеваткин А.А., Пирогов Ю.А., Зоров Д.Б., Исаев Н.К. Сравнение магнитно-резонансной томографии и трифенилтетразолиевого выявления повреждений головного мозга как методов исследования экспериментальной фокальной ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009; 147(2): 223-6.
 49. Савченко Е.С., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д., Силачев Д.Н., Бабенко В.А. и др. Оценка изменения количества нейронов, астроцитов и клеток микроглии в головном мозге после ишемического инсульта методами иммуногистохимии и иммуноблоттинга. *Цитология.* 2016; 58(7): 534-42.
 50. Силачев Д.Н., Манских В.Н., Гуляев М.В., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д. и др. Ишемия головного мозга вызывает патологические изменения, сходные с наблюдаемыми при болезни Аль-

штеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; (4): 53-8.

51. Серединин С.Б., Силачев Д.Н., Гудашева Т.А., Пирогов Ю.А., Исаев Н.К. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индукции экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151(5): 518-9.

52. Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(11): 36-44.

53. Шумихина Г.В., Данилова Т.Г. Оценка воздействия перманентной экстравазальной окклюзии левой общей сонной артерии на нейроны переднего мозга белых крыс. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2016; 92(6): 128-31.

54. Pei L., Meng S., Yu W., Wang Q., Song F., Ma L. Inhibition of microRNA-383 ameliorates injury after focal cerebral ischemia via targeting PPAR γ . *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39(4): 1339-46.

55. Milani D., Cross J.L., Anderton R.S., Blacker D.J., Knuckey N.W., Meloni B.P. Neuroprotective efficacy of poly-arginine R18 and NA-1 (TAT-NR2B9c) peptides following transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurosci Res*. 2017; 114: 9-15.

56. Sabbaghziarani F., Mortezaee K., Akbari M., Kashani I.R., Soleimani M. et al. Stimulation of neurotrophic factors and inhibition of proinflammatory cytokines by exogenous application of triiodothyronine in the rat model of ischemic stroke. *Cell Biochem Funct*. 2017; 35 (1): 50-5.

57. Шугалев Н.П., Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Мирошниченко Е.В. Воспроизведение реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга у крыс на фоне действия резерпина. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012; 62(3): 357.

58. Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Бабкин Г.А., Иллариошкин С.Н. Оценка эффектов новых пептидных соединений у экспериментальных животных с токсическими моделями болезни Альцгеймера *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(2): 33-41.

59. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wechtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol*. 1985; 17 (5): 497-504.

60. Романова Г.А., Силачев Д.Н., Шакова Ф.М., Кващенко Ю.Н. Особенности обучения в водном лабиринте Морриса у крыс с ишемическим повреждением префронтальной области коры головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008; (4): 19-21.

61. Мухина И.В., Бугрова М.Л., Романова Г.А., Шакова Ф.М., Продиус П.А. Ультраструктурные изменения контрлатерального участка перифокальной зоны локального ишемического очага, вызванного фотоиндуцированным тромбозом префронтальной коры мозга крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010; (4): 43-8.

62. Свиридкина Н.Б., Шакова Ф.М., Комиссарова С.В., Дубровин И.П., Турьгина С.А. и др. Морфофункциональное исследование действия антиростатической гипокинезии при очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; (2): 22-6.

63. Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Романова Г.А., Хаспеков Л.Г. Морфологическое исследование нейропротекторных свойств

дипептидного миметика фактора роста нервов (ГК-2Н) при фокальном ишемическом повреждении префронтальной коры головного мозга крыс *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 4: 17-20.

64. Morris G.P., Wright A.L., Tan R.P., Gladbach A., Ittner L.M., Visser B. A comparative study of variables influencing ischemic injury in the longa and koizumi methods of intraluminal filament middle cerebral artery occlusion in mice. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148503.

References

1. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to territorial-population registers 2009-2012. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(6): 63-9. (in Russian)

2. Billot L, Woodward M, Arima H, Hackett M.L., Muñoz Venturelli P., et al. Statistical analysis plan for the head position in stroke trial (HeadPoST): an international cluster cross-over randomized trial. *Int. J. Stroke*. 2017; 12 (6): 667-70.

3. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. *Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention. [Narusheeniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika]*. Moscow; MEDpress-inform. 2016. (in Russian)

4. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007; 107(8): 4-10. (in Russian)

5. Tang Z., Zhou T., Luo Y., Xie C., Huo D., et al. Risk factors for cerebrovascular disease mortality among the elderly in Beijing: a competing risk analysis. *PLOS ONE*. 2014; 9 (2): e87884.

6. Casals J.B., Pieri N.G., Feitosa M.L., Ercolin A.C., Roballo K.C., Barreto R.S. The use of animal models for stroke research: a review. *Comparative Medicine*. 2011; 61(4): 305-13.

7. Vasil'ev I.A., Stupak V.V., Chernykh V.A., Zaydman A.M., Polovnikov E.V. et al. Experimental models of cerebral vascular lesions. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 1(3): 366-9. (in Russian)

8. Myasishcheva O.V., Pokrovskiy M.V., Gureev V.V., Antsiferov O.V., Martynov M.A. Experimental models of ischemic brain damage. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 11(182): 123-6. (in Russian)

9. Lobanova N.N., Medvedev N.I., Popov V.I., Murashev A.N. Modeling of global cerebral ischemia by bilateral occlusion of carotid arteries in awake hypertensive rats (SHR-SP). *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008; 146(12): 617-30. (in Russian)

10. Belentsov A.S., Romanova E.V., Sarapul'tsev G.P., Medvedeva S. Yu. Development and testing of an experimental one-stage model of ischemic stroke in rats. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy Vestnik. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2014; 16(5): 2-6. (in Russian)

11. Fluri F., Schuhmann M.K., Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug design, development and therapy*. 2015; 9: 3445-54.

12. Mergenthaler P., Meisel A. Do stroke models model stroke? *Disease Models & Mechanisms*. 2012; 5: 718-25.

13. Thomsen B.B., Gredal H., Wirenfeldt M., Kristensen B.W., Clausen B.H., Larsen A.E. Spontaneous ischaemic stroke lesions in a dog brain: neuropathological characterisation and comparison to human ischaemic stroke. *Acta. Vet. Scand*. 2017; 59(7): 2-9.

14. Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Taranushenko T.E., Khilazheva E.D., Ustinova S.I., Salmina A.B. Methods of experimental modeling of

- perinatal hypoxic-ischemic brain injury in vivo. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13(5): 31–6. (in Russian).
15. Kholodenko I.V., Yarygin K.N., Gubsky L.V., Konieva A.A., Tairova R.T. et al. Intravenous xenotransplantation of mesenchymal stem cells of human placenta in rats: a comparative assessment of homing in the brain in two models of experimental ischemic stroke. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 3: 123-8. (in Russian).
 16. Shmonin A.A., Baisa A. E., Melnikova E.V., Vavilov V.N., Vlasov T.D. Protective effects of early ischemic preconditioning in focal cerebral ischemia in rats: the role of collateral blood circulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012; 42(6): 643-50.
 17. Kofler J., Hurn P.D., Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005; 25: 1130–7.
 18. Zhou X, Qi Y., Chen T. Long-term pre-treatment of antioxidant Ginkgo biloba extract EGb-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice. *Biomed. Pharmacother*. 2017; 85: 256-63.
 19. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences. *Meditsina neotlozhnykh sotonyaniy*. 2006; 5(6): 36-43.
 20. Vahidinia Z., Alipour N., Atlasi M.A., Naderian H., Beyer C., Azami T.A. Gonadal steroids block the calpain-1-dependent intrinsic pathway of apoptosis in an experimental rat stroke model. *Neurol Res*. 2017; 39(1): 54-64.
 21. Zhou H., Yang W.S., Li Y., Ren T, Peng L., et al. Oleoylethanolamide attenuates apoptosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and ERK1/2 signaling pathways in mice with acute ischemic stroke. *Naunyn schmiedebergs arch pharmacol*. 2017; 390(1): 77-84.
 22. Shcherbak N.S., Viboldina T.Yu., Galagudza M.M., Mitrofanova L.B., Nifontov E.M. et al. The effect of early and late ischemic preconditioning of the brain on the severity of damage to the hippocampal neurons and the degree of neurologic deficiency in rats. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 98(8): 990-9. (in Russian).
 23. Larphaveesarp A., Gonzalez F.F. Transient middle cerebral artery occlusion model of neonatal stroke in P10 Rats. *Journal of Visualized Experiments* 2017; 122: 1-6.
 24. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshausen E., Mori A.C. et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015; 135 (5): 220-8.
 25. Alad'ina V.A., Kuroyan A.V. Morphology of the placenta in pregnant rats with experimental ischemic stroke. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2015; 5: 46-7. (in Russian).
 26. Karantysh G.V., Abramchuk V.A., Ryzhak G.A., Mendzherickij A.M. Peptide regulation of behavior and mediator balance in old rats in conditions of occlusion of carotid arteries. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 6: 1406-10. (in Russian).
 27. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani I.R., Rastegar T. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru*. 2017; 25(1): 4.
 28. Martynova O.V., Tverskoy A.V., Pokrovskiy M.V. Martynov M.A. Shkileva I.Yu. et al. Morphological changes in brain neurons of rats with two, four-cavity models of ischemic damage to rat brain and their correction by tadalafil in the experiment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6: 242. (in Russian).
 29. Amki E.M., Clavier T., Perzo N., Bernard R., Guichet P.O., Castel H. Hypothalamic, thalamic and hippocampal lesions in the mouse MCAO model: potential involvement of deep cerebral arteries? *J. Neurosci Methods*. 2015; 30: 254: 80-5.
 30. Agafonova I.G., Kotelnikov V.N., Geltser B.I., Kolosova N.G., Stonik V.A. The morphofunctional characteristic of cerebral and renal arteries after induced arterial hypertension in rats using magnetic resonance imaging. *Applied Magnetic Resonance*. 2017; 48: 1–9.
 31. Mohammadi M.T. Overproduction of nitric oxide intensifies brain infarction and cerebrovascular damage through reduction of claudin-5 and ZO-1 expression in striatum of ischemic brain. *Pathol. Res. Pract*. 2016; 212(11): 959-64.
 32. Lychko V.S., Malakhov, V.A., Potapov A.A. Morphological changes in brain tissue in rats with an experimental model of ischemic stroke in the dynamics of treatment with an immunobiological drug cryocell-cryocord. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015; 7(4): 58-63. (in Russian).
 33. Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V., Mazina N.V., Bakulin D.A. et al. Neuroprotective and antioxidant effect of neuroglutamate in cerebral ischemia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 159(3): 344-7. (in Russian).
 34. Lu D., Wu Y., Qu Y., Shi F., Hu J., et al. A modified method to reduce variable outcomes in a rat model of four-vessel arterial occlusion. *Neurol Res*. 2016; 38 (12): 1102-10.
 35. Levichkin V.D, Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Pavlyuchenko I.I., Myasnikova V.V. et al. Characterization of cytokine profile and oxidative status in rats with experimental ischemic stroke. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2014; 6: 1116. (in Russian).
 36. Cvetovskiy S.B., Vasil'ev I.A., Stupak V.V., Samohin A.G., Polovnikov E.V., Chernykh E.R. Influence of mesenchymal stromal cells on the electrophysiological activity of rat brain in the model of focal disturbance of venous circulation. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal im. A.L. Polenova*. 2012; 4(4): 5-9. (in Russian).
 37. Liu B., Zhang Y., Jiang Y., Li L., Li C., Li J. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects against cerebral ischemic injury by PPAR γ upregulation. *Neurol. Res*. 2017; 39(1): 23-9.
 38. Zin'kova N.N., Gilerovich E.G, Sokolova I.B., Viyde S.K., Shvedova E.V. et al. Therapy of ischemic cerebral stroke in rats using mesenchymal stem cells. *Tsitologiya*. 2007; 49(7): 566-75. (in Russian).
 39. Zhang L., Ma J., Jin X., Jia G., Jiang Y., Li C. L-PGDS Mediates Vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by suppressing the apoptotic response. *Neurochem Res*. 2017; 42(2): 644-55.
 40. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1): 84-91.
 41. Takano K., Tatlisumak T., Bergmann A.G., Gibson D.G., Fisher M. Reproducibility and reliability of middle cerebral artery occlusion using a silicone-coated suture (Koizumi) in rats. *J. Neurol. Sci*. 1997; 153(1): 8-11.
 42. Belayev L., Alonso O.F., Busto R., Zhao W., Ginsberg M.D. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model. *Stroke*. 1996; 27: 1616-22.
 43. Bilenko M.V. *Ischemic and reperfusion injury of organs. [Ishemicheskie i reperfusionnyye povrezhdeniya organov]*. Moscow; Meditsina; 1989. (in Russian).

44. Güzel A., Rölz R., Nikkhhah G., Kahlert U., Maciaczyk J. A microsurgical procedure for middle cerebral artery occlusion by intraluminal monofilament insertion technique in the rat: a special emphasis on the methodology. *Exp Transl Stroke Med.* 2014; 6: 6-10.
45. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wachtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17 (5): 497-504.
46. Holm L. *Focal ischemic reperfusion stroke model in rats and the role of galanin*: diss. Sweden; 2011.
47. Agafonova I.G., Kolosova N.G., Rasskazov V.A. Comparative analysis of cerebral circulation changes in rats with induced acute cerebrovascular accident by magnetic resonance imaging. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2012; 1: 104-7. (in Russian).
48. Silachev D.N., Uchevatkin A.A., Pirogov Yu.A., Zorov D.B., Isayev N.K. Comparison of magnetic resonance imaging and triphenyltetrazolium detection of brain injuries as methods of investigating experimental focal ischemia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2009; 147(2): 223-6. (in Russian).
49. Savchenko E.S., Pevzner I.B., Zorova L.D., Silachev D.N., Babenko V.A. et al. Estimation of the change in the number of neurons, astrocytes and microglial cells in the brain after ischemic stroke by immunohistochemistry and immunoblotting. *Citologiya.* 2016; 58(7): 534-42. (in Russian).
50. Silachev D.N., Manskih V.N., Gulyaev M.V., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. The ischemia of the brain causes pathological changes similar to those observed in Alzheimer's disease. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2014; 4: 53-8. (in Russian).
51. Seredenin S.B., Silachev D.N., Gudasheva T.A., Pirogov Yu.A., Isaev N.K. Study of the neuroprotective effect of the dipeptide mimetic of the growth factor of the nerve GK-2 induction of experimental focal ischemia in the basin of the middle cerebral artery. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 151(5): 518-9. (in Russian).
52. Belousova M.A., Korsakova E.A., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. New antioxidants as neuroprotectors for ischemic brain damage and neurodegenerative diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2014; 77(11): 36-44. (in Russian).
53. Shumikhina G.V., Danilova T.G. Evaluation of the effects of permanent extravasal occlusion of the left common carotid artery on the neurons of the forebrain of white rats. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo.* 2016; 92 (6): 128-31. (in Russian).
54. Pei L., Meng S., Yu W., Wang Q., Song F., Ma L. Inhibition of microRNA-383 ameliorates injury after focal cerebral ischemia via targeting PPAR γ . *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39(4): 1339-46.
55. Milani D., Cross J.L., Anderton R.S., Blacker D.J., Knuckey N.W., Meloni B.P. Neuroprotective efficacy of poly-arginine R18 and NA-1 (TAT-NR2B9c) peptides following transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurosci Res.* 2017; 114: 9-15.
56. Sabbaghziarani F., Mortezaee K., Akbari M., Kashani I.R., Soleimani M. et al. Stimulation of neurotrophic factors and inhibition of proinflammatory cytokines by exogenous application of triiodothyronine in the rat model of ischemic stroke. *Cell Biochem Funct.* 2017; 35 (1): 50-5.
57. Shugalev N.P., Stavrovskaya A.V., Yamshikova N.G., Olshansky A.S., Miroschnichenko E.V. Reproduction of passive avoidance reactions after administration of neurotensin to the adjacent nucleus of the brain in rats against the background of the action of reserpine. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2012; 62(3): 357. (in Russian).
58. Stavrovskaya A.V., Yamshchikova N.G., Olshansky A.S., Babkin G.A., Illarionishkin S.N. Evaluation of the effects of new peptide compounds in experimental animals with toxic models of Alzheimer's disease *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2016; 10(2): 33-41. (in Russian).
59. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wechtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17 (5): 497-504.
60. Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M., Kvashennikova Yu.N. Features of training in the water maze labyrinth in rats with ischemic injury of the prefrontal cortex. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2008; 4: 19-21. (in Russian).
61. Mukhina I.V., Bugrova M.L., Romanova G.A., Shakova F.M., Prodius P.A. Ultrastructural changes in the contralateral region of the perifocal zone of a local ischemic focus caused by photoinduced thrombosis of the prefrontal cerebral cortex. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2010; 4: 43-8. (in Russian).
62. Sviridkina N.B., Shakova F.M., Komissarova S.V., Dubrovin I.P., Turygina S.A. et al. Morphofunctional study of the effect of antiorthostatic hypokinesia in focal ischemic injury of the cerebral cortex. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2012; 2: 22-6. (in Russian).
63. Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Romanova G.A., Khaspekov L.G. Morphological study of neuroprotective properties of the dipeptide mimetics of nerve growth factor (GK-2H) in focal ischemic injury of the prefrontal cerebral cortex of rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2013; 4: 17-20. (in Russian).
64. Morris G.P., Wright A.L., Tan R.P., Gladbach A., Ittner L.M., Visser B. A comparative study of variables influencing ischemic injury in the longa and koizumi methods of intraluminal filament middle cerebral artery occlusion in mice. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0148503.

Сведения об авторах:

Гельцер Борис Израилевич, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН;

Слабенко Эллада Владимировна, канд. мед. наук, доцент;

Заяц Юлия Витальевна, аспирант;

Котельников Владимир Николаевич, доктор мед. наук, доцент, e-mail: vkotelnikov@hotmail.com