

УДК 577.2(075.8)

DOI: 10.22141/2224-0713.6.108.2019.180532

Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Мащенко С.С., Антоненко С.А., Скоробреха В.З.
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Возможности моделирования ишемии головного мозга у мелких животных

Резюме. В обзорной статье освещены проблемы моделирования церебральной ишемии у мелких млекопитающих. Указаны преимущества экспериментальных исследований, основанных на сходстве кровообращения головного мозга у людей и животных. Описаны строение и топография сосудистой системы, гемодинамические параметры, что является серьезным основанием использования данных моделирования цереброваскулярной патологии у крыс с дальнейшей экстраполяцией на человека. В процессе развития экспериментальной неврологии разработано достаточное количество опытных моделей, в том числе для исследования острых и хронических сосудистых дисгемий, факторов риска, механизмов развития цереброваскулярной патологии, доклинической апробации новых диагностических и лечебных методик. Дана классификация экспериментальных моделей для изучения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, механизмов их развития и доклинической апробации новых препаратов. Авторы указывают на то, что все экспериментальные модели ишемии головного мозга можно разделить на две группы: для изучения факторов риска и патофизиологических исследований ишемии головного мозга. А во втором случае описаны модели очаговой и глобальной ишемии. При этом второй пункт подразделяется на два блока моделей: фокальная ишемия (очаговая, региональная) по типу инсульта и глобальная ишемия по типу остановки сердца. В заключение авторы указывают на трудности и недостатки некоторых методов воспроизводства ишемии. Низкая ее воспроизводимость обусловлена анатомическим отличием строения артериального круга большого мозга с наличием дополнительной соединительной артерии и выраженным коллатеральным кровотоком, возможны неточность воспроизведения ишемии при ряде фокальных моделей, сложность хирургического доступа к определенным артериям соответствующего бассейна. Методики окклюзий нескольких артерий агрессивны, что отличается от реальных условий развития инсульта; наблюдаются травматизация, перфорация сосуда; также необходимо специальное сложное оборудование.

Ключевые слова: моделирование ишемии головного мозга; мелкое животное; обзор

Развитая васкуляризация мозга высших позвоночных является важнейшим элементом обеспечения функционирования центральной нервной системы. Схема такого кровоснабжения у млекопитающих подразумевает наличие четырех сосудистых бассейнов. У мелких животных ангиоархитектоника, формирование магистральных и более мелких артерий мозга, строение стенки похожи с таковыми у человека [1].

Известно, что формирование микроциркуляции мозга напрямую связано с нейрогенезом в результате рабочего взаимодействия нервных центров и сосуди-

сто-капиллярного сопровождения. Плотность и распределение сосудов непосредственно зависят от нейрональной активности мозга [2]. Послойное расположение структурных элементов внутримозговых артерий с формированием перикапиллярного футляра позволяет полноценно функционировать гематоэнцефалическому барьеру, регулировать диаметр капилляров и движение крови. Участки, лишённые такого барьера, расположены в зоне гипоталамуса, третьего и четвертого желудочков и, как у человека, содержат тонкостенные фенестрированные капилляры [3, 4].

Для экспериментального моделирования церебральной ишемии человека используются мелкие и крупные животные. Для адекватного экспериментального церебрально-васкулярного повреждения у животных необходима информация о сравнительно-структурных и топографических соотношениях, строении артериального круга большого мозга, а также о морфометрии сосудистых показателей, что позволит объективно и точно экстраполировать имеющиеся такого рода данные на человека.

Известно, что у белой крысы замкнутый виллизиев круг встречается в 75 % случаев. Калибр каждой внутренней сонной артерии (ВСА) превышает диаметр основной артерии в 1,2 раза, что в сумме составляет увеличение кровотока в 2,4 раза. Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович (2018) [2] указывают, что основной приток крови к мозгу (до 90 %) осуществляется по ВСА, что закономерно и для человека [5]. Помимо этого, у 50 % животных артериальный круг большого мозга может выглядеть в виде цифры 8 в результате смыкания каудальных соединительных сосудов дополнительной соединительной артерией. Характерна выраженность коллатерального кровотока. Следует учитывать, что у крысы регистрируется высокое содержание гемоглобина (16 г/100 мл) [2]. Тем не менее сходство источников строения и топографии сосудистой системы, основных гемодинамических параметров является серьезным основанием использования данных моделирования сосудистой патологии мозга у крыс [6, 7].

В процессе развития экспериментальной неврологии разработано достаточное количество опытных моделей, в том числе для исследования острых и хронических сосудистых дисгемий, факторов риска, механизмов развития цереброваскулярной патологии, доклинической апробации новых диагностических и лечебных методик.

Большинство моделей позволяют решить конкретные задачи изучения регенерационных процессов, степени тяжести повреждения нервной системы, тестирования различных нейротропных, ноотропных, вазоактивных и других средств, а также стратегий терапии с доказанной эффективностью.

В этом плане использование мелких животных является оптимальным [5–7], что связано с особенностями строения и функционирования сосудистой системы, этической приемлемостью (против крупных животных), доступностью измерения основных физиологических параметров жизнедеятельности, размерами животных, что уменьшает затраты на их содержание и питание, а также с высокой пропускной способностью в процессе эксперимента. Ряд патофизиологических механизмов на начальных этапах развития инсульта у человека не может быть изучен, это возможно только в эксперименте при использовании моделей мелких животных. При этом легко достигаются воспроизводимость, контроль и стандартизация, что необходимо для чистоты эксперимента. Кроме этого, следует учитывать легкость создания модификаций, однородность внутри штаммов животных, возможность большого вы-

бора трансгенных особей, расширяющих понимание многих механизмов развития конкретных патологий. Современные модели также направлены на изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, количество которых превышает 180, разработку, их коррекцию и, следовательно, профилактику и предотвращение последствий мозговых катастроф [5, 8–11].

При этом важным направлением совершенствования такого рода моделей является снижение травматичности, материальных затрат в сочетании с гуманностью по отношению к животным [12].

В настоящее время в эксперименте применяются и совершенствуются сложные методы нейровизуализации и функциональной диагностики мелких животных [13], в том числе энцефалографический мониторинг, исследование вызванных потенциалов, состава газов крови, артериального давления и т.д. Причем, как и у крупных млекопитающих, данные измерения могут выполняться одновременно у каждого животного. Удобство наблюдения за сенсорным и моторным поведением и небольшой размер мозга (для скорости обработки, биохимического, морфологического и другого анализа) также можно расценивать как преимущества работы с мелкими грызунами [13].

Кислородная недостаточность является типичным повреждающим процессом и основой множества других патологических изменений.

Различают гипоксию в результате недостаточности кислорода воздуха, поступления его в организм, транспорта к клеткам, нарушения утилизации (экзогенные, респираторные, циркулярные, гемические, гистологические, смешанные) [14].

Экспериментальные модели гипоксии подразумевают фиксацию времени жизни животных, поведения, потери позы. Наиболее простая методика — помещение крысы в герметическую стеклянную банку соответствующего массе животного объема. Возникают артериальная гипоксемия, уменьшение потребления кислорода в плазме крови и снижение насыщения им гемоглобина. Введение нитрита натрия вызывает гемическую гипоксию с образованием карбоксигемоглобина. Гипобарическая гипоксия изучается в проточно-вытяжной барокамере с подъемом животного со скоростью 25–50 м/с на высоту 8–11 тысяч метров [15].

Остаются приоритеты для исследователей в плане приближения моделей ишемии к соответствующей клинической задаче. При этом возникают трудности из-за гетерогенности этиопатогенетических факторов, вызывающих ишемический инсульт, а также клинической вариативности, связанной с продолжением, локализацией, тяжестью ишемии, наличием коморбидных системных заболеваний. Большой блок моделей позволяют изучить конкретные факторы риска ишемии и другие расстройства, напрямую коррелирующие с инсультом, что является важным аспектом достоверности получения результатов.

В моделях атеросклероза традиционно используются диетические подходы. Учитывают и другие факторы риска, изменяющие работу эндотелиальных клеток с

реакцией ремоделирования стенок сосудов [16]. Используются генетические модели мелких грызунов с активностью гена ApoE, гиперхолестеринемии (мышь с наличием apolipoprotein B), а также другие трансгенные животные для изучения липидного метаболизма и ускоренного атеросклероза [17–27].

Следует учитывать, что развивающийся патологический процесс сходен с атеросклеротическим повреждением сосудов человека, однако у мышей не возникают спонтанные тромботические и эмболические полные окклюзии.

Разработаны экспериментальные модели артериальной гипертензии как наиболее важного фактора риска инсультов. T. Nabika et al. указывают на то, что преимущество такого рода модели исключают генетическую гетерогенность, экологические помехи, статистическую недостоверность из-за возможных небольших групп пациентов [28]. Были выведены крысы линии Wistar с повышенным давлением до 180–200 мм рт.ст. к 17-й неделе жизни, в то же время, несмотря на клинику, редко развиваются серьезные проблемы в виде ишемического инсульта (ИИ). Выведены животные с активностью генов, участвующих в вазореактивности, которые изменяют функцию NO с достоверным развитием ИИ на протяжении 9–13 месяцев [29, 30].

Не всегда точный механизм развития артериальной гипертензии ясен даже при наличии уже известного гена у трансгенных крыс. Используются экспериментальные модели фактора, усиливающего атеротромбоз, — гипергомоцистеинемии. При этом концентрацию гомоцистеина плазмы можно повысить в десятки раз, в том числе при разрушении гена CBS — цистатионин бета-синтазы, а также при дефиците кодированного геном определенной оксидоредуктазы [31].

Для исследования механизмов старения как основного фактора развития ИИ выведены мыши линии OXYS, связанные с генетическим повышением чувствительности к оксидантному стрессу. Трансгенные мыши используются в качестве модели болезни мелких сосудов CADASIL [34]. Созданы экспериментальные модели ИИ с использованием показателей метаболизма при свободно-радикальном окислении липидов (ПОЛ) [32]. У крыс максимальное количество активных метаболитов ПОЛ определялось уже в первые часы эксперимента [33–35]. В другой серии опытов, направленных на реперфузию мозга после сосудистой ишемии, зарегистрирована еще большая опасность реоксигенации нейронов со «взрывом» синтеза активных форм кислорода с развитием оксидантного стресса [32, 36, 37–39].

Токсичность, индуцированная гиперактивацией нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот, повреждение клеточных мембран и митохондрий, интенсификация процессов липопероксидации, гиперсекреция провоспалительных цитокинов и факторов роста, воспаление, а также апоптоз часто рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для разработки схем терапевтического воздействия, что, впрочем, пока не вызвало существенного прорыва в лечении ИИ [33].

Важным направлением экспериментальных моделей ишемии мозга является изучение нарушений функционирования нейротрансмиссии. При этом главная роль отводится глутамату, выброс которого приводит к смерти от возбуждения [40–43]. Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций с ишемическим повреждением нейронов, усиление выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицит макроэргических субстанций, накопление свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов, эндогенных каннабиноидов и прочих субстанций, что, в свою очередь, запускает усиление выраженности процессов липопероксидации [44].

Таким образом, экспериментальные модели можно разделить на две группы:

1. Модели изучения факторов риска ишемии нейронов, которые провоцируют повреждение церебральных сосудов, а также превентивной коррекции.
2. Модели патофизиологического изучения хронической ишемии мозга, ИИ, транзиторных ишемических атак, а также для тестирования терапевтических возможностей препаратов (нейропротекция, нейропластичность, регенерация, реканализация и др.).

В свою очередь, второй пункт последствий острой и хронической ишемии подразделяется еще на два блока моделей:

- а) фокальная (очаговая, региональная) ишемия по типу инсульта;
- б) глобальная ишемия по типу остановки сердца.

Для создания моделей **фокальной ишемии** у грызунов используются окклюзии в виде перевязки артерий.

Методика W.A. Pulsinelli моделирует временную ишемию путем перевязки общих сонных артерий (ОСА) и наружной сонной артерии с дополнительной перевязкой позвоночной артерии (ПА) [45].

Методика J. Koizumi предполагает перевязку правых общей сонной и наружной сонной артерий с последующим введением окклюдера через бифуркацию ОСА во внутреннюю сонную до средней мозговой артерии (СМА) и фиксацией окклюдера перевязкой ВСА [46].

Методика Г.З. Суфианова и др. предполагает использование окклюзии сонных артерий путем перевязки общей и наружной сонной артерии и введение окклюдера через общую сонную артерию, а затем во ВСА, а также перевязки ОСА с противоположной стороны [47].

Методика W.A. Pulsinelli [45] в модификации Mitsuo Yamaguchi et al. [48] заключается в одноэтапном переднем подходе с окклюзией четырех сосудов (4VO).

Tamura et al. (1981) предложили окклюзию СМА в проксимальном сегменте с применением субтемпоральной краниотомии [49–51].

Помимо перевязки артерий применяют:

— Термо-, электрокоагуляцию с целью пережигания СМА [52].

— Эндотелин-1-индуцированное сужение артерий мощным вазоконстрикторным пептидом длительного действия, который наносится на открытую артерию

(стереотаксис) или на поверхность коры мозга. Разработана методика комбинированного применения эндотелеина и окклюзии ОСА.

— Введение микрофиламентов, при этом оставляют временной интервал, удаляя шовный материал и вызывая реперфузию.

— Использование нити в просвете сосуда в виде вставки нейлонового шва нитью 4/0. Позже подбирают толщину нити и блокируют просвет сосуда [53–55].

— Моделирование окклюзии с помощью филамента СМА по методике J. Koidzumi с доплерографическим контролем, что позволяет контролировать степень и стабильность окклюзии и исключить из эксперимента животных с атипичным церебральным кровоотком.

— Эмболизацию сосудов синтетическими макроферами, что индуцирует большие очаги ишемии, микросферы (декстран, керамика и др.) до 50 мкм (мультифокальные инфаркты) [56].

Окклюзия ВСА аутологичным сгустком крови используется для изучения возможностей тромболитической и реперфузионной терапии. Применяют инъекцию тромбина во внутричерепные сегменты артерий.

— Для фотоиндуцированного (фотоокисления) тромбоза сосудов у крыс производят внутривенное, у мышей — внутрибрюшное введение фотосенсибилизатора. При этом для облучения неповрежденного черепа используется аргоновый лазер либо видимый свет. А в качестве фотосенсибилизатора — водорастворимые ксантеновые красители, в том числе эритрозин В, бенгальский розовый, с λ -индукцией 560 нм [36].

— В современных моделях ишемии мозга также используется введение в различные сосуды яда кобры, человеческих атеросклеротических масс из аорты, тромбоцитарных агрегантов (смесь тромбоцитов и лейкоцитов), а также лазерная коагуляция артерий [36].

— В моделях **глобальной ишемии** центральной нервной системы используется **полная** и **неполная** остановка кровообращения мозга.

— В качестве полной ишемии используется внутрисердечное введение водного раствора хлорида калия, который угнетает сократительную способность и возбудимость миокарда [57].

Применяется декапитация для исследования механизмов работы быстродействующих лекарственных препаратов, а также в биохимических исследованиях [60].

— Накладывание жгута (шейного турникета) или манжетки на шею [58, 59]. Методика эффективна для изучения патологических процессов в гиппокампе и стволе [60].

— Компрессия грудной клетки животного на основе способа моделирования клинической смерти (патент Украины № 28969), после чего проводится сердечно-легочная реанимация [61, 62].

— Моделирование остановки сердца загрузинным клипированием крючком сосудов над сердцем. Полная перевязка/компрессия всех артерий, отходящих от сердца [63].

— Индукция фибрилляции желудочков для имитации остановки сердца.

— Понижение артериального давления (кровопускание) или обескровливания животного с последующим оживлением.

— Лигирование общих сонных и подключичных артерий дистальнее отхождения внутренних грудных артерий и проксимальнее отхождения ПА по методу Розвадовского [64].

М.Б. Плотников и соавт. (2015) [65] использовали два хирургических доступа к левой ОСА, плечеголовному стволу и левой подключичной артерии. Операция осуществлялась в обход плевральной полости для исключения осложнений, пневмоторакса.

Среди мелких грызунов в плане разработки модели ишемического повреждения мозга выделяется песчанка, у которой в сосудистой анатомии отсутствует соединение между основными бассейнами мозга (каротидный и вертебрально-базилярный). Глобальная ишемия может быть вызвана двухсторонней окклюзией сонной артерии. При этом техническое выполнение значительно проще, чем у крыс [56]. Односторонняя окклюзия сонной артерии также вызывает поражение в виде одностороннего инфаркта с тяжелой неврологической симптоматикой в 30–40 % наблюдений.

Модели **неполной глобальной ишемии** занимают промежуточное положение между фокальной и глобальной ишемией.

Модель по Rice или Rice-Vannucci гипоксической ишемии путем постоянной окклюзии одной ОСА с последующим помещением в атмосферу с малым (не более 8 %) содержанием кислорода. Вариантом является двусторонняя окклюзия двух ОСА. Окклюзия двух или только правой ОСА с последующим снижением в барокамере атмосферного давления до 277 мм рт.ст. с экспозицией 90 минут позволяет изучать гипоксическую гипоксию [56].

Вариантом также является двухсосудистая окклюзия ОСА и гипотензия (в том числе управляемые медикаментозная гипотония или кровотечение) (Onken M. et al., 2012). В этих экспериментах сочетаются элементы гипоксии и ишемии.

Широко используется билатеральная окклюзия двух ОСА по методу Eklof и Siesjo (1972) для изучения энергетического состояния мозга после неполной ишемии (Smith et al., 1984) [66].

В заключение необходимо отметить, что среди разнообразия экспериментальных моделей, решающих проблему изучения сосудистой патологии мозга, существуют определенные трудности. Низкая воспроизводимость ишемического повреждения центральной нервной системы обусловлена анатомическим отличием строения артериального круга большого мозга, в половине случаев — наличием дополнительной соединительной артерии и выраженным коллатеральным кровотоком. Проблемы подбора экспериментального исследования для адекватного воспроизведения инсульта также

связаны с полиэтиологичностью, необходимостью определенной анатомической локализации.

Неточность воспроизведения ишемии в определенном регионе мозга возникает при ряде фокальных моделей нарушения мозгового кровообращения.

Сложность хирургического доступа к определенным артериям соответствующего бассейна подразумевает необходимость специальных навыков от исследователя. Агрессивность так называемых поэтапных методик окклюзий нескольких артерий значительно отличается от реальных условий развития инсульта.

Использование различных окклюдеров способствует травматизации, перфорации сосуда с возможными постоперационными осложнениями. Существует необходимость применения специального оборудования, оптических приборов, микроскопа, микрохирургической техники, лазерных или фотооптических установок, барокамеры, термокоагулятора, микрофиламентов с различным покрытием внутрисосудистой части, устройств для индукции фибрилляции желудочков и т.д.

Многообразие анестезиологических методов и средств и их комбинаций также может отрицательно влиять на полученные данные. Эти же обстоятельства относятся и при применении сложной диагностической аппаратуры различной модификации, а также специального лабораторного оборудования и реактивов для исследования вызванных потенциалов, биоэлектrogenеза мозга, скорости кровообращения, сосудистого сопротивления, современных методов нейровизуализации и др., что затрудняет сравнение и трактовку показателей исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Кассимерис Л., Лингаппа В.Р., Плоннер Д. Клетки по Льюису. Москва: Лаборатория знаний, 2016. 1056 с.
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфологическое представление о кровообращении головного мозга крыс. Вестник Витебского мед. ун-та. 2018. Т. 17. № 2. С. 30-36.
3. Гурина О.Ю. Морфология сосудистого эндотелия. Микроциркуляция. 1997. С. 18-23.
4. Осадчий Л.И., Балужева Т.В., Сергеев И.В. Механизмы формирования реакций системного кровообращения: роль эндотелиального фактора регуляции тонуса сосудов. Известия АН. Серия «Биология». 2004. № 3. С. 335-339.
5. Труфель Н.А. Сравнительная характеристика строения сосудов виллизиевого круга головного мозга у человека и лабораторных животных. Журн. Гродненского ГМУ. 2008. № 2. С. 98-101.
6. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк: Донеччина. 860 с.
7. Осипова О.Л., Сотников А.А., Шматов С.В. Коллатеральное кровообращение: Метод. пособие для студентов мед. вузов. Москва: Русайнс, 2017. 166 с.

8. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Влияние солкосерила на моторную активность крыс при ишемическом инсульте. Актуальні проблеми транспортн. мед. 2008. № 6. С. 111-114.

9. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Дослідження перебігу пероксидних механізмів в паренхімі мозку в патогенезі ішемічного інсульту. Вестник неотложн. и восстановит. медицины. 2009. Т. 10. № 2. С. 210-212.

10. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Оптимизация комплексного лечения травматического повреждения мозга в эксперименте. Межд. невр. журн. 2008. № 4. С. 49-55.

11. Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Солкосерил индуцированная нормализация патоморфологических нарушений структур мозга при ЧМТ в условиях эксперимента. Межд. невр. журн. 2008. № 3. С. 49-54.

12. Bacigaluppi M., Comi G., Hermann D.M. Animal Models of Ischemic Stroke. Part Two: Modeling Cerebral Ischemia *Neurol J.* 2010. 4. P. 34-38.

13. Traystman R.J. Animal Models of Focal and Global Cerebral Ischemia *ILAR Journal.* 2003. Vol. 44. Is. 2. P. 85-95.

14. Кольчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений. Спортивная медицина. 2008. № 1. С. 9-25.

15. Карнова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В. Влияние острой гипоксии с гиперкапнией на содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга самцов мышей линии BALB/c. Биомед. химия. 2014. Т. 60. Вып. 2. С. 258-263.

16. Humphries S.E., Morgan L. Genetic risk factors for the development of atherosclerosis in stroke and carotid: information on pathophysiology from candidate genes. *Lancet Neurol.* 2004. 3(4). P. 227-35.

17. Уильнер Э.Л., Букси В, Бухман К.К. Дефицит ацил-СоА: холестерин-ацилтрансфераза 2 предотвращает атеросклероз у мышей с дефицитом аполипопротеина. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 2003. 100(3). P. 1262-7.

18. Aiello R.J., Brees D., Bourassa P.A. et al. Повышенный атеросклероз у гиперлипидемических мышей с инактивацией ABCA1 в макрофагах. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2002. 22(4). P. 630-7.

19. Bonthu S., Heistad D.D., Chappell D.A., Lamping K.G., Faraci F.M. Atherosclerosis, vascular remodeling and impaired endothelium-dependent relaxation in genetically modified hyperlipidemic mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. 17(11). P. 2333-40.

20. Paul A., Ko K.W., Li L. et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in mice with apolipoprotein deficiency. *Circulating.* 2004. 109(5). P. 647-55.

21. Kuhlencordt P.J., Chen J., Han F., Astern J., Huang P.L. Genetic deficiency of inducible nitric oxide synthase reduces atherosclerosis and decreases plasma lipid peroxides in mice with apolipoprotein knockout. *Circulating.* 2001. 103(25). P. 3099-104.

22. Kuhlencordt P.J., Gyurko R., Han F. et al. Accelerated atherosclerosis, the formation of an aortic aneurysm and coronary heart disease in apolipoproteins E/endothelial synthase synthase mice with two knockouts. *Circulating.* 2001. 104(4). P. 448-54.

23. Kirii H., Niwa T., Yamada Y. et al. Lack of interleukin-1-beta reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2003. 23(4). P. 656-60.

24. Xiao Q., Danton M.J., Witte D.P., Kowala M.C., Valentine M.T., Degen J.L. Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest.* 1998. 101(5). P. 1184-94.

25. Xiao Q., Danton M.J., Witte D.P. et al. Plasminogen deficiency accelerates the disease of the vessel wall in mice susceptible to atherosclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997. 94(19). P. 10335-40.
26. Luttun A., Lupu F., Storkebaum E. et al. The absence of plasminogen-1 activator inhibitor contributes to the growth and abnormal remodeling of advanced atherosclerotic plaques matrices in mice with apolipoprotein deficiency. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. 22(3). P. 499-505.
27. Daugherty A. Muscle model of atherosclerosis. *Am. J. Med. Sci.* 2002. 323(1). P. 3-10.
28. Nabika T., Cui Z., Masuda J. Intensive spontaneous hypertensive rat: how good is this model for cerebrovascular diseases? *Cell. Mol. Neurobiol.* 2004. 24(5). P. 639-46.
29. Yagil Y., Yagil C. Genetic models of hypertension in experimental animals. *Exp. Nephrol.* 2001. 9(1). P. 1-9.
30. Ganten D., Birkenhäger W.H., Reid J.L. Experimental and genetic models of hypertension. Vol. 16. Amsterdam [ua]: Elsevier, 1994. Reference book on hypertension; item 16.
31. Chen Z., Karaplis A.C., Ackerman S.L. et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decrease the ability of methylation with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum. Mol. Genet.* 2001. 10(5). P. 433-43.
32. Фирстова Н.В., Левашова О.А., Золкорняев И.Г., Заварзина В.А. Свободно-радикальные процессы при экспериментальной ишемии головного мозга. *Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского*, 2008. № 10(14). С. 59-62.
33. Левашова О.А. Активность ферментов обмена регуляторных пептидов и некоторых биохимических показателей у больных ишемическим инсультом в эксперименте: Дисс... канд. биол. наук. Пенза, 2007. 127 с.
34. Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга. *Український неврологічний журнал.* 2010. № 1. С. 112-119.
35. Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M. et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxid/superoxide in cortical cell cultures. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 7162-7166.
36. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Патопфизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия. *Медицина неотложных состояний.* 2006. № 4(5). С. 32-34.
37. Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б., Микоян В.Д., Башкатова В.Г. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфатокоферолом. *Эксп. клин. фармакология.* 2003. № 4. С. 13-17.
38. Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С. Антиоксидантные эффекты Солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Межд. неврол. журн.* 2008. С. 56-68.
39. Вінничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту. *Медицина неотложных состояний.* 2008. № 4. С. 1-7.
40. Колесников А.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Баренина О.И., Узбеков М.Г., Кудрин В.С., Островска Р.У. Глутаматная эксайтотоксичность и окислительный стресс при экспериментальном тромбозе сосудов сетчатки. *Нейрохимия.* 2016. Т. 33. № 2. С. 1-5.
41. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. *Донецк: Новый мир*, 2008. 240 с.
42. Niizuma K., Endo H., Chan P.H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J. Neurochem.* 2009. Vol. 109. Suppl. 1. P. 133-138.
43. Seo W., Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Worldviews Evid. Based Nurs.* 2009. Vol. 6. № 1. P. 36-43.
44. Pellegrini-Giampietro D.E., Mannaioni G., Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death. *FEBS J.* 2009. Vol. 276. № 1. P. 2-12.
45. Puisieux F., Deplanque D., Bulckaen H. et al. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathion peroxidase. *Brain Res.* 2004. Vol. 1027. № 1-2. P. 30-37.
46. Canazza A, Minati L, Boffano C, Parati E. Experimental Models of Brain Ischemia: A Review of Techniques, Magnetic Resonance Imaging, and Investigational Cell-Based Therapies. *Front Neurol.* 2014. 5. P. 19.
47. Патент РФ, RU № 2211672, МПК А61В. Суфуанова Г.З., Усов Л.А., Суфуанов А.А., Шапкин А.Г., Нечаев А.С., 10.09.2003. 17/12.
48. Mitsuo Yamaguchi, John W. Calvert, Gen Kusaka and John H. Zhang. One-Stage Anterior Approach for Four-Vessel Occlusion in Rat. *Stroke.* 2005. № 36. P. 2212-2214.
49. Duverger D., MacKenzie E.T. The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1988. 8(4). P. 449-61.
50. Chiang T., Messing R.O., Chou W.H. Mouse model of middle cerebral artery occlusion. *J. Vis. Exp.* 2011. 48. P. 2761.
51. Belayev L., Endres M., Prinz V. Focal cerebral ischemia in the mouse and Rat by intraluminal Suture. *Rodent Models of Stroke.* 2016. P. 31-43.
52. Takagi Y., Kashiwagi A., Tanaka Y., Asahina T., Kikkawa R., Shigeta Y. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product. *J. Diabetes Complications.* 1995. 9(2). P. 87-91.
53. Zea Longa E., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle artery occlusion without craniectomy. *Stroke.* 1989. 20(1). P. 84-91.
54. Memezawa H., Minamisawa H., Smith M.L., Siesjö B.K. Ischemic penumbra in a model of reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *Exp. Brain Res.* 1992. 89(1). P. 67-78.
55. *Animal Models of Focal and Global Cerebral Ischemia* Richard J. Traystman *ILAR Journal.* 1 January 2003. Vol. 44. Iss. 2. P. 85-95.
56. Vacigaluppi M., Comi G., Hermann D.M. *Animal Models of Ischemic Stroke. Part Two: Modeling Cerebral Ischemia* *Neurol J.* 2010. 4. P. 26-33.
57. Минакина Л.Н. Моделирование глобальной ишемии мозга. *Успехи современного естествознания.* 2008. № 12. С. 53-54.
58. Chiang T., Messing R., Chou W. Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *J. Vis. Exp.* 2011. 48. P. 2761.
59. Зарубина И.В., Болехан А.В., Рылеев А.Ю., Жумашева А.Б., Шабанов П.Д. Эффективны ли иммуномодуляторы при бронхолегочном воспалении у крыс? *ПФБН.* 2005. № 3.

60. Моргу́н А.В., Кувачева Н.В., Таранушенко Т.Е., Хилажева Е.Д. Способы экспериментального моделирования перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга. *Вопр. современной педиатрии*. 2014. Т. 13. № 5. С. 31-36.

61. Туманский В.А., Туманская Л.М., Тertyшный С.И. Церебральная недостаточность и структурные мишени ее протекции при постреанимационных энцефалопатиях. *Патология*. 2010. Т. 7. № 2. С. 4-14.

62. Євсєєв А.В. Морфогенез селективної загибелі та відновлення нейронів мозку при постреанімаційній енцефалопатії: Автореф. дис... к.м.н. Сімферопіль, 2009. 21 с.

63. Туманский В.А. Постреанимационные энцефалопатии: морфогенез репаративных и адаптивных изменений в мозге. *Запорож. мед. журн.* 2002. № 3(13). С. 12-13.

64. Пономарев Э.А. Хирургическая профилактика и лечение ишемических поражений головного мозга (организационные, клинические, фармакологические и морфологические аспекты): Автореф. дис... д-ра мед. наук. Волгоград, 2010. 37 с.

65. Патент РФ 2544369, Класс G09B23/28. Плотников М.Б., Осипенко А.Н., Смольякова В.И., Чернышева Г.А. Способ моделирования глобальной ишемии головного мозга. 2015. Бюлл. № 5.

66. Морозова Г.А., Малиновская Н.А. Оценка когнитивных функций крыс в тесте «водный лабиринт Морриса» при экспериментальной ишемии головного мозга. *Вестник науки Сибири*. 2012. № 3(4). С. 284-290.

Получено/Received 12.07.2019

Рецензировано/Revised 28.07.2019

Принято в печать/Accepted 04.08.2019 ■

Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Машченко С.С., Антоненко С.А., Скоробреха В.З.
Одесский национальный медицинский университет, м. Одеса, Украина

Можливості моделювання ішемії головного мозку в дрібних тварин

Резюме. В оглядовій статті висвітлені проблеми моделювання церебральної ішемії в дрібних ссавців. Вказані переваги експериментальних досліджень, заснованих на схожості кровообігу головного мозку в людей і тварин. Описано будову і топографію судинної системи, гемодинамічні параметри, що є серйозною підставою використання даних моделювання цереброваскулярної патології в шурів із подальшою екстраполяцією на людину. Під час розвитку експериментальної неврології розроблена достатня кількість досвідчених моделей, в тому числі для дослідження гострих і хронічних судинних дисемій, факторів ризику, механізмів розвитку цереброваскулярної патології, доклінічної апробації нових діагностичних і лікувальних методик. Дана класифікація експериментальних моделей для вивчення гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу, механізмів їх розвитку і доклінічної апробації нових препаратів. Автори вказують на те, що всі експериментальні моделі ішемії головного мозку можна розподілити на дві групи: для вивчення факторів

ризиків та патофізіологічних досліджень ішемії головного мозку. А в другому випадку описані моделі вогнищевої і глобальної ішемії. При цьому другий пункт поділяється на два блоки моделей: фокальна ішемія (вогнищева, регіональна) за типом інсульту і глобальна ішемія за типом зупинки серця. На закінчення автори вказують на труднощі і недоліки деяких методів відтворення ішемії. Низька її відтворюваність обумовлена анатомічною відмінністю будови артеріального кола великого мозку з наявністю додаткової сполучної артерії і вираженим колатеральним кровотоком, можливі неточності відтворення ішемії при ряді фокальних моделей, складність хірургічного доступу до певних артерій відповідного басейну. Методики оклюзії декількох артерій агресивні, що відрізняється від реальних умов розвитку інсульту; спостерігаються травматизація, перфорація судини; також потрібне спеціальне складне обладнання.

Ключові слова: моделювання ішемії головного мозку; дрібна тварина; огляд

A.N. Stoyanov, R.S. Vastyanov, S.S. Mashchenko, S.A. Antonenko, V.Z. Skorobreha
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Opportunities for modeling brain ischemia in small animals

Abstract. The review article highlights the problems of modeling cerebral ischemia in small mammals. The advantages of experimental studies based on the similarity of cerebral circulation in humans and animals are indicated. The structure and topography of the vascular system and hemodynamic parameters are described, which is a serious reason for using the data on modeling cerebrovascular pathology in rats with further extrapolation to humans. In the process of development of experimental neuroscience, a sufficient number of experimental models have been developed, including for the study of acute and chronic vascular discirculation, risk factors, mechanisms for the development of cerebrovascular diseases, preclinical testing of new diagnostic and therapeutic methods. The classification of experimental models for the study of acute and chronic disorders of cerebral circulation, mechanisms of their development and preclinical approbation of new drugs is given. The authors indicate that all experimental models of cerebral ischemia can be divided into two groups: to

investigate risk factors and for pathophysiological studies of cerebral ischemia. And in the second case, focal and global ischemia models are described. At the same time, the second item is divided into two blocks of models: focal (regional) ischemia according to the type of stroke and global ischemia in the form of cardiac arrest. In conclusion, the authors point out the difficulties and disadvantages of some methods of simulating ischemia. Its low reproducibility is due to the anatomical difference in the structure of the cerebral arterial circle with the presence of additional communicating artery and pronounced collateral blood flow; inaccuracy of simulating ischemia in a number of focal models is possible; the surgical access to certain arteries of the respective basin is complex. The techniques of several arteries occlusion are aggressive, which differs from the actual conditions of stroke development; trauma and perforation of the vessel are observed; also, special complex equipment is required.

Keywords: modeling cerebral ischemia; small animal; review