

Современные аспекты моделирования церебрального инсульта

М. В. Осиков^{1,2}, А. В. Шеломенцев^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», Челябинск, Россия

Modern aspects of cerebral stroke modeling

M. V. Osikov^{1,2}, A. V. Shelomentsev^{1,3}

¹ South-Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia;

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russia;

Аннотация. Моделирование церебрального инсульта играет ключевую роль в изучении механизмов патогенеза, диагностики и разработки новых высокоэффективных методов терапии. **Цель исследования** — провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического и геморрагического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексируемых в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2020–2024 гг. **Результаты и выводы.** Экспериментальное моделирование церебрального инсульта включает подходы *in vitro*, *in vivo* и *in silico*. Моделирование *in vitro* позволяет изучить молекулярные и клеточные механизмы повреждения нервной ткани, но полной мере не отражает сложные межклеточные взаимодействия в ответ на действие повреждающего фактора. Моделирование *in silico* основано на методах вычислительной нейробиологии, позволяя разработать математические модели прогнозирования течения и исходов острого цереброваскулярного повреждения и изучить отдельные механизмы повреждения нервной ткани. Моделирование *in vivo* представляет экономически выгодный, высоковоспроизводимый подход, благодаря широкой доступности лабораторных животных и обеспечивает низкие финансовые затраты на их содержание. Наиболее предпочтительными моделями ишемического и геморрагического инсульта являются эндоваскулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии, коллагеназная и баллонная модель индукции паренхиматозного кровоизлияния, поскольку позволяют наиболее точно моделировать острое цереброваскулярное повреждение головного мозга человека на животных моделях.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; моделирование; эксперимент.

Abstract. Modelling of cerebral stroke plays a key role in studying the mechanisms of pathogenesis, diagnosis and development of new effective therapies. The aim of the study is to critical analysis of data on methods of modeling ischemic and hemorrhagic stroke presented in peer-reviewed sources indexed in the databases Pubmed and the Russian Science Citation Index for the period 2020-2024. **Results and conclusions.** Experimental modeling of cerebral stroke includes *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches. *In vitro* modeling allows us to study the molecular and cellular mechanisms of damage to nervous tissue, but does not fully reflect the complex intercellular interactions in response to the action of a damaging factor. *In silico* modeling is based on computational neuroscience methods, allowing to develop mathematical models for predicting the course and outcomes of acute cerebrovascular injury and to study individual mechanisms of damage to nervous tissue. *In vivo* modeling is an economically profitable, highly reproducible approach, due to the wide availability of laboratory animals and provides low financial costs for their maintenance. The most preferred models of ischemic and hemorrhagic stroke are endovascular filamentous occlusion of the middle cerebral artery, collagenase and balloon models of parenchymal hemorrhage induction, since they allow the most accurate modeling of acute cerebrovascular damage to the human brain in animal models.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic stroke; modeling; experiment.

В настоящее время инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. В РФ на протяжении последних 5 лет регистрируется 450 тыс. случаев инсульта в год, что значительно превышает показатели развитых стран, при этом 70% случаев приходится на долю ишемического инсульта (ИИ), остальные 30% случаев составляют геморрагический инсульт (ГИ) [2]. Патогенез ИИ включает оксидативный стресс, развитие глутаматергической эксайтотоксичности и нейровоспаления в условиях

первичной острой ишемии головного мозга, обусловленной окклюзией церебрального сосуда [3]. В основе патогенеза ГИ лежит сдавление нервной ткани головного мозга кровью излившейся из поврежденного сосуда с формированием очага вторичной острой ишемии и диффузного церебрального ангиоспазма [4]. Тяжесть патохимических реакций в очаге повреждения нервной ткани при ГИ усугубляет избыточное накопление ионов Fe³⁺, которые оказывают прямое цитопатическое действие на нейроны головного мозга и выступают в

качестве индукторов оксидативного стресса в очаге повреждения [5]. Диагностика ИИ и ГИ основывается на клиническом осмотре пациента с исследованием неврологического статуса, использовании методов нейровизуализации, а также применении лабораторных методов исследования, отнимая значительную часть времени для оказания высокотехнологичной медицинской помощи [6]. Лечение ИИ базируется на методе реканализации окклюзированного церебрального сосуда, включая тромболитическую терапию и тромбэкстракцию, восстановление метаболических процессов в ишемизированной нервной ткани путем применения терапии, направленной на нейропротекцию [6]. Использование данных методов лечения ИИ достаточно часто сопровождается геморрагической трансформацией очага ишемического повреждения и побочными эффектами от терапии, направленной на нейропротекцию [7].

Лечение ГИ основано на оказании экстренной нейрохирургической помощи, включая удаление сформировавшейся гематомы, проведение шунтирующих операций, направленных на разрешение острой окклюзионной гидроцефалии и купирования отека головного мозга [5]. Применение оперативных методов лечения приводит к высокой травматизации пациента и частым инфекционным осложнениям, снижая качество оказания медицинской помощи и реабилитационный потенциал пациентов [8, 9].

Создание и применение экспериментальных моделей острых цереброваскулярных заболеваний *in vitro*, *in vivo*, *in silico* позволит разработать новые, высокоэффективные, патогенетически обоснованные методы диагностики и лечения ИИ и ГИ [10]. Моделирование ИИ включает формирование глобальной и фокальной острой ишемии головного мозга (ОИГМ). Фокальная модель ОИГМ занимает лидирующую позицию в изучении патогенеза и разработки новых принципов диагностики и лечения ИИ, в связи с высокой частотой встречаемости у человека [10]. Экспериментальные модели ГИ включают создания паренхиматозного и субарахноидального кровоизлияния, наиболее часто встречающихся в клинической практике [9]. Применение экспериментальных моделей инсульта позволило на доклиническом этапе выявить маркеры для ранней лабораторной дифференциальной диагностики ИИ и ГИ. Так, в исследовании, выполненном на крысах, продемонстрировано, что повышение концентрации в плазме крови глиального кислого фибриллярного белка (GNF) соответствовало ГИ, напротив повышение концентрации микро - РНК (miRNAs) соотносилось с ИИ. Уровень miRNAs коррелировал с объемом повреждения нервной ткани [11, 12]. Несмотря на значительный объем представленных моделей ИИ и ГИ в научной литературе, сохраняются трудности в выборе наиболее оптимальной модели, которая бы полностью соответствовала ишемическому и геморрагическому повреждению ткани головного мозга человека.

Цель работы – провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического и геморрагического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2020–2024 гг.

рагического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2020–2024 гг.

1. Моделирование инсульта *in vitro*. В основе моделирования ИИ *in vitro* лежит использование клеточных платформ, включающих первичные нейрональные клетки, органотипические клеточные культуры, иммортализованные клеточные линии и 3D модели клеток человека и грызунов [12]. Применение монокультур клеток, таких как клетки -предшественники коры головного мозга, позволяет изучить специфические изменения клеточного метаболизма под действием кислородно-глюкозной депривации и выявить основные патогенетические мишени для разработки новых терапевтических подходов, однако не дает полной информации о сложной ответной реакции нервной ткани на действие повреждающего фактора, при этом отнимает значительное количество времени для достижения «чистоты» клеточных культур [11]. Использование иммортализованных клеточных линий, таких как НМО6 и NT2 позволяет производить анализ генетических изменений в клетках на действие кислородно-глюкозной депривации, обеспечивает высокую воспроизводимость, обусловленную выраженным пролиферативным потенциалом данных клеточных культур. Ограничение применения представленных клеточных линий для изучения церебрального инсульта связано с невозможностью всестороннего исследования межклеточных взаимодействий в ответ на деструктивное влияние причинного фактора [13]. Применение 3D моделей наиболее полно воспроизводит клеточную топологическую организацию отдельных областей головного мозга, которая в наибольшей мере соответствует нервной ткани живого организма. Однако длительное культивирование и низкий пролиферативный потенциал используемых клеточных культур существенно ограничивают применение данной модели в широкой научно-исследовательской практике [14].

В ряде исследований для изучения ответной реакции нервной ткани на повреждение применяются органотипические срезы анатомических структур головного мозга животных, в частности гиппокампа, позволяя изучать нейронально-глиальное взаимодействие, при этом длительное культивирование полученной нервной ткани, сопровождается индукцией эпилептиформной активности, которая соответствует пароксизмальной активности при посттравматической эпилепсии. Использование клеточных культур может служить репрезентативной моделью для изучения каскада патохимических реакций при церебральном инсульте, однако в полной мере не отражает механизмы ответной реакции клеток и межклеточного взаимодействия на повреждающие действие [15].

2. Моделирование инсульта *in vivo*. В качестве животных моделей, применяемых для моделирования ИИ, наиболее часто используются линейные крысы и мыши, благодаря анатомо-физиологической схожести строения и хода церебральных сосудов с сосудами

головного мозга человека, а также высокой воспроизводимостью и низкими экономическими затратами [13]. Использование линии крыс со спонтанной гипертензией и склонностью к инсульту (SHRSP) является наиболее оптимальным в связи с низкой резистентностью нейронов головного мозга к гипоксии и сниженной активностью астроцитарной глии, участвующей в трофическом обеспечении собственно нейрональных клеток. Продемонстрировано, что синтез нейротрофического фактора роста нейронов (BDNF) астроцитами в ответ на острую ишемию был значительно ниже у крыс линии SHRSP по сравнению с крысами линии Вистар-Киото [14, 15]. Использование животных моделей позволяет изучить тяжесть повреждения нервной ткани головного мозга в зависимости от особенностей коллатерального церебрального кровотока. В исследовании, выполненном на трансгенных мышцах линии CNG-B6 с отсутствующей на коротком плече 7 хромосомы детерминанты коллатеральной протяженности-1, наблюдалось формирование обширного очага ишемического повреждения в сравнении с контрольной группой в связи с более низкой разветвленностью коллатеральной сети церебральных сосудов [16]. В другом исследовании, выполненном на линии трансгенных мышечей линии ERK2, показано, что сверхэкспрессия ERK2 нейронами головного мозга в ответ на острую ишемию приводила к развитию диффузного ангиоспазма с ингибированием коллатерального церебрального кровотока, тем самым потенцируя оксидативный стресс и индуцируя митохондриальный путь апоптоза в интактных зонах головного мозга [17]. Использование животных моделей обеспечивает высокую воспроизводимую, возможность сопоставления клинических проявлений ОИГМ с морфологическими и инструментальными изменениями в ткани головного мозга, однако геномные и фенотипические различия животных и человека резко ограничивают использования данных подходов в качестве «золотого стандарта» изучения ИИ.

2.1. Модели фокальной острой ишемии головного мозга. Наиболее часто для моделирования ИИ используют окклюзию средней мозговой артерии (СМА) в связи с наиболее частой встречаемостью острых нарушений мозгового кровообращения у человека в пределах сосудистого бассейна СМА. Выделяют пять основных методов моделирования ОИГМ в пределах СМА: эндovasкулярная нитевая окклюзия, транскраниальная окклюзия, эмболическая окклюзия, модель фототромбоза и окклюзия эндотелием-1 [14, 17].

2.1.1. Эндovasкулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии. Наибольшую популярность в моделировании ИИ приобрела одномоментная монофиламентная окклюзия СМА, обеспечивающая формирование ОИГМ в пределах коры и подкорковых структур головного мозга, обладающая достаточно простой техникой оперативного вмешательства и низкой травматизацией животного [18]. Методика основана на введении монофиламентной нити с нейлоновым наконечником в просвет СМА путем пункции внутрен-

ней сонной артерии животного и последующей обратимой или необратимой окклюзией СМА. Применение обратимой нитевой окклюзии СМА позволяет изучить патохимические события в ткани головного мозга развивающиеся в ответ на действие реперфузии, а необратимая окклюзия СМА дает возможность сопоставлять тяжесть неврологического дефицита и прогнозировать исходы длительной ОИГМ в зависимости от вовлечения основных анатомо-функциональных структур головного мозга в патогенез ишемического повреждения нервной ткани [14]. Методика достаточно проста, характеризуется низким травматизмом животных, но часто сопровождается геморрагическими осложнениями, связанными с разрывом сосуда вследствие несоответствия диаметра СМА и размеров окклюдированного наконечника [19].

2.1.2. Транскраниальная модель окклюзии средней мозговой артерии. Транскраниальная модель окклюзии СМА предполагает формирование трепанационного отверстия в черепе животного с дальнейшей перевязкой или одномоментной диатермокоагуляцией дистальной ветви СМА и формированием очага ишемического повреждения в пределах коры головного мозга. Данная модель позволяет сопоставить клинические проявления неврологического дефицита с вазотопикой сосудистой системы животных [15, 20]. Однако значительная интраоперационная травматизация животных, развитая коллатеральная церебральная сосудистая сеть и высокий риск постоперационных инфекционных осложнений у животных ограничивают повсеместное применение данной модели в изучении ИИ [21].

2.1.3. Эмболическая модель окклюзии средней мозговой артерии. Эмболическая окклюзия СМА предполагает использование спонтанно образующегося тромба из аутологической крови животного или локальное введение тромбина с целью формирования тромба в просвете сосуда. Данная модель в значительной мере соответствует ИИ человека, она в точности воспроизводит атеротромботический подтип ИИ инсульта человека, но низкая устойчивость сформированного тромба к фибринолитической системе и достаточно частая и непредсказуемая rekanализация просвета сосуда ограничивают ее использование [22].

2.1.4. Фототромботическая модель окклюзии средней мозговой артерии. Модель фототромботической окклюзии СМА предполагает использование специального светочувствительного фотоокислительного красителя, который под действием проникающего транскраниального излучения подвергается полимеризации с последующим повреждением эндотелия мелких дистальных ветвей СМА и формированием необратимой окклюзии. Метод позволяет сформировать точно локализованный очаг ишемии в головном мозге с тромбом, устойчивым к фибринолитической терапии, при этом устойчивость тромбов к препаратам тромболитической терапии ограничивает применение данной модели при поиске новых методов медикаментозной rekanализации поврежденного сосуда [23, 24].

2.1.5. Эндотелин-1 индуцируемая модель окклюзии средней мозговой артерии. Индуктором окклюзии СМА в данной модели выступает экзогенно вводимый пептид эндотелин-1 (ЭН-1), обладающий выраженным и длительным ангиоспастическим эффектом на церебральные сосуды. Использование данного метода позволяет контролировать длительность и тяжесть ишемии путем титрации вводимого раствора [15]. Ограничением модели является трудность формирования ограниченного участка ишемии нервной ткани, в связи с достаточно быстрым и диффузным распространением раствора ЭН-1 по сосудистой сети головного мозга животного с формированием преимущественно глобальной ишемии головного мозга [24].

2.2. Моделирование геморрагического инсульта. Моделирование ГИ включает доклинические модели паренхиматозного кровоизлияния и субарахноидального кровоизлияния, как наиболее часто встречаемые у человека. Доклинические модели паренхиматозного кровоизлияния представлены применением коллагеназы, аутологичной крови и интрасосудистым надуванием баллона; моделирование субарахноидального кровоизлияния предполагает введение аутологической крови в большие цистерны головного мозга, либо перфорацию церебральных сосудов. Наибольшее клиническое значение приобрела модель перфорации церебрального сосуда, так как в полной мере отражает патогенетические события при разрыве аневризм головного мозга [25].

2.2.1. Коллагеназная модель паренхиматозного кровоизлияния. Коллагеназная модель паренхиматозного кровоизлияния является наиболее распространенной в связи с простотой манипуляции, низкой травматизацией животных и высокой воспроизводимостью, она также позволяет отследить осложнения антикоагулянтной терапии. Данная модель предполагает введение экспериментальному животному раствора коллагеназы в полушария головного мозга или в базальные ганглии. Коллагеназа разрушает коллаген базальной пластинки церебрального сосуда с последующим его разрывом и прогрессирующим увеличением церебральной гематомы в течение 24 часов, что соответствует патогенезу паренхиматозного кровоизлияния у человека. При этом, назначение пероральной антикоагулянтной терапии животному на фоне введенного раствора коллагеназы в полной мере моделирует геморрагические осложнения от назначаемой антикоагулянтной терапии пациентам. Введение коллагеназы приводит к разрыву множества церебральных сосудов и чрезмерному кровоизлиянию, что не соответствует реальной клинической практике. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что раствор коллагеназы самостоятельно приводит к токсическому повреждению головного мозга экспериментальных животных, тем самым снижая валидизацию данной модели в эксперименте [26, 27].

2.2.2. Применение аутологичной крови для индукции паренхиматозного кровоизлияния. Применение аутологичной крови является одной из самых

первых способов моделирования паренхиматозного кровоизлияния в экспериментальной медицине. Данная модель предполагает забор собственной крови животного из поверхностной артерии хвоста с последующим ее стереотаксическим введением в паренхиму головного мозга. Основным преимуществом данной модели является быстрота выполнения и возможность изучения механизмов вторичной острой ишемии головного мозга без дополнительного увеличения объема гематомы во времени, а также отсутствие диффузного повреждения сосудистой сети головного мозга [28]. Стереотаксическое повреждение вещества головного мозга при введении аутокрови значительно снижает валидизацию экспериментального исследования и существенно ограничивает применение данной методики [29].

2.2.3. Баллонная модель индукции паренхиматозного кровоизлияния. Данная модель предполагает введение специального баллона в просвет церебрального сосуда с последующим его раздуванием и механическим разрывом сосудистой стенки с формированием обширной внутримозговой гематомы. Использование данной модели позволяет изучить патогенетические аспекты острой вторичной ишемии головного мозга, разработать методы экстренного оперативного вмешательства, направленные на эвакуацию больших гематом с минимальным травматизмом. Кроме того, данная модель дает возможность исследовать особенности микроциркуляции церебральных сосудов, подвергшихся длительному сдавлению. Недостатком данной модели является возможность моделирования паренхиматозного кровоизлияния только из крупных церебральных сосудов и высокая гибель животных [30, 31].

2.2.4. Модель перфорации церебральных сосудов для индукции субарахноидального кровоизлияния. Модель перфорации предполагает введение нейлоновой нити в просвет передней мозговой артерии, выбор сосуда обусловлен наиболее частым расположением аневризм в данном церебральном бассейне. Далее нейлоновая нить продвигается сквозь стенки артерии до выхода в субарахноидальное пространство головного мозга и удаляется. Применение данной методики наиболее точно моделирует кровотечение из разорвавшейся церебральной аневризмы, позволяет изучить патогенное влияние быстро прогрессирующего роста внутричерепного давления на ткань головного мозга и разработать методы интрасосудистого вмешательства для остановки церебрального кровотечения. Недостатком является отсутствие контроля над сформировавшимся прогрессирующим кровотечением, достаточно быстрое попадание крови в ликворные пути спинного мозга, что в значительной мере не соответствует клинической практике у человека [32, 33].

3. Моделирование инсульта *in silico*. Математическое моделирование ИИ и ГИ основано на интеграции сложных патофизиологических механизмов с компьютерными вычислительными технологиями, включает методы моделирование с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений (ODE), моделирование с использованием уравнений частных производных

(PDE) и гибридное моделирование [34]. ODE представляет собой наиболее распространенный и ранний метод математического моделирования патологии цереброваскулярной системы, позволяющий на основе полученных экспериментальных данных, механистически сконструировать и исследовать взаимодействие отдельных клеточных структур (генов, белков) или взаимодействие различных популяций клеток (нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток) на повреждающее действие этиологического фактора [34]. Использование данного метода позволило разработать модель реакции нейрональных клеток на острую гипоксию, в основу которой заложена концепция нейро-васкулярной единицы, обеспечивающая ауторегуляцию мозгового кровотока. Использование данной модели позволяет изучать варианты изменений основных внутриклеточных сигнальных путей на действие острой гипоксии. Кроме того, использование данной модели, позволило выявить основные внутриклеточные мишени для лечения церебрального инсульта, в частности матриксные металлопротеиназы, ингибирование которых, увеличивало время резистентности нейронов к острой гипоксии [35]. Основу метода PDE составляют базовые физические принципы, такие как масс перенос и реакция - диффузия, благодаря которым разработана модель воспалительной реакции нервной ткани на изменение церебральной микроциркуляции при инсульте [35]. Было продемонстрировано, что тяжесть воспалительной реакции коррелировала с критическим уровнем гипоперфузии и с увеличением размера очага ишемического повреждения. Данное исследование заложило предпосылки для использования противовоспалительной терапии при злокачественном ИИ и обширном паренхиматозном кровоизлиянии [36]. Гибридный метод моделирования (ODE+PDE) реализован в наиболее перспективной интерактивной модели церебрального инсульта IST, включающей четыре программных блока [36]. В первый блок заложена обширная база данных анатомо-физиологического строения церебральной сосудистой сети и наиболее часто встречаемых вариантов коллатеральной сосудистой сети. Во втором блоке представлена информация о морфологической классификации тромбов и строении аневризм, особенностях метаболизма нервной ткани. Третий

блок содержит факторы риска ИИ и ГИ такие как, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, вредные привычки и клинические проявления ГИ и ИИ. Четвертый блок позволяет объединять особенности вазотоники церебральной сосудистой сети с факторами риска и морфофункциональными особенностями тромбов и церебральных аневризм с дальнейшим проведением анализа изменений церебральной микроциркуляции и метаболизма нервной ткани в зависимости от исходных выбранных данных, а также прогнозирования тяжести повреждения, особенности клинического течения и исхода ИИ и ГИ [37,38].

Выводы:

1) Использование моделей *in vivo* позволяет изучать механизмы ишемическо-реперфузионного повреждения нервной ткани; наиболее оптимальными животными являются линейные крысы и мыши, в частности линия крыс SHRSP и линия мышей CNG-B6, так как обладают наибольшей предрасположенностью к цереброваскулярным заболеваниям. Предпочтительной моделью для ИИ является эндоваскулярная модель СМА, так как имеет простую технику оперативного вмешательства, низкую травматизацию и высокую воспроизводимость. Эмболическая модель имеет высокое клиническое сходство с ИИ человека, но низкую устойчивость тромба к фибринолитической терапии. Эндотелин-1-индуцированная и фототромботическая модели характеризуются техническими сложностями выполнения и ограничением изучения новых подходов к терапии ИИ. Коллагенная модель адекватна для изучения механизмов паренхиматозного кровоизлияния, так как наиболее приближена к реальной клинической практике. Модели с использованием аутологичной крови и внутрисосудистого баллона могут рассматриваться как дополнительные модели, направленные на изучение отдельных патогенетических звеньев. Модель перфорации церебральных сосудов позволяет изучать патогенетические механизмы субарахноидального кровоизлияния.

2) Моделирование ИИ *in silico*, в частности, применение платформы IST, может служить альтернативой всем представленным моделям, поскольку способно в достаточной мере отразить патогенез инсульта.

Литература

1. Feigin V. L. et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022 //International Journal of Stroke. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 18-29.
2. Ignatyeva V. I. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova. – 2023. – Т. 123. – №. 8. Vyp. 2. – С. 5-15.
3. Qin C. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions //Signal transduction and targeted therapy. – 2022. – Т. 7. – №. 1. – С. 215.
4. Alsbrook D. L. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke //Current neurology and neuroscience reports. – 2023. – Т. 23. – №. 8. – С. 407-431.
5. Xiao Z. et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice //Redox biology. – 2022. – Т. 50. – С. 102256.
6. Hochrainer K., Yang W. Stroke proteomics: from discovery to diagnostic and therapeutic applications //Circulation research. – 2022. – Т. 130. – №. 8. – С. 1145-1166.
7. 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 & Metabolism. – 2000. – Т. 20. – №. 12. – С. 1690-1701.
8. Magid-Bernstein J. et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions //Circulation research. – 2022. – Т. 130. – №. 8. – С. 1204-1229.

9. Liu B. et al. Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients //CNS neuroscience & therapeutics. – 2022. – Т. 28. – №. 4. – С. 470-483.
10. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke //Animal models and experimental medicine. – 2021. – Т. 4. – №. 3. – С. 204-219.
11. Arkelius K. et al. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: New hope for successful translation to the clinic //Scientific Reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 12191.
12. Konduri P. R. et al. In-silico trials for treatment of acute ischemic stroke //Frontiers in Neurology. – 2020. – Т. 11. – С. 558125.
13. Chaparro-Cabanillas N. et al. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke //Journal of Visualized Experiments: Jove. – 2023. – №. 198.
14. Amado B. et al. Ischemic stroke, lessons from the past towards effective preclinical models //Biomedicines. – 2022. – Т. 10. – №. 10. – С. 2561.
15. Dutra B. G. et al. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment //Stroke. – 2019. – Т. 50. – №. 8. – С. 2057-2064.
16. Feske S. K. Ischemic stroke //The American journal of medicine. – 2021. – Т. 134. – №. 12. – С. 1457-1464.
17. Gonzalez L. F. et al. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach //Journal of neurointerventional surgery. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 413-413.
18. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke //Journal of Neurosurgical Sciences. – 2020. – Т. 65. – №. 3. – С. 249-258.
19. 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. – Т. 10.
20. Sheng H. et al. A modified transcranial middle cerebral artery occlusion model to study stroke outcomes in aged mice //JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2023. – №. 195. – С. e65345.
21. Li G. et al. Systems-level computational modeling in ischemic stroke: from cells to patients //Frontiers in Physiology. – 2024. – Т. 15. – С. 1394740.
22. Ostrova I. V. et al. A novel thromboplastin-based rat model of ischemic stroke //Brain Sciences. – 2021. – Т. 11. – №. 11. – С. 1475.
23. Seong D. et al. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction //Photoacoustics. – 2022. – Т. 27. – С. 100376.
24. Sun Y. Y. et al. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment //Blood advances. – 2020. – Т. 4. – №. 7. – С. 1222-1231.
25. Pushie M. J. et al. Multimodal imaging of hemorrhagic transformation biomarkers in an ischemic stroke model //Metalomics. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. mfac007.
26. García-Serran A. et al. Targeting pro-oxidant iron with exogenously administered apotransferrin provides benefits associated with changes in crucial cellular iron gate protein TfR in a model of intracerebral hemorrhagic stroke in mice //Antioxidants. – 2023. – Т. 12. – №. 11. – С. 1945.
27. Grisotto C. et al. High-fat diet aggravates cerebral infarct, hemorrhagic transformation and neuroinflammation in a mouse stroke model //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 9. – С. 4571.
28. Lu H. F. et al. A new central post-stroke pain rat model: autologous blood injected thalamic hemorrhage involved increased expression of P2X4 receptor //Neuroscience Letters. – 2018. – Т. 687. – С. 124-130.
29. He C. et al. Microglia in the pathophysiology of hemorrhagic stroke and the relationship between microglia and pain after stroke: a narrative review //Pain and Therapy. – 2021. – Т. 10. – С. 927-939.
30. Melià-Sorolla M. et al. Relevance of porcine stroke models to bridge the gap from pre-clinical findings to clinical implementation //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 18. – С. 6568.
31. Melià-Sorolla M. et al. Relevance of porcine stroke models to bridge the gap from pre-clinical findings to clinical implementation //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 18. – С. 6568.
32. Lei W. et al. Development of an early prediction model for subarachnoid hemorrhage with genetic and signaling pathway analysis //Frontiers in Genetics. – 2020. – Т. 11. – С. 391.
33. Yamada H. et al. Subarachnoid hemorrhage triggers neuroinflammation of the entire cerebral cortex, leading to neuronal cell death //Inflammation and Regeneration. – 2022. – Т. 42. – №. 1. – С. 61.
34. Vieira L. S., Laubenbacher R. C. Computational models in systems biology: standards, dissemination, and best practices //Current opinion in biotechnology. – 2022. – Т. 75. – С. 102702.
35. Gorick C. M., Saucerman J. J., Price R. J. Computational model of brain endothelial cell signaling pathways predicts therapeutic targets for cerebral pathologies //Journal of molecular and cellular cardiology. – 2022. – Т. 164. – С. 17-28.
36. Huang X., Hussain B., Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms //CNS neuroscience & therapeutics. – 2021. – Т. 27. – №. 1. – С. 36-47.
37. Miller C. et al. In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: design and implementation //Computers in biology and medicine. – 2021. – Т. 137. – С. 104802.
38. Lin X., Li N., Tang H. Recent advances in nanomaterials for diagnosis, treatments, and neurorestoration in ischemic stroke //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – Т. 16. – С. 885190.

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель научного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»
Адрес: Россия, 454092, Челябинск, улица Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) - 262-78-23; электронная почта prof.osikov@yandex.ru

Шеломенцев Алексей Викторович, ORCID ID: 0009-0002-1710-3922, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач невролог первого отделения специалистов терапевтического профиля поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн»
Электронная почта avschelomenzew18@mail.ru