



Модели доклинического изучения ишемического и геморрагического инсультов

Ганьшина Т. С., Воронина Т. А., Литвинова С. А., Гнездилова А. В., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлены литературные и собственные данные о моделировании ишемического и геморрагического инсультов на животных, используемые *in vivo* и *in vitro*. Рассмотрены модели инсульта мозга, включающие локальную ишемию, глобальную полную, глобальную преходящую ишемию головного мозга, а также сочетанную сосудистую патологию. Обсуждаются достоинства и недостатки экспериментальных моделей и механизмы последствий ишемического и геморрагического поражений мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; мозговое кровообращение; экспериментальные модели

Для цитирования:

Ганьшина Т. С., Воронина Т. А., Литвинова С. А., Гнездилова А. В., Дорофеев В. Л. Модели доклинического изучения ишемического и геморрагического инсультов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):25–37. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-25-37>. EDN: UVOCPI

Поступила: 05.12.2025. **В доработанном виде:** 19.02.2026. **Принята к печати:** 17.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Models for the pre-clinical study of ischemic and hemorrhagic stroke

Tamara S. Ganshina, Tatyana A. Voronina, Svetlana A. Litvinova, Anna V. Gnezdilova, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article presents literature and our own data on animal models of ischemic and hemorrhagic stroke, using *in vivo* and *in vitro* methods. Stroke models are reviewed, including focal ischemia, global complete or transient cerebral ischemia, and combined vascular pathologies. The advantages and disadvantages of experimental models and the mechanisms underlying the consequences of ischemic and hemorrhagic brain injury are discussed.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic stroke; cerebral circulation; experimental models

For citations:

Ganshina TS, Voronina TA, Litvinova SA, Gnezdilova AV, Dorofeev VL. Models for the pre-clinical study of ischemic and hemorrhagic stroke. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):25–37. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-25-37>. EDN: UVOCPI

Received: 05.12.2025. **Revision received:** 19.02.2026. **Accepted:** 17.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Инсульт в настоящее время является второй причиной смертности (около 7 миллионов) и третьей причиной инвалидизации населения [1]. По прогнозу Комиссии по неврологии WSO/Lancet по инсульту в период с 2020 по 2050 годы смертность от инсульта увеличится на 50 % (с 6,6 млн человек в год до 9,7 млн). Ишемический инсульт (ИИ) составляет 65,4 %, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — 28,8 %, а субарахноидальное кровоизлияние (САК) — 5,8 % от числа случаев инсульта [2]. Причинами ишемического инсульта (ИИ) являются стеноз, тромбоз мозговых сосудов, а геморрагического инсульта (ГИ) — разрыв кровеносного сосуда в структуре мозга или под оболочкой мозга, а также геморрагическая трансформация ИИ (от небольших петехиальных диапедезных кровоизлияний до внутримозговой гематомы).

Ишемический инсульт / Ischemic stroke

Около 50 % случаев ИИ вызваны атеросклерозом крупных сосудов и разрывом атеросклеротической бляшки, около 20 % вызваны кардиоэмболией и около 25 % ИИ проявляются лакунарными инфарктами из-за заболевания мелких сосудов и окклюзии глубоких перфорирующих артерий [3], а 5 % составляют васкулит или расслоение экстракраниальной артерии [4].

Факторами риска ИИ являются гипертония, сахарный диабет, заболевания сердца, курение, гиперхолестеринемия. Кардиоэмболический ИИ становится наиболее частым подтипом с увеличением возраста, в то время как заболевание мелких сосудов головного мозга является причиной ИИ у молодых людей [5], но также увеличивается с возрастом — от 5 % у людей в возрасте 50 лет и почти до 100 % у людей старше 90 лет [6]. Кроме того, существуют различия в распределении подтипов ИИ среди разных этнических групп [7]. Наконец, не всегда ИИ может быть с известной

этиологией, поэтому следует иметь в виду, что определённое число случаев ИИ имеют неустановленную причину и называются криптогенными инсультами [8].

В то время как атеросклероз и кардиоэмболия часто вызывают инфаркты как в сером, так и в белом веществе мозга, лакунарные инфаркты обычно наблюдаются только в подкорковом белом или глубоком сером веществе мозга. Поэтому основные подтипы ИИ существенно различаются по профилям экспрессии РНК в крови [9].

В результате ишемического поражения мозга у пациентов с ИИ наблюдается повреждение нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов. Нейроны в центре ишемической области (ядро инфаркта) подвергаются колликативному некрозу, процессу, при котором тело и аксоны нейронов исчезают [10, 11]. В крупных нейронах наблюдается отёк, вакуолизация нейроплазмы и исчезновение ядра и ядрышка. Формы более мелких нейронов искажаются, а ядро клетки уплотняется. Эти симптомы указывают на серьёзное повреждение органелл, включая митохондрии, которые больше не функционируют должным образом и не могут производить энергию для клетки, а также поражения выявляются в глиальных клетках, астроцитах, олигодендроцитах и микроглиальных клетках [12].

Полутень или пенумбра, которая содержит жизнеспособные нейроны, окружающие ишемическую область, также отличается тем, что в ней имеются так называемые «красные нейроны» или «ишемические нейроны». Эти нейроны характеризуются несколькими факторами, такими как ацидофильная цитоплазма, изменения нейрональных белков и распад эндоплазматических рибосом и телец Ниссля [13].

Большинство случаев ИИ вызвано преходящей или постоянной окклюзией церебрального кровеносного сосуда, которая и приводит к инфаркту мозга. Окончательный размер инфаркта и неврологический исход зависят от множества факторов, таких как этиология и локализация инфарктов, длительность и тяжесть ишемии, наличие коллатералей и уровень системного артериального давления, а также от возраста, пола, сопутствующих заболеваний с соответствующей медикаментозной терапией пациента и его генетическим фоном [14]. Таким образом, ИИ — чрезвычайно сложное и гетерогенное заболевание.

Главным подходом при лечении ИИ, возникающего в результате тромбоза сосудов мозга, является использование тромболитиков (плазминоген tPA), которые разрушают тромб и являются единственным одобренным FDA терапевтическим средством для лечения ИИ. Также используется механическое удаление тромба — тромбоэкстракция или тромбоэктомия. Однако эти способы лечения ограничены во времени и составляют 3–4,5 часа с момента появления симптомов инсульта. Реканализация (тромболизис, тромбоэкстракция и тромбоэктомия) за пределами этого терапевтического временного окна часто при-

водит к геморрагической трансформации, которая может вызвать дополнительные повреждения мозга, такие как патехиальные кровоизлияния вдоль границ ишемии, сливные патехиальные кровоизлияния в зоне ишемии, паренхиматозные гематомы, десекцию артерий [15–17].

Реперфузия играет важную роль в исходах у пациентов, перенёсших ИИ, поскольку она способствует восстановлению нормального уровня мозгового кровотока и позволяет избежать прогрессирования событий в ядра инфаркта. Однако реоксигенация во время реперфузии часто усугубляет ишемическое повреждение, прежде всего из-за индукции окислительного стресса [18], тем самым способствуя дополнительной гибели нейронов [19]. Поэтому, важное значение приобретает нейропротекторная терапия препаратами, обладающими цереброваскулярными, антиоксидантными свойствами [20–22].

Для поиска новых подходов и препаратов для лечения ИИ необходимы доклинические исследования на адекватных моделях на животных. Моделирование ИИ на животных служит незаменимым инструментом для изучения механизмов ишемического повреждения головного мозга, а также для разработки новых противоишемических препаратов.

Большинство моделей ИИ проводятся на грызунах, и каждая модель имеет свои сильные и слабые стороны. Воспроизведение всех проявлений инсульта, наблюдаемых у человека, в одной модели на животных невозможно, поскольку ИИ является гетерогенным заболеванием. Экспериментальные модели инсульта могут охватить лишь отдельные специфические аспекты этого многогранного заболевания.

Согласно нашим представлениям, модель церебральной ишемии на животных должна отвечать следующим критериям: ишемические процессы и патофизиологические реакции должны быть релевантны инсульту у человека, размер ишемического поражения должен быть воспроизводимым, методика, используемая для выполнения моделирования, должна быть минимально инвазивной, физиологические переменные могут контролироваться и поддерживаться в пределах нормы, образцы мозга должны быть легко доступны для измерения результатов, таких как гистопатологическая, биохимическая и молекулярно-биологическая оценка. Эти критерии изучения ИИ в эксперименте используются также и в зарубежных исследованиях ИИ [23, 24].

Моделирование ишемического инсульта / Stroke simulation

Модели ишемического инсульта in vitro / In vitro models of ischemic stroke

Существуют два основных *in vitro* способа вызвать ишемию клеток — путём дефицита кислорода и глюкозы, либо химической или ферментативной блокадой клеточного метаболизма. Наиболее часто использу-

мой *in vitro* моделью церебральной ишемии является комбинированная кислородно-глюкозная депривация. Для этого в инкубаторе с культивируемыми клетками или срезами мозга заменяют атмосферу. Обычная среда, уравновешенная O_2/CO_2 , заменяется на среду, уравновешенную N_2/CO_2 , в гипоксической камере, в которой отсутствует глюкоза. Основными клеточными платформами являются: органотипические срезы мозга и первичные клеточные культуры соответственно. Органотипический срез мозга имеет преимущество функциональной системы с сохранением нейронной морфологии и наличием глиальных клеток и сетевых связей и позволяет отделить ишемические эффекты для нейрональной ткани от эффектов, вызванных воздействием на цереброваскулярную систему.

Для моделирования *in vitro* ИИ используются модели нейроваскулярной единицы (НВУ)/гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), воспроизводящие межклеточные взаимодействия и имитирующие кровотоки и анатомические особенности мозга. Достоинство модели *in vitro* заключается в отражении основных механизмов и молекулярных путей гибели клеток в условиях ишемии, а также в части возможности работать с человеческими клетками. Последние достижения наблюдаются в области моделей НВУ, напечатанных на 3D-принтере, которые, как ожидается, станут многообещающей системой для более надёжных механистических исследований и доклинического скрининга лекарственных средств для лечения ИИ [25].

Основным ограничением *in vitro* моделей ишемии мозга является отличие фактического ответа отдельных типов клеток, составляющих часть мозговой ткани, от объединённого ответа поражённой инсультом ткани на моделях инсульта *in vivo* у грызунов.

Модели ишемического инсульта *in vivo* / In vivo models of ischemic stroke

Все используемые модели ИИ *in vivo* можно разделить по характеру распространения поражения на модели глобальной ишемии и модели локальной ишемии, а по времени окклюзии сосудов — на модель постоянной ишемии и модели транзиторной ишемии. Следует отметить, что в моделях на животных в основном выполняются транзиторные проксимальные окклюзии, тогда как у пациентов чаще наблюдаются постоянные проксимальные, а также постоянные дистальные окклюзии [26].

Модели фокальной ишемии мозга / Models of focal cerebral ischemia

В экспериментальных исследованиях широко используется модель фокальной ишемии мозга, при которой кровоток снижается в определённой области мозга. Модели фокальной церебральной ишемии осуществляются путём механической окклюзии сосудов или методами эмболизации [27]. В настоящее

время эта модель используется в 5 вариантах: транскраниальная окклюзия, эндоваскулярная нитевидная окклюзия средней мозговой артерии (СМА), эмболическая окклюзия, модель фототромбоза, окклюзия эндотелином-1 (эндогенный пептид с мощными и длительными вазоконстрикторными свойствами).

Поскольку СМА поражается у больных чаще всего (почти в 50 %), большинство моделей фокальной ишемии связаны с окклюзией этой артерии. Окклюзия СМА в основном приводит к повреждениям коры и полосатого тела, но выраженность инфаркта зависит от локализации и продолжительности окклюзии, а также от количества коллатерального кровоснабжения СМА. Наиболее часто используется эндоваскулярная модель с использованием филаментов, с помощью которых можно моделировать как постоянную, так и транзиторную локальную ишемию [28, 29]. Размер ишемического поражения значительно варьирует в зависимости от длительности ишемии. Для получения воспроизводимых объёмов инфаркта требуется 90–120 мин ишемии. Поражение, вызванное фокальной ишемией более чем 3 часа, необратимо.

При реканализации окклюзированной артерии с использованием модели транзиторной церебральной ишемии, как это происходит при транзиторных ишемических атаках у людей или после терапевтической реканализации, можно оценить последствия реперфузии на ишемической территории (реперфузионное повреждение) [30, 31].

Достоинствами моделей фокальной ишемии мозга являются чёткая локализация инфаркта (в основном СМА), наличие полутени, повреждения гематоэнцефалического барьера, воспалительных процессов. К недостаткам модели можно отнести: наличие больших инфарктов, имитирующих злокачественный инфаркт [32], быстрая реперфузия за счёт удаления нити [33], неравномерное снижение мозгового кровотока [34].

Модели тромбоземболического инсульта мозга / Models of thromboembolic stroke

Преимуществами моделей тромбоземболии являются возможность тестировать тромболитические препараты, оценивать ишемическое поражение, подвергшееся тромболизису и изучать комбинированную терапию тромболитическими препаратами и нейропротекторами.

Хотя стандартизированная модель тромбоземболии на животных до сих пор отсутствует, но полученные данные на моделях тромбоземболической фокальной ишемии наглядно демонстрируют важность изучения формирования и состава эмболов, используемых для индукции стойкого снижения мозгового кровотока и воспроизводимых поражений, при этом обструктивные эмболы должны располагаться в проксимальном сегменте крупной питающей артерии [35, 36]. Характеристики эмболов (сгустков) могут влиять на эффективность метода механической тромбэктомии и тромболизиса.

Многие соединения и искусственные эмболические материалы используются для индукции ишемии путём инъекции в общую сонную или внутреннюю сонную артерии, чаще всего у крыс, но также и у более крупных животных, в том числе у приматов. Для получения эмболии применяются вязкий силикон [37], коллаген [38], поливинилсилоксан [39] и гетерологичные атероземболы [40].

Среди моделей эмболии без образования тромба наиболее изученной моделью является микроэмболизация, вызванная микросферами [41, 42]. Развитие поражения, вызванного микросферами, происходит медленно, увеличиваясь в размере в течение 24 часов после инъекции. Эта модель может обеспечить более широкое терапевтическое окно для тестирования лекарственных средств при инсульте, а также вызывает мультифокальные и гетерогенные поражения [43]. Достоинствами метода являются: наличие тромбоэмболических инфарктов, перманентной ишемии, полутени, ишемической гибели клеток, наличие воспаления. К недостаткам этой модели относится постоянная ишемия без возможности реперфузии, множественная закупорка сосудов, артериол и капилляров, что приводит к перераспределению кровотока, нарушению гематоэнцефалического барьера и вазогенному отёку [44].

К тромбоэмболическим моделям относится модель с использованием фототромбоза, когда кортикальный инфаркт вызывают путём системной инъекции фотоактивного красителя (чаще всего бенгальского розового) в сочетании с облучением световым лучом определённой длины волны. Образование синглетного кислорода приводит к очаговому повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и агрегации как в пияльных, так и в интрапаренхиматозных сосудах в пределах облученной области [32, 45–47]. Область облучения может быть определена таким образом, чтобы вызвать ишемическое поражение в любой желаемой области коры. Преимущество этой модели заключается в том, что она решает вопросы, связанные с исследованиями лекарств и оценкой восстановления нейронов. К другим преимуществам этой модели относятся минимальное хирургическое вмешательство, высокая воспроизводимость поражений и низкая смертность животных.

Однако фототромботическое ишемическое поражение не имеет полутени, поскольку вазогенный отёк и разрушение ГЭБ в очаге поражения происходят в течение нескольких минут. Другим недостатком модели фототромбоза является то, что повреждение, вызываемое этим методом, носит окклюзионный характер и устойчиво к терапии, основанной на усилении коллатеральной перфузии.

В последних сообщениях литературы представлена минимально инвазивная модель тромботического инсульта с помощью доставки магнитных частиц, которая не требует краниотомии, поддается реперфузионной терапии, может комбинироваться с ме-

тодами визуализации *in vivo* и может быть выполнена на бодрствующих мышах [48]. Модель основана на доставке пегилированных магнитных наночастиц, которые притягиваются к средней мозговой артерии (СМА) магнитом, размещённым на черепе. Модель приводит к воспроизводимым кортикальным инфарктам в бассейне СМА с цитологическими и иммунными изменениями, аналогичными наблюдаемым при более инвазивных моделях дистальной окклюзии СМА. Важно отметить, что повреждение, вызванное в рамках этой модели, было смягчено введением тканевого активатора плазминогена (tPA). Доставка магнитных частиц не оказывала явного влияния на физиологические параметры и системные иммунные биомаркеры [48]. Достоинством данного метода является то, что магнитные наночастицы можно направить к определённой сосудистой цели путём размещения притягивающего магнита на черепе.

Ишемия мозга, вызванная эндотелином-1 / *Endothelin-1-induced cerebral ischemia*

Нанесение эндотелина-1 на открытый сосуд или непосредственно на поверхность мозга или стереотаксическое введение в паренхиму мозга приводит к вазоконстрикции, вызывающей нисходящую ишемию [47]. В зависимости от концентрации эндотелина-1 можно изменить тяжесть и продолжительность ишемии, а также размер возникающего инфаркта в любой области мозга. Когда действие эндотелина-1 ослабевает, кровоток постепенно восстанавливается, что представляет собой ситуацию транзиторной фокальной ишемии. Модель была разработана на крысах [49] и модифицирована для использования на мышах [50]. Однако, поскольку ишемия развивается медленно после применения эндотелина-1 и сопровождается лишь минимальным отёком, эта модель не точно имитирует инсульт у людей [51].

Модели глобальной ишемии мозга / *Models of global cerebral ischemia*

Модель окклюзия обеих сонных артерий / *Model of occlusion of both carotid arteries*

Окклюзия сонных артерий осуществляется постоянным пережатием обеих наружных сонных артерий (модель 2-VO) и вызывает снижение мозгового кровотока примерно до половины от нормы уже через 30 минут, параллельная этому процессу гипотония, вызванная фармакологическими средствами или кровопусканием, ещё более снижает мозговой кровоток и количество макроэргов (АТФ, АДФ и АМФ) в этот временной интервал, что является дополнительнымотягощающим фактором, приводящим к расширению инфарктной зоны и увеличивающим гибель животных [52]. Модель 2-VO используется для изучения хронических нейродегенеративных нарушений, связанных с церебральной гипоперфузией [53], из-

менений электрофизиологической активности мозга [54], нейропатологических изменений и постоянного окислительного стресса [53]. Кроме того, данная модель даёт возможность изучать ишемические повреждения белого вещества мозга и при ишемической болезни глаз.

Модель 2-VO на крысах можно использовать для разработки нейропротективных стратегий не только при ИИ, но и при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе, связанных с когнитивной дисфункцией при старении и болезни Альцгеймера [53, 55–58].

Последствиями 2-VO являются избирательная уязвимость нейронов коры головного мозга (гибель пирамидных нейронов 3–4 слоев неокортекса, гранулярного слоя неокортекса (2 слой) и общая дезорганизация нейрональных слоев коры), нейронов гиппокампа (гибель пирамидных нейронов поля CA1 и CA3 и зубчатой зоны гиппокампа), а также уязвимость мелких и средних нейронов дорсовентрального стриатума [59]. Кроме того, уровни экспрессии hnRNPA2/B1 и GABAAR- $\alpha 1$ значительно снижены в гиппокампе у крыс с 2-VO [60].

Модель четырёхсосудистой окклюзии (модель 4-VO) / Four-vessel occlusion model (4-VO model)

Модель 4-VO на крысах заключается в электрокоагулировании позвоночных артерий между первым и вторым поперечными отростками через дорсальный разрез с временной двусторонней окклюзией общих сонных артерий микрососудистыми клипсами через 10, 20 или 30 минут после окклюзии позвоночных артерий [61]. Однако невизуальная электрокоагуляция позвоночных артерий часто приводит к неполной окклюзии, что может помешать созданию успешной модели.

Глобальная преходящая ишемия / Global transient ischemia

Для изучения нарушений мозгового кровообращения используют глобальную преходящую ишемию (ГПИ) методом транзиторной двусторонней окклюзии сонных артерий в сочетании со снижением среднего артериального давления до 50 мм рт. ст., что достигается кровопусканием с последующей реперфузией и реинфузией, которая представляет собой ишемическую модель переднего мозга. Авторадиографические измерения локального мозгового кровотока показали, что в этих условиях снижается мозговой кровоток в неокортексе, гиппокампе и хвостовом ядре до значений, близких к нулевым, при этом скорость кровотока в ряде подкорковых областей вариабельна [62].

С использованием лазерной доплеровской флоуметрии показано, что после глобальной преходящей ишемии и реперфузии кровотока в коре головного мозга крыс снижается на 30–40 % от исходного уровня и остаётся сниженным в течение всего времени

наблюдения [63]. В условиях ГПИ в полосатом теле мозга наблюдается повышение содержания глутамата и понижение уровня ГАМК [64], снижение активности каталазы, усиление свободно-радикального окисления, а также достоверное уменьшение содержания фактора роста нервов NGF в гиппокампе, повышение уровня стресс-белка HSP70 [65, 66]. В рамках этой модели также показано, что гипоперфузия ухудшает исследовательское поведение животных в тесте закрытого крестообразного лабиринта [63].

Модель стеноза сонных артерий / Model of carotid artery stenosis

Одной из моделей, близкой к клиническим проявлениям ишемического поражения мозга, является модель стеноза сонных артерий (ССА), которая заключается в частичной перевязке сонных артерий, когда просвет сосуда остаётся в пределах 30–50 %, наблюдается нарушение двигательных и когнитивных функций, морфологические изменения в ткани мозга, а также снижение уровня ГАМК A R- $\alpha 1$ в гиппокампе [60, 67].

Модель ССА была использована в наших исследованиях для изучения, как нарушений мозгового кровотока, так и неврологических изменений поведения и когнитивных функций. Кровоток в коре мозга крыс в условиях ССА снижается в среднем на 30 %, а через неделю у этих животных, на фоне лечения нейропротекторами когнитивные функции улучшаются, а также активируется ГАМК-ергическая система [68, 69].

Модель гравитационных перегрузок / Gravitational overload model

Одним из методов глобальной ишемии мозга является модель гравитационных перегрузок, которая моделирует глобальную преходящую ишемию и последующее реперфузионное повреждение головного мозга [70–73].

Достоинство модели заключается в том, что эксперименты проводятся на бодрствующих животных (не требуются операционные вмешательства) и имеется возможность создания как острого мозгового нарушения, так и хронического в зависимости от величины перегрузок. Модель даёт возможность изучать влияние различных уровней гипергравитации на нейрональную активность мозга, иммунную систему, физиологические функции и взаимодействия между физиологическими системами [74, 75].

Одним из важных фактов при ишемическом инсульте у человека, игнорируемым в большинстве доступных моделях на животных, является возникновение спонтанной реперфузии, которая наблюдается в течение первых часов после начала инсульта [76]. В начале развития ИИ ядро инфаркта необратимо повреждается, а полутень расширяется примерно в течение 3 часов на 2/3 от максимально возможной

площади, поэтому ранняя реперфузия может частично восстановить даже сердцевинную ткань с вторичным отсроченным повреждением, развивающимся до 3 недель после начала инсульта в зависимости от ишемического интервала [33]. Периинфарктный кровоток также может поддерживаться коллатеральными через виллизиев круг и/или лептоменингеальные анастомозы. Поэтому, важное значение имеет раннее восстановление кровообращения.

Кардиогенные инсульты / *Cardiogenic strokes*

По данным литературы, частота сочетания инфаркта миокарда и церебрального инсульта у больных в клинике колеблется от 1,3 до 12,8 %, чаще это наблюдается в первые 2 недели заболевания [77–80]. По данным медицинских регистров (12 регистров ССЗ), созданных под руководством НМИЦ ТПМ Минздрава России, доля лиц, перенёвших инсульт на фоне инфаркта, составляет около 20 %. За 10 лет смертность таких пациентов (госпитализированных) достигает 69 %, относительно пациентов с ИИ (46,4 %) и с инфарктом миокарда (47 %) [81].

Учитывая распространённость сосудистой коморбидности инфаркта и инсульта в клинике, разработана модель сочетанной сосудистой патологии мозга. У крыс сначала воспроизводится инфаркт миокарда путём перевязки нисходящей коронарной артерии. Через трое суток после установления экспериментального инфаркта, который подтверждается данными с регистрацией электрокардиограммы крыс во II стандартном отведении, у животных с подтверждённым инфарктом проводится глобальная преходящая ишемия, которая осуществляется путём окклюзии сонных артерий в течение 10 минут с параллельным понижением артериального давления путём забора крови из бедренной артерии до уровня давления в 50 мм рт. ст. После снятия зажимов с сонных артерий и реинфузии крови проводится наблюдение изменений мозгового кровотока и артериального давления. В этих условиях при изучении противоишемических препаратов оказалось, что происходит изменение их цереброваскулярной активности, у одних препаратов сосудистый эффект усиливается, а у других, наоборот, исчезает [82–85].

Моделирование геморрагического инсульта / *Modeling of hemorrhagic stroke*

Субарахноидальное кровоизлияние / *Subarachnoid hemorrhage*

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) — это кровоизлияние в полость между паутинной и мягкой мозговыми оболочками, которое может произойти спонтанно, обычно вследствие разрыва артериальной аневризмы, или в результате черепно-мозговой травмы [86]. При САК резко возрастает внутричерепное давление, развивается отёк и ишемия головного мозга.

Следствием кровоизлияния может стать угнетение сознания, паралич и даже летальный исход. После САК почти 15 % пациентов умирают до госпитализации, и только менее 50 % выживших, получивших адекватное профессиональное лечение, могут вернуться к своей прежней жизни, а остальные 50 % пациентов страдают от проявлений неврологического дефицита, что делает их зависимыми от посторонней помощи на всю оставшуюся жизнь [87]. Серьёзным осложнением САК является вазоспазм сосудов мозга, приводящий к снижению кровотока. Симптоматический церебральный вазоспазм (30 % больных) — основная причина последующей инвалидизации и смертности у больных с разрывом аневризмы [88].

Для исследования патофизиологии САК существует несколько хорошо изученных моделей на животных, которые используются в течение последних 40 лет. Модели с использованием перфорации внутрисосудистой нити внутричерепной артерии (Виллизиева круга) или прямая инъекция крови в большую цистерну или прехиазмальную цистерну, являются наиболее часто используемыми процедурами [89–91]. Преимущество инъекционной модели заключается в том, что объём крови при САК можно контролировать [92]. Однако эта модель, хотя и отображает более «естественный» путь этого заболевания, недостаточно точно имитирует острые патофизиологические изменения и имеет высокий уровень смертности.

Модели внутримозгового кровоизлияния / *Intracerebral hemorrhage models*

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) обусловлено разрывом патологически изменённых стенок церебральных сосудов или диапедезом (процесс выхода форменных элементов крови через стенки кровеносных сосудов в ткань мозга в результате воспаления тканей, окружающих сосуды). Причиной кровоизлияния в головной мозг чаще всего является гипертоническая болезнь (80–85 % случаев). Реже кровоизлияния связаны с атеросклерозом, заболеваниями крови, воспалительными изменениями мозговых сосудов, интоксикацией, авитаминозами и другими причинами.

Повреждение головного мозга после ВМК бывает первичным и вторичным. Первичное повреждение головного мозга возникает в острой стадии ВМК и включает механическое повреждение ткани перигематомы. Степень первичного повреждения зависит от местоположения и объёма гематомы. Чаще всего ВМК располагается в базальных ганглиях, таламусе и внутренней капсуле, которые богаты волокнами белого вещества и легко повреждаются механическим напряжением гематомы [93]. Вторичное повреждение головного мозга после ВМК — сложный процесс, который включает такие процессы, как нейровоспаление, окислительный стресс, отложение железа (в виде гемосидерина), отёк мозга и повреждение гематоэнце-

фалического барьера (ГЭБ) [94]. Повреждение белого вещества приводит к неврологическим расстройствам, таким как сенсорные нарушения, двигательные дисфункции, когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства [95–97]. Функциональные нарушения также тесно связаны с локализацией внутримозгового кровоизлияния и расширением гематомы [98].

Для моделирования ВМК используются различные виды животных: грызуны, кролики, кошки, собаки, свиньи, приматы. Экспериментальные модели ВМК доступны с 1960-х годов и включают внутримозговую инъекцию в головной мозг аутологичной крови [99] или бактериальной коллагеназы [100], раздувание баллона [101, 102] или разрыв мозгового кровеносного сосуда [103].

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием однократного введения аутокрови / Model of intracerebral hemorrhage using a single injection of autologous blood

Наиболее широко используемым методом для образования в мозге экспериментального животного гематомы является однократная инъекция аутокрови в головной мозг. Кровь берут из поверхностного сосуда и стереотаксически вводят в полосатое тело для создания модели гематомы. Быстрое накопление интрапаренхиматозной крови имеет значение для внутримозгового кровоизлияния у пациентов [104, 105].

Установлено, что в условиях модели ВМК, церебральный кровоток снижается как вокруг гематомы, так и в окружающем мозге. Это изменение существенно зависит от объема гематомы и не сопровождается значительными изменениями церебрального перфузионного давления [106, 107]. Объем вводимой крови варьирует в разных исследованиях и соответствует среднему размеру гематомы у человека [108]. Для хорошей воспроизводимости объемов гематомы рекомендуется медленное введение 50 мкл крови шприцем Гамильтона в течение 5 минут [109]. Некоторые исследователи проводят двойные или множественные инъекции, что вызывает стойкий неврологический дефицит, отек мозга и кортикальную гипоперфузию [110, 111]. Эта методика была адаптирована для мышей [110]. Преимуществом метода является высокая воспроизводимость, а недостатком то, что модель не воспроизводит разрыв кровеносных сосудов и не позволяет оценить повторное кровотечение.

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием коллагеназы / Intracerebral hemorrhage model using collagenase

Модель ВМК, индуцированного коллагеназой, имитирует спонтанное интрапаренхиматозное кровоизлияние, которое возникает у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием [112]. Коллагеназа — белок, который разрушает коллаген в базальном слое ГЭБ, что в конечном итоге приводит к микрососудистому раз-

рыву вблизи места инъекции. Расширение гематомы и вазогенный отек после ВМК считаются результатом повышенной локальной концентрации коллагеназы, высвобождаемой из поврежденных клеток. Инъекция коллагеназы приводит к непрерывному кровоизлиянию в мозг в более короткие сроки и одновременно позволяет избежать операционных осложнений [94, 113]. Однако коллагеназа повреждает множество кровеносных сосудов, что приводит к обширному кровоизлиянию. Кроме того, образуются дегенерированные эритроциты и воспалительные клетки, что приводит к более серьезным воспалительным реакциям [114].

Модель ВМК, индуцированного коллагеназой, используется для изучения спонтанного внутримозгового кровотечения, которое развивается в течение нескольких часов [115, 116].

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием механического повреждения мозга с последующим введением аутокрови в зону повреждения / A model of intracerebral hemorrhage using mechanical brain damage followed by the introduction of autologous blood into the damaged area

Макаренко А.Н. с соавт. (2002 г.) была разработана комбинированная модель ВМК с повреждением ткани мозга с помощью специального устройства (мандрен-ножа), стереотаксически вводимого в область внутренней капсулы или полосатого тела, и дальнейшего введения аутокрови в зону повреждения [103, 117]. Данная модель наиболее полно отражает ситуацию, наблюдаемую в клинике, и воспроизводит основные диагностические критерии острого нарушения мозгового кровообращения. Модель удобна для воспроизведения поражений различных отделов мозга в нейрофизиологических и фармакологических исследованиях и предоставляет возможность регистрации мозгового кровотока [118]. В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что модифицированная модель ВМК с повреждением внутренней капсулы приводит к долгосрочному повреждению аксонов, неврологическому дефициту и гистопатологическим и электрофизиологическим нарушениям [98].

В наших исследованиях показано, что в условиях данной модели у крыс наблюдаются выраженные нарушения двигательной активности, развитие неврологического и когнитивного дефицитов, отмечаются парезы и параличи конечностей на контралатеральной стороне от очага поражения [119–122].

Морфологические исследования показали, что таким способом достигается локальный аутогеморрагический латеральный инсульт в области внутренней капсулы без существенных повреждений выше расположенных образований мозга [123].

Barth A и соавт. (2007) предложили модификацию метода ВМК у крыс, согласно которому, в полосатое тело взрослых крыс стереотаксически вводится ка-

нюля и затем создаётся повреждение паренхимы с помощью вращающегося микрокатетера, введённого через канюлю, затем проводится медленная инфузия 30 мкл аутологичной крови в течение 5 минут. Объём и морфологию гематомы оценивают количественно, а поведение животных анализируют с помощью стандартизированных тестов [117].

Модель ВМК с деструкцией мозговой ткани используется также для изучения нарушений кровоснабжения мозга. С помощью метода лазерной доплеровской флуометрии в наших исследованиях показано, что при ВМК наблюдается снижение мозгового кровотока в среднем на 40 % как в зоне повреждения, так и в контрлатеральном полушарии, который увеличивается при применении нимодипина, используемого в клинике у больных с ГИ [124, 125].

Модель сочетанного поражения мозга с использованием стеноза сонных артерий и внутримозгового кровоизлияния / Model of combined brain damage using carotid artery stenosis and intracerebral hemorrhage

Одним из побочных эффектов тромболитического лечения инсульта или тромбоэмболэктомии является трансформация его в геморрагический [126, 127].

Нами разработана модель сочетанного цереброваскулярного поражения мозга: через несколько дней после стеноза сонных артерий проводится геморрагическое повреждение мозга у крыс по методу *А.Н. Макаренко* [103]. Данная модель позволяет оценить особенности гемодинамики при геморрагической трансформации ишемического инсульта и разрабатывать новые медикаментозные подходы лечения. Показано, что цереброваскулярные препараты, которые улучшают кровоснабжение мозга при ИИ и ГИ, в рамках этой модели увеличивают мозговой кровоток в большей степени, чем при каждой сосудистой патологии в отдельности [125, 128].

Модель спонтанного ВМК, связанного с гипертензией / Model of spontaneous ICH associated with hypertension

Гипертензия является одним из основным фактором риска ВМК. Для изучения особенностей ВМК, связанных с гипертензией, используют трансгенных мышей с повышенной экспрессией ренина и ангиотензиногена [79]. В этой модели для индукции ВМК требуется добавление особой диеты с высоким содержанием соли и ингибирование синтазы оксида азота. Для создания модели гипертензии на мышах используют также подкожное введение ангиотензина II и ингибирование синтазы оксида азота, а также острые инъекции ангиотензина для дальнейшего повышения артериального давления. Разработаны также модели, воспроизводящие церебральную амилоидную ангио-

патию (ЦАА) на трансгенных мышах с повышенной экспрессией белка-предшественника амилоида. У мышей с развивающейся ЦАА наблюдается спонтанное ВМК [129].

Заключение / Conclusion

Патофизиология инсульта мозга сложна и включает в себя множество взаимосвязанных процессов, таких как нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, энергетический сбой с последующим развитием энергетического дефицита и оксидативного стресса, нарушение ионного гомеостаза клеток, повышение уровня внутриклеточного кальция с развитием эксайтотоксичности и цитотоксичности, активация астроглии и микроглии, инфильтрация лейкоцитами очага поражения и т. д. Эти взаимосвязанные процессы приводят к гибели клеток, прежде всего, в центральной части очага поражения — в зоне, в которой наблюдается наиболее резкое снижение кровотока (близкое к «0») и в зоне пенумбры, которая функционально неактивна из-за снижения кровотока, но ещё остаётся метаболически активной. В связи с этим основные стратегии разработки средств лечения инсультов мозга направлены на создание соединений с противоишемическим, нейропротективным типом действия с целью восстановления работы нейронов, прежде всего, в зоне пенумбры.

Основные молекулярные, нейрохимические и биохимические каскады развития ишемического повреждения мозга у человека и животных (крысы) во многом совпадают. В частности, показано, что, как и у человека с ишемическим инсультом, максимальный отёк мозга у крыс развивается через 24 часа после моделирования ишемического инсульта, а разрешение отёка мозга наблюдается к концу 3-х суток. В случае геморрагического инсульта как у человека, так и у крыс, наблюдается вторая волна неврологических осложнений на 5–6 сутки после создания патологии, в период разложения гемоглобина и отложении гемосидерина в тканях мозга.

Можно полагать, что экспериментальные модели инсультов мозга в определённой степени трансляционны с инсультами у человека. Понимание преимуществ и недостатков экспериментальных методов воспроизведения цереброваскулярных поражений позволяет моделировать инсульты мозга с различной этиологией и патогенезом и оценивать постинсультные осложнения, включающие неврологические, когнитивные и эмоциональные нарушения, и на этой основе разрабатывать средства лечения инсульта и постинсультных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания: 1024032800243-3-3.1.5.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was completed within the framework state assignment: 1024032800243-3-3.1.5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ганьшина Тамара Сергеевна — д. б. н., профессор, г. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ganshina_ts@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

РИНЦ SPIN-код: 8416-7003

Tamara S. Ganshina — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Chief Researcher Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases Department of Neuropsychopharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: ganshina_ts@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

RSCI SPIN code: 8416-7003

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр. лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Scientific Officer Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

RSCI SPIN code: 5766-3452

Литвинова Светлана Александровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: litvinova_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

РИНЦ SPIN-код: 7702-5300

Svetlana A. Litvinova — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher Head of the Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: litvinova_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

RSCI SPIN code: 7702-5300

Гнездилова Анна Викторовна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейropsychofarmacологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gnezdilova_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-2683>
РИНЦ SPIN-код: 9222-5009

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Anna V. Gnezdilova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Department of Neuropsychopharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gnezdilova_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-2683>
RSCI SPIN code: 9222-5009

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024 Oct;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke.* 2025 Feb;20(2):132–144. doi: 10.1177/17474930241308142.
- Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans—a systematic review. *Brain Pathol.* 2012 Sep;22(5):583–91. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00575.x.
- Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet.* 2003 Oct 11; 362(9391):1211–24. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8.
- Starby H, Delavaran H, Andberg G, et al. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype—a study of 2,505 patients from the Lund stroke register. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):161–8. doi: 10.1159/000357150.
- Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* 2019 Jun 11;92(24):1146–1156. doi: 10.1212/WNL.00000000000007654.
- Schneider AT, Kissela B, Woo D, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1552–6. doi: 10.1161/01.STR.0000129335.28301.f5.
- Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogenous ischemic subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 May;24(5):993–9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.024.
- Jickling GC, Stamova B, Ander BP, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2036–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648725.
- Park JY, Byeon JH, Park SW, et al. Neuroprotective effect of human placental extract on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Dev.* 2013 Jan;35(1):68–74. doi: 10.1016/j.braindev.2012.01.009.
- Nguyen TV, Frye JB, Zbesko JC, et al. Erratum to: Multiplex immunoassay characterization and species comparison of inflammation in acute and non-acute ischemic infarcts in human and mouse brain tissue. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Sep 26;4(1):104. doi: 10.1186/s40478-016-0376-6.
- Slujitoru AS, Enache AL, Pintea IL, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(4):917–26.
- Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165260. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.09.012.
- Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017 Feb;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.
- Fukuta T, Asai T, Yanagida Y, et al. Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke. *FASEB J.* 2017 May;31(5):1879–1890. doi: 10.1096/fj.201601209R.
- Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020 Aug;20(4):304–316. doi: 10.1136/practneurol-2020-002557.
- Comerota AJ. Pharmacologic and Pharmacomechanical Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis: Focus on ATTRACT^{CME}. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2018 Jul-Sep;14(3):219–227. doi: 10.14797/mdcj-14-3-219.
- Chomova M, Zitnanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion. *Stress.* 2016 Jul;19(4):341–8. doi: 10.1080/10253890.2016.1174848.
- Escobar-Peso A, Chioua M, Frezza V, et al. Nitrones, old fellows for new therapies in ischemic stroke. In: Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease; Lapchak, P., Zhang, J., Eds.; Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland, 2017; pp. 251–283. doi: 10.1007/978-3-319-45345-3_9.
- Dammavalam V, Lin S, Nessa S, et al. Neuroprotection during Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Future Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 10;25(2):891. doi: 10.3390/ijms25020891.
- Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Глухарева А.П. Возможность нейротропной защиты при проведении реперфузионной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2024;124(12 2):75 88. [Shchukin IA, Koltsov IA, Fidler MS, Glukhareva AP. Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12 2):75 88. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412412275.
- Escobar-Peso A, Martínez-Alonso E, Masjuan J, Alcázar A. Development of Pharmacological Strategies with Therapeutic Potential in Ischemic Stroke. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 12;12(12):2102. doi: 10.3390/antiox12122102.
- Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al; STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):2244–50. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
- Li Y, Zhang J. Animal models of stroke. *Animal Model Exp Med.* 2021 Sep 15;4(3):204–219. doi: 10.1002/ame2.12179.
- Liu Z, Tang Y, Zhang Z, et al. Engineering Neurovascular Unit and Blood-Brain Barrier for Ischemic Stroke Modeling. *Adv Healthc Mater.* 2023 Jul;12(19):e2202638. doi: 10.1002/adhm.202202638.
- Beuker C, Strecker JK, Rawal R, et al. Immune Cell Infiltration into the Brain After Ischemic Stroke in Humans Compared to Mice and Rats: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Stroke Res.* 2021 Dec;12(6):976–990. doi: 10.1007/s12975-021-00887-4.

27. Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia. *Open Neurol J.* 2010 Jun 15;4:34-8. doi: 10.2174/1874205X01004020034.
28. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SS, et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Aug;30(8):1412-31. doi: 10.1038/jcbfm.2010.66.
29. Lopez MS, Vemuganti R. Modeling Transient Focal Ischemic Stroke in Rodents by Intraluminal Filament Method of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Methods Mol Biol.* 2018;1717:101-113. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_9.
30. Atochin DN, Murciano JC, Gürsoy-Ozdemir Y, et al. Mouse model of microembolic stroke and reperfusion. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2177-82. doi: 10.1161/01.STR.0000137412.35700.0e.
31. Chu X, Qi C, Zou L, Fu X. Intraluminal suture occlusion and ligation of the distal branch of internal carotid artery: an improved rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Neurosci Methods.* 2008 Feb 15;168(1):1-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.08.030.
32. Carmichael ST. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx.* 2005 Jul;2(3):396-409. doi: 10.1602/neurorx.2.3.396.
33. Hossmann KA. The two pathophysiologicals of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1310-6. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186.
34. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J.* 2003;44(2):85-95. doi: 10.1093/ilar.44.2.85.
35. Busch E, Krüger K, Hossmann KA. Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat. *Brain Res.* 1997 Dec 5;778(1):16-24. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01008-1.
36. Chen Y, Zhu W, Zhang W, et al. A novel mouse model of thromboembolic stroke. *J Neurosci Methods.* 2015 Dec 30;256:203-11. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.013.
37. Lauer KK, Shen H, Stein EA, et al. Focal cerebral ischemia in rats produced by intracarotid embolization with viscous silicone. *Neurol Res.* 2002 Mar;24(2):181-90. doi: 10.1179/016164102101199594.
38. Purdy PD, Devous MD Sr, Batjer HH, et al. Microfibrillar collagen model of canine cerebral infarction. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1361-7. doi: 10.1161/01.str.20.10.1361.
39. Yang Y, Yang T, Li Q, et al. A new reproducible focal cerebral ischemia model by introduction of polyvinylsiloxane into the middle cerebral artery: a comparison study. *J Neurosci Methods.* 2002 Aug 30;118(2):199-206. doi: 10.1016/s0165-0270(02)00142-5.
40. Rapp JH, Pan XM, Yu B, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in size. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1976-80. doi: 10.1161/01.STR.0000083400.80296.38.
41. Fukuchi K, Kusuoka H, Watanabe Y, Nishimura T. Correlation of sequential MR images of microsphere-induced cerebral ischemia with histologic changes in rats. *Invest Radiol.* 1999 Nov;34(11):698-703. doi: 10.1097/00004424-199911000-00006.
42. Roos MW, Ericsson A, Berg M, et al. Functional evaluation of cerebral microembolization in the rat. *Brain Res.* 2003 Jan 24;961(1):15-21. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03829-5.
43. Mayzel-Oreg O, Omae T, Kazemi M, et al. Microsphere-induced embolic stroke: an MRI study. *Magn Reson Med.* 2004 Jun;51(6):1232-8. doi: 10.1002/mrm.20100.
44. Mosneag IE, Flaherty SM, Wykes RC, Allan SM. Stroke and Translational Research - Review of Experimental Models with a Focus on Awake Ischaemic Induction and Anaesthesia. *Neuroscience.* 2024 Jul 9;550:89-101. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.11.034.
45. Романова Г.А., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., и др. Нейропротекторная активность пропротена на модели локального фототромбоза префронтальной коры головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005;139(4):395-398. [Romanova GA, Voronina TA, Dugina YuL, et al. Neuroprotective activity of propten in rats with experimental local photothrombosis of the prefrontal cortex. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005;139(4):395-398 (In Russ.)]. EDN: HSADDN
46. Dietrich WD, Busto R, Watson BD, et al. Photochemically induced cerebral infarction. II. Edema and blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol.* 1987;72(4):326-34. doi: 10.1007/BF00687263.
47. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jul 2;9:3445-54. doi: 10.2147/DDDT.S56071.
48. Marks K, Ahn SJ, Rai N, et al. A minimally invasive thrombotic model to study stroke in awake mice. *Nat Commun.* 2025 May 10;16(1):4356. doi: 10.1038/s41467-025-59617-1.
49. Robinson MJ, McCulloch J. Contractile responses to endothelin in feline cortical vessels in situ. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990 Mar;10(2):285-9. doi: 10.1038/jcbfm.1990.46.
50. Roome RB, Bartlett RF, Jeffers M, et al. A reproducible Endothelin-1 model of forelimb motor cortex stroke in the mouse. *J Neurosci Methods.* 2014 Aug 15;233:34-44. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.05.014.
51. Schirmacher R, Dea M, Heiss WD, et al. Which Aspects of Stroke Do Animal Models Capture? A Multitracer Micro-PET Study of Focal Ischemia with Endothelin-1. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(3-4):139-47. doi: 10.1159/000442997.
52. Bayat M, Haghani M. Acute bilateral common carotid arteries occlusion (2VO) alone could not be a proper method for induction of ischemia in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017 Dec;96:1557-1558. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.102. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29169730.
53. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev.* 2007 Apr;54(1):162-80. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003.
54. Litvinova SA, Kutepova IS, Voronina TA, Petrunina AA. Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia. *Epilepsy Res.* 2020 Nov;167:106466. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106466.
55. Thong-Asa W, Tilokskulchai K. Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Mar;17(3):220-6.
56. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. производные дибензофурана. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2019;17(1):65-70. [Voronina TA, Litvinova SA. The possibility of pharmacological correction of disorders arising from cerebral ischemia and paroxysmal conditions. Derivatives of Dibenzofuran. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(1):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.7816/RCF17165-70.
57. Литвинова С.А., Кутепова И.С., Курза Е.В. и др. Противоишемические и цереброваскулярные свойства производного оксима дибензофурана ГИЖ-272. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(6):3-7. [Litvinova SA, Kutepova IS, Kurza EV, et al. Anti-ischemic and cerebrovascular properties of dibenzofuran oxime derivative GIZH-272. *Experimental and clinical pharmacology.* 2019;82(6):3-7 (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-3-7.
58. Zhmurenko LA, Litvinova SA, Kutepova IS, et al. Synthesis of dibenzofuranone-oxime derivatives with anticonvulsant, antihypoxic, and anti-ischemic activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2020;53(11):997-1004. doi: 10.1007/s11094-020-02112-2.
59. Raval AP, Liu C, Hu BR. Rat Model of Global Cerebral Ischemia: The Two-Vessel Occlusion (2VO) Model of Forebrain Ischemia. P77-86. In book: *Animal Models of Acute Neurological Injuries.* Jun Chen, Zao C. Xu, Xiao-Ming Xu, John H. Zhang. 2009 Humana Press. P. 490. doi: 10.1007/978-1-60327-185-1_7.
60. Wang J, Yang C, Wang H, et al. A New Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion Resulting in Early-Stage Vascular Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2020 Apr 15;12:86. doi: 10.3389/fnagi.2020.00086.
61. Lu D, Wu Y, Qu Y, et al. A modified method to reduce variable outcomes in a rat model of four-vessel arterial occlusion. *Neurol Res.* 2016 Dec;38(12):1102-1110. doi: 10.1080/01616412.2016.1249996.
62. McBean DE, Winters V, Wilson AD, et al. Neuroprotective efficacy of lifarizine (RS-87476) in a simplified rat survival model of 2 vessel occlusion. *Br J Pharmacol.* 1995 Dec;116(8):3093-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15110.x.
63. Ганышина Т.С., Курза Е.В., Васильева Е.В. и др. Влияние эфира янтарной кислоты 5-гидроксидамантан-2-она на сосудистые когнитивные нарушения у крыс, вызванные глобальной проходящей ишемией мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(6):3-7. [Gan'shina TS, Kurza EV, Vasil'eva EV et al. Effect of 5-hydroxyadamantan-2-one succinic acid ester on vascular cognitive disorders caused by global transient brain ischemia in rats. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020;83(6):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-3-7.
64. Байкова В.С., Кадников И.А., Воронин М.В., и др. Влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме крыс при глобальной проходящей ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2011;151(5):526-529. [Baykova VS, Kadnikov IA, Voronin MV, Ganshina TS et al. Effects of afobazole on the content of neurotransmitter amino acids in the striatum in global transient ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151(5):593-596. (In Russ.)].
65. Силкина И.В., Зенина Т.А., Середенин С.Б. и др. Влияние афобазола на содержание продуктов свободнорадикального окисления и активность каталазы в условиях ишемии головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2006;69(4):47-50. [Silkina IV, Zenina TA, Seredenin SB, et al. Effect of afobazole on the accumulation of free radical oxidation products and the catalase activity in rats with cerebral ischemia. *Experimental and clinical pharmacology.* 2006;69(4):47-50. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2006-69-4-47-50.

66. Антипова Т.А., Логвинов И.О., Курдюмов И.Н. и др. Влияние афобазола на содержание стресс-белка HS70 в ткани мозга крыс при глобальной преходящей ишемии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):29-32. [Antipova TA, Logvinov IO, Kurdyumov IN, et al. Effects of afobazole on stress protein hsp70 content in brain tissue of rats with global transient ischemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(1):29-32. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-1-29-32.
67. Ishikawa H, Shindo A, Mizutani A, et al. A brief overview of a mouse model of cerebral hypoperfusion by bilateral carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 Nov;43(2 suppl):18-36. doi: 10.1177/0271678X231154597.
68. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Курза Е.В. и др. Пикамилон противодействует развитию хронической цереброваскулярной недостаточности и когнитивной дисфункции при билатеральном перманентном стенозе каротидных артерий. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(8):3-7. [Gnezdilova AV, Gan'shina TS, Kurza EV, et al. Pikamilon counteracts the development of chronic cerebrovascular insufficiency and cognitive dysfunction in rats with bilateral permanent stenosis of carotid arteries. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(8):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-8-3-7.
69. Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Кондрахин Е.А., и др. Поведенческие и рецепторные эффекты N-арахиноидил-ГАМК в условиях билатерального перманентного стеноза сонных артерий у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(6):3-9. [Vasil'eva EV, Abdullina AA, Kondrakhin EA, et al. Behavioral and receptor effects of N-arachidonoyl-GABA under conditions of permanent bilateral carotid arteries stenosis in rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(6):3-9. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2024-58-6-3-9.
70. Литвинов А.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Анализ последствий ишемического поражения головного мозга животных, вызванного воздействием центрального ускорения в краниокаудальном векторе на фоне однократного введения производных гамма-амино- и гамма-оксимасляной кислот. *Вестник Российской Военно-Медицинской академии*. 2012;4(40):179-183. [Litvinov AA, Kurkin DV, Volotova EV. Analysis of cerebral ischemic damage results, caused caudo-cranial gravitational forces, in case of new derivatives of gamma-amino- and gamma-oxybutyric acid single administration. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2012;4(40):179-183. (In Russ.)].
71. Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Медников Д.С. и др. Функциональные и морфологические изменения в пирамидном слое гиппокампа крыс при энцефалопатии, вызванной длительными воздействиями гравитационных перегрузок. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2019;105(3):339-349. [Tyurenkov IN, Smirnov AV, Mednikov DS, et al. Functional and Morphological Changes in the Pyramidal Layer of the Hippocampus in Rats with Encephalopathy Caused by Prolonged Exposure to Gravitational Overloads. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(3):339-349. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0869813919030075.
72. Del Signore A, Mandillo S, Rizzo A, et al. Hippocampal gene expression is modulated by hypergravity. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb;19(3):667-77. doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03171.x.
73. Dubayle D, Vanden-Bossche A, Peixoto T, Morel JL. Hypergravity Increases Blood-Brain Barrier Permeability to Fluorescent Dextran and Antisense Oligonucleotide in Mice. *Cells*. 2023 Feb 24;12(5):734. doi: 10.3390/cells12050734.
74. Bonnefoy J, Ghislin S, Beyrend J, et al. Gravitational Experimental Platform for Animal Models, a New Platform at ESA's Terrestrial Facilities to Study the Effects of Micro- and Hypergravity on Aquatic and Rodent Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15;22(6):2961. doi: 10.3390/ijms22062961.
75. Marušić U, Meeusen R, Pišot R, Kavcic V. The brain in micro- and hypergravity: the effects of changing gravity on the brain electrocortical activity. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(8):813-22. doi: 10.1080/17461391.2014.908959.
76. Kassem-Moussa H, Graffagnino C. Nonocclusion and spontaneous recanalization rates in acute ischemic stroke: a review of cerebral angiography studies. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1870-3. doi: 10.1001/archneur.59.12.1870.
77. Суслина З.А., Фоныкин А.В., Гераскина Л.А., и др. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоныкина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. Practical Cardioneurology. Ed by ZA Suslina and AV Fonyakin. Moscow: IMA-PRESS, 2010. (In Russ.)].
78. Билалова Р.Р., Ибрагимова Г.З., Зайцева А.Р., и др. Опыт лечения сочетанной патологии острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):16-22. [Bilalova RR, Ibragimova GZ, Zaytseva AR, et al. Combined acute cerebrovascular disease and myocardial infarction treatment experience. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(5).16-22.
79. Alharbi BM, Tso MK, Macdonald RL. Animal models of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*. 2016 May;38(5):448-55. doi: 10.1080/01616412.2016.1144671.
80. Aggarwal G, Patlolla SH, Aggarwal S, et al. Temporal Trends, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Acute Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jan 19;10(2):e017693. doi: 10.1161/JAHA.120.017693.
81. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., и др. Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4269. [Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Yakushin SS, et al. Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4269. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269.
82. Гнездилова А.В., Лебедева М.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(6):20-23. [Gnezdilova AV, Lebedeva MA, Gan'shina TS, Mirzoyan RS. Effect of mexidol on combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2011;74(6):20-23. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2011-74-6-20-23.
83. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(3):3-8. [Mirzoyan RS, Gan'shina TS, Khailov NA, et al. Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2014;77(3):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2014-77-3-3-8.
84. Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., и др. Цереброваскулярная эффективность эфира антарной кислоты 5-гидроксидамантан-2-она при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(2):13-16. [Gan'shina TS, Kurza EV, Maslennikov DV, et al. Cerebrovascular efficacy of succinic acid 5-hydroxyadamantan-2-one ester in combined vascular pathology of brain and heart. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(2):13-16. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2022-56-2-13-16.
85. Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., и др. Эффективность пикамилон при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3-6. [Gan'shina TS, Maslennikov DV, Kurdyumov IN, et al. Picamilon efficiency in combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(1):3-6. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6.
86. Etmann N, Chang HS, Hackenberg K, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006.
87. Waweru P, Gatimu SM. Mortality and functional outcomes after a spontaneous subarachnoid haemorrhage: A retrospective multicentre cross-sectional study in Kenya. *PLoS One*. 2019 Jun 12;14(6):e0217832. doi: 10.1371/journal.pone.0217832.
88. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):e519-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
89. Barry KJ, Gogian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke*. 1979 Sep-Oct;10(5):538-41. doi: 10.1161/01.str.10.5.538.
90. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. *In vivo* animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*. 2000 Feb;46(2):448-60.
91. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. A new experimental model in rats for study of the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage. *Neuroreport*. 2002 Dec 20;13(18):2553-6. doi: 10.1097/00001756-200212200-00034.
92. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011 Feb 10;342:d549. doi: 10.1136/bmj.d549.
93. Zhu H, Wang Z, Yu J, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2019 Jul;178:101610. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.003.
94. Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jul;13(7):420-433. doi: 10.1038/nrneuro.2017.69.
95. Tao C, Hu X, Li H, You C. White Matter Injury after Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Front Hum Neurosci*. 2017 Aug 25;11:422. doi: 10.3389/fnhum.2017.00422.

96. Liu Y, Lu G, Su XW, et al. Characterization of Axon Damage, Neurological Deficits, and Histopathology in Two Experimental Models of Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurosci*. 2018 Dec 11;12:928. doi: 10.3389/fnins.2018.00928
97. Fu X, Zhou G, Zhuang J, Xu C, et al. White Matter Injury After Intracerebral Hemorrhage. *Front. Neurol*. 2021;12:562090. doi: 10.3389/fneur.2021.562090.
98. Matsushita H, Hijioka M, Hisatsune A, et al. MRI-based analysis of intracerebral hemorrhage in mice reveals relationship between hematoma expansion and the severity of symptoms. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e67691. doi: 10.1371/journal.pone.0067691.
99. Bullock R, Mendelow AD, Teasdale GM, Graham DI. Intracranial haemorrhage induced at arterial pressure in the rat. Part 1: Description of technique, ICP changes and neuropathological findings. *Neurol Res*. 1984 Dec;6(4):184-8. doi: 10.1080/01616412.1984.11739687.
100. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 1990 May;21(5):801-7. doi: 10.1161/01.str.21.5.801.
101. Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, et al. Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci*. 2000 Mar 1;174(1):40-6. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00288-9.
102. Yan T, Chopp M, Chen J. Experimental animal models and inflammatory cellular changes in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke. *Neurosci Bull*. 2015 Dec;31(6):717-34. doi: 10.1007/s12264-015-1567-z.
103. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., и др. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2002;52(6):765-768. [Makarenko AN, Kositsyn NS, Pasikova NV, et al. Simulation of local cerebral hemorrhage in different brain structures of experimental animals. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti imeni I.P.Pavlova*. 2002;52(6):765-768. (In Russ.)].
104. Rynkowski MA, Kim GH, Komotar RJ, et al. A mouse model of intracerebral hemorrhage using autologous blood infusion. *Nat Protoc*. 2008;3(1):122-8. doi: 10.1038/nprot.2007.513.
105. Kumar A, Aakriti, Gupta V. A review on animal models of stroke: An update. *Brain Res Bull*. 2016 Apr;122:35-44. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.02.016.
106. Rickards CA. Cerebral Blood-Flow Regulation During Hemorrhage. *Compr Physiol*. 2015 Sep 20;5(4):1585-621. doi: 10.1002/cphy.c140058.
107. Xiao P, Huang H, Zhao H, et al. Edaravone dextran protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier damage by inhibiting ferroptosis via activation of nrf-2/HO-1/GPX4 signaling. *Free Radic Biol Med*. 2024 May 1;217:116-125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.019.
108. Manaenko A, Chen H, Zhang JH, Tang J. Comparison of different preclinical models of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:9-14. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8_2.
109. Strbian D, Durukan A, Tatlisumak T. Rodent models of hemorrhagic stroke. *Curr Pharm Des*. 2008;14(4):352-8. doi: 10.2174/138161208783497723.
110. Belayev L, Saul I, Curbelo K, et al. Experimental intracerebral hemorrhage in the mouse: histological, behavioral, and hemodynamic characterization of a double-injection model. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2221-7. doi: 10.1161/01.STR.0000088061.06656.1E.
111. Fang J, Song F, Chang C, Yao M. Intracerebral Hemorrhage Models and Behavioral Tests in Rodents. *Neuroscience*. 2023 Mar 1;513:1-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.01.011.
112. Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jul;13(3):385-93. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00006-2.
113. Paiva WS, Zippo E, Miranda C, et al. Animal models for the study of intracranial hematomas (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Nov 22;25(1):20. doi: 10.3892/etm.2022.11719.
114. MacLellan CL, Silasi G, Poon CC, et al. Intracerebral hemorrhage models in rat: comparing collagenase to blood infusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Mar;28(3):516-25. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600548.
115. Mestriner RG, Miguel PM, Bagatini PB, et al. Behavior outcome after ischemic and hemorrhagic stroke, with similar brain damage, in rats. *Behav Brain Res*. 2013 May 1;244:82-9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.001.
116. Krafft PR, Rolland WB, Duris K, et al. Modeling intracerebral hemorrhage in mice: injection of autologous blood or bacterial collagenase. *J Vis Exp*. 2012 Sep 22;(67):e4289. doi: 10.3791/4289.
117. Barth A, Guzman R, Andres RH, et al. Experimental intracerebral hematoma in the rat. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):1-7.
118. Vasilevskaya E, Makarenko A, Tolmacheva G, et al. Local Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. *Biomedicines*. 2021 May 21;9(6):585. doi: 10.3390/biomedicines9060585.
119. Елизарова О.С., Балабаньян В.Ю., Шипуло Е.В., и др. Эффективность в отношении экспериментального геморрагического инсульта у крыс новой коллоидной формы низкосиалированного эритропоэтина на основе полилактоидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012;46(10):49-52. [Elizarova OS, Balaban'yau VYu, Shipulo EV, et al. Efficiency of new colloidal form of low-sialylated polyactide based erythropoietin with respect to experimental hemorrhagic stroke in rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2012;46(10):49-52. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2012-46-10-49-52.
120. Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., и др. Исследование нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на моделях очаговой эпилепсии и интрацеребральной посттравматической гематомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(9):3-8. [Kutepova IS, Litvinova SA, Voronina TA, et al. Studying new dibenzofuran oxime derivative gzh-272 on the models of focal epilepsy and intracerebral post-traumatic hematoma. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(9):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-3-8.
121. Елизарова О.С., Литвинова С.А., Балабаньян В.Ю., и др. Нейропротекторный эффект низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(8):7-10. [Elizarova OS, Litvinova SA, Balabanyan VYu, et al. Neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin-loaded poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles in rats with intracerebral posttraumatic hematoma. *Experimental and clinical pharmacology*. 2012;75(8):7-10. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-8-7-10.
122. Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., и др. Нейропротективные свойства производного фурана — соединения ГИЖ-276 на модели геморрагического инсульта. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(3):31-33. [Litvinova SA, Zolotov NN, Voronina TA, et al. Neuroprotective properties furan compounds GIZH-276 on the model of hemorrhagic stroke. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2016;(3):31-33. (In Russ.)].
123. Dzhuari S, Litvinova S, Efimenko A, et al. Urokinase-Type Plasminogen Activator Enhances the Neuroprotective Activity of Brain-Derived Neurotrophic Factor in a Model of Intracerebral Hemorrhage. *Biomedicines*. 2022 Jun 8;10(6):1346. doi: 10.3390/biomedicines10061346.
124. Мирзоян Н.Р., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., и др. Влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(2):17-20. [Mirzoyan NR, Gan'shina TS, Kurdyumov IN, et al. Effects of an antiischemic combination and nimodipine on cerebral blood supply in hemorrhagic stroke model in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2008;71(2):17-20. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2008-71-2-17-20.
125. Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Курза Е.В., и др. Цереброваскулярная эффективность нимодипина при сочетанной цереброваскулярной патологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(6):3-7. [Gan'shina TS, Gnezdilova AV, Kurza EV, et al. Cerebrovascular efficiency of nimodipine in combined cerebrovascular pathology. *Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(6):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-6-3-7.
126. Петров М.Г., Кучеренко С.С., Топузова М.П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. [Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50.
127. Mishra NK, Leigh R, Campbell BCV. Editorial: Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021 Aug 31;12:745993. doi: 10.3389/fneur.2021.745993.
128. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., и др. Пикамилон в условиях сочетанной и раздельной цереброваскулярной патологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(7):8-12. [Mirzoyan RS, Gan'shina TS, Gnezdilova AV, et al. Picamilon under conditions of combined and separate cerebrovascular pathology. *Experimental and clinical pharmacology*. 2023;86(7):8-12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-7-8-12.
129. Passos GF, Kilday K, Gillen DL, et al. Experimental hypertension increases spontaneous intracerebral hemorrhages in a mouse model of cerebral amyloidosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Feb;36(2):399-404. doi: 10.1177/0271678X15606720.