

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616-053.2

Лизунова Н.В.^{1,2}, Кислухина Е.Н.¹, Сурин А.М.^{1,3}

Перинатальный инсульт: моделирование и возможности нейровизуализации

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;

³ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия

Перинатальный инсульт (ПИ), характеризующийся внезапным исчезновением или нарушением мозговых функций, является социально значимой формой патологии, приводящей к смерти и/или инвалидизации детей. В зависимости от объёма поражения мозга тяжесть последствий ПИ варьирует от незначительного отставания в обучении до пожизненной инвалидизации и неспособности самостоятельно обеспечивать естественные потребности. Самыми частыми осложнениями ПИ являются детский церебральный паралич и эпилепсия. Поскольку возможности диагностики и терапии в остром периоде ПИ крайне ограничены, необходимо совершенствование реабилитации таких пациентов.

В обзоре представлены современные методы моделирования ПИ в различных экспериментальных условиях. Моделирование ПИ непрерывно совершенствуется, создаются новые способы формирования ишемических повреждений мозга для разработки научных критериев их ранней диагностики и прогнозирования исходов. Особое место в диагностике ишемических повреждений мозга занимает широкопольная оптическая визуализация, которая позволяет определять формирование нейронных сетей и функциональных карт коры развивающегося мозга, обеспечивает возможность анализировать пространственно-временную активность нейронов на больших участках коры головного мозга и процессы восстановления функций коры в посттравматический период. С появлением генетически кодируемых белков — сенсоров ионов и технологий получения трансгенных линий животных, которые специфично экспрессируют сенсоры непосредственно в нейронах, созданы возможности для оптической регистрации нейронной активности посредством анализа изменений спонтанной активности кальциевых сигналов и других механизмов, что позволяет на новом уровне изучать нейропластичность мозга и создавать новые пути коррекции ишемических повреждений мозга.

Ключевые слова: перинатальный инсульт; моделирование; нейропластичность, детский церебральный паралич; реабилитация; гематоэнцефалический барьер; апоптоз; фототромбоз; широкопольная оптическая визуализация

Для цитирования: Лизунова Н.В., Кислухина Е.Н., Сурин А.М. Перинатальный инсульт: моделирование и возможности нейровизуализации. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 128–138. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-128-138>

Для корреспонденции: Лизунова Наталья Владимировна, мл. науч. сотр. лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; аспирант биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», natalia.lizunova18@mail.ru

Участие авторов: Сурин А.М., Лизунова Н.В., Кислухина Е.Н. — концепция и дизайн; Кислухина Е.Н., Лизунова Н.В. — сбор материала, написание текста; Сурин А.М. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.04.2022

Принята к печати 26.04.2022

Опубликована 07.05.2022

Natalia V. Lizunova^{1,2}, Evgeniia N. Kislukhina¹, Alexander M. Surin^{1,3}

Perinatal stroke: modelling and the potential of neurovisualization

¹National Medical Research Center for Children's Health, 119296, Moscow, Russian Federation;

²M. V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation;

³Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, 125315, Moscow, Russian Federation

Perinatal stroke (PS), characterized by sudden disappearance or impairment of brain functions, is a socially significant form of pathology that leads to the death and/or disability of children. Depending on the extent of the lesion, the severity of the consequences of a PS varies from a slight lag in learning to lifelong disability and inability to independently take care of yourself. The most common complications are cerebral palsy and epilepsy. Since the possibilities of diagnosis and therapy in the acute period are extremely limited, the efforts of health care providers and scientists are aimed at improving approaches to the rehabilitation of such patients. The authors presented an overview of modern methods of modelling PS in various experimental conditions. It is established that the modelling of PS is continuously being improved, new ways of forming ischemic brain damage are being created, each of which is necessary for the development of new scientific criteria for its early diagnosis and prediction of outcomes in standardized conditions. It is shown that a special place in the diagnosis of ischemic brain damage is occupied by wide-field optical visualization, which allows determining the formation of neural networks and functional maps of the cortex of the developing brain, provides

an opportunity to analyze the spatiotemporal activity of neurons in large areas of the cerebral cortex and the processes of restoring cortical functions in the post-traumatic period. With the advent of genetically encoded ion sensor proteins and technologies for obtaining transgenic animal lines that specifically express sensors directly in neurons, opportunities have been created for optical registration of neural activity by analyzing changes in spontaneous activity of calcium signals and other mechanisms, which allows us to study brain neuroplasticity at a new level and create new ways to correct ischemic brain damage.

Keywords: *perinatal stroke; modelling; neuroplasticity; cerebral palsy; rehabilitation; blood brain barrier; apoptosis; photo-thrombotic stroke; wide-field optical imaging*

For citation: Lizunova N.V., Kislukhina E.N., Surin A.M. Perinatal stroke: modelling and the potential of neurovisualization. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(2): 128–138. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-128-138>

For correspondence: *Natalia V. Lizunova*, junior researcher at the Laboratory of neurobiology and fundamentals of brain development of the National Medical Research Center for Children's Health, 119296 Moscow, Russian Federation; postgraduate student of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation, natalia.lizunova18@mail.ru

Contribution: Surin A.M., Lizunova N.V., Kislukhina E.N. — concept and design; Kislukhina E.N., Lizunova N.V. — collecting material, writing text; Surin A.M. — editing. All coauthors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts.

Information about the authors:

Lizunova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6644-7716>

Kislukhina E.N., <https://orcid.org/0000-0001-9217-1330>

Surin A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1104-5442>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: April 12, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 07, 2022

Перинатальным инсультом (ПИ) называют фокальное нарушение мозгового кровообращения, произошедшее в период от 20 нед беременности до 28-го дня после рождения, подтверждённое методами нейровизуализации или нейропатологическими исследованиями [1, 2]. Частота встречаемости ПИ — от 1 : 1600 до 1 : 5000 случаев [3]. ПИ подразделяют на 6 типов в зависимости от характера сосудистой патологии и времени постановки диагноза [4]:

- артериальный ишемический ПИ;
- предполагаемый артериальный ишемический ПИ;
- артериальный геморрагический ПИ;
- предполагаемый артериальный геморрагический ПИ;
- церебральный синовиальный ПИ;
- перинатальный перивентрикулярный венозный инфаркт.

Самым распространённым является артериальный ишемический ПИ (около 80% случаев), среди односторонних инфарктов в 60% случаев наблюдается тромбоз левой средней мозговой артерии (СМА), в бассейне которой находятся моторная кора и стриатум, повреждение которых приводит к тяжёлым последствиям [5].

Факторы риска ПИ всё ещё недостаточно изучены, выявлены 3 группы осложнений, ассоциированных с ПИ: пренатальные, перинатальные и характеристики новорождённого [6] (**табл. 1**).

К особенностям ПИ, отличающим его от педиатрического и взрослого инсультов, относится низкий риск повторного возникновения (< 2% для ПИ, 20–30% для педиатрического и 40% для взрослого) [7]. При этом большое внимание отводят влиянию плаценты как временного органа, обеспечивающего доступ кислорода и питательных веществ для плода [8].

Клинические проявления и диагностика

Ведущим клиническим проявлением ПИ в остром периоде является эпилептический приступ у младенца.

Частота возникновения эпилепсий после артериального ишемического ПИ оценивается в 27,2% [9]. Среди других распространённых симптомов отмечают трудности с кормлением, апноэ, мышечную дистонию, двигательные нарушения. Многие случаи ПИ протекают бессимптомно и диагностируются поздно [10]. Гемипарез у младенцев, как правило, развивается спустя значительное время после гибели нервной ткани, что обусловлено наличием ипсилатеральных кортикоспинальных проекций [11]. ПИ приводит к долговременным нарушениям, тяжесть которых варьирует в зависимости от локализации и размера очага. Частыми осложнениями ПИ являются моторный дефицит (детский церебральный паралич, ДЦП) и эпилепсия. Артериальный ишемический ПИ называют самой частой причиной развития ДЦП [3, 12]. К последствиям ПИ также относятся нарушения восприятия зрительной информации и развития речи, снижение когнитивных способностей [13, 14] (**табл. 2**).

Особенности патофизиологии перинатального инсульта

Выделяют следующие особенности мозга новорождённого в перинатальном периоде, которые могут оказывать влияние на формирование и течение ПИ:

1. Повышенная возбудимость, которая обуславливается изменениями экспрессии рецепторов глутамата и транспортёров хлора и определяет большую уязвимость мозга к глутаматной эксайтотоксичности [15].

2. Низкая устойчивость к окислительному стрессу. Уровень экспрессии компонентов системы антиоксидантной защиты у новорождённых ниже, чем у взрослых [16, 17].

3. Присутствие транзиторных клеточных популяций, высокочувствительных к окислительному стрессу. К ним относятся самые ранние нейроны подложки неокортекса (subplate нейроны), участвующие в образовании кортикоталамических проекций, и предшественники олигоден-

Таблица 1 / Table 1

Факторы риска возникновения ПИ [6]
Risk factors for perinatal stroke [6]

Группа осложнений Complications group	Осложнения Complications	Число исследований Number of studies	Отношение шансов (95% доверительный интервал) Odds ratio (95% confidence interval)	
Пренатальные осложнения Prenatal complications	Первая беременность Primiparity	6 [#]	2.03 (1.55; 2.65)*	
	Презеклампсия Pre-eclampsia	5 [#]	1.92 (1.17; 3.13)*	
	Температура во время родов > 38°C Intrapartum fever > 38°C	2	6.00 (2.58; 13.97)*	
	Маловодие Oligohydramnios	2	3.77 (1.23; 11.62)*	
	Ослабленные движения плода Decreased fetal movement	3	3.61 (0.98; 13.29)	
	Гестационный сахарный диабет Gestational diabetes	3	1.55 (0.79; 3.04)	
	Внутриутробная задержка роста плода Intrauterine growth restriction	4 [#]	1.53 (0.85; 2.75)	
	Стимулирование родовой деятельности с помощью окситоцина Oxytocin induction	4 [#]	1.31 (0.85; 2.03)	
	Выкидыш в анамнезе Previous miscarriage	4 [#]	1.07 (0.69; 1.66)	
	Перинатальные осложнения Perinatal complications	Нарушения ритма сердца плода Fetal heart rate abnormalities	4 [#]	5.21 (3.43; 7.90)*
Экстренное кесарево сечение Emergency caesarean section		7 [#]	4.14 (2.49; 6.90)*	
Длительная вторая стадия родов Prolonged second stage of labour		4 [#]	4.13 (2.40; 7.10)*	
Мекониально окрашенные околоплодные воды Meconium-stained amniotic fluid		6 [#]	2.82 (1.64; 4.85)*	
Вакуум-экстракция плода Vacuum delivery		4 [#]	1.69 (1.11; 2.57)*	
Асфиксия плода Birth asphyxia		2	44.04 (5.31; 364.99)*	
Аномалии на кардиотокографии Abnormal cardiotocography tracing		2	6.87 (3.81; 12.38)*	
Хориоамнионит Chorioamnionitis		3	3.41 (1.68; 6.92)*	
Аномалии пуповины Cord abnormalities		2	2.93 (1.43; 6.00)*	
Использование акушерских щипцов Forceps delivery		3	2.51 (1.25; 5.02)*	
Обвитие пуповиной Nuchal cord		2	2.50 (1.22; 5.14)*	
Подтекание околоплодных вод Leakage of amniotic fluid		7 [#]	2.04 (0.88; 4.73)	
Тазовое предлежание Breech presentation		3	–	
Вагинальное кровотечение Vaginal bleeding		1	–	
Катетеризация пуповинной вены Umbilical venous catheterization		1	–	
Характеристики новорождённого Newborn characteristics		pH крови в пуповинной артерии < 7.1 Umbilical arterial blood pH < 7.1	4 [#]	8.41 (1.75; 40.39)*
		Оценка по шкале Апгар < 7 Apgar score < 7	5 [#]	6.76 (2.30; 19.83)*
		Реанимация при рождении Resuscitation at birth	6 [#]	5.31 (3.74; 7.53)*
		Гипогликемия Hypoglycaemia	2	6.85 (1.53; 30.60)*
	Гипотрофия Small for gestational age	2	2.29 (1.35; 3.88)*	
	Срок беременности > 42 нед Gestational age > 42 weeks	2	4.48 (0.63; 31.58)	
	Мужской пол Male	7 [#]	1.27 (0.99; 1.62) [@]	
Врождённый порок сердца Congenital heart diseases	1	–		

Примечания. **p* < 0.05; @*p* = 0.06; [#]число исследований, включённых в метаанализ > 4.

Notes. **p* < 0.05; @*p* = 0.06; [#]number of studies included in meta-analysis > 4.

Таблица 2 / Table 2

Долговременные последствия ПИ [13]
Adverse outcomes of the perinatal stroke

Категория нарушений Category of morbidity	Примеры Examples
Сенсорные Sensory	Нарушения проприоцепции и других сенсорных функций, оптико-пространственная агнозия, нарушение пространственной ориентации и навигации в пространстве Impaired proprioception and other sensory functions, optico-spatial agnosia, deterioration of spatial orientation and navigation in the space
Языковые Language	Нарушения восприятия и воспроизведения речи, проблемы с освоением навыков чтения и письма, нарушения невербальной коммуникации Impairments in expressive and receptive language, difficulties in reading and writing, impaired non-verbal communication
Невропсихологические Neuropsychological	Дефицит внимания, нарушение когнитивных и интеллектуальных способностей, дефицит исполнительных функций, плохая обучаемость Attention deficits, cognitive deficits, intellectual impairment, executive dysfunction, specific learning disabilities
Зрительные Vision	Гемипанопсия, дефекты поля зрения, косоглазие Hemianopsia, visual field deficits, strabismus
Эпилепсия Epilepsy	Повторяющиеся симптоматические эпилептические приступы, аномальная электроэнцефалограмма во сне Recurrent symptomatic epileptic seizures, abnormal electroencephalogram during sleep
Рост и кормление Growth and feeding	Дисфагия, задержка роста Dysphagia, failure to thrive
Сон и общее состояние Sleep and fatigue	Нарушения сна, ментальная и физическая слабость Sleep disorders, mental and physical fatigue
Моторные Motor	Детский церебральный паралич, боли в опорно-двигательном аппарате, спастичность Cerebral palsy, musculoskeletal pain, spasticity
Ментальное здоровье ребёнка Mental health of child	Депрессия, тревожность, буллинг, поведенческие расстройства Depression, anxiety, bullying, behavioural disorders
Ментальное здоровье родителей и опекунов Mental health of parents or guardians	Чувство вины, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревожность Guilt, post-traumatic stress disorder, depression, anxiety

дрочитов, обеспечивающие миелинизацию аксонов [18]. Их гибель ведёт к нарушению формирования целых отделов мозга, таких как первичная зрительная кора.

4. Высокая интенсивность апоптоза как естественного процесса элиминации избытка нейронов. У животных при гипоксии–ишемии мозга активация каспазы-3 происходит в 90% нейронов коры и гиппокампа, в то время как при ишемии у взрослых — только в 1–4% [19].

5. Различия иммунного ответа. Профиль иммунного ответа может различаться при разных типах ПИ [20]. При этом деплегция микроглии перед ПИ ведёт к увеличению объёма повреждения [21].

6. Незрелость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которая обуславливает нарушения его проницаемости и биодоступности веществ для мозга [22]. Формирование ГЭБ происходит в дорсовентральном направлении, на ранних этапах хорошо представлены белки плотных контактов, однако, в отличие от взрослых, присутствует транцитоз, перициты и астроциты покрывают сосуды неплотно, при этом его проницаемость низкая [23]. Изменения проницаемости ГЭБ обуславливают различную биодоступность веществ для мозга и определяют дозу и протокол применения лекарственных средств [24].

7. Изменения механизмов нейрорепарации. В развивающемся мозге процесс образования новых нервных клеток происходит интенсивно даже после ишемического повреждения [25]. Миграция нейронов тесно связана с процессом неоваскуляризации, однако неангиогенез после ПИ начинается позже и протекает менее интенсивно, чем у взрослых [26].

8. Высокий потенциал нейропластичности. Важной особенностью мозга новорождённых является присутствие ипсилатеральных кортикоспинальных проекций. В норме эти проекции элиминируются с возрастом, но они могут сохраняться при патологии [27]. Другим проявлением является феномен диашизиса — деградации участков мозга, находящихся на удалении от очага повреждения, но связанных с ним афферентными волокнами. При ПИ у детей выявлены разнонаправленные изменения объёмов ипсилатерального и контралатерального таламусов и полушарий, а также их связь с развитием моторных и когнитивных функций [28–30].

Очевидно, что анализ механизмов формирования ПИ необходим для разработки новых методов терапии и реабилитации больных [31, 32]. При этом нужно учитывать, что как тестирование различных протоколов лечения, так и поиск принципиально новых воздействий требуют проведения исследований в стандартизованных условиях, что возможно только при моделировании ПИ.

Моделирование перинатального инсульта

В доклинических исследованиях самыми распространёнными модельными организмами являются грызуны. Установлено, что 95% генома человека схожи с геномом мыши [33]. Для анализа механизмов формирования ПИ важно, что развитие части нервной системы, ответственной за моторные функции, подобно у грызунов и человека. Организация кортикоспинального тракта первоначально является билатеральной как у грызунов, так и у человека; затем происходит перестрой-

ка, приводящая к удалению ипсилатеральных связей. У грызунов эта перестройка происходит в период от 7-го постнатального дня до 21-го, что соответствует периоду перестройки у детей от 1 мес до 2 лет [34, 35]. Доступность разнообразных трансгенных линий мышей сделала этих животных ценным объектом фундаментальных исследований [36].

Модель Rice–Vannucci является одной из самых распространённых моделей ишемического повреждения мозга в неонатальный период [37]. Она в большей степени является моделью энцефалопатий, индуцируемых гипоксией–ишемией в неонатальный период, а не артериального инсульта [38]. Основной принцип модели — односторонняя перевязка общей сонной артерии с последующим (через 1–8 ч) помещением животного в условия средней гипоксии [39]. В качестве гипоксического воздействия используется уменьшение концентрации кислорода до 8% на 1–2 ч [38]. При этом изменения поведения животных состоят в нарушениях когнитивных функций (обучение и память), моторном дефиците, нарушениях сенсорного восприятия [40]. Эти изменения коррелируют с объёмом поражения мозга: повреждаются белое вещество, стриатум, гиппокамп и таламус. Тяжесть последствий зависит от степени сформированности структур мозга в период индукции повреждения. Гипоксия–ишемия сопровождается быстро наступающим, но временным нарушением целостности ГЭБ в зоне ишемии [41]. Одним из недостатков модели Rice–Vannucci является низкая воспроизводимость. Лучшие результаты даёт перевязка не только общей сонной артерии, но и внешней сонной артерии, поскольку в этом случае исключается возможность ретроградного движения крови к внутренней сонной артерии через анастомозы [42].

Окклюзия СМА. Обратимая окклюзия является частой причиной артериального ишемического ПИ [43]. Классический подход при окклюзии СМА у взрослых животных — это использование нейлонового филамента, диаметр которого соответствует диаметру сосуда, который необходимо заблокировать. Филамент вводят через внешнюю сонную артерию, моделируя временную окклюзию с последующей реперфузией. Такой способ в большей степени соответствует клиническим случаям. Реперфузия после периода ишемии является важным звеном патогенеза повреждений мозга [44]. Преимущество использования филамента — удалённый доступ к сосуду без необходимости нарушения целостности черепа. Эта модель адаптирована для 7–10-дневных крыс [45]. При этом в зависимости от длительности окклюзии повреждаются стриатум и височно-теменные области коры. У животных наблюдают значительные изменения поведения, сенсомоторный дефицит, нарушения когнитивных функций и локомотории. Отмечается высокий уровень смертности животных при использовании окклюзии СМА и гипоксии–ишемии, что осложняет проведение хронических опытов [46]. Несмотря на трудность адаптации модели для новорождённых мышей из-за небольшого размера животного и тонких сосудов, удалось адаптировать модель и для мышей в раннем постнатальном периоде [47].

Необратимая окклюзия СМА вызывается электрокоагуляцией [48]. Для обеспечения реперфузии модель дополняют временным пережатием общей сонной артерии

с последующим восстановлением кровотока. При этом удаётся получить локальное повреждение коры мозга. Однако воспроизводимость этой модели существенно зависит от морфологии сосудов животных. Было показано, что линия мышей СВ17 характеризуется малыми разбросами размеров сосудов мозга. Применение электрокоагуляции дистальной части СМА у этих мышей позволяет получить воспроизводимый очаг повреждения [49]. Однако у мышей в первые дни после рождения технически сложно произвести окклюзию СМА, используя модели окклюзии у взрослых животных, в связи с высокой смертностью животных и вероятностью геморрагий. Поэтому разрабатываются различные варианты моделирования окклюзии СМА у мышей в перинатальный период (**табл. 3**).

Окклюзия СМА при помощи магнитных наночастиц, вводимых в поверхностную височную вену мышей возраста P0 и P7, с последующим локальным воздействием микромагнита, названа аббревиатурой SIMPLE (Stroke Induced with Magnetic Particles — инсульт, индуцированный магнитными частицами). Таким образом удалось получить локальный очаг инсульта, в котором наблюдали уменьшение плотности нейронов в зоне ишемии, скопление микроглии и гибель клеток [53]. Авторы оптимизировали дозу вводимых наночастиц, чтобы добиться обратимой окклюзии дистальной части СМА. Учитывая, что у мышей небольшого возраста кожа и тонкие кости черепа полупрозрачны, можно без дополнительных инвазивных манипуляций определить расположение поверхностных сосудов. Однако пока трудно сделать вывод о степени воспроизводимости размера очага.

Фототромбоз (ФТ) был предложен как способ моделирования воспроизводимого фокального тромбоза, индуцируемого фотохимически у взрослых мышей [54]. Животному внутривенно вводили краситель бенгальский розовый. После распределения красителя в кровотоке пиальные сосуды в определённой области коры освещали светом нужной длины волны. Череп оставляли интактным, поскольку кости черепа достаточно прозрачны, чтобы пропускать интенсивный свет. При действии света на молекулы красителя образуется синглетный кислород и происходит перекисное окисление липидов на мембранах эндотелиоцитов. Активация эндотелия приводит к запуску процессов первичного гемостаза и формированию тромба [54]. Эта модель была адаптирована для индукции фокального инсульта у новорождённых мышей (P7) [55]. Изменяя параметры освещения (длительность освещения и позиционирование), можно получать разные по объёму и локализации повреждения. Очевидно, что этот метод моделирования весьма удобен для изучения механизмов нейропластичности коры мозга. ФТ сопровождается морфологическими изменениями в зоне ишемии и поведенческими нарушениями, сопоставимыми с другими моделями инсульта [56]. Как способ моделирования, ФТ является малоинвазивным вмешательством с высокой выживаемостью животных, что позволяет исследовать не только острые, но и отсроченные эффекты инсульта. Это особенно актуально при изучении ПИ, который часто диагностируется с запозданием.

Частой причиной фокального ПИ является окклюзия СМА [55]. В связи с этим ФТ применили для моделиро-

Таблица 3 / Table 3

Варианты моделирования и эффекты окклюзии СМА на грызунах
Modeling options and effects of occlusion of the middle cerebral artery in rodents

Модель Model	Что изучали What was studied	Животные Animals	Возраст Age	Основные результаты Main results	Источник Reference
Перманентная окклюзия СМА Permanent occlusion of MCA	Эффективность терапии мезенхимальными стволовыми клетками из пуповины человека при их введении в бедренную вену Efficacy of intravenous administration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in neonatal stroke mice	Мыши линии CB17 (самцы и самки) Line CB17 male and female mice	P12	<ul style="list-style-type: none"> Снижение кровотока в области повреждения после ПИ Асимметрия в сенсомоторном тесте «цилиндр» на 3-й день после инсульта Асимметрия в чувствительности передних лап в тесте с использованием нитей Вон-Фрея на 4-й день после инсульта Увеличенное количество GFAP и Iba1 позитивных клеток в зоне пенумбры через 2 нед после инсульта Продемонстрированы безопасность применения клеточной терапии и позитивные эффекты при высокой дозе клеток The blood flow decreased in the area of injury after perinatal stroke Asymmetry in the sensorimotor test “cylinder” at the 3rd day after stroke Asymmetry in the sensitivity of the forepaws in the test using von Frey filaments at the 4th day after stroke Increased number of GFAP and Iba 1 positive cells in the peri-infarct cortex 2 weeks after the stroke The safety of the use of cell therapy for neonatal stroke has been demonstrated, as well as positive effects of the high-dose of UC-MSCs 	[50]
Транзиторная окклюзия СМА (tMCAO) Transient occlusion of MCA (tMCAO)	Эффект диеты с повышенным содержанием ω 3- и ω 6-полиненасыщенных жирных кислот у беременных мышей на последствия ПИ Effects of maternal ω 3- or ω 6-polyunsaturated fatty acid enriched diet diets on neonatal stroke outcomes	Мыши линии C57BL/6J C57BL/6J mice	P9–P10	<ul style="list-style-type: none"> Измеряли объем поражения на срезах, окрашенных по методу Ниссля В ипсилатеральном полушарии увеличивалась активность каспазы-3 и кальпаина через 24 ч после инсульта Незначительное повышение в ткани поврежденного полушария уровня цитокинов и хемокинов (интерлейкин-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемотаксический белок-1, макрофагальный белок воспаления-1α и -1β, KC через 24 ч после инсульта Материнская диета с увеличенным содержанием ω3-полиненасыщенных жирных кислот снижает восприимчивость мышат к ПИ Volume of injury was measured in Nissl-stained brains The activity of caspase-3 and calpain increased in the ipsilateral hemisphere 24h after the stroke Statistically insignificant increase of cytokines and chemokines in the damaged hemisphere tissue (IL-6, G-CSF, MCP-1, MIP-1α, KC and MIP-1β) 24 h after stroke Maternal ω3-enriched diet protects pups from perinatal stroke 	[47]
tMCAO	Эффекты удаления микроглии на последствия ПИ Effects of microglial depletion on neonatal stroke outcomes	Крысы Sprague–Dawley (самцы и самки) Sprague–Dawley rats (male and female)	P7	<ul style="list-style-type: none"> Медиаторы воспаления интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемоаттрактант-1 и моноцитарный хемотаксический белок-1 были значительно повышены в поврежденной ткани через 24 ч после tMCAO Удаление клеток микроглии усугубляет повреждение после неонатального инсульта у грызунов, усиливая эксайтотоксическое повреждение и увеличивая выработку цитокинов и хемокинов астроцитами и нейронами, индуцированную ишемией–реперфузией Inflammatory mediators IL-1β, TNFα, CINC-1 and MCP-1 were significantly elevated in the damaged tissue 24 hours after tMCAO Microglial depletion aggravates damage after neonatal stroke in rodents, enhancing excitotoxic damage and increasing the production of cytokines and chemokines by astrocytes and neurons induced by ischemia–reperfusion 	[51]
tMCAO	Эффекты предполагаемого нейропротектора (каннабидиола) Effects of the potential neuroprotector (cannabidiol)	Крысы Вистар (самцы и самки) Wistar rats (male and female)	P7-9	<ul style="list-style-type: none"> Отмечено увеличение количества астроцитов и микроглии с активированным фенотипом в области пенумбры через неделю и через 30 дней после индукции ПИ Неврологический дефицит обнаружен через 24 ч после ПИ в тестах: геотаксис, хватательный рефлекс, удержание на веревке. Через 30 дней наблюдали увеличение времени прохождения через перекладину, асимметрию в тесте «цилиндр» и снижение чувствительности в тесте с удалением наклейки Каннабидиол улучшал нейромоторные функции после ПИ как через неделю, так и через 30 дней. Каннабидиол не уменьшал объем повреждения, но уменьшал объем глиоза в перинфарктной области The number of astrocytes (GFAP-positive cells) and microglial (Iba1-positive cells) was increased in the peri-infarct area week and 30 days after stroke Neurological deficiency was detected 24 h after stroke in the tests: geotaxis, grip, wire hang test. 30 days after stroke beam traversing latency increased, an asymmetry in the cylinder test and a decrease in sensitivity in the test with the removal of the adhesive tapes were observed Cannabidiol improved neuromotor functions after stroke, both after a week and after 30 days. Cannabidiol did not reduce the volume of injury, but reduced the volume of gliosis in the peri-infarction area 	[52]

Примечание. При обозначении возраста используется аббревиатура P (постнатальный день).

Note. When indicating age, the abbreviation P (postnatal day) is used.

вания окклюзии проксимальной части СМА у взрослых крыс [57]. Доступ к сосуду осуществляли через отверстие в височной кости, что позволяло реализовать как необратимую, так и обратимую окклюзию с последующей реперфузией. Для обеспечения реперфузии проводили аппликацию раствора нимодипина (блокатора потенциал-зависимых кальциевых каналов) к сегменту артерии, где

образовался тромб. Это приводило к вазодилатации сосуда и постепенному разрушению тромба. Другим подходом для обеспечения реперфузии после ФТ является применение кратковременного облучения лазером УФ-диапазона. Показано, что через 3 дня в группе с реперфузией объём повреждения был больше, чем при необратимой окклюзии дистальной СМА [58] (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

Эффекты повреждения мозга при моделировании фотиндуцированной ишемии на грызунах
Effects of brain damage when modelling ischemia of photoinduced ischemia (PhI) in rodents

Что изучали What was studied	Животные Animals	Возраст Age	Основные результаты Main results	Источник Reference
Эффект нейропротекторов (аспирин, клопидогрель, коэнзим Q ₁₀) Preventive effects of neuroprotective agents (Aspirin, Clopidogrel and Coenzyme Q ₁₀)	Крысы Sprague–Dawley (самцы и самки) Sprague–Dawley rats (male and female)	P7	<ul style="list-style-type: none"> • На 1-е сутки после инсульта основные отмеченные эффекты — активация микроглии в зоне пенумбры, моторный дефицит, увеличенные экспрессии интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли-α в коре повреждённого полушария • Применение исследуемых веществ оказывало протекторный эффект (очаг инсульта отсутствовал в группе, получавшей аспирин, при начале терапии через сутки после ФТ) • Применяли пероральный способ введения веществ • The main effects noted 24 hours after stroke are activation of microglia in the peri-infarction area, motor deficiency, increased expression of IL-1β and TNFα mRNA in the cortex of injured hemisphere • The use of the studied agents had a protective effect (however the absence of a stroke injury in the Aspirin group is very strange fact because the therapy has been started a day after stroke) • Agents were administrated orally via the gastric tube 	[59]
Сенсомоторную и двигательную активность взрослых животных, подвергшихся ФТ в раннем возрасте Impacts of perinatal (P7) induced photothrombotic stroke on sensorimotor performance in adult rats	Крысы Вистар (самцы) Male albino Wistar rats	P7	<ul style="list-style-type: none"> • Изучали эффекты через 2 мес после ФТ в тестах ротарод, прохождение лестницы (регулярной и нерегулярной), открытое поле, наклонённая сетка (поворот на 180° при наклоне сетки), удерживание на горизонтальной перекладине) • В тесте на удержание на перекладине нарушения двигательной активности были более выражены • The effects of PT 2 months after stroke in rotarod, the ladder rung walking, open field, inclined grid, bar holding tests were studied • Motor impairments were more pronounced in the bar holding test 	[46]
Сравнивали последствия ФТ в неонатальном и взрослом периоде The effects of PT in neonatal and adult periods were compared	Крысы Вистар Wistar rats	P5–P8	<ul style="list-style-type: none"> • Методом МРТ и гистологически показано отсутствие чёткой зоны пенумбры у неонатальных животных, в отличие от взрослых • Нарушение ГЭБ, определённое по окраске паренхимы на белки плазмы крови, в большей степени проявилось у взрослых, однако данных для статистически значимого вывода мало • Активированная микроглия наблюдалась по краю повреждения у всех групп. Внутри — только у взрослых • У неонатальных животных наблюдалось плотное скопление микроглии по краям повреждения • The absence of a distinct penumbra zone in neonatal animals, unlike adults, was shown by MRI and histologically • The BBB disruption determined by the detection of plasma proteins in the brain parenchyma was more pronounced in adults, but there is little data for statistically significant conclusion • Activated microglia was observed along the edge of the lesion in all groups. Inside — only in adults • Neonatal animals had a dense accumulation of microglia at the edges of the lesion 	[39]
Возможность использования показателей кортикального моторного представления (размер моторной карты и задержка начала движения) в качестве биомаркеров восстановления после ПИ The utility of two cortical motor representation measures (motor map size and movement onset latency) as potential biomarkers for post-stroke motor recovery in a mouse model of perinatal stroke	Мыши Thy1-ChR2-YFP (самцы и самки) Thy1-ChR2-YFP (male and female mice)	P7	<ul style="list-style-type: none"> • После ФТ уменьшается моторная карта как ипсилатерального, так и контралатерального полушария • Размер моторной карты и латентность в обоих полушариях коррелировали со степенью асимметрии в тесте «цилиндр» • Моторные тренировки верхних конечностей (захват пеллеты корма) приводили к заметному увеличению моторных карт только в случае большого инсульта • The motor map of both the ipsilateral and contralateral hemispheres decreased after PhI • The size of the motor map and latency in both hemispheres correlated with asymmetry in the «Cylinder» test • Motor training of the upper extremities (grabbing pellets) led to a noticeable increase in motor maps only in the cases of more severe strokes 	[27]

Другие модели ПИ. Установлено, что инъекция или аппликация эндотелина-1 непосредственно на поверхность мозга вызывает локальную вазоконстрикцию и ишемическое повреждение окружающих тканей. Изменяя объём и концентрацию раствора эндотелина-1, можно добиться разных по тяжести эффектов. Однако эта модель характеризуется медленным процессом реперфузии. Её недостатками являются также необходимость нарушения целостности черепа и различия в механизмах формирования инсульта у людей [60].

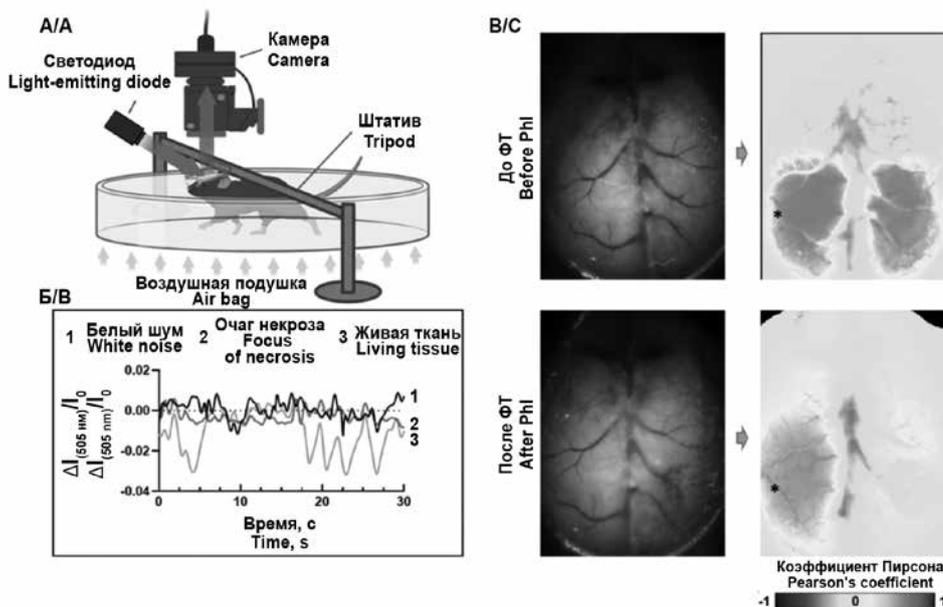
Широкопольная оптическая нейровизуализация перинатального инсульта

Для локализации очага инсульта, определения его размеров и типа инсульта в клинике используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную трактографию, компьютерную томографию, нейросонографию, электроэнцефалографию. Для оценки изменений функционирования зон мозга применяют функциональную МРТ (фМРТ). Сигнал, получаемый при фМРТ, отражает изменения содержания в рассматриваемой области мозга дезоксигемоглобина и называется сигналом, зависимым от уровня оксигенации крови [61]. Активация нейронов запускает процесс нейроваскулярного сопряжения, вызывая увеличение притока оксигенированной крови к ним, что позволяет идентифицировать активированную зону в 3D-проекции мозга.

Однако применение МРТ и фМРТ для определения активности мозга животных ограничено необходимостью обеспечения неподвижности, что, как правило, сопряжено с применением анестезии, которая оказывает значительное влияние на функциональное состояние мозга.

В последнее время, особенно с появлением генетически-кодируемых флуоресцентных сенсоров, развитие получил метод широкопольной оптической нейровизуализации (ШОН) [62]. ШОН обеспечивает возможность анализировать пространственно-временную активность нейронов на больших участках коры головного мозга как наркотизированных, так и бодрствующих животных [63]. Оборудование для ШОН включает мультиволновую систему светодиодов и чувствительную высокоскоростную камеру с фильтрами, установленными для детекции оптических сигналов с поверхности мозга (**рисунок**).

В качестве оптического сигнала используется отражённый свет, при этом возможна оценка относительных изменений концентраций молекул в коре мозга, которые поглощают свет в определённом диапазоне длин волн (гемоглобин, флавиновые нуклеотиды) [63]. Например, ШОН позволяет изучать нейроваскулярное сопряжение, регистрируя сигнал, подобный регистрируемому при фМРТ. Таким образом измерение диффузного отражения излучения определённых длин волн с поверхности коры мозга даёт информацию об уровне локальной концентрации в ткани мозга окси- и дезоксигемоглобина [64].



Возможности ШОН для изучения ПИ.

А — схема установки ШОН. В — сигнал, получаемый при помощи ШОН (от области, где находился очаг ФТ (красная линия), от симметричной области в контралатеральном полушарии (зеленая линия) и от неподвижной белой светорассеивающей поверхности (черная линия). С — изображения коры головного мозга мыши в отражённом свете (505 нм) до и после ФТ (слева). Псевдоцветные карты корреляции, позволяющие оценить синхронность работы зоны, отмеченной звёздочкой, с другими областями коры до и после ФТ (справа).

Possibilities of SEON for studying PI.

А — scheme of the Broadband Optical Neurophysical Imaging (BONV) setup. В — signal obtained with the help of BONV (from the area where the photoinduced ischemia (PhI) focus was located (red line), from a symmetrical area in the contralateral hemisphere (green line) and from a stationary white light-scattering surface (black line). С — images of the mouse cerebral cortex in reflected light (505 nm) before and after PhI (left) Pseudo-color correlation maps to assess the synchronism of the zone marked with an asterisk with other areas of the cortex before and after PhI (right).

С появлением генетически кодируемых белков-сенсоров ионов и технологий получения трансгенных линий животных, которые экспрессируют сенсоры специфично в нейронах, появилась возможность оптической регистрации непосредственно нейронной активности посредством регистрации изменений спонтанной активности кальциевых сигналов или потенциала. На основе такой активности построены функциональные карты мозга. При этом активно используются различные варианты GCaMP-индикаторов ионов кальция [65]. GCaMP — генетически закодированный кальциевый индикатор (GECI), который представляет собой синтетический сплав зеленого флуоресцентного белка (GFP), кальмодулина (CaM) и M13 пептидной последовательности из миозиновой киназы легкой цепи. При связывании с Ca^{2+} GCaMP флуоресцирует зеленым цветом с пиковой длиной волны возбуждения 480 нм и пиковой длиной волны излучения 510 нм. Он используется в биологических исследованиях для измерения внутриклеточных уровней Ca^{2+} как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием вирусно трансфицированных или трансгенных клеточных и животных линий. Оказалось, что функциональные зоны коры мозга, выделенные по их активности, могут отличаться от определённых по цитоархитектонике анатомических зон [66].

ШОН является уникальным методом, позволяющим определять формирование нейронных сетей и функциональных карт коры мозга в развитии. Показано, что у грызунов в раннем постнатальном периоде между активностью моторной коры и движениями имеется несогласованность, в отличие от зрелого мозга, в котором спонтанная локомоция связана с активацией больших участков дорсальной кортикальной поверхности, включая моторную кору головного мозга [67]. Кроме того, у новорождённых в меньшей степени или почти не выражена функциональная гиперемия (нейроваскулярное сопряжение) [68]. При ишемическом повреждении происходит перераспределение утраченных функций между участками живой ткани мозга [69]. ШОН позволяет исследовать процесс восстановления функций коры в посттравматический период. Показано, что в формирование такой нейропластичности вовлечены не только прилежащие к очагу повреждения области, но и отдалённые, в первую очередь ассоциативные зоны коры. Эффективность восстановления зависит от того, какие области приняли на себя утраченные функции. Даже при унилатеральном перинатальном повреждении мозга признаки нарушения активности наблюдаются не только в поражённом полушарии, но и в контралатеральном. Это связывают с нарушением межполушарных связей (поражение мозолистого тела) и демиелинизацией [70].

Таким образом, моделирование ПИ непрерывно совершенствуется, создаются новые способы формирования ишемических повреждений мозга, необходимых для разработки в стандартизованных условиях новых критериев его ранней диагностики и прогнозирования исходов. Особое место в диагностике ишемических повреждений мозга занимает широкопольная оптическая визуализация, которая позволяет определять формирование нейронных сетей и функциональных карт коры развивающегося мозга, обеспечивает возможность анализировать пространственно-временную активность

нейронов на больших участках коры головного мозга и процессы восстановления функций коры в посттравматический период. С появлением генетически кодируемых белков — сенсоров ионов и технологий получения трансгенных линий животных, которые специфично экспрессируют сенсоры непосредственно в нейронах, создана возможность оптической регистрации нейронной активности посредством анализа изменений спонтанной активности кальциевых сигналов и других механизмов, что позволяет на новом уровне изучать нейропластичность мозга и находить новые пути коррекции ишемических повреждений мозга.

Литература

(п.п. 2–70 см. References)

1. Нароган М.В., Быченко В.Г., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю., Рюмина И.И., Артамкина Е.И. и др. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98(2): 35–42. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-35-42>

References

1. Narogan M.V., Bychenko V.G., Ushakova L.V., Amirkhanova D.Yu., Ryumina I.I., Artamkina E.I., et al. Perinatal arterial ischemic stroke: incidence rate, diagnosis, clinical course variants, early outcomes. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(2): 35–42. (in Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-35-42>
2. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard T.J., Billingham L., Daniels S.R., Debaun M.R., et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(3): e51–96. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183>
3. Roach G.D. Perinatal arterial ischemic stroke. *Neoreviews*. 2020; 21(11): 741–8. <https://doi.org/10.1542/neo.21-11-e741>
4. Dunbar M., Kirton A. Perinatal stroke. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2019; 32: 100767. <https://doi.org/10.1016/J.SPEN.2019.08.003>
5. Sorg A.L., Von Kries R., Klemme M., Gerstl L., Felderhoff-Müser U., Dzietko M. Incidence estimates of perinatal arterial ischemic stroke in preterm- and term-born infants: a National Capture-Recapture Calculation Corrected Surveillance Study. *Neonatology*. 2021; 118(6): 727–33. <https://doi.org/10.1159/000514922>
6. Li C., Miao J.K., Xu Y., Hua Y.Y., Ma Q., Zhou L.L., et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2017; 24(8): 1006–15. <https://doi.org/10.1111/ENE.13337>
7. Lin B., Zhang Z., Mei Y., Wang C., Xu H., Liu L., et al. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2021; 42(1): 61–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04797-5/tables/4>
8. Roy B., Arbuckle S., Walker K., Morgan C., Galea C., Badawi N., et al. The role of the placenta in perinatal stroke: a systematic review. *J. Child Neurol.* 2020; 35(11): 773–83. <https://doi.org/10.1177/0883073820929214>
9. Rattani A., Lim J., Mistry A.M., Prablek M.A., Roth S.G., Jordan L.C., et al. Incidence of epilepsy and associated risk factors in perinatal ischemic stroke survivors. *Pediatr. Neurol.* 2019; 90: 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.025>
10. Kirton A., Metzler M.J., Craig B.T., Hilderley A., Dunbar M., Giffre A., et al. Perinatal stroke: mapping and modulating developmental plasticity. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17(7): 415–32. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00503-x>
11. Baker K., Carlson H.L., Zewdie E., Kirton A. Developmental remodelling of the motor cortex in hemiparetic children with perinatal stroke. *Pediatr. Neurol.* 2020; 112: 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.004>
12. Kuczynski A.M., Semrau J.A., Kirton A., Dukelow S.P. Kinesthetic deficits after perinatal stroke: robotic measurement in hemiparetic children. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2017; 14(1): 13. <https://doi.org/10.1186/S12984-017-0221-6>

13. Koenraads Y., Porro G.L., Braun K.P.J., Groenendaal F., De Vries L.S., Van Der Aa N.E. Prediction of visual field defects in newborn infants with perinatal arterial ischemic stroke using early MRI and DTI-based tractography of the optic radiation. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(2): 309–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.010>
14. Lidzba K., de Haan B., Wilke M., Krägeloh-Mann I., Staudt M. Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage. *Brain Lang.* 2017; 173: 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2017.04.006>
15. Hamada S., Ogawa I., Yamasaki M., Kiyama Y., Kassai H., Watabe A.M., et al. The glutamate receptor GluN2 subunit regulates synaptic trafficking of AMPA receptors in the neonatal mouse brain. *Eur. J. Neurosci.* 2014; 40(8): 3136–46. <https://doi.org/10.1111/EJN.12682>
16. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(2): 101087. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101087>
17. Spaas J., van Veggel L., Schepers M., Tiane A., van Horsen J., Wilson D.M., et al. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78(10): 4615–37. <https://doi.org/10.1007/S00018-021-03802-0>
18. Ohtaka-Maruyama C. Subplate neurons as an organizer of mammalian neocortical development. *Front. Neuroanat.* 2020; 14: 8. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00008>
19. Hu B.R., Liu C.L., Ouyang Y., Blomgren K., Siesjö B.K. Involvement of caspase-3 in cell death after hypoxia-ischemia declines during brain maturation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20(9): 1294–300. <https://doi.org/10.1097/00004647-200009000-00003>
20. Mineyko A., Nettel-Aguirre A., de Jesus P., Benseler S., Yusuf K., Narendran A., et al. Association of neonatal inflammatory markers and perinatal stroke subtypes. *Neurology.* 2020; 95(9): e1163–73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010309>
21. Fernández-López D., Faustino J., Klibanov A.L., Derugin N., Blanchard E., Simon F., et al. Microglial cells prevent hemorrhage in neonatal focal arterial stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36(10): 2881–93. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0140-15.2016>
22. Fernández-López D., Faustino J., Daneman R., Zhou L., Lee S.Y., Derugin N., et al. Blood-brain barrier permeability is increased after acute adult stroke but not neonatal stroke in the rat. *J. Neurosci.* 2012; 32(28): 9588. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-11.2012>
23. Langen U.H., Ayloo S., Gu C. Development and cell biology of the blood-brain barrier. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2019; 35: 591–613. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062608>
24. Fajardo-Fregoso B.F., Castañeda-Cabral J.L., Beas-Zárate C., Ureña-Guerrero M.E. Neonatal excitotoxicity modifies blood-brain barrier properties increasing its susceptibility to hypertonic shock in adulthood. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2020; 80(4): 335–46. <https://doi.org/10.1002/JDN.10027>
25. Yang Z., Covey M.V., Bitel C.L., Ni L., Jonakait G.M., Levison S.W. Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury. *Ann. Neurol.* 2007; 61(3): 199–208. <https://doi.org/10.1002/ana.21068>
26. Fernández-López D., Faustino J., Derugin N., Vexler Z.S. Acute and chronic vascular responses to experimental focal arterial stroke in the neonate rat. *Transl. Stroke Res.* 2013; 4(2): 179. <https://doi.org/10.1007/S12975-012-0214-5>
27. Zhang S.Y., Jeffers M.S., Lagace D.C., Kirton A., Silasi G. Developmental and interventional plasticity of motor maps after perinatal stroke. *J. Neurosci.* 2021; 41(28): 6157–72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-20.2021>
28. Zewdie E., Damji O., Ciechanski P., Seeger T., Kirton A. Contralateral corticomotor neurophysiology in hemiparetic children with perinatal stroke: developmental plasticity and clinical function. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2017; 31(3): 261–71. <https://doi.org/10.1177/1545968316680485>
29. Craig B.T., Olsen C., Mah S., Carlson H.L., Wei X.C., Kirton A. Crossed cerebellar atrophy in perinatal stroke. *Stroke.* 2019; 50(1): 175–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.022423>
30. Craig B.T., Carlson H.L., Kirton A. Thalamic diaschisis following perinatal stroke is associated with clinical disability. *Neuroimage Clin.* 2019; 21: 101660. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.101660>
31. Titomanlio L., Fernández-López D., Manganuzzi L., Moretti R., Vexler Z.S., Gressens P. Pathophysiology and neuroprotection of global and focal perinatal brain injury: lessons from animal models. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(6): 566–84. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.016>
32. Sporns P.B., Fullerton H.J., Lee S., Kirton A., Wildgruber M. Current treatment for childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 2021; 5(11): 825–36. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00167-X)
33. Vandamme T.F. Rodent models for human diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 759: 84–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.046>
34. Eyre J.A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31(8): 1136–49. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.05.011>
35. Mitsui T., Nakamura S., Htun Y., Nakao Y., Arioka M., Koyano K., et al. Cerebral blood volume increment after resuscitation measured by near-infrared time-resolved spectroscopy can estimate degree of hypoxic-ischemic insult in newborn piglets. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92586-1>
36. Robertson N.J., Meehan T., Martinello K.A., Avdic-Belltheus A., Boggini T., Mutshiyi T., et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells as an adjunct therapy with therapeutic hypothermia in a piglet model of perinatal asphyxia. *Cytotherapy.* 2021; 23(6): 521–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.10.005>
37. Rice J.E., Vannucci R.C., Brierley J.B. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol.* 1981; 9(2): 131–41. <https://doi.org/10.1002/ana.410090206>
38. Hamdy N., Eide S., Sun H.S., Feng Z.P. Animal models for neonatal brain injury induced by hypoxic ischemic conditions in rodents. *Exp. Neurol.* 2020; 334: 113457. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113457>
39. Vannucci R.C., Vannucci S.J. A model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1997; 835: 234–49. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1997.TB48634.X>
40. Alexander M., Garbus H., Smith A.L., Rosenkrantz T.S., Fitch R.H. Behavioral and histological outcomes following neonatal HI injury in a preterm (P3) and term (P7) rodent model. *Behav. Brain Res.* 2014; 259: 85–96. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2013.10.038>
41. Ek C.J., D'angelo B., Baburamani A.A., Lehner C., Leverin A.L., Smith P.L.P., et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(5): 818–27. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.255>
42. Edwards A.B., Feindel K.W., Cross J.L., Anderton R.S., Clark V.W., Knuckey N.W., et al. Modification to the Rice-Vannucci perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy model in the P7 rat improves the reliability of cerebral infarct development after 48 hours. *J. Neurosci. Methods.* 2017; 288: 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.06.016>
43. Ashwal S., Cole D.J., Osborne S., Osborne T.N., Pearce W.J. A new model of neonatal stroke: Reversible middle cerebral artery occlusion in the rat pup. *Pediatr. Neurol.* 1995; 12(3): 191–6. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(95\)00006-2](https://doi.org/10.1016/0887-8994(95)00006-2)
44. Larphaveesarp A., Gonzalez F.F. Transient middle cerebral artery occlusion model of neonatal stroke in P10 rats. *J. Vis. Exp.* 2017; 2017(122): e54830. <https://doi.org/10.3791/54830>
45. Derugin N., Ferriero D.M., Vexler Z.S. Neonatal reversible focal cerebral ischemia: a new model. *Neurosci. Res.* 1998; 32(4): 349–53. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(98\)00096-0](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(98)00096-0)
46. Brima T., Mikulecká A., Otáhal J. Impacts of perinatal induced photothrombotic stroke on sensorimotor performance in adult rats. *Physiol. Res.* 2013; 62(1): 85–94. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932447>
47. Chumak T., Lecuyer M.J., Nilsson A.K., Faustino J., Ardalan M., Svedin P., et al. Maternal n-3 polyunsaturated fatty acid enriched diet commands fatty acid composition in postnatal brain and protects from neonatal arterial focal stroke. *Transl. Stroke Res.* 2021; 10.1007/s12975-021-00947-9. <https://doi.org/10.1007/s12975-021-00947-9>
48. Renolleau S., Aggoun-Zouaoui D., Ben-Ari Y., Charriaut-Marlangue C.A. Model of transient unilateral focal ischemia with reperfusion in the P7 neonatal rat. *Stroke.* 1998; 29(7): 1454–61. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.7.1454>
49. Tsuji M., Ohshima M., Taguchi A., Kasahara Y., Ikeda T., Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: Comparison with a hypoxia-ischemia model. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 218–25. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.04.015>
50. Tanaka E., Ogawa Y., Mukai T., Sato Y., Hamazaki T., Nagamura-Inoue T., et al. Dose-dependent effect of intravenous adminis-

- tration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in neonatal stroke mice. *Front. Neurol.* 2018; 9: 133. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00133>
51. Faustino J.V., Wang X., Johnson C.E., Klivanov A., Derugin N., Wendland M.F., et al. Neurobiology of disease microglial cells contribute to endogenous brain defenses after acute neonatal focal stroke. *J. Neurosci.* 2011; 31(36): 12992–3001. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2102-11.2011>
52. Ceprián M., Jiménez-Sánchez L., Vargas C., Barata L., Hind W., Martínez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology.* 2017; 116: 151–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.017>
53. Jia J.M., Peng C., Wang Y., Zheng J., Ge W.P. Control of occlusion of middle cerebral artery in perinatal and neonatal mice with magnetic force. *Mol. Brain.* 2018; 11(1): 47. <https://doi.org/10.1186/S13041-018-0389-0/figures/6>
54. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R., Wachtel M.S., Ginsberg M.D. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann. Neurol.* 1985; 17(5): 497–504. <https://doi.org/10.1002/ana.410170513>
55. Maxwell K.A., Dyck R.H. Induction of reproducible focal ischemic lesions in neonatal mice by photothrombosis. *Dev. Neurosci.* 2005; 27(2–4): 121–6. <https://doi.org/10.1159/000085983>
56. Tuor U.I., Qiao M., Sule M., Morgunov M., Foniok T. Magnetic resonance imaging of ischemic injury produced by varying severities of photothrombosis differs in neonatal and adult brain. *NMR Biomed.* 2016; 29(12): 1700–8. <https://doi.org/10.1002/nbm.3626>
57. Nakayama H., Dalton D.W., Watson B.D., Busto R., Ginsberg M.D. Journal of cerebral blood flow and metabolism photo thrombotic occlusion of rat middle cerebral artery: histopathological and hemodynamic sequelae of acute recanalization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1988; 8(3): 357–66. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1988.71>
58. Watson B.D., Prado R., Veloso A., Brunshwig J.P., Dietrich W.D. Cerebral blood flow restoration and reperfusion injury after ultraviolet laser-facilitated middle cerebral artery recanalization in rat thrombotic stroke. *Stroke.* 2002; 33(2): 428–34. <https://doi.org/10.1161/hs0202.102730>
59. Yi Y.Y., Shin H.J., Choi S.G., Kang J.W., Song H.J., Kim S.K., et al. Preventive effects of neuroprotective agents in a neonatal rat of photothrombotic stroke model. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3703. <https://doi.org/10.3390/ijms21103703>
60. Gennaro M., Mattiello A., Pizzorusso T. Rodent models of developmental ischemic stroke for translational research: Strengths and weaknesses. *Neural. Plast.* 2019; 2019: 5089321. <https://doi.org/10.1155/2019/5089321>
61. Hillman E.M.C. Coupling mechanism and significance of the BOLD Signal: A status report. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37: 161–81. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014111>
62. Hillman E.M.C. Optical brain imaging in vivo: techniques and applications from animal to man. *J. Biomed. Opt.* 2007; 12(5): 051402. <https://doi.org/10.1117/1.2789693>
63. White B.R., Padawer-Curry J.A., Cohen A.S., Licht D.J., Yodh A.G. Brain segmentation, spatial censoring, and averaging techniques for optical functional connectivity imaging in mice. *Biomed. Opt. Express.* 2019; 10(11): 5952–73. <https://doi.org/10.1364/boe.10.005952>
64. Ma Y., Shaik M.A., Kim S.H., Kozberg M.G., Thibodeaux D.N., Zhao H.T., et al. Wide-field optical mapping of neural activity and brain haemodynamics: considerations and novel approaches. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2016; 371(1705): 20150360. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0360>
65. Tian L., Hires S.A., Mao T., Huber D., Chiappe M.E., Chalasan S.H., et al. Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved GCaMP calcium indicators. *Nat. Methods.* 2009; 6(12): 875–81. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1398>
66. West S.L., Aronson J.D., Popa L.S., Feller K.D., Carter R.E., Chiesl W.M., et al. Wide-field calcium imaging of dynamic cortical networks during locomotion. *Cereb. Cortex.* 2021; bhab373. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab373>
67. Cross C.M., Santos L.M., Whiteley N., Luyt K., Ashby M.C. Early functional connectivity in the developing sensorimotor network that is independent of sensory experience. *bioRxiv.* 2021; 2021.06.14.448057. <https://doi.org/10.1101/2021.06.14.448057>
68. Kozberg M.G., Ma Y., Shaik M.A., Kim S.H., Hillman E.M.C. Rapid postnatal expansion of neural networks occurs in an environment of altered neurovascular and neurometabolic coupling. *J. Neurosci.* 2016; 36(25): 6704–17. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2363-15.2016>
69. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(12): 861–72. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>
70. Winship I.R., Murphy T.H. In vivo calcium imaging reveals functional rewiring of single somatosensory neurons after stroke. *J. Neurosci.* 2008; 28(26): 6592–606. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0622-08.200>

Сведения об авторах:

Кислухина Евгения Николаевна, лаборант-исследователь лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, evg.volynn@gmail.com; **Сури́н Александр Михайлович**, доктор биол. наук, зав. лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей Минздрава России»; науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, surin_am@mail.ru