

Модель мелкоочагового ишемического инфаркта головного мозга как основа для разработки новых методов терапии инсульта

В.А. Маркосян, А.А. Измайлов*, М.Е. Соколов,
В.В. Валиуллин, З.З. Сафиуллов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Среди существующих экспериментальных моделей инсульта головного мозга у крупных животных отсутствует возможность создания очагового инфаркта мозга ограниченного объёма, что дало бы возможность как оценить эндогенный потенциал нейрорегенерации, так и установить эффективность новых лекарственных средств на постшемическое ремоделирование мозга.

Цель. Разработка метода моделирования мелкоочагового ишемического инфаркта коры головного мозга у мини-свиньи.

Материал и методы исследования. В исследовании использованы половозрелые самки мини-свиной породы вьетнамские вислобрюхие. Двухуровневую окклюзию магистральных сосудов проводили путём лигирования правой общей сонной артерии и последующего прижигания дистальных ветвей средней мозговой артерии. В послеоперационном периоде оценивали выживаемость животных и неврологический дефицит. На 7-е сутки животных выводили из эксперимента, головной мозг выделяли из черепной коробки. Макроскопическое и микроскопическое исследования включали анализ локализации и площади инфаркта мозга, а также морфологические изменения в инфарктной и перинфарктной областях коры головного мозга.

Результаты. При 100% выживаемости подопытных животных на 3-и сутки после операции неврологический осмотр выявил нарушения кожной чувствительности и мышечного тонуса в задних и передних конечностях, которые частично восстанавливались через неделю после возникновения ишемического инсульта. При макроскопическом исследовании головного мозга на 7-е сутки после операции визуально обнаружен мелкоочаговый ишемический инфаркт мозга в теменной доле левого полушария. Гистологический анализ коры головного мозга выявил некротический очаг ишемического повреждения клиновидной формы. В перинфарктной области мозга обнаружены реактивные тканевые изменения с сохранившимися нервными клетками, в основном без видимых повреждений.

Вывод. Разработанный двухуровневый способ моделирования инсульта у мини-свиньи вызывает ишемический инфаркт головного мозга ограниченного объёма в теменной доле; некротические гистологические изменения в перинфарктной области и незначительный неврологический дефицит предполагают возможность использования данной модели для разработки новых методов терапии инсульта.

Ключевые слова: моделирование инсульта головного мозга, общая сонная артерия, средняя мозговая артерия, неврологический дефицит, мини-свиньи.

Для цитирования: Маркосян В.А., Измайлов А.А., Соколов М.Е., Валиуллин В.В., Сафиуллов З.З. Модель мелкоочагового ишемического инфаркта головного мозга как основа для разработки новых методов терапии инсульта. *Казанский мед. ж.* 2023. DOI: 10.17816/KMJ112404.

*Для переписки: andrei.izmaylov@kazangmu.ru
Поступила 08.11.2022; принята в печать 28.11.2022;
опубликована: 27.01.2023.
© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

*For correspondence: andrei.izmaylov@kazangmu.ru
Submitted 08.11.2022; accepted 28.11.2022;
published: 27.01.2023.
© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ112404

Model of small-focal ischemic cerebral infarction as a basis for the development of new methods of stroke therapy

V.A. Markosyan, A.A. Izmailov*, M.E. Sokolov, V.V. Valiullin, Z.Z. Safulllov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Among the existing experimental models of cerebral stroke in large animals, there is no possibility to create a focal brain infarction of limited volume, which would provide an opportunity to evaluate both the endogenous potential of neuroregeneration and to establish the effectiveness of new drugs on postischemic brain remodeling.

Aim. Development of a method for modeling small-focal ischemic infarction of the cerebral cortex in a mini-pig.

Material and methods. The study used mature female mini-pigs of the Vietnamese fold-bellied breed. Two-level occlusion of the great vessels was performed by ligation of the right common carotid artery and subsequent cauterization of the distal branches of the middle cerebral artery. In the postoperative period, the survival rate of animals and neurological deficit were assessed. On the 7th day, the animals were taken out of the experiment, the brain was isolated from the cranial box. Macroscopic and microscopic examinations included analysis of the localization and area of cerebral infarction, as well as morphological changes in the infarcted and peri-infarcted areas of the cerebral cortex.

Results. With a 100% survival rate of experimental animals on the 3rd day after the operation, a neurological examination revealed violations of skin sensitivity and muscle tone in the hind and fore limbs, which partially recovered a week after the onset of ischemic stroke. Macroscopic examination of the brain on the 7th day after the operation visually revealed a small-focal ischemic cerebral infarction in the parietal lobe of the left hemisphere. Histological analysis of the cerebral cortex revealed a wedge-shaped necrotic focus of ischemic injury. In the peri-infarction region of the brain, reactive tissue changes with preserved nerve cells, mostly without visible damage, were found.

Conclusion. The developed two-level method of stroke modeling in a mini pig induces ischemic cerebral infarction of limited volume in the parietal lobe; non-critical histological changes in the peri-infarct area and a slight neurological deficit suggest the possibility of using this model to develop new methods of stroke therapy.

Keywords: cerebral stroke modeling, common carotid artery, middle cerebral artery, neurological deficit, mini-pigs.

For citation: Markosyan VA, Izmailov AA, Sokolov ME, Valiullin VV, Safulllov ZZ. Model of small-focal ischemic cerebral infarction as a basis for the development of new methods of stroke therapy. *Kazan Medical Journal*. 2023. DOI: 10.17816/KMJ112404.

Актуальность

Ишемический инсульт головного мозга занимает ведущее место среди причин смертей в мире [1], причём 70–80% пациентов, переживших такую сосудистую катастрофу, становятся инвалидами, качество жизни которых оценивают как крайне неудовлетворительное [2].

До настоящего времени в клинической практике не существует эффективных способов нейрореабилитации таких пациентов, а симптоматическое лечение практически не повышает качество жизни и не увеличивает её продолжительность [3]. Во многом это связано с явно недостаточной изученностью клеточных основ нейропластичности мозга в условиях ишемии и отсутствием адекватных моделей для исследования её последствий для разнообразных клеток нервной ткани. Отсутствие существенного прогресса в лечении пациентов с инсультом связано ещё и с тем, что существуют естественные ограничения регенерации в центральной нервной системе, и это становится

одной из основных причин неудовлетворительных результатов терапии как ишемических инсультов головного мозга, так и ряда нейродегенеративных заболеваний и нейроtraвм [4].

Поиск новых эффективных лекарственных средств сдерживания постишемической нейродегенерации и стимулирования нейропластичности мозга требует разработки новых и адекватных поставленным задачам экспериментальных моделей с использованием подходов, основанных на современных биотехнологиях.

Существенно большая часть экспериментальных научных работ, направленных на разработку методов терапии инсульта, выполнена на грызунах, но результаты, полученные в этих исследованиях, не в полной мере можно экстраполировать на человека [5, 6]. Данные, полученные на мелких лабораторных животных, имеют ограниченный трансляционный потенциал для практической медицины, поскольку патологические проявления, возникающие при инсульте у грызунов с лиссэнцефальным

мозгом, не сопоставимы с таковыми после инсульта у человека [7].

По этой причине более адекватно проведение доклинических исследований последствий постинсультного инфаркта на крупных млекопитающих, которые имеют нейроанатомические, физиологические и биохимические характеристики, более сходные с человеческими. Одним из таких объектов служит свинья, некоторые донорские органы которой уже давно используют в трансплантологии. Свиньи не только имеют гирицефалический, как и у человека, мозг с объёмом белого вещества, сходным с человеческим [7], но и генетически гораздо более близки к человеку, чем грызуны [8], что свидетельствует о целесообразности использования свиней в качестве объекта для поиска новых подходов к лечению инсульта. Кроме анатомических особенностей, свиньи также имеют ещё ряд преимуществ при испытаниях перспективных лекарственных средств, согласно фармакологическим требованиям по дозировке, способам их доставки в организм и фармакокинетики [9]. Таким образом, выбор свиньи в качестве модельного организма для изучения инсульта имеет явные практические преимущества по сравнению с более мелкими млекопитающими.

Впервые модель инсульта головного мозга у свиней методом окклюзии средней мозговой артерии через трансорбитальный подход была выполнена М. Sakoh и соавт. [10], а Н. Imai и соавт. были первыми, кто использовал краниотомию для доступа к средней мозговой артерии [11]. Однако среди существующих ныне экспериментальных моделей инсульта головного мозга у крупных животных отсутствует возможность создания воспроизводимого очагового инфаркта мозга ограниченного объёма с некритичными последствиями, что дало бы возможность как оценить эндогенный потенциал постинсультной нейрорегенерации, обусловленный естественной нейропластичностью, так и установить эффективность новых лекарственных средств на ремоделирование мозга в «ишемической полутени» [12].

Цель

Цель исследования — разработка метода моделирования мелкоочагового ишемического инфаркта коры головного мозга у мини-свиньи.

Материал и методы исследования

Нами был разработан метод двухуровневой окклюзии магистральных сосудов у мини-свиньи, включающий лигирование правой общей

сонной артерии для уменьшения кровотока в виллизиевом круге и последующую электрокоагуляцию дистальных ветвей левой средней мозговой артерии для формирования очагового ишемического инфаркта коры головного мозга.

В настоящем исследовании были использованы половозрелые 8-месячные самки мини-свиньи породы вьетнамские вислобрюхие (n=4) с массой тела 25–30 кг. В течение 7 сут после операции мини-свиньи содержали по одной в каждом вольере с контролируемой температурой (24–25 °С) и влажностью, 12-часовым циклом день/ночь и рациональным питанием.

Все экспериментальные процедуры были одобрены этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №5 от 26 мая 2020 г.).

За час до операции животным проводили премедикацию, включающую внутримышечные инъекции 1,5 мл 2% раствора ксилазина (0,10 мл/кг), 1,5 мл раствора тилетамина и золазепама (0,10 мл/кг) и цефтриаксона (1 г/животное). Участки проведения оперативного вмешательства обривали от шерсти и обрабатывали 0,05% спиртовым раствором хлоргексидина для наружного применения.

После этого экспериментальное животное подключали к ингаляционному наркозному аппарату (наркозно-дыхательный аппарат Minor Vet Optima, Zoomed, США), по которому подавали 2,0–2,5% изофлуран (Laboratorios Karizoo, S.A., Испания) в смеси с кислородом на весь период операции. После индукции и перехода на масочный наркоз мини-свиньям вводили 1 мл раствора кеторолака и обрабатывали операционные поля 10% раствором повидон-йода.

Во время операции температуру тела животного поддерживали с помощью ветеринарного матраса с электроподогревом в пределах 38 °С.

Моделирование ишемического инсульта головного мозга выполняли по разработанной нами оригинальной методике. На первом этапе для уменьшения кровотока в виллизиевом круге перевязывали правую общую сонную артерию. Через разрез длиной 4–5 см по белой линии шеи тупым методом препарировали мягкие ткани до грудино-ключично-сосцевидной мышцы, которую отодвигали в сторону, чтобы получить доступ к сосудисто-нервному пучку медиального треугольника шеи. Далее выделяли правую общую сонную артерию, которую лигировали шёлковой нитью размером 3/0, а операционную рану ушивали послойно.

На втором этапе доступ к средней мозговой артерии осуществляли через трепанационное отверстие в левой височной кости. С помощью

дугообразного разреза в левой височной области формировали кожно-мышечно-апоневротический лоскут на толстой ножке. После надреза надкостницы высверливали трепанационное отверстие, которое при необходимости расширяли, через него рассекали твёрдую мозговую оболочку и под операционным микроскопом YZ-20T9 (Nanjing Redsun Optical Co., LTD, Jiangsu, Китай) путём электрокоагуляции прижигали дистальные ветви средней мозговой артерии.

После этого твёрдую мозговую оболочку сшивали полипропиленовой нитью 5/0, а костный дефект прикрывали ранее отсепарованной надкостницей. Височную мышцу подшивали к сухожильному шлему и височно-теменному шву, кожные швы обрабатывали 10% раствором повидон-йода. За 5 мин до завершения операции подавали чистый кислород для выведения животного из наркоза.

При моделировании инсульта выживаемость экспериментальных животных в значительной степени зависит не только от размера инфарктной области, но и от послеоперационного ухода [13]. По этой причине после операции мини-свиньям оказывали надлежащий уход, включающий антибактериальную (цефтриаксон внутримышечно, 1 г/5 мл, 1 раз в день, 7 дней), анальгезирующую (кеторолак внутримышечно, 30 мг/мл, 2 раза в день, 7 дней) и инфузионную (введение 400,0 мл изотонического раствора натрия хлорида подкожно капельно, 1 раз в день, 3 дня) терапию. Ежедневно в течение недели проводили перевязку послеоперационных ран и контролировали общее состояние животных.

Неврологический осмотр включал исследование болевой чувствительности и мышечного тонуса передних и задних конечностей подопытных животных. Болевую чувствительность анализировали в проксимальных и дистальных отделах конечностей с помощью кожного щипкового теста и оценивали по двигательной реакции конечностей. Мышечный тонус определяли по степени сопротивления мышц, возникающего при выполнении исследователем пассивных движений в суставах (сгибание, разгибание) расслабленных конечностей подопытного животного. Результат осмотра оценивали по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 — паралич (движений нет), 1 — движения по типу шевеления, 2 — движения возможны без опоры на конечности (1 и 2 балла соответствуют глубокому парезу), 3 — животное совершает активные движения, но не оказывает сопротивления исследователю (умеренный парез), 4 — живот-

ное сопротивляется, но уступает в силе исследователю (лёгкий парез), 5 — сила полная [14].

Через неделю после операции подопытных животных подвергали эвтаназии. Их вводили в глубокий наркоз совместным введением тилетамина и золазепамы и постепенного повышения концентрации изофлурана до 5,0 об%.

Головной мозг выделяли из черепной коробки и фиксировали в забуференном 4% параформальдегиде при температуре 4 °С. Для определения площади инфаркта использовали цифровые снимки левого и правого полушарий головного мозга.

Ткань мозга, включающую область инфаркта, заливали в парафин и готовили срезы с помощью ротационного микротомы HM 325 (Thermo Scientific, США). Полученные фронтальные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для гистологического анализа оцифрованные изображения коры головного мозга были получены с помощью микроскопа Axioscope A1 (Carl Zeiss, Oberkochen, Германия). Морфометрический анализ проводили с использованием программы ImageJ (NIH).

Результаты и обсуждение

В течение всех 7 сут эксперимента зарегистрирована 100% выживаемость подопытных животных. Неврологический осмотр выявил у них нарушения кожной чувствительности и мышечного тонуса в задних и передних конечностях. На 3-и сутки после операции у мини-свиней обнаружена потеря болевой чувствительности в дистальных отделах обеих передних (предплечье) и задних (голень) конечностях, тогда как в проксимальных отделах, чувствительность отсутствовала в передних конечностях (плечо), но сохранилась в задних (бедро). Через неделю после возникновения ишемического инсульта было отмечено восстановление болевой чувствительности в проксимальном отделе (плечо) передних конечностей.

На 3-и сутки эксперимента при пассивных движениях пониженные показатели тонуса скелетных мышц были выявлены во всех конечностях подопытных животных (передняя левая — 4 балла, передняя правая — 2 балла, задняя левая — 4 балла, задняя правая — 3 балла). При этом более выраженные изменения были отмечены на правой стороне (контралатеральной относительно повреждённой средней мозговой артерии). На 7-е сутки эксперимента у подопытных животных происходило восстановление тонуса скелетных мышц в передних и задних конечностях (передняя левая — 5 бал-

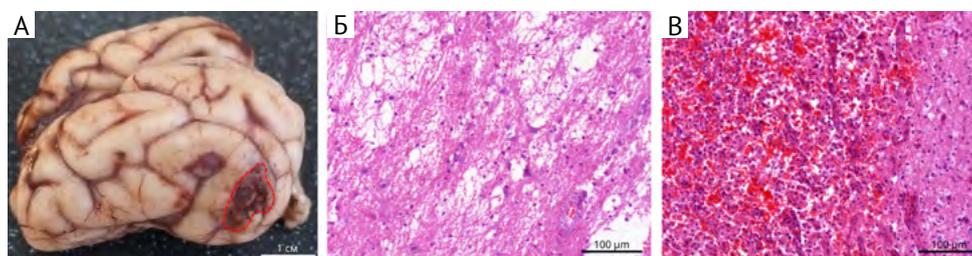


Рис. 1. Головной мозг мини-свиньи через 7 сут после моделирования инсульта. А. Левое полушарие мозга. Область инфаркта ограничена пунктирной линией. Б. Гистологический срез коры головного мозга через фокус ишемического повреждения (окраска гематоксилином и эозином). В. Гистологический срез коры головного мозга через периинфарктную область (окраска гематоксилином и эозином)

лов, передняя правая — 3 балла, задняя левая — 5 баллов, задняя правая — 4 балла).

При макроскопическом исследовании головного мозга визуально обнаружен мелкоочаговый ишемический инфаркт мозга в теменной доле левого полушария (рис. 1, А). Площадь инфаркта мозга составила $1,77 \pm 0,97$ см² (средняя величина \pm стандартное отклонение). В правом полушарии выявлено выраженное расширение просвета сосудов.

Гистологический анализ фронтальных срезов коры головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, на 7-е сутки после операции выявил очаг повреждения клиновидной формы с западением мягкой мозговой оболочки и её частичной деструкцией (рис. 1, Б). В очаге ишемического повреждения видны некротические изменения, включающие участки выраженного разрежения ткани мозга и кровоизлияния. Местами в образовавшихся пустотах визуализированы гомогенные эозинофильные скопления.

Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла в области инфаркта представлены разной степенью выраженности тромбоза и ангионекроза. В единичных сохранившихся нейронах выявлены деструктивные изменения, отдельные нейроны выглядят «набухшими» с потерей клеточных структур, большая часть — пикнотически изменённые (см. рис. 1, В).

В периинфарктной области видны реактивные тканевые изменения, представленные преимущественно мононуклеарной инфильтрацией. Сосуды микроциркуляторного русла имеют многочисленные мелкие экстравазаты, встречаются новообразованные капилляры. Нервные клетки в основном без видимых повреждений, но обнаружены единичные пикнотические нейроны с сохранившимися ядрами и нейритами (рис. 1, В).

В отличие от проведённого нами исследования большинство экспериментальных работ [5, 12], посвящённых моделированию инсульта,

характеризуется формированием крупноочаговых ишемических инфарктов мозга с выраженными функциональными нарушениями. При таких критичных повреждениях мозга трудно определить, как эндогенный регенераторный потенциал или терапевтическое воздействие могут повлиять на сдерживание развития негативных ишемических последствий и стимулирование нейрорегенерации.

С большей уверенностью эффективность терапии инсульта можно оценить при моделировании ишемического повреждения, при котором всё-таки сохраняется возможность частичного восстановления структуры мозга и нарушенных функций за счёт естественной нейропластичности. Иными словами, при меньшем объёме инфаркта мозга можно добиться терапевтического эффекта с помощью лекарственных средств за счёт модулирования исходного регенераторного потенциала и, таким образом, стимулировать регенерацию нервной ткани в этих условиях.

Преимущество представленной нами новой модели инсульта у мини-свиней — формирование мелкоочагового инфаркта коры головного мозга, который приводит к не столь значительным функциональным нарушениям по сравнению с широко используемыми моделями инсульта [5]. Частичное восстановление мышечного тонуса и болевой чувствительности у животных свидетельствует о сохранении способности мозга в этих условиях к восстановлению и возможности стимулирования нейрорегенерации, например с помощью препаратов нейропротективного и нейротрофического действия [15, 16].

Успешное проведение доклинических исследований эффективности перспективных лекарственных средств на разработанной нами модели инсульта у мини-свиньи может служить основой для клинических испытаний новых способов терапии ишемического инсульта головного мозга.

Выводы

1. Разработанный нами двухуровневый способ моделирования инсульта у мини-свиньи вызывает ишемический инфаркт головного мозга ограниченного объёма в теменной доле.

2. Некритичные гистологические изменения в перинфарктной области и незначительный неврологический дефицит дают возможность использования разработанной модели для оценки новых методов терапии инсульта.

Участие авторов. В.А.М. — проведение исследования; М.Е.С. и А.А.И. — проведение исследования, сбор и анализ результатов; В.В.В. — написание и редактирование черновика статьи; З.З.С. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ №19-75-10030.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Р.Р. Исламову за помощь в написании статьи, студентам С.С. Таргачёву и А.Р. Сираевой за помощь в проведении экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2013;(1):2. [Skvortsova VI, Alekseeva GS, Trifonova NYu. Analysis of medical organizational measures for prevention of strokes and rehabilitation of post-stroke conditions at the present stage. *Social aspects of population health*. 2013;(1):2. (In Russ.)] EDN: PYFSMP.
2. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, Donnan GA. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):70. DOI: 10.1038/s41572-019-0118-8.
3. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: A review. *JAMA*. 2021;325(11):1088–1098. DOI: 10.1001/jama.2020.26867.
4. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(4):165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012.

5. Li Y, Zhang J. Animal models of stroke. *Anim Model Exp Med*. 2021;4(3):204–219. DOI: 10.1002/ame2.12179.

6. Соколов М.Е., Баширов Ф.В., Сафиуллов З.З. Экспериментальное обоснование генной терапии ишемического инсульта головного мозга. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):763–769. [Sokolov ME, Bashirov FV, Safiullova ZZ. Experimental validation of gene therapy for ischemic stroke. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):763–769. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-763.

7. Melià-Sorolla M, Castaño C, Degregorio-Rocasolano N, Rodríguez-Esparragoza L, Dávalos A, Martí-Sistac O, Gasull T. Relevance of porcine stroke models to bridge the gap from pre-clinical findings to clinical implementation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6568. DOI: 10.3390/ijms21186568.

8. Wernersson R, Schierup MH, Jørgensen FG, Gorodkin J, Panitz F, Staerfeldt HH, Christensen OF, Mailund T, Hornshøj H, Klein A, Wang J, Liu B, Hu S, Dong W, Li W, Wong GKS, Yu J, Wang J, Bendixen C, Fredholm M, Brunak S, Yang H, Bolund L. Pigs in sequence space: A 0.66X coverage pig genome survey based on shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2005;6:70. DOI: 10.1186/1471-2164-6-70.

9. Dalgaard L. Comparison of minipig, dog, monkey and human drug metabolism and disposition. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2015;74:80–92. DOI: 10.1016/j.vascn.2014.12.005.

10. Sakoh M, Röhl L, Gyldensted C, Gjedde A, Ostergaard L. Cerebral blood flow and blood volume measured by magnetic resonance imaging bolus tracking after acute stroke in pigs: Comparison with [(15)O]H(2)O positron emission tomography. *Stroke*. 2000;31(8):1958–1964. DOI: 10.1161/01.str.31.8.1958.

11. Imai H, Konno K, Nakamura M, Shimizu T, Kubota C, Seki K, Honda F, Tomizawa S, Tanaka Y, Hata H, Saito N. A new model of focal cerebral ischemia in the miniature pig. *J Neurosurg*. 2006;104(2):123–132. DOI: 10.3171/ped.2006.104.2.123.

12. Sommer CJ. Ischemic stroke: Experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0.

13. Graham SM, McCullough LD, Murphy SJ. Animal models of ischemic stroke: Balancing experimental aims and animal care. *Comp Med*. 2004;54(5):486–496. PMID: 15575362.

14. Larson ST, Wilbur J. Muscle weakness in adults: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;101(2):95–108. PMID: 31939642.

15. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518.

16. Sokolov ME, Bashirov FV, Markosyan VA, Povyshева TV, Fadeev FO, Izmailov AA, Kuztsetsov MS, Safiullova ZZ, Shmarov MM, Naroditskiy BS, Palotás A, Islamov RR. Triple-gene therapy for stroke: A proof-of-concept *in vivo* study in rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:111. DOI: 10.3389/fphar.2018.00111.

Сведения об авторах

Маркосян Ваге Аршалуйсович, асс., каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; vage.markosyan@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3789-0284>

Измайлов Андрей Александрович, канд. мед. наук, асс., каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; andrei.izmaylov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8128-4636>

Соколов Михаил Евгеньевич, канд. мед. наук, асс., каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; supermihon@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-6683>

Валиуллин Виктор Владимирович, докт. биол. наук, проф, каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; valiullinvv@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6030-6373>

Сафиуллов Зуфар Зуфарович, канд. мед. наук, доц., каф. нормальной анатомии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; redblackwhite@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4577-3448>

Author details

Vage A. Markosyan, Assistant, Depart. of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; vage.markosyan@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3789-0284>

Andrei A. Izmailov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; andrei.izmaylov@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8128-4636>

Mikhail E. Sokolov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; supermihon@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-6683>

Viktor V. Valiullin, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; valiullinvv@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6030-6373>

Zufar Z. Safiullof, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Normal Anatomy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; redblackwhite@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4577-3448>