

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-45-54

УДК 611. 813. 11:[612.8(075.8)+616-005.4]

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2020



## Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при сочетании церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой

В. В. Криштоп<sup>1\*</sup>, Т. А. Румянцева<sup>2</sup>, В. Г. Никонорова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева», Иваново, Россия

**Цель** исследования – изучение особенностей нейродистрофических изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций и стрессоустойчивости при двусторонней перевязке общих сонных артерий в сочетании с кратковременной физической нагрузкой.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 136 крысах Wistar. Моделью гипоперфузии была двусторонняя перевязка общих сонных артерий (ПОСА). По результатам тестирования в водном лабиринте Морриса все животные были разделены на две подгруппы: с высоким и низким уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению. Животные экспериментальной группы подвергались ежедневному свободному плаванию на протяжении 15 минут, начиная с 7-х и заканчивая 35-ми сутками исследования. Крыс выводили из эксперимента через 8, 14, 21, 35, 60 и 90 суток после ПОСА. Гистологические срезы первичной моторной коры головного мозга окрашивали по Нисслю, гематоксилином и эозином, метиловым зеленым и пиронином. Проверку статистических гипотез проводили с помощью t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Для оценки связи между расчетными показателями использовали коэффициент корреляции Кендалла.

**Результаты.** На 8-е сутки эксперимента (1-е сутки кратковременной физической нагрузки) гемомикроциркуляторное русло коры головного мозга характеризовалось снижением венозной гиперемии и уменьшением признаков тканевого отека вокруг гемокapилляров, характерного для изолированной церебральной гипоперфузии. На протяжении 14, 21, 28 суток выявлялись нейроны с признаками гиперфункции и палочковидными включениями в ядрах (тельцами Ронкоронни). У гемокapилляров формировались компактные группы клеток. В дальнейшие сроки исследования нейродистрофические изменения были менее выражены по сравнению с изолированной церебральной гипоперфузией, это сопровождалось уменьшением венозной гиперемии, сохранением периваскулярных групп клеток вплоть до 60-х суток эксперимента. Тельца Ронкоронни исчезали на 90-е сутки наблюдения.

**Заключение.** Влияние кратковременной физической нагрузки на развитие церебральной гипоперфузии приводит к росту количества нейронов без необратимых изменений, снижению нейродегенеративных изменений, а также снижает выраженность глиоза. Адаптационное влияние кратковременной физической нагрузки более выражено у животных с высоким уровнем когнитивных способностей и сопровождается более значительным снижением числа погибших клеток коры головного мозга. 28-е сутки являются критическим сроком, когда глиоз и гибель нейронов сочетается с появлением телец Ронкоронни и гипертрофией перикариона части пирамидных нейронов, а также концентрацией глиоцитов около гемокapилляров. Последнее, вероятно, носит адаптационный характер, поскольку сопровождается снижением смертности у животных с высоким уровнем когнитивных способностей.

**Ключевые слова:** кора головного мозга, церебральная гипоперфузия, кратковременная физическая нагрузка, водный лабиринт.

### Changes in the Cellular Composition of the Cerebral Cortex in Rats with Different Levels of Cognitive Function in Cerebral Hypoperfusion Combined with Short-Term Physical Activity

© V. V. Krishtop<sup>1\*</sup>, T. A. Rumyantseva<sup>2</sup>, V. G. Nikonorova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ITMO University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup>D.K. Belyaev Ivanovo State Agricultural Academy, Ivanovo, Russia

**The aim** of the study was to detect the features of neurodystrophic changes in neurons and glia of the motor cortex of the brain in rats with different levels of cognitive functions and stress resistance with bilateral ligation of the common carotid arteries combined with short-term physical activity.

**Material and methods.** The study included 136 Wistar rats. All animals were divided into two subgroups depending on the results of testing in the Morris water maze: with a high and a low level of abilities for spatial environment learning. Animals of the experimental group were exposed to daily free swimming for 15 minutes, starting on the 7<sup>th</sup> and ending on the 35<sup>th</sup> days of the study. The rats were withdrawn from the experiment in 8, 14, 21, 35, 60, and 90 days after bilateral ligation of both carotid arteries. Histological sections of the precentral gyrus of the brain were stained according to Nissl and hematoxylin-eosin.

**Results.** On the 8<sup>th</sup> day of the experiment (1 day of short-term physical activity), the hemomicrocirculatory bed of the cerebral cortex was characterized by a decrease in venous hyperemia, and a decrease of tissue edema signs around the hemocapillaries, a characteristic feature of isolated cerebral hypoperfusion. Neurons with signs of hyperfunction and rod-shaped inclusions in the nuclei (Roncoronni bodies) were detected on the 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, 28<sup>th</sup> days. Hemocapillaries formed compact groups of cells. Further, neurodystrophic changes were less pronounced in comparison with isolated cerebral hypoperfusion, this was accompanied by a decrease in venous hyperemia, preservation of perivascular cell groups up to the 60<sup>th</sup> day of the experiment. Roncoronni bodies disappeared on the 90<sup>th</sup> day of observation.

**Conclusion.** The effect of short-term physical activity on the development of cerebral hypoperfusion resulted in an increase in the number of neurons without irreversible changes, a decrease in neurodegenerative changes, and also reduced the severity of gliosis. The adaptive effect of short-term physical activity was more pronounced in animals with a high level of cognitive abilities, which was accompanied by a more significant decrease in the number of dead cells of the cerebral cortex. Day 28 was a critical point when gliosis and neuronal death were combined with the appearance of Roncoronni bodies and perikarion hypertrophy of some pyramidal neurons, as well as the concentration of gliocytes around hemocapillaries. The latter appears to be a sort of adaptation, since it is accompanied by a decrease in mortality in animals with a high level of cognitive abilities.

**Key words:** cerebral cortex, cerebral hypoperfusion, short-term physical activity, water labyrinth.

**\*Автор для переписки:**

Криштоп Владимир Владимирович  
Национальный исследовательский университет ИТМО,  
Кронверкский пр-т, 49А, Санкт-Петербург, 197101,  
Российская Федерация

**\*Corresponding author:**

Vladimir Krishtop  
ITMO University, Kronverkskii prospekt, 49A, St. Petersburg,  
197101, Russian Federation

E-mail: chrishtop@mail.ru

ных функций и стрессоустойчивости при двусторонней перевязке общих сонных артерий в сочетании с кратковременной физической нагрузкой.

## Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 136 аутбредных крысах Wistar обоего пола, массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Опыты проводили в весенние месяцы: март – апрель. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на две группы. Первую – контрольную группу составляли 12 самцов и 12 самок (n=24). Во второй группе животных моделировали церебральную гипоперфузию (n=112). Для оценки состояния когнитивных функций (способности к пространственному обучению) использовался тест – водный лабиринт Морриса [4]. По результатам тестирования в водном лабиринте Морриса все животные были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУК) и низким уровнем развития когнитивных функций (НУК), по 56 животных в каждой подгруппе.

Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.) и выполнен в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этических норм, и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»).

В работе использована полная необратимая одномоментная билатеральная

## Введение

В течение XX века мозговой кровоток при физической нагрузке считался стабильным, как у животных [19, 8], так и у людей [26, 9]. Однако применение новых методик регистрации продемонстрировало значительное увеличение кровотока при беге, особенно в подкорковых областях, участвующих в моторном и кардиореспираторном контроле, поддержании равновесия и зрения [16, 3], в первичной моторной коре, первичной соматосенсорной коре, дорсолатеральном стриатуме, вентролатеральном таламусе, мозжечке и зрительной коре, в соматосенсорной коре, гиппокампе [23] и полосатом теле [23], но не в обонятельной луковице [23] у крыс. Повышение общего и регионального церебрального кровотока, вызванного физической нагрузкой, также было обнаружено у людей [27, 13]. Кровоток в гиппокампе увеличивался сразу после начала ходьбы. Это послужило отправной точкой для применения кратковременной физической нагрузки [15, 22] для коррекции нейродегенеративных изменений, выявленных нами ранее в модели хронической церебральной гипоперфузии у крыс с разным уровнем когнитивных способностей [6].

Целью исследования явилось изучение особенностей нейродегенеративных изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитив-



перевязка обеих общих сонных артерий, которая может рассматриваться в качестве модели церебральной гипоперфузии [19]. Выживших после операции животных (56 самцов и 56 самок) на протяжении 35 суток подвергали кратковременной физической нагрузке в виде свободного, ежедневного плавания, начиная с 7-го дня после операции. Продолжительность плавания составила 15 минут, поскольку, оно обеспечивает достоверный рост (в 4 раза по сравнению с интактными крысами)  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона, в средней доле гипофиза, чего не наблюдается при более кратковременном воздействии фактора (5 минут) [18], что свидетельствует о вовлечении эндокринного компонента в стресс-реакции организма.

Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила на 8, 14, 21, 35, 60 и 90-е сутки после операции – по 16 животных на каждый срок (по 8 самцов и 8 самок), а также одинаковое количество животных обоего пола с НУК ( $n=8$ ) и ВУК ( $n=8$ ).

Полученный материал для окраски по Нисслю фиксировали в 96% этиловом спирте; для окраски гематоксилином и эозином, а также метиловым зеленым – пиронином (по Браше) – в 10% забуференном формалине. Дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик. Фронтальные срезы толщиной 5 мкм на расстоянии 1 мм кпереди от bregma (область, соответствующая у крыс Wistar моторной коре [28]), изготавливали с помощью HM 450 Sliding Microtome. Окраска гематоксилином и эозином была использована для обзорных целей. Окраску по Браше использовали для выявления внутриядерных включений. При окраске по Нисслю на микропрепаратах определяли численную плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений (NN), ядросодержащих нейронов с необратимыми изменениями (Nn), постклеточных структур (Nd) (включая клетки-тени и апоптотически измененные нейроны) на 1 мм<sup>2</sup>, клеток макроглии на 1 мм<sup>2</sup> среза (Ng), макроглиоцитов рядом с гемокapилляром на расстоянии, не превышающем 25 мкм (Nh-g) (по Ю. Г. Васильеву) [1], среднюю площадь перикариона нейронов без необратимых изменений (Sp), и среднюю площадь ядер таких нейронов и ядерно-цитоплазматический отношение (ЯЦО).

Морфометрическое исследование осуществлялось на цифровых изображениях 50 случайно выбранных полей зрения (об.  $\times 40$ ) на каждый срок исследования с использованием программы ImageJ 1.45s. Распределение значений переменных в вариационных рядах первичных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, Шапиро. Преобладало нормальное или легко сводимое к нормальному распределение. Поэтому проверку статистических гипотез про-

водили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента). Материал представлен как среднеарифметическое значение и ошибка среднего. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0.05$ . Взаимосвязь изменения средних оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала ( $\tau$ ), который как считают многие авторы наиболее прост для интерпретации из непараметрических коэффициентов корреляции. Он позволяет анализировать результаты исследования даже при отсутствии между вариационными рядами количественных переменных линейной зависимости, при малом количестве наблюдений (менее 25), при отсутствии парности наблюдений и гомоскедастичности, что выгодно отличает его от коэффициента линейной корреляции Пирсона [2].

### Результаты и их обсуждение

Летальность после ПОСА составила 8.3% (10/120), при этом все животные погибли в течение первой недели после операции.

Численная плотность ядросодержащих нейронов с необратимыми изменениями у животных при однократной физической нагрузке, спустя 8 суток после операции, достоверно возрастала в той же степени, что и при изолированной церебральной гипоперфузии, рассмотренной нами в предыдущем исследовании [7].

При комбинации кратковременной физической нагрузки с ПОСА, одновременно снижалось и количество ядросодержащих нейронов без необратимых изменений, однако, это снижение было более выражено в подгруппе животных с НУК, чем у животных с ВУК. Также у животных с ВУК отсутствовало увеличение средней площади сечения ядра, характерное для изолированной церебральной гипоперфузии. Численная плотность клеток макроглии в обеих исследуемых подгруппах увеличивалась менее интенсивно, чем при изолированной церебральной гипоперфузии. Однако, визуально глия чаще образовывала компактные группы периваскулярно расположенных клеток, с округлым или овальным ядром, с конденсированным по периферии хроматином (рис. 1). Гемомикроциркуляторное русло характеризовалось снижением венозной гиперемии и уменьшением признаков тканевого отека вокруг гемокapилляров, характерного для церебральной гипоперфузии (рис. 2).

На 14-, 21- и 28-е сутки при сочетании церебральной гипоперфузии с физической нагрузкой выявлялись нейроны с признаками гиперфункции (рис. 3). Иногда в ядре таких нейронов можно было различить единичные, РНК-содержащие фибриллярные располагающиеся радиально структуры, впервые выявляемые спустя 14 суток после операции.

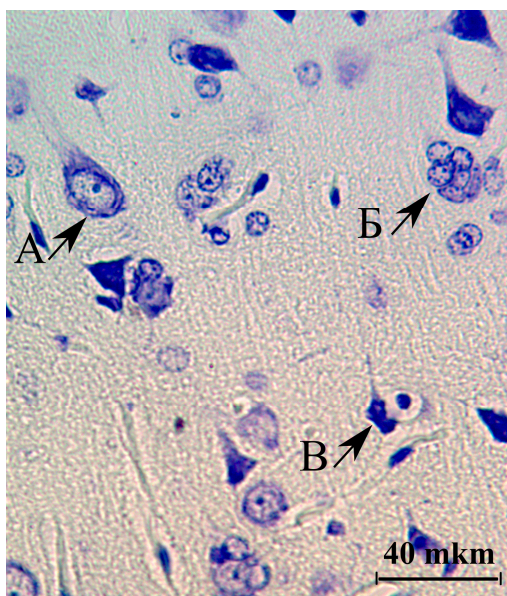


Рис. 1. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 8-е сутки эксперимента. Окраска по методу Ниссля. Об. 40, масштабный отрезок – 20 мкм. Обозначения: А – нормохромный нейрон; Б – скопление клеток морфологически близких астроцитам; В – резорбция клетки, по расположению и размерам соответствующей олигодендроглиоциту.

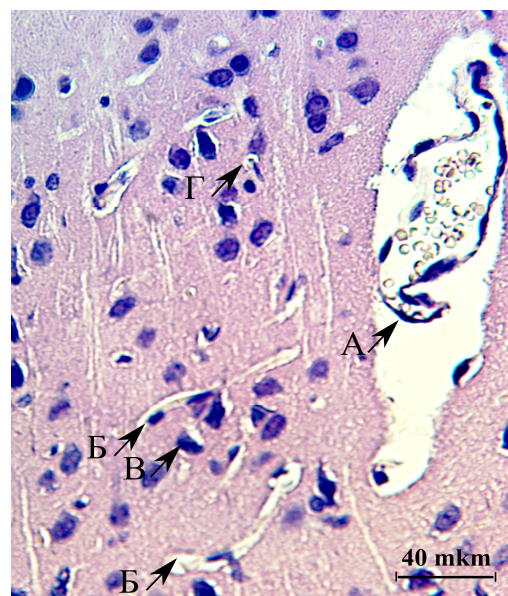


Рис. 2. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 8-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, масштабный отрезок – 20 мкм. Обозначения: А – умеренно полнокровная венула; Б – гемакапилляры; В – скопление глиальных клеток рядом с гемакапилляром; Г – пикнотические постклеточные структуры.

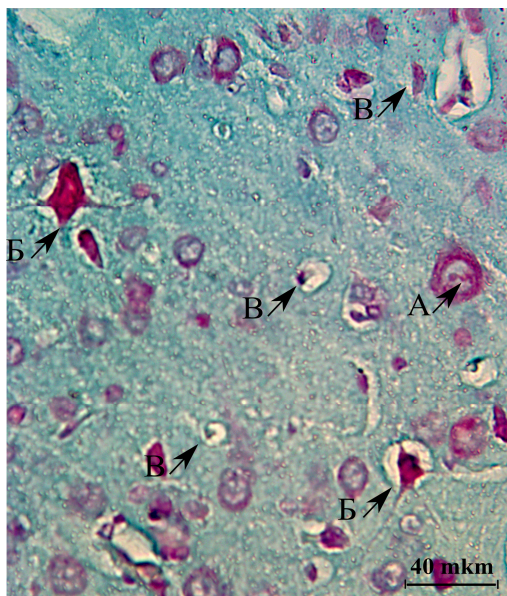


Рис. 3. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 14-е сутки эксперимента. Окраска метиловым зеленым и пиронином. Об. 40, масштабный отрезок – 20 мкм. Обозначения: А – палочковидное внутриядерное включение; Б – пикнотически измененный нейрон; 3 – постклеточные структуры на разных стадиях резорбции.

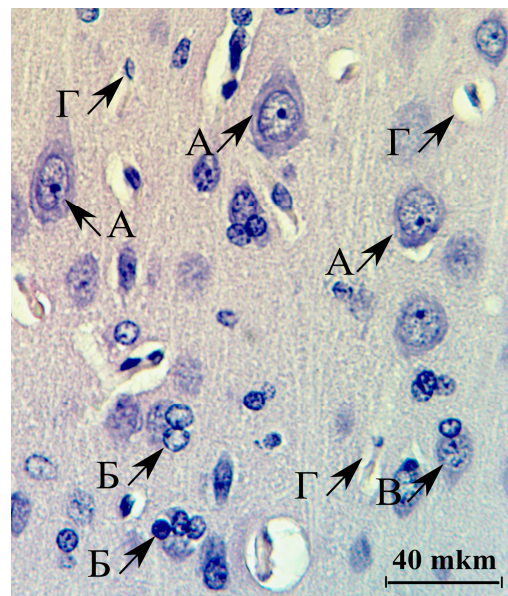


Рис. 4. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 21-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, масштабный отрезок – 20 мкм. Обозначения: А – крупный нейрон с увеличенной цитоплазмой и апикальным отростком; Б – нейроны, тесно контактирующие с олигодендроглиоцитам, которые инвагинируют цитоплазму и ядро нейрона; В – два ядрышка; Г – постклеточные структуры.

При изолированной церебральной гипоперфузии эти структуры в соответствующих подгруппах не выявлялись. Эти палочковидные включения визуализировались только при окраске метиловым зеленым и пиронином, и морфологически соответствовали тельцам Ронкорони (rodlets of Roncoroni). В 1970 г.

американскими исследователями [21] было показано, что эти тельца представляют пучки 10 нм филаментов. Такие тельца содержатся в неокортексе неврологически здоровых людей, а при болезни Альцгеймера их количество уменьшается [29]. Тельца Ронкорони были также обнаружены в ядрах коры головного



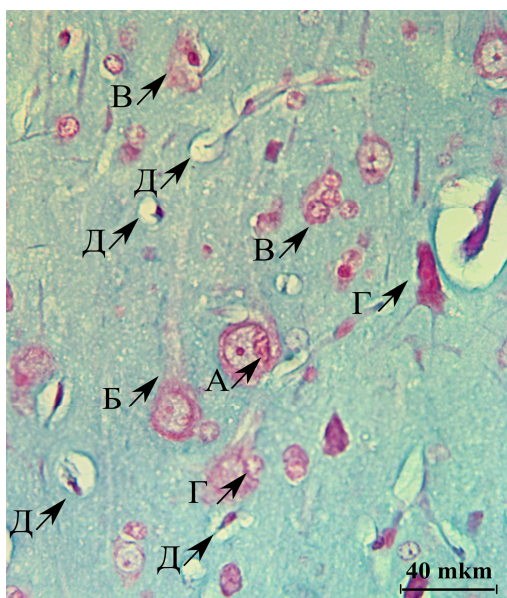


Рис. 5. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 60-е сутки эксперимента. Окраска метиловым зеленым и пиронином. Об. 40, масштабный отрезок – 20 мкм. Обозначения: А – пирамидный нейрон с неравномерным отложением гетерохроматина; Б – нормохромный нейрон с ампулоидным расширением апикального отростка; В – многочисленные глиоциты, в том числе пикнотически измененные, контактирующие с перикарионами нейронов; Г – гиперхромный пикнотически измененный нейрон; Д – пикнотические постклеточные структуры.

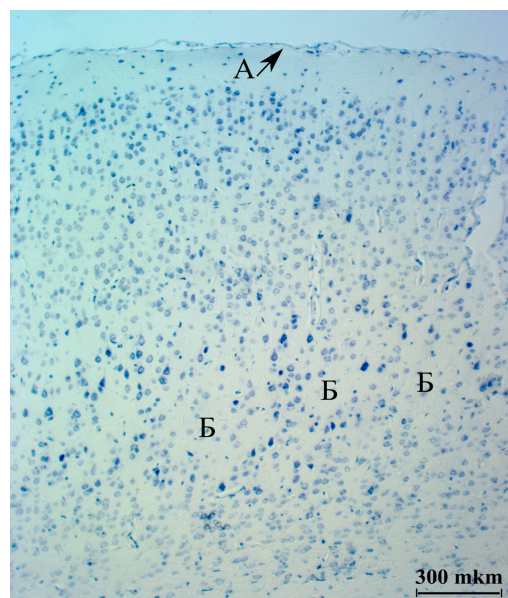


Рис. 6. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 90-е сутки эксперимента. Окраска по методу Ниссля. Об. 4, масштабный отрезок – 150 мкм. Обозначения: А – мягкая мозговая оболочка; Б – участки «выпадения» клеток коры головного мозга.

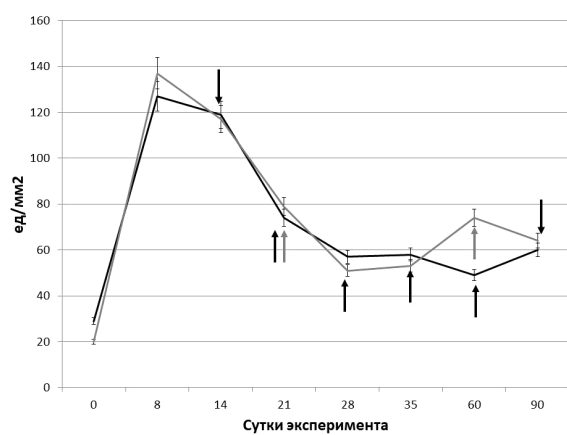
мозга при полной мозговой ишемии у крыс [24].

По сравнению с 8-ми сутками исследования продолжалось увеличение количества тел нейронов, находящихся в тесном контакте с олигодендроглиоцитами, которые вдавливались внутрь, приближаясь и в некоторых случаях инвагинируя кариолемму клетки. Также часто встречались резорбционные полости с остатками клеточных структур, однако, в отличие от изолированной церебральной гипоперфузии, они уже в большей части располагались не свободно, а около нейронов или их отростков, имели небольшие размеры. Это позволило предположить, что источником таких полостей являются не нейроны, а олигодендроглия.

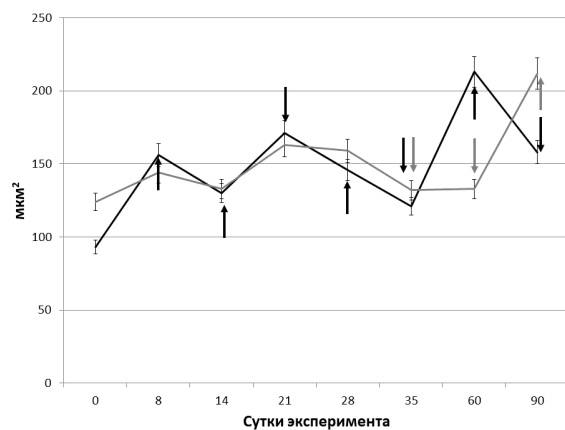
Спустя 21 сутки после операции возрастало число крупных, нормохромных нейронов с гипертрофированным ядром и перикарионом, их апикальный дендрит прямой, не расширен, окрашивался используемыми методами окраски. Иногда встречались нейроны, содержащие в ядре два ядрышка (рис. 4). При изолированной церебральной гипоксии также появлялись увеличенные в размерах нейроны. Однако, они характеризовались ампулообразным расширением апикального отростка и распылением хроматофильной субстанции перикариона, что было показано нами ранее [7].

В текущем исследовании аналогичные нейроны появлялись только на 60-е сутки исследования. Спустя 21 сутки после операции встречаемость внутриядерных палочковидных включений в нейронах увеличивалась более, чем в два раза по сравнению с предыдущим сроком. Также, начиная с этого срока и для всех последующих сроков исследования вплоть до конца эксперимента, численная плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений при кратковременной физической нагрузке на фоне церебральной гипоперфузии была достоверно больше, чем в предыдущем нашем исследовании (рис. 7), посвященном изолированному влиянию церебральной гипоперфузии [7].

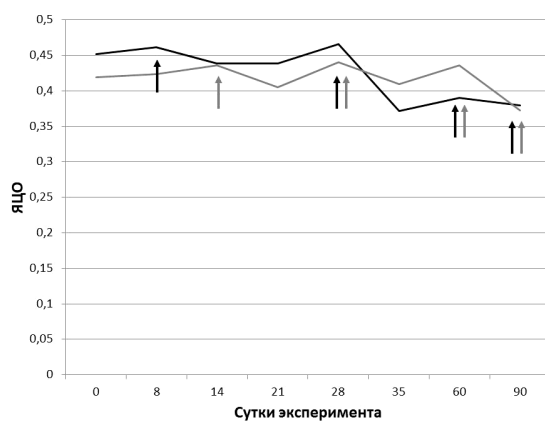
Спустя 28 суток появляются нейроны, тесно контактирующие с 3–4 олигодендроглиоцитами (рис. 5). Численность клеток глии возрастала по отношению к аналогичному сроку изолированной церебральной гипоперфузии, также возрастало количество клеток рядом с гемакапилляром (рис. 7). Иногда ядро олигодендроглиоцита оказывалось настолько глубоко погруженным в перикарион, что на срезе оно проецировалось на кариоплазму ядра нейрона. Сохранялись компактные группы глиоцитов в количестве 5–6 клеток, которые располагались как в межнейрональном пространстве, так и перивасально, что в большей степени было характерно для



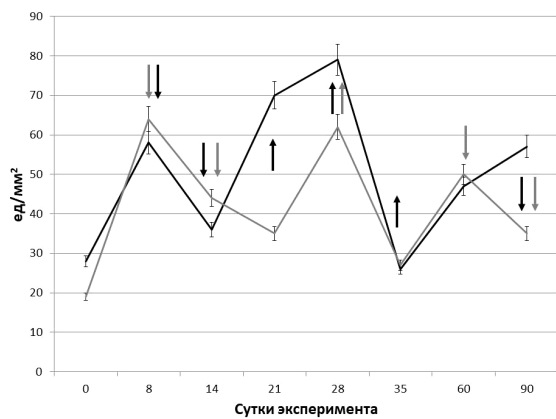
Нейроны с необратимыми изменениями



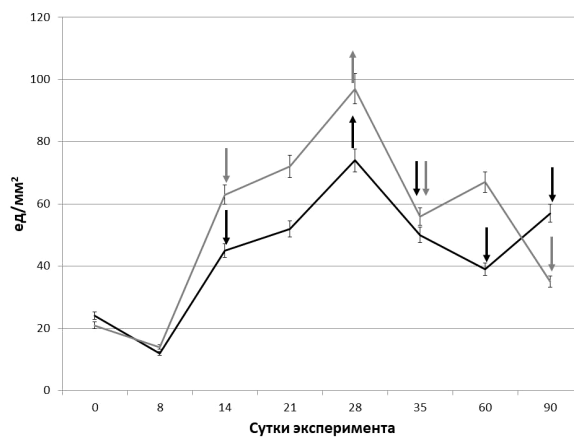
Площадь перикариона



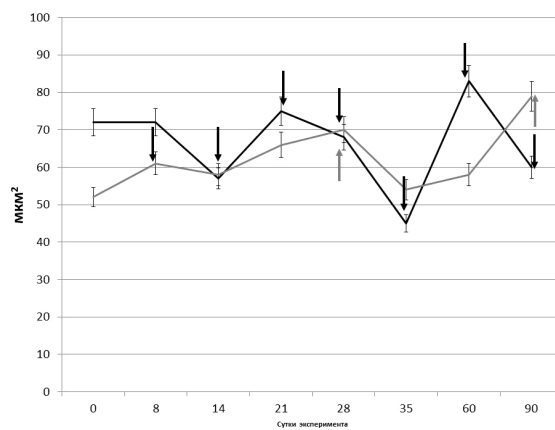
ЯЦО



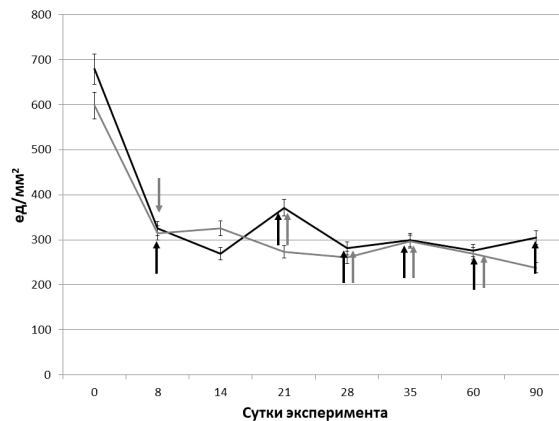
Клетки глии



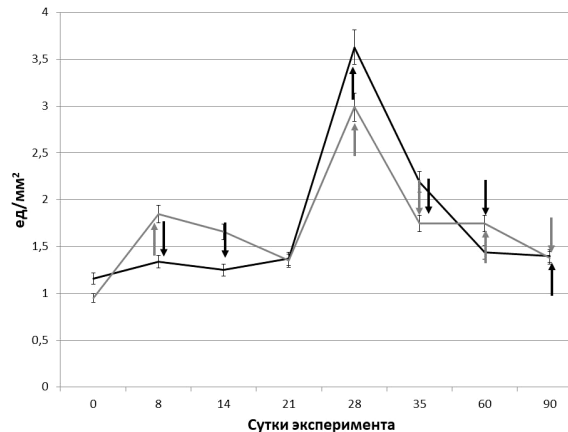
Погибшие клетки



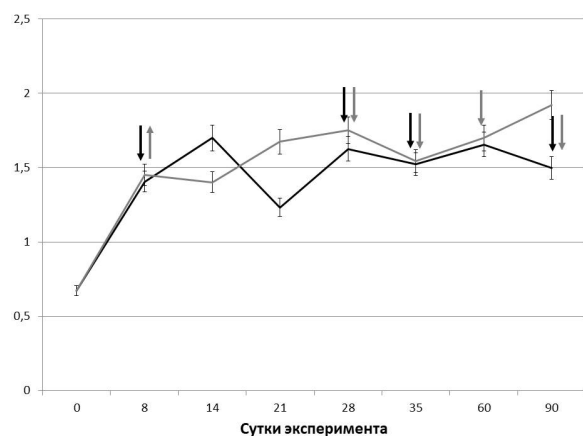
Площадь ядра



Количество нейронов без необратимых изменений



Количество глии рядом с ГК



Нейро-глиальный индекс

животных с ВУК. Также, начиная с этого срока и для всех последующих сроков исследования, вплоть до конца эксперимента, нейро-глиальный индекс при кратковременной физической нагрузке на фоне церебральной гипоперфузии был достоверно меньше, чем при изолированной церебральной гипоперфузии (рис. 7) [7].

На 35-, 60- и 90-е сутки изолированной церебральной гипоперфузии появлялись признаки декомпенсации [7]. Однако воздействие кратковременной физической нагрузки приводило к достоверному снижению числа погибших клеток, увеличению ЯЦО и количества нейронов без необратимых изменений в обеих подгруппах, что смягчало негативные тенденции, характерные для изолированной церебральной гипоперфузии (рис. 7).

Спустя 35 суток в коре больших полушарий головного мозга продолжали выявляться постклеточные структуры на разной стадии резорбции, многие из которых по расположению соответствовали олигодендроцитам, однако, несмотря на постоянную убыль этих клеток, нейроглиальный индекс не снижался. При этом сохранялись компактные группы глиальных клеток, некоторые из них содержали 1–2 ядрышка, демонстрируя ускоренный метаболизм этих клеток. Как правило, эти глиальные скопления чаще встречались в подгруппе животных с ВУК. Сочетание этих двух морфологических феноменов на протяжении 14, 21, 28, 35 суток позволяло предположить их взаимосвязь.

Спустя 60 суток после начала эксперимента появлялось неравномерное отложение хроматина с концентрацией пиронин-позитивных внутриядерных структур у одного из полюсов ядра (рис. 5). У ряда нейронов формировалось ампулообразное расширение апикального отростка. Сохранялись многочисленные компактные перивасальные группы глиальных клеток.

Спустя 90 суток после начала эксперимента тельца Ронкорони в ядрах нейронов исчезали. Появлялись многочисленные небольшие участки коры, обедненные телами

Рис. 7. Динамика морфометрических параметров нейронов и глии у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. Обозначения: темная линия – подгруппа животных с ВУК; светлая линия – подгруппа животных НУК; ↑ – достоверное превышение показателей животных без физической нагрузки,  $p < 0.05$ ; ↓ – достоверное снижение показателей интактных животных,  $p < 0.05$ .

клеток (рис. 6), однако нейродегенеративных изменений, характерных для изолированной церебральной гипоперфузии в виде штопорообразного хода апикального дендрита не выявлялось.

Коэффициент корреляции Кендала между аналогичными параметрами исследуемых в эксперименте подгрупп (ВУК и НУК) принимает достоверные значения для численной плотности с необратимыми изменениями ( $\tau = 0.79$ ), клеток макроглии на  $1 \text{ мм}^2$  среза ( $\tau = 0.64$ ), среднего расстояния между ядрами нейрона и сателлита ( $\tau = 0.71$ ), количества макроглиоцитов рядом с гемокapилляром на расстоянии, не превышающем 25 мкм ( $\tau = 0.64$ ). Если основываться на предположении, что динамика таких показателей в большей степени определяется экзогенными факторами, изменяющимися при наблюдении, и в меньшей степени – уровнем когнитивных функций, то следует предположить, что описанные изменения определяются влиянием физической нагрузки, а не церебральной гипоперфузии. Это подтверждается и тем, что при изолированной церебральной гипоперфузии, такая корреляция только одна – средняя площадь перикариона нейронов без необратимых изменений ( $\tau = 0.51$ ).

По литературным данным, снижение мозгового кровотока, цереброваскулярная гипоксия и сосудистое воспаление являются важными признаками нескольких типов деменции [12, 17]. Церебральная гипоперфузия индуцирует окислительный стресс в гиппокампе и нейровоспаление, а липиды миелиновых оболочек головного мозга становятся мишенью для активных форм кислорода (АФК) [10]; снижает уровень потребления глюкозы и кислорода и нарушает целостность микрососудов [19], что приводит, при двусторонней перевязке сонных артерий, к ухудшению памяти [14]. Чрезмерное образование АФК вызывает усиление перекисного окисления липидов клеточной мембраны и последующее накопление малонового диальдегида, побочного продукта перекисного окисления липидов.

Ряд исследований демонстрирует, что тренировка животных ежедневным плаванием [25] не влияет на антиоксидантную защиту мозга, несмотря на способность физических нагрузок приводить к генерации свободных радикалов. Это позволяет предполагать, что физические упражнения вызывают полноценную физиологическую адаптацию антиоксидантной системы клеток коры головного мозга [20].

В нашем исследовании [5] высокий уровень когнитивных способностей был ассоциирован с достоверно большей летальностью с 8 до 28 суток после моделирования церебральной гипоперфузии. Однако в текущем исследовании этого пика летальности выявлено не было. В связи с этим можно предполагать, что формирование телец Ронкорони, гипертрофия ряда нейронов и образование компактных групп глиоцитов около гемокapилляров являются компонентами обусловленных физической нагрузкой островков локальной компенсации. Формирование гипоксически устойчивого микроокружения может быть обусловлено локальными особенностями функционирования эндотелиоцитов гемокapилляров с помощью eNOS-зависимых механизмов [11], вазодилатационного и ангиогенного эффектов, обеспечивающих адаптационное влияние физической нагрузки при церебральной гипоперфузии.

### Заключение

В целом, кратковременная физическая нагрузка при церебральной гипоперфузии приводит к увеличению количества нейронов без необратимых изменений, снижению выраженности нейродегенеративных изменений, а также уменьшению выраженности глиоза. Критическим сроком являются 28-е сутки исследования, когда отмечается рост числа погибших клеток, общей численной плотности глиоцитов и количества глиальных клеток в непосредственной близости у гемокapилляров головного мозга относительно показателей животных с изолированной церебральной гипоперфузией. Это сочетается с появлением телец Ронкорони и гипертрофией перикариона части пирамидных нейронов. Вероятно, вышеописанные изменения в этот период носят адаптационный, приспособительный характер, поскольку сочетаются с значительным снижением смертности животных с ВУК.

Адаптационное влияние кратковременной физической нагрузки более выражено у животных с высоким уровнем когнитивных способностей, что также сопровождается более значительным снижением числа погибших клеток в этой экспериментальной подгруппе.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы / References

1. Васильев Ю.Г., Чучков В.М. Нейро-глио-сосудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и математического анализа). Ижевск: АНК; 2003 [Vasil'ev YuG, Chuchkov VM. Neuro-glio-sosudistye otnosheniya v tsentral'noi nervnoi sisteme (morfologicheskoe issledovanie s elementami morfometricheskogo i matematicheskogo analiza). Izhevsk: ANK; 2003] (in Russian).
2. Гржибовский А.М. Корреляционный анализ. Экология человека. 2008;9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz> [Grzybowski AM. Correlation analysis. Human Ecology. 2008;9] (in Russian).
3. Дуров Р.А. Кадровый потенциал промышленного развития России. Гуманитарные и социальные науки. 2013;(3):2–8. [Durov RA. Personnel potential of industrial development of Russia. Humanities and social Sciences. 2013;(3):2–8] (in Russian).
4. Заднипряный И.В., Сатаева Т.П. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфо-функциональных особенностей (обзор литературы). Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013;1(1):13–21 [Zadniptyany IV, Sataieva TP. Application of antihypoxants in the correction of antenatal hypoxia based on its morphological and functional data. Crimea State Medical University named after S.I. Georgievskiy. 2013;1(1):13–21] (in Russian).
5. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2016; 102(1):3–17 [Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. Methodical features of the application of morris water maze for estimation of cognitive functions in animals. Russian journal of physiology. 2016;102(1):3–17] (in Russian).
6. Криштон В.В., Никонорова В.Г., Румянцева Т.А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019;8(4):22–9 [Chrishtop VV, Nikonorova VG, Rumyantseva TA. Changes in the Cellular Composition of the Cerebral Cortex in Rats with Different Levels of Cognitive Functions Under Cerebral Hypoperfusion. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019;8(4):22–9. doi. org/10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29] (in Russian).
7. Криштон В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Развитие перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности и пола. Медицинский вестник северного Кавказа. 2018;13(4):654–9 [Chrishtop VV, Pakhrova OA, Rumyantseva TA. Dynamics of permanent cerebral hypoxia of rats depending on

- individual features of higher nervous activity and sex. Medical News of North Caucasus. 2018;13(4):654–9. doi: 10.14300/mnnc.2018.13129] (in Russian).
8. Монид М.В., Дробленков А.В., Сосин Д.В., Шабанов П.Д. Реактивные морфологические изменения переднего цингулярного поля головного мозга крыс после острой гипоксии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12(4):31–4 [Monid MV, Droblenkov AV, Sosin DV., Shabanov PD. Reactive morphological changes of the rat brain anterior cingulate cortex after acute hypoxia. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. 2013;12(4):31–4] (in Russian).
9. Сергеев А.В. Иммуноморфологическая и морфометрическая характеристика тормозных и возбуждающих нейронов коры головного мозга человека в норме и при хронической ишемии: автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск; 2014 [Sergeev AV. Immunomorfologicheskaya i morfometricheskaya kharakteristika tormoznykh i vozbuzhdayushchikh neuronov kory golovnogo mozga cheloveka v norme i pri khronicheskoi ishemii: avtoref. dis... kand. med. nauk. Novosibirsk; 2014] (in Russian).
10. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мьцук А.В., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Нейро-глио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии. Общая реаниматология. 2017;13(6):6–17. [Stepanov AS, Akulinin VA, Mysik AV, Stepanov SS, Avdeev DB. Neuro-Glio-Vascular Complexes of the Brain After Acute Ischemia. n General Reanimatology. 2017;13(6):6–17. doi:10.15360/1813-9779-2017-6-6-17] (in Russian).
11. Aytac E, Oktay Seymen H, Uzun H, Dikmen G, Altug T. Effects of iloprost on visual evoked potentials and brain tissue oxidative stress after bilateral common carotid artery occlusion. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2006 Jun;74(6):373–8. doi: 10.1016/j.plefa.2006.03.006
12. Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2013 Sep 1;305(5):H620–33. doi: 10.1152/ajpheart.00624.2012
13. Cechetti F, Pagnussat AS, Worm PV, Elsner VR, Ben J, da Costa MS, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. Brain Research Bulletin. 2012 Jan;87(1):109–16. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.006
14. Choi B-R, Lee SR, Han J-S, Woo S-K, Kim KM, Choi D-H, et al. Synergistic Memory Impairment Through the Interaction of Chronic Cerebral Hypoperfusion and Amyloid Toxicity in a Rat Model. Stroke. 2011 Sep;42(9):2595–604. doi: 10.1161/strokeaha.111.620179
15. Choi D-H, Lee K-H, Kim J-H, Seo J-H, Kim HY, Shin CY, et al. NADPH Oxidase 1, a Novel Molecular Source of ROS in Hippocampal Neuronal Death in Vascular Dementia. Antioxidants & Redox Signaling. 2014 Aug;21(4):533–50. doi: 10.1089/ars.2012.5129
16. Chrishtop VV, Tomilova IK, Rumyantseva TA, Mikhaylenko EV, Avila-Rodriguez MF, Mikhaleva LM, et al. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. Molecular Neurobiology. 2020 May 26;57(7):3014–26. doi: 10.1007/s12035-020-01930-5
17. Ding Y-H, Li J, Zhou Y, Rafols J, Clark J, Ding Y. Cerebral Angiogenesis and Expression of Angiogenic Factors in Aging Rats after Exercise. Current Neurovascular Research. 2006 Feb 1;3(1):15–23. doi: 10.2174/156720206775541787
18. Dolotov OV, Karpenko EA, Inozemtseva LS, Seredenina TS, Levitskaya NG, Rozyczka J, et al. Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. Brain Research. 2006 Oct 30;1117(1):54–60. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.108
19. Farkas E, Luiten PGM, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. Brain Research Reviews. 2007 Apr;54(1):162–80. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
20. Kwon KJ, Kim MK, Lee EJ, Kim JN, Choi B-R, Kim SY, et al. Effects of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on neurogenesis in a rat model of vascular dementia. Journal of the Neurological Sciences. 2014 Dec;347(1–2):66–77. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.021
21. Liu J, Jin D-Z, Xiao L, Zhu X-Z. Paeoniflorin attenuates chronic cerebral hypoperfusion-induced learning dysfunction and brain damage in rats. Brain Research. 2006 May;1089(1):162–70. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.115
22. Ogoh S, Ainslie PN. Regulatory Mechanisms of Cerebral Blood Flow During Exercise. Exercise and Sport Sciences Reviews. 2009 Jul;37(3):123–9. doi: 10.1097/JES.0b013e3181aa64d7
23. Ohtaki H, Fujimoto T, Sato T, Kishimoto K, Fujimoto M, Moriya M, et al. Progressive expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis after chronic ischemic hypoperfusion in rat. Acta neurochirurgica. Supplement. 2006; 96: 283–287. doi: 10.1007/3-211-30714-1\_61
24. Ozkaya YG, Agar A, Yargıçoğlu P, Hacıoğlu G, Bilmen-Sarıkoğlu S, Ozen I, et al. The effect of exercise on brain antioxidant status of diabetic rats. Diabetes and Metabolism. 2002;28(5):377–84.
25. Querido JS, Sheel AW. Regulation of Cerebral Blood Flow During Exercise. Sports Medicine. 2007;37(9):765–82. doi: 10.2165/00007256-200737090-00002
26. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. Neurochemistry International. 2006 Sep;49(4):387–92. doi: 10.1016/j.neuint.2006.02.004
27. Schoenfeld R, Schiffelholz T, Beyer C, Leplow B, Foreman N. Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. Neurobiology of Learning and Memory. 2017 Mar;139:117–27. doi: 10.1016/j.nlm.2016.12.022
28. Servais S, Couturier K, Koubi H, Rouanet JL, Desplanches D, Sornay-Mayet MH, et al. Effect of voluntary exercise on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by

subsarcolemmal, and intermyofibrillar mitochondria. Free Radical Biology and Medicine. 2003;35(1):24–32. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00177-1

29. Turtzo L, Lescher J, Janes L, Dean DD, Budde MD, Frank JA. Macrophagic and microglial responses after focal traumatic brain injury in the female rat. Journal of Neuroinflammation. 2014;11(1):82. doi: 10.1186/1742-2094-11-82

---

Поступила в редакцию 29.09.2020  
Принята в печать 11.11.2020

Received 29.09.2020  
Accepted 11.11.2020

---

*Для цитирования:* Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при сочетании церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(4): 45–54. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-45-54

*For citation:* Krishtop V.V., Rumyantseva T.A., Nikonorova V.G. Changes in the cellular composition of the cerebral cortex in rats with different levels of cognitive function in cerebral hypoperfusion combined with short-term physical activity. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(4): 45–54. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-45-54

---