

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.1-092.6/9

ГРНТИ 76.29.52

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФОКАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Осиков М. В.<sup>1, 2</sup>, Шеломенцев А. В.<sup>1, 3</sup>, Шишкова Ю. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

<sup>2</sup> Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

<sup>3</sup> Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн  
(Челябинск, Россия)

**Аннотация** Целью исследования авторов является проведение критического анализа данных о методах моделирования ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексируемых в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2023 гг. Моделирование ишемического инсульта востребовано для изучения патогенеза, разработки методов диагностики и лечения. Анализ литературных данных позволяет выделить ряд экспериментальных моделей ишемического инсульта. Модели *in vitro* представлены клеточными культурами, наиболее предпочтительна 3D клеточная модель, так как она наиболее близка по своей функциональной способности к нервной ткани головного мозга. Модели *in vivo* наиболее часто воспроизводятся на грызунах. Линия крыс SHRSP является наиболее предпочтительной среди животных моделей, так как обладает наибольшей склонностью к цереброваскулярным заболеваниям, в частности инсульту. Наиболее релевантной моделью окклюзии СМА является эндоваскулярная окклюзия СМА, путем введения монофиламентных нитей в просвет сосуда, так как обладает простой манипуляционной техникой выполнения, низким риском инфекционных осложнений и травматизмом. Эмболическая модель СМА имеет высокое клиническое сходство с ишемическим инсультом у человека, но низкой устойчивости к фибринолитической системе организма. Эндотелин-1 и фототромботическая модели являются менее предпочтительными в связи с их техническими сложностями выполнения и низким профилем изучения новых терапевтических возможностей лечения ишемического инсульта. Моделирование ишемического инсульта *in silico* может служить альтернативой, поскольку объединяет факторы риска инсульта, особенности кровоснабжения головного мозга, церебрального метаболизма, морфологию тромбов.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, моделирование, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, окклюзия, средняя мозговая артерия

**Для цитирования:** Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Современные подходы для моделирования фокального ишемического инсульта // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 209-220. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

Research Article

### MODERN APPROACHES FOR MODELING FOCAL ISCHEMIC STROKE

Osikov M. V.<sup>1, 2</sup>, Shelomentsev A. V.<sup>1, 3</sup>, Shishkova Yu. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans (Chelyabinsk, Russia)

**Abstract** The purpose of the authors' study is to conduct a critical analysis of data on methods for modeling ischemic stroke presented in peer-reviewed sources indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index databases for the 2019-2023 period. Modeling of ischemic stroke is in demand for studying

pathogenesis, developing diagnostic methods and treatment. Analysis of literature data allows us to identify a number of experimental ischemic stroke models. *In vitro* models are represented by cellular cultures; the 3D cellular model is most preferable, since it is the closest one to the nervous tissue of the brain in its functional ability. *In vivo* models are most often replicated in rodents. The SHRSP rat strain is the most preferred among animal models, as it has the greatest propensity for cerebrovascular diseases, stroke in particular. The most relevant MCA model occlusion is endovascular MCA occlusion, by introducing monofilament threads into the lumen of the vessel, as it has a simple manipulation technique, a low risk of infectious complications and injuries. The embolic SMA model has a high clinical similarity to human ischemic stroke, but low resistance to the body's fibrinolytic system. Endothelin-1 and photothrombotic models are less preferred due to their technical difficulties in implementation and the low profile of studying new therapeutic options for the ischemic stroke treatment. *In silico* ischemic stroke modeling can serve as an alternative, since it combines risk factors for stroke, features of blood supply to the brain, cerebral metabolism and blood clot morphology.

**Keywords:** *ischemic stroke, modeling, in vitro, in vivo, in silico, occlusion, middle cerebral artery*

**For citation:** Osikov M. V., Shelomentsev A. V., ShishkovaYu. S. Modern approaches for modeling focal ischemic stroke // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 209-220. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

## Введение

В настоящее время инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. По последним статистическим данным в Российской Федерации зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта в год, причем 30% пациентов погибают в течение первого года после эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кроме того, экономическое бремя инсульта составило более 490 млрд рублей [2]. Диагностика инсульта основывается на оценке неврологического статуса пациента, применении методов нейровизуализации, что отнимает значительную часть времени и снижает качество оказания медицинской помощи [3, 4].

Лечение инсульта на современном этапе включает тромболитическую терапию, тромбоэкстракцию и нейропротекцию, однако препараты используемые для тромболизиса имеют короткий период полувыведения и высокую частоту аллергических реакций, тромбоэкстракция относится к методам высокотехнологичной помощи и недоступна в медицинских учреждениях общего профиля, нейропротекция требует дальнейшего изучения в связи с ограниченной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для препаратов данной группы [3]. Поиск новых методов диагностики и лечения инсульта будет успешен только при более глубоком понимании механизмов патогенеза церебральной ишемии [3].

В последние годы были предприняты попытки в изучении основных звеньев патогенеза острой ишемии головного мозга, включая глутаматергическую эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление, механизмы клеточной гибели, которые в полной мере не отражают весь каскад ишемических реакций при ОНМК [5]. Значительный вклад в изучение патогенеза церебральной ишемии, совершенствования методов диагностики и лечения ишемического инсульта вносит моделирование острой ишемии головного мозга с помощью моделей *in vitro*, *in vivo* и *in silico* [6]. Данные литературы позволяют разделить модели ишемического инсульта на две большие группы: модель глобальной ишемии и модель фокальной ишемии [6].

По сравнению с моделью глобальной ишемии, модель фокальной ишемии наиболее актуальна в изучении этиологии и патогенеза ишемического инсульта, в связи с высокой частотой встречаемости у человека [6].

Моделирование ишемического инсульта позволило изучить потенциальные пептидные биомаркеры повреждения эндотелия церебральных сосудов и ткани головного мозга, что может явиться перспективным методом для ранней дифференциальной диагностики ишемического поражения от геморрагического, кроме того недавнее исследование позволило сопоставить концентрацию микро-РНК (miRNAs) в плазме крови с объемом инфаркта головного мозга в модели окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у крыс, было показано, что повышение содержания miR-124-3p, miR-125b-5p и miR-192-5p в плазме, коррелирует с объемом очага ишемического повреждения [7, 8]. Поскольку инсульт клинически является гетерогенным заболеванием сохраняются значительные трудности в выборе адекватной модели острой церебральной ишемии, которая бы полностью соответствовала ишемическому повреждению нервной ткани у человека.

*Цель работы* – провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2023 гг.

### **Модели ишемического инсульта *in vitro***

Клеточные платформы *in vitro*, используемые для моделирования инсульта представлены первичными нейрональными клетками, органотипическими клеточными культурами, иммортализованными клеточными линиями и 3D моделями клеток человека и грызунов [7]. Использование монокультур клеток, таких как клетки – предшественники коры головного мозга позволяет производить анализ специфических клеточных реакций на повреждающий фактор, однако не дает полной информации о сложной реакции тканей на действие повреждающего фактора и является трудновыполнимой задачей, так как отнимает достаточное количество времени для достижения «чистоты» клеточной линии [9].

Иммортализованные клеточные линии такие как, НМО6 и NT2 обладают высокой пролиферативной способностью и обеспечивают достаточную воспроизводимость с возможностью выполнения генетических исследований, но данные клеточные культуры не способны в полной мере моделировать межклеточное взаимодействие в условиях действия повреждающего фактора, что ограничивает их широкое применение в доклинических исследованиях [8]. Все большую популярность набирают 3D модели клеточных культурных коры головного мозга, поскольку обладают функциональной активностью, которая наиболее полно соответствует ткани головного мозга в живом организме, а также позволяют воспроизвести топологическую организацию отдельных областей головного мозга, ограничения в

использовании связаны с процессом длительного культивирования для достижения достаточного роста, созревания клеток и низкой воспроизводимостью [10]. В исследованиях церебральной ишемии используют модель органотипических срезов ткани головного мозга, в частности срезов гиппокампа, позволяющих изучить нейронально-глиальное взаимодействие в условиях острой ишемии, однако методика получения требует травмирования ткани, что приводит к индукции эпилептиформной активности у данных клеток, сопоставимую с эпилептиформной активностью при посттравматической эпилепсии [11].

Представленные данные позволяют предложить клеточные культуры, как репрезентативную модель в изучении механизмов патогенеза ишемического повреждения головного мозга, однако они все еще не могут в полной мере воспроизвести сложные ответные реакции нервной ткани головного мозга на острую ишемию в условиях целого организма [9].

### **Модели ишемического инсульта *in vivo***

#### ***Использование животных предрасположенных к ишемическому инсульту***

В настоящее время моделирование инсульта может выполняться как на крупных животных, так и на мелких (мыши, крысы, морские свинки, кролики), предпочтение же отдают мелким животным, так как они наиболее доступны, обеспечивают высокую воспроизводимость патологии и минимальные финансовые затраты [7]. Крысы являются наиболее часто используемыми животными моделями для изучения механизмов патогенеза инсульта благодаря сходству структуры сосудов головного мозга с вазотопикой головного мозга человека. У обоих видов внутренняя сонная артерия обеспечивает основной источник кровоснабжения головного мозга [8]. Данные литературы позволяют выделить особую линию крыс со спонтанной гипертензией и склонностью к инсульту (SHRSP). У большинства особей данной линии помимо повышения артериального давления развиваются ОНМК, в связи с более высокой чувствительностью нейронов головного мозга к гипоксии и окислительному стрессу, кроме того, показана низкая функциональная активность астроцитов данной линии, которые обеспечивают трофическую функцию нейронов и участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера [10]. В исследовании Yamagata K и et al. показано, что синтез лактата, L-серина, нейтротрофического фактора астроцитами линии SHRSP значительно снижен по сравнению с группой контроля крыс линии Вистар-Киото [11]. В моделировании ишемического инсульта пристальное внимание уделяется вариативности коллатерального кровоснабжения головного мозга. Показано, что у трансгенных мышей линии CNG-Bc с отсутствующей детерминантой коллатеральной протяженности-1 на 7 хромосоме по сравнению с мышью линии CNG-B6, количество коллатеральных пияльных сосудов было значительно снижено, что способствовало увеличению очага ишемического повреждения головного мозга [12]. В другом исследовании изучалось влияние

внеклеточных сигнально-регулируемых киназ 1 и 2 типа (ERK1/2) на течение ишемического инсульта. Предполагают, что ERK1/2 действуют как нейропротекторы, подавляя окислительный стресс, митохондриально-зависимый апоптоз нейронов [13, 14]. Напротив, имеются данные, которые предполагают, что ингибирование ERK1/2 защищает от воспаления, апоптоза и повреждения гематоэнцефалического барьера [15]. С этой целью была выведена линия мышей со сверхэкспрессией ERK2, после 45-минутной окклюзии СМА и гистологической оценки очага повреждения было установлено, что избыточная экспрессия ERK2 увеличила площадь инфаркта и усилила тяжесть неврологического дефицита [16].

Таким образом, модели ишемического инсульта на животных обладают высокой воспроизводимостью, способностью изучать перфузию головного мозга в условиях острой церебральной ишемии, однако обладают геномными различиями с человеком, а также различиями в биологических фенотипах и требуют финансовых затраты на содержание и обслуживание [12].

### **Модели окклюзии средней мозговой артерии**

Наиболее часто в моделировании инсульта используется СМА, в связи с высокой распространенностью ишемических событий в пределах ее сосудистого бассейна у человека [9]. Модели СМА подразделяется на пять основных типов: транскраниальная окклюзия, эндоваскулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии, эмболическая окклюзия, окклюзия эндотелином-1, модель фототромбоза [9].

#### ***Модель транскраниальной окклюзии средней мозговой артерии***

Во многих моделях ишемического инсульта (ИИ) используют методы дистальной окклюзии СМА, что приводит преимущественно к острой ишемии коры головного мозга и затрудняет оценку неврологического статуса, кроме того у многих животных развито коллатеральное кровообращение, что снижает воспроизводимость модели ИИ [6, 17]. Транскраниальная окклюзия средней мозговой артерии, обеспечивается методом лигирования или коагуляции ее проксимального сегмента *in situ*, после нанесения трепанационного отверстия в проекции сосуда [18]. Данная методика позволяет индуцировать как временную, так и постоянную ишемию головного мозга [10]. Поскольку место окклюзии достаточно проксимально к месту отхождения СМА от основного артериального ствола, что обеспечивает формированию очага ишемического повреждения как в коре, так и в полосатом теле [18]. Представленная модель продемонстрировала достаточно высокую выживаемость животных и выраженный неврологический дефицит, обеспечивая более доступную идентификацию клинических проявлений острой ишемии коры головного мозга [17]. Однако краниэктомия вызывает высокий риск инфекционных осложнений, может приводит к ликворее, а также требует определенных хирургических навыков [6].

***Модель эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии***

Наиболее распространенным методом моделирования фокальной острой ишемии головного мозга является монофиламентная эндоваскулярная окклюзия средней мозговой артерии, обеспечивающая формирование инфаркта большого полушария головного мозга у животных, который достаточно часто встречается у пациентов с ИИ. В основе данной модели лежит введение нейлоновой монофиламентной нити с наконечником покрытым силиконом в просвет общей сонной артерии, после ее интраоперационного выделения, и дальнейшим продвижением по внутренней сонной артерии до отхождения СМА [19]. После 45-минутной окклюзии нить удаляют и обеспечивают реперфузию [13].

Преимущественно данной модели заключается в том, что она позволяет строго контролировать время ишемии, формирует очаг ишемического повреждения и зону пенумбры, что позволяет изучать новые методы терапии ИИ, направленные на уменьшение зоны ишемической «полутени» [8, 16]. Представленная методика достаточно проста в освоении и обеспечивает низкий интраоперационный травматизм животных [20]. Недостатком данного вида моделирования ИИ у животных является высокая частота субарахноидального кровоизлияния, вариабельность размером очага инфаркта головного мозга [13].

***Модель окклюзии средней мозговой артерии, индуцируемая эндотелином-1***

Эндотелин-1 (ЭН-1) является пептидом с выраженным вазоспастическим эффектом [6]. ЭН-1 обеспечивает быстрое и выраженное вазоконстрикторное действие на гладкие миоциты артерий, снижая локальный кровоток, тем самым обеспечивая ишемию тканей [6]. Выполнение этой модели заключается в том, что после формирования трепанационного отверстия на поверхность сосуда производят подачу раствора с ЭН-1, вызывая выраженную вазоконстрикцию длительностью около 22 часов с дальнейшей постепенной реперфузией [6, 21]. Тяжесть и длительность ишемического инфаркта головного мозга можно регулировать в зависимости от концентрации раствора.

Медленное развитие поражения, длительное снижение мозгового кровообращения, прогрессирующий профиль реперфузии, соответствуют клиническим проявлениям инсульта [18]. Преимущества данной модели заключаются в простоте выполняемых манипуляций и выбором необходимых зон головного мозга для формирования очага ишемического повреждения [15]. К недостаткам данной модели стоит отнести трудности достижения постоянной диффузии раствора путем локального применения, что вызывает вариабельность размеров очага ишемического повреждения [8].

### ***Модель эмболической окклюзии средней мозговой артерии***

Эмболическая окклюзия средней мозговой артерии аутологичным или гетерологичным тромбом у животных является одним из методов моделирования фокальной ишемии головного мозга и в значительной степени согласуется с патогенезом ИИ. Ранее, в первой экспериментальной модели тромбоэмболического инсульта у крыс, предложенной Кудо М. и соавторами (1982), для эмболии использовались спонтаннообразующиеся сгустки из артериальной крови [22]. К недостаткам этого метода относятся низкая устойчивость тромба к воздействию внутренней фибринолитической системы, высокий риск спонтанной реканализации тромба и, следовательно, низкая воспроизводимость инфаркта головного мозга [22].

Относительно недавно была разработана модель тромбоэмболической окклюзии СМА у крыс, которая включала инъекцию тромбина непосредственно в просвет СМА с последующим образованием сгустка [7, 22]. Инъекция тромбина вызывает локальное образование сгустка в бифуркации СМА, сформированный сгусток не перемещается и остается в своем первоначальном местоположении, обеспечивая высокую воспроизводимость и низкую смертность животных [7].

Модель также точно воспроизводит ишемический инсульт человека за счет репликации тромбов, которые вызывают окклюзию кровеносных сосудов; ее близкое клиническое сходство является одной из причин, по которой модель сегодня используется [7].

### ***Модель фототромботической окклюзии средней мозговой артерии***

Фототромбоз представлен внутрисосудистой фокальной ишемией головного мозга, основанной на механизме фотоокисления и характеризуется быстрым прогрессированием ишемической гибели нейронов, которая вызывается светочувствительным красителем [23]. Нацеленное транскраниальное световое излучение с определенной длиной световой волны на мелкие церебральные сосуды активирует фоточувствительный краситель, что приводит к повреждению эндотелия и вызывает агрегацию тромбоцитов с формированием тромба [14].

Этот метод позволяет получить локализованное и воспроизводимое ишемическое повреждение коры головного мозга. Фототромбоз остается методом постоянной ишемии, поскольку он устойчив к действию активатора плазминогена, что затрудняет его использование в поиске новых методов тромболитической терапии [24].

### ***Моделирование ишемического инсульта *in silico****

Математическое моделирование играет все большую роль в исследованиях и разработке биомедицинских продуктов и признано регулирующими органами в качестве альтернативы исследованиям на животных в некоторых доклинических испытаниях [3, 18].

На сегодняшний день предложена интерактивная платформа IST, представленная четырьмя программными модулями, один из которых моделирует ишемическое повреждение головного мозга [15]. Данный модуль представлен обширной базой данных о геометрии церебральных сосудов, морфологии тромбов, ишемических изменений в зоне инфаркта головного мозга, а также имеет карты вероятности возникновения ишемического инфаркта в определенном регионе головного мозга на основании задаваемой клинической картины [11]. Модель мозгового кровообращения объединена с моделью церебрального метаболизма, что позволяет связать изменения церебральной микроциркуляции с изменением метаболизма нервной ткани при ишемическом инсульте [11]. Современные модели, могут включать моделирование факторов риска инсульта таких как, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию и др., оказывающих влияние на течение и исходы ИИ [9].

Таким образом, к преимуществам моделирования *in silico* можно отнести оптимизацию дизайна доклинических исследований, более глубокое понимания патогенеза ИИ, причин неэффективности существующих методов лечения и возможность изучения только отдельных звеньев патогенеза.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературных данных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период с 2019 по 2023 гг., позволяет выделить ряд экспериментальных моделей ИИ.

Модели *in vitro* представлены клеточными культурами, позволяющими изучить специфические биохимические внутриклеточные и межклеточные взаимодействия в условиях острой ишемии головного мозга, наиболее предпочтительна 3D клеточная модель, так как она наиболее близка по своей функциональной способности к нервной ткани головного мозга.

Модели *in vivo* наиболее часто воспроизводятся на грызунах, в частности линейных крысах, трансгенных мышах и позволяют изучать ишемически-реперфузионные соотношения в условиях острой церебральной ишемии. Линия крыс SHRSP является наиболее предпочтительной среди животных моделей, так как обладает наибольшей склонностью к цереброваскулярным заболеваниям, в частности инсульту.

Наиболее релевантной моделью окклюзии СМА является эндоваскулярная окклюзия СМА, путем введения монофиламентных нитей в просвет сосуда, так как обладает простой манипуляционной техникой выполнения, низким риском инфекционных осложнений и травматизмом. Эмболическая модель СМА имеет высокое клиническое сходство с ИИ у человека, но низкой устойчивости к фибринолитической системе организма. Эндотелин-1 и фототромботическая



модели являются менее предпочтительными в связи с их техническими сложностями выполнения и низким профилем изучения новых терапевтических возможностей лечения ИИ.

Моделирование *ИИ in silico* может служить альтернативой, поскольку объединяет факторы риска инсульта, особенности кровоснабжения головного мозга, церебрального метаболизма, морфологию тромбов, что способствует всеобъемлющему пониманию отдельных звеньев патогенеза, прогнозированию течения и исхода ИИ, однако требует наличие заранее имеющейся фундаментальной обширной базы исходных параметров.

### Список литературы

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // International Journal of Stroke. 2022. 17(1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Игнатьева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виницкий А. А., Деркач Е. В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023. 123(8-2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. Hochrainer K., Yang W. Stroke Proteomics: From Discovery to Diagnostic and Therapeutic Applications // Circulation Research. 2022. 130(8). 1145-1166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320110
4. Lin X., Li N., Tang H. Recent Advances in Nanomaterials for Diagnosis, Treatments, and Neurorestoration in Ischemic Stroke // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2022. 16. 885190. DOI: 10.3389/fncel.2022.885190
5. Qin C., Yang S., Chu Y. H., Zhang H., Pang X. W., Chen L., Zhou L. Q., Chen M., Tian D. S., Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022. 7(1). 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1
6. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke // Animal Models and Experimental Medicine. 2021. 4(3). 204-219. DOI: 10.1002/ame2.12179
7. Arkelius K., Vivien D., Orset C., Ansar S. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: new hope for successful translation to the clinic // Scientific Reports. 2020. 10(1). 12191. DOI: 10.1038/s41598-020-69081-0
8. Chaparro-Cabanillas N., Arbaizar-Rovirosa M., Salas-Perdomo A., Gallizioli M., Planas A. M., Justicia C. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke // Journal of Visualized Experiments. 2023. 11. 198. DOI: 10.3791/65857
9. Amado B., Melo L., Pinto R., Lobo A., Barros P., Gomes J. R. Ischemic Stroke, Lessons from the Past towards Effective Preclinical Models // Biomedicines. 2022. 10(10). 2561. DOI: 10.3390/biomedicines10102561
10. Rodent Models of Stroke / Editors Ulrich Dirnagl. New York: Humana Totowa, 2016. 286 p. (Neuromethods). DOI: 10.1007/978-1-60761-750-1
11. Dutra B. G., Tolhuisen M. L., Alves H. C. B. R., Treurniet K. M., Kappelhof M., Yoo A. J., Jansen I. G. H., Dippel D. W. J., van Zwam W. H., van Oostenbrugge R. J., da Rocha A. J., Lingsma H. F., van der Lugt A., Roos Y. B. W. E. M., Marquering H. A., Majoie C. B. L. M. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke

- patients undergoing endovascular treatment // *Stroke*. 2019. 50(8). 2057-2064. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024247
12. Feske S. K. Ischemic stroke // *The American Journal of Medicine*. 2021. 134(12). 1457-1464. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
13. Gonzalez L. F., Warner D. S., Sheng H., Chaparro E. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach // *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2022. 14(4). 413. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017370
14. Kim G. W., Sugawara T., Chan P. H. Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000. 20(12). 1690-1701. DOI: 10.1097/00004647-200012000-00008
15. Konduri P. R., Marquering H. A., van Bavel E. E., Hoekstra A., Majoie C. B. L. M. In-Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Frontiers in Neurology*. 2020. 11. 558125. DOI: 10.3389/fneur.2020.558125
16. Lemmerman L. R., Harris H. N., Balch M. H. H., Rincon-Benavides M. A., Higuera-Castro N., Arnold D. W., Gallego-Perez D. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice // *Bio-Protocol*. 2022. 12(3). e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305
17. Sheng H., Dang L., Li X., Yang Z., Yang W. A Modified Transcranial Middle Cerebral Artery Occlusion Model to Study Stroke Outcomes in Aged Mice // *Journal of Visualized Experiments*. 2023. 195. e65345. DOI: 10.3791/65345(2023)
18. Trotman-Lucas M., Gibson C.L. A Review of Experimental Models of Focal Cerebral Ischemia Focusing on the Middle Cerebral Artery Occlusion Model // *F1000Research*. 2021. 10. 242. DOI: 10.12688/f1000research.51752.2
19. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke // *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2021. 65(3). 249-258. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05103-6
20. Lin X., Wang H., Chen J., Zhao P., Wen M., Bingwa L. A., Jin K., Zhuge Q., Yang S. Nonhuman primate models of ischemic stroke and neurological evaluation after stroke // *Journal of Neuroscience Methods*. 2022. 376. 109611. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2022.109611
21. Soleman S., Yip P., Leasure J. L., Moon L. Sustained Sensorimotor Impairments after Endothelin-1 Induced Focal Cerebral Ischemia (Stroke) in Aged Rats // *Experimental Neurology*. 2010. 222(1). 13-24. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.11.007
22. Ostrova I. V., Kalabushev S. N., Ryzhkov I. A., Tsokolaeva Z. I. A Novel Thromboplastin-Based Rat Model of Ischemic Stroke // *Brain Science*. 2021. 11(11). 1475. DOI: 10.3390/brainsci11111475
23. Seong D., Yi S., Han S., Lee J., Park S., Hwang Y.H., Kim J., Kim H. K., Jeon M. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction // *Photoacoustics*. 2022. 27. 100376. DOI: 10.1016/j.pacs.2022.100376
24. Sun Y. Y., Kuo Y. M., Chen H. R., Short-Miller J. C., Smucker M. R., Kuan C. Y. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment // *Blood Advances*. 2020. 4(7). 1222-1231. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000782

## References

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact

Sheet 2022 // International Journal of Stroke. 2022. 17(1). 18-29.  
DOI: 10.1177/17474930211065917

2. Ignatyeva V. I., Voznyuk I. A., Shamalov N. A., Reznik A. V., Vinitskiy A. A., Derkach E. V. Sotsial'no-ekonomicheskoye bremya insul'ta v Rossiyskoy Federatsii [Social and economic burden of stroke in Russian Federation] // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023. 123(8-2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825

3. Hochrainer K., Yang W. Stroke Proteomics: From Discovery to Diagnostic and Therapeutic Applications // Circulation Research. 2022. 130(8). 1145-1166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320110

4. Lin X., Li N., Tang H. Recent Advances in Nanomaterials for Diagnosis, Treatments, and Neurorestoration in Ischemic Stroke // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2022. 16. 885190. DOI: 10.3389/fncel.2022.885190

5. Qin C., Yang S., Chu Y. H., Zhang H., Pang X. W., Chen L., Zhou L. Q., Chen M., Tian D. S., Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022. 7(1). 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1

6. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke // Animal Models and Experimental Medicine. 2021. 4(3). 204-219. DOI: 10.1002/ame2.12179

7. Arkelius K., Vivien D., Orset C., Ansar S. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: new hope for successful translation to the clinic // Scientific Reports. 2020. 10(1). 12191. DOI: 10.1038/s41598-020-69081-0

8. Chaparro-Cabanillas N., Arbaizar-Roviroso M., Salas-Perdomo A., Gallizioli M., Planas A. M., Justicia C. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke // Journal of Visualized Experiments. 2023. 11. 198. DOI: 10.3791/65857

9. Amado B., Melo L., Pinto R., Lobo A., Barros P., Gomes J. R. Ischemic Stroke, Lessons from the Past towards Effective Preclinical Models // Biomedicines. 2022. 10(10). 2561. DOI: 10.3390/biomedicines10102561

10. Rodent Models of Stroke / Editors Ulrich Dirnagl. New York: Humana Totowa, 2016. 286 p. (Neuromethods). DOI: 10.1007/978-1-60761-750-1

11. Dutra B. G., Tolhuisen M. L., Alves H. C. B. R., Treurniet K. M., Kappelhof M., Yoo A. J., Jansen I. G. H., Dippel D. W. J., van Zwam W. H., van Oostenbrugge R. J., da Rocha A. J., Lingsma H. F., van der Lugt A., Roos Y. B. W. E. M., Marquering H. A., Majoie C. B. L. M. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment // Stroke. 2019. 50(8). 2057-2064. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024247

12. Feske S. K. Ischemic stroke // The American Journal of Medicine. 2021. 134(12). 1457-1464. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027

13. Gonzalez L. F., Warner D. S., Sheng H., Chaparro E. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach // Journal of Neurointerventional Surgery. 2022. 14(4). 413. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017370

14. Kim G. W., Sugawara T., Chan P. H. Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2000. 20(12). 1690-1701. DOI: 10.1097/00004647-200012000-00008

15. Konduri P. R., Marquering H. A., van Bavel E. E., Hoekstra A., Majoie C. B. L. M. In-Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke // Frontiers in Neurology. 2020. 11. 558125. DOI: 10.3389/fneur.2020.558125

16. Lemmerman L. R., Harris H. N., Balch M. H. H., Rincon-Benavides M. A., Higueta-Castro N., Arnold D. W., Gallego-Perez D. Transient Middle Cerebral Artery

Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice // Bio-Protocol. 2022. 12(3). e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305

17. Sheng H., Dang L., Li X., Yang Z., Yang W. A Modified Transcranial Middle Cerebral Artery Occlusion Model to Study Stroke Outcomes in Aged Mice // Journal of Visualized Experiments. 2023. 195. e65345. DOI: 10.3791/65345(2023)

18. Trotman-Lucas M., Gibson C.L. A Review of Experimental Models of Focal Cerebral Ischemia Focusing on the Middle Cerebral Artery Occlusion Model // F1000Research. 2021. 10. 242. DOI: 10.12688/f1000research.51752.2

19. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke // Journal of Neurosurgical Sciences. 2021. 65(3). 249-258. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05103-6

20. Lin X., Wang H., Chen J., Zhao P., Wen M., Bingwa L. A., Jin K., Zhuge Q., Yang S. Nonhuman primate models of ischemic stroke and neurological evaluation after stroke // Journal of Neuroscience Methods. 2022. 376. 109611. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2022.109611

21. Soleman S., Yip P., Leasure J. L., Moon L. Sustained Sensorimotor Impairments after Endothelin-1 Induced Focal Cerebral Ischemia (Stroke) in Aged Rats // Experimental Neurology. 2010. 222(1). 13-24. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.11.007

22. Ostrova I. V., Kalabushev S. N., Ryzhkov I. A., Tsokolaeva Z. I. A Novel Thromboplastin-Based Rat Model of Ischemic Stroke // Brain Science. 2021. 11(11). 1475. DOI: 10.3390/brainsci11111475

23. Seong D., Yi S., Han S., Lee J., Park S., Hwang Y.H., Kim J., Kim H. K., Jeon M. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction // Photoacoustics. 2022. 27. 100376. DOI: 10.1016/j.pacs.2022.100376

24. Sun Y. Y., Kuo Y. M., Chen H. R., Short-Miller J. C., Smucker M. R., Kuan C. Y. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment // Blood Advances. 2020. 4(7). 1222-1231. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000782

#### Информация об авторах

*Осиков Михаил Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

*Шеломенцев Алексей Викторович* – ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Челябинск, Россия), ORCID: 0009-0002-1710-3922, [avschelomenzew18@mail.ru](mailto:avschelomenzew18@mail.ru)

*Шишкова Юлия Сергеевна* – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-8678-6267, [shishkova\\_yulia@mail.ru](mailto:shishkova_yulia@mail.ru)