DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

УДК 611.813.11:[612.8(075.8) +616-005.4]

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© В.В. Криштоп, В.Г. Никонорова, Т.А. Румянцева, 2019

Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии

В. В. Криштоп^{1*}, В. Г. Никонорова¹, Т. А. Румянцева²¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Целью исследования явилось изучение особенностей нейродистрофических изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при двусторонней перевязке общих сонных артерий.

Материал и методы. Исследование выполнено на 136 крысах Wistar. По результатам тестирования в водном лабиринте Морриса все животные были разделены на две подгруппы: с высоким и низким уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению. Животных экспериментальной группы выводили из эксперимента на 1-, 6-, 14-, 21-, 35-, 60- и 90-е сутки после двусторонней перевязки обеих сонных артерий. Гистологические срезы моторной коры головного мозга окрашивали по Нисслю и гематоксилином–эозином.

Результаты. Через 1, 6 и 8 суток после ишемии количество нейронов с необратимыми изменениями и погибших клеток достигало максимума за все время наблюдения. На 8-е сутки исследования около сосудов появлялись компактные группы глиальных клеток. Отмечалась гетерохрония: у животных с высоким уровнем когнитивных способностей рост числа нейронов с необратимыми изменениями следовал за пиком гибели клеток, а у животных низким уровнем, наоборот, максимальное количество погибших клеток приходилось на 6-е сутки, а нейронов с необратимыми изменениями – на 1-е. На 14-, 21- и 28-е сутки отмечалась постепенная стабилизация показателей, характеризующих повреждение коры больших полушарий. Средние значения площади перикарионов и ядер нейронов возрастали, ядерно-цитоплазматическое отношение снижалось, отмечалось внутриклеточное набухание. Спустя 35 суток появлялись участки коры, обедненные телами нейронов и глии, возрастало количество нейронов с необратимыми изменениями, в большей степени у животных с высоким уровнем когнитивных способностей. Тенденции, характерные для первого месяца исследования: снижение ядерно-цитоплазматического отношения, нейронов без необратимых изменений, и увеличение нейроглиального индекса продолжали прогрессировать и на 60-е и 90-е сутки исследования. Апикальные дендриты пирамидальных нейронов приобретали штопорообразный ход. Компактные группы глиальных клеток исчезали.

Заключение. На первой неделе церебральной гипоперфузии преобладали необратимые изменения нейронов, на второй–третьей неделе происходило снижение морфологических критериев их функциональной активности. На четвертой–пятой неделе развивалась неполная адаптация в виде увеличения числа нейронов вблизи сосудов гемоциркуляторного русла и роста количества сателлитных глиоцитов, погружением их в цитоплазму нейронов. Через 2–3 месяца церебральной гипоперфузии вновь появлялись признаки острой гипоксии. Животные с высоким уровнем когнитивных способностей характеризовались большим повреждением структур нейро-глиального ансамбля.

Ключевые слова: крысы Вистар, моторная кора, пирамидные клетки, нейроны, нейроглия, гипоксия, когнитивные функции.

Changes in the Cellular Composition of the Cerebral Cortex in Rats with Different Levels of Cognitive Functions Under Cerebral Hypoperfusion

© V.V. Krishtop*, V.G. Nikonorova¹, T.A. Rumyantseva², 2019¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The aim of study was to investigate characteristics of neurodystrophic changes in neurons and glia of the motor cortex in rats with different levels of cognitive functions under bilateral ligation of the common carotid arteries.

Material and methods. The study included 136 Wistar rats. All animals were divided into two subgroups based on the results of the Morris water maze test: with high and low level of ability to spatial learning. Animals of the experimental group were removed from the experiment on the 1st, 6th, 14th, 21st, 35th, 60th and 90th days after bilateral ligation of both carotid arteries. Histological sections of the motor cortex were studied using Nissl and hematoxylin-eosin staining.

Results. In 1, 6 and 8 days after ischemia, the number of neurons with irreversible changes and dead cells reached their maximum for the entire time of observation. On the 8th day of study, compact groups of glial cells appeared near the vessels. Heterochrony was noted: in animals with high level of cognitive ability, an increase in

the number of neurons with irreversible changes followed the peak of cell death; in animals with low level, on the contrary, the maximum number of dead cells was observed on the 6th day, and the maximum number of neurons with irreversible changes – on the 1st. On the 14th, 21st, and 28th days there was observed a gradual stabilization of indicators characterizing damage to the cerebral cortex. Average values of the perikarya area and neurons nuclei increased, the nuclear-cytoplasmic ratio decreased, and intracellular swelling was noted. After 35 days, areas of the cortex depleted in bodies of neurons and glia appeared; the number of neurons with irreversible changes increased, to a greater extent, in animals with high level of cognitive abilities. Typical trends of the first month of study are as follows: a decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio and a number of neurons without irreversible changes, and an increase in the neuroglial index continued to progress on the 60th and 90th days of study. The apical dendrites of the pyramidal neurons obtained a corkscrew course. Compact groups of glial cells disappeared.

Conclusion. During the first week of cerebral hypoperfusion, irreversible changes in neurons predominated, in the second and third weeks, the morphological criteria of their functional activity decreased. In the fourth and fifth weeks incomplete adaptation developed in the form of an increased number of neurons near the vessels of the hemocirculatory bed and an increased number of satellite gliocytes by immersing them in the cytoplasm of neurons. In 2-3 months after cerebral hypoperfusion, signs of acute hypoxia reappeared. Animals with high level of cognitive ability were characterized by large damage to the structures of the neuroglial ensemble.

Key words: Wistar rats, motor cortex, pyramidal cells, neurons, neuroglia, hypoxia, cognition.

***Автор для переписки:**

Криштоп Владимир Владимирович
Ивановская государственная медицинская академия,
Шереметевский пр-т, 8, г. Иваново, 153012, Россия
E-mail: chrishtop@mail.ru

***Corresponding author:**

Vladimir Krishtop
Ivanovo State Medical Academy, Sheremetevskii prospekt, 8,
Ivanovo, 153012, Russia
E-mail: chrishtop@mail.ru

Введение

Церебральная гипоперфузия является одной из центральных проблем постиндустриального общества, в котором наиболее ценными качествами индивидуума является уровень образования, профессионализм, обучаемость и творческий подход [2]. Физиологическим базисом для формирования этих социокультурных характеристик являются типологические особенности высшей нервной деятельности, эквиваленты которых у животных выявляются в тесте «водный лабиринт Морриса» [14]. Одной из наиболее распространенных моделей нейродегенеративных поражений головного мозга является кора больших полушарий аутбредных крыс Вистар, спустя 6 месяцев после перевязки обеих сонных артерий, детально рассмотренная Farkas [10]. Однако, данные о влиянии типологических особенностей высшей нервной деятельности животных на структуры коры больших полушарий головного мозга в его обзорах не представлены. Так же немногочисленны работы о динамике морфологических изменений неокортекса в промежутке от двух недель до полугода после моделирования [7, 12, 13].

Целью исследования явилось изучение особенностей нейродистрофических изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при двусторонней перевязке общих сонных артерий.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 136 аутбредных крысах Wistar обоего пола, массой

180–200 г, содержащихся в стандартных условиях и на рациионе вивария. Опыты проводили в весенние месяцы: март–апрель. Животные были разделены на две группы: первую – контрольную – 24 особи (12 самцов и 12 самок) и вторую, в которой моделировали церебральную гипоперфузию. Для оценки состояния когнитивных функций (способности к пространственному обучению) использовали 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 68 животных в каждой подгруппе.

В работе использована полная необратимая одномоментная билатеральная перевязка обеих общих сонных артерий, которая может рассматриваться в качестве модели церебральной гипоперфузии [10]. Выживших после операции животных (56 самцов и 56 самок) [4] выводили из эксперимента передозировкой золетила на 1-, 6-, 14-, 21-, 35-, 60- и 90-е сутки после операции – по 16 животных на каждый срок, из которых, 8 самцов и 8 самок, с одинаковым количеством животных с НУК и ВУК.

Полученный материал фиксировали в зависимости от последующих методов окрашивания. Для окраски по Нисслю фиксацию проводили в 96% растворе этилового спирта, для окраски гематоксилином и эозином – в 10% растворе забуференного формалина. Дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик. Фронтальные срезы толщиной 5 мкм изготавливали с помощью HM 450 Sliding Microtome на 1 мм клипеди от bregma, что у крыс Wistar соответствует моторной коре [15]. При окраске по Нисслю на микропрепаратах определяли численную плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений (NN), ядросодержащих нейронов с необратимыми изменениями (Nn), постклеточных структур (включая клетчатки, и апоптотически измененные нейроны) на 1 мм² (Nd), клеток макроглии на 1 мм² среза (Ng), макроглиоцитов рядом с гемокapiл-

Рис. 1. Первичная моторная кора, V слой головного мозга крысы, 1-е сутки эксперимента. А – резорбционная полость с пикнотическими постклеточными структурами. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 20 мкм.

Рис. 2. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 8-е сутки эксперимента. А – Резорбционная полость с пикнотическими постклеточными структурами; Б – набухание перикариона нейрона. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок – 20 мкм.

ляром 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 (Sc).

Морфометрия осуществлялась с использованием программы ImageJ 1.45s, при помощи инструментов пункта меню «Analyze», подменю «Measure». Дополнительные плагины и апплеты не использовались. При помощи встроенных функций «Set Scale» осуществлялась калибровка фотографии среза, в последующем в меню «Set Measurements» выставлялись флажки напротив пунктов списка выбора: «Area», что позволяло получать данные о площадях клеток и ядер. Расстояние до гемокapилляра, определялось при помощи инструмента «Straight» с верхней панели инструментов, площади изучаемых объектов при помощи инструмента «freehand selection», количество объектов при помощи инструмента «Multi-point». Статистическая обработка данных включала вычисление среднеарифметического значения, его ошибки, оценки амплитуды вариационного ряда. О значимости различий судили по величине t-критерия Стьюдента и считали их значимыми при $p < 0.05$. Взаимосвязь изменения средних оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала (τ).

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования выделяли несколько фаз структурных изменений нейроглиального ансамбля. На 1-, 6- и 8-е сутки отмечалось нарастание признаков альтерации – гибель клеток, сопровождающаяся формированием базофильных пикнотических постклеточных структур (рис. 1). Значительно возрастала численная плотность нейронов с необратимыми изменениями (до $62 \pm 2 \text{ мм}^2$ в подгруппе ВУК и до $117 \pm 3 \text{ мм}^2$ в подгруппе НУК) и плотность погибших клеток (до $45 \pm 1 \text{ мм}^2$ в подгруппе ВУК и до $139 \pm 5 \text{ мм}^2$ в подгруппе НУК), достигая максимальных за все время исследования значений. При этом отмечалась

гетерохрония: у животных подгруппы ВУК рост численной плотности нейронов с необратимыми изменениями следовал за пиком гибели клеток, в то время как у животных НУК, наоборот, максимальная плотность погибших клеток приходилась на 6-е сутки, а достоверное увеличение плотности нейронов с необратимыми изменениями – на 1-е (рис. 7).

Размеры нейронов без необратимых изменений в острую фазу церебральной гипоперфузии увеличивались (рис. 2). В подгруппе животных с ВУК этот рост был наиболее выраженным (до $144 \pm 7 \text{ мкм}^2$) и синхронным с размером ядер нейронов (до $63 \pm 3 \text{ мкм}^2$). В подгруппе животных с НУК средняя площадь нейронов возрастала менее значительно (до $118 \pm 3 \text{ мкм}^2$), а площадь ядер несколько уменьшалась (до $46 \pm 2 \text{ мкм}^2$). Это сопровождалось снижением ядерно-цитоплазматического отношения на 1-е сутки эксперимента в подгруппе животных с НУК и ростом его у животных с ВУК (рис. 7). Через сутки от начала эксперимента численная плотность неповрежденных нейронов снижалась, причем более интенсивно в подгруппе животных с ВУК, чем в подгруппе НУК (до $260 \pm 10 \text{ мм}^2$ и $471 \pm 15 \text{ мм}^2$, соответственно). Кроме того, у животных с НУК достоверный рост количества глиоцитов вокруг сосудов гемодинамического русла отмечался на 1-е сутки исследования; в подгруппе животных с ВУК этот рост «запаздывал» – максимальные показатели приходились на 8-е сутки моделирования церебральной гипоперфузии (рис. 7). На микропрепаратах это проявлялось в возникновении компактных групп глиальных клеток около сосудов (рис. 2).

На протяжении 14, 21, 28 суток эти изменения продолжали нарастать, что сопровождалось возникновением гипохромных пирамидных нейронов с ампулообразным расширением апикального отростка (рис. 3) и распылением хроматофильной субстанции перикариона. Отмечалась постепенная стабилизация показателей, характеризующих повреждение коры больших полушарий головного мозга. Численная плотность погибших клеток

Рис. 3. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 14-е сутки эксперимента. А – гибель прилежащей к нейрону клетки; Б – набухание перикариона нейрона. Окраска по методу Ниссля. Масштабный отрезок – 20 мкм.

Рис. 4. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 35-е сутки эксперимента. А – глиоцит глубоко инвагинирующий нейрон. Масштабный отрезок – 20 мкм.

Рис. 5. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 60-е сутки эксперимента. А – апоптотически измененный нейрон; Б – гибель глиоцита в непосредственной близости от пирамидного нейрона; В – крупная резорбционная полость. Окраска по методу Ниссля. Масштабный отрезок – 20 мкм.

Рис. 6. Первичная моторная кора головного мозга крысы, V слой, 90-е сутки эксперимента. А – пикнотический нейрон; Б – шпорообразный ход апикального дендрита; В – клетка-тель. Окраска по методу Ниссля. Масштабный отрезок – 20 мкм.

уменьшалась на протяжении всего периода, стабилизируясь на 14-е сутки исследования (до $70 \pm 2 \text{ мм}^2$ в подгруппе ВУК и до $88 \pm 4 \text{ мм}^2$ в подгруппе с НУК), а плотность нейронов с необратимыми изменениями – на 21-е сутки (рис. 7). При этом достоверно большее количество нейронов с необратимыми повреждениями и постклеточных структур на единицу площади среза регистрировалось в подгруппе животных с НУК (рис. 7). Наблюдалась глубокая инвагинация перикариона пирамидных нейронов в зоне сопутствующих глиоцитов (рис. 4).

Средняя площадь перикарионов нейронов, как и средняя площадь их ядер (Sp и Sc) превышали показатели интактных животных в обеих исследуемых подгруппах. Очевидно, что она слабо связана с активностью транскрипции в ядре. Это подтверждается тенденцией к снижению ядерно-цитоплазматического соотношения в оставшиеся сроки эксперимента (рис. 7). Распыление хроматофильной субстанции также позволяет объяснить увеличение перикарионов пирамидных нейронов V слоя первичной моторной коры и ампулообразного расширения апикального дендрита развитием внутриклеточного отека и «мутного набухания» клетки. Это является одним из типичных признаков

ранней обратимой стадии некробиоза клеток при гипоксиях.

В дальнейшем нарастали явления декомпенсации, морфологические проявления которой заключались в появлении участков коры, обедненных телами нейронов и глии. Количество глиальных клеток вблизи сосудов на 28-е достигало своих максимальных значений за все время исследования ($462 \pm 17 \text{ мм}^2$ в подгруппе ВУК, и $472 \pm 12 \text{ мм}^2$ в подгруппе НУК). В дальнейшем (на 60-е и 90-е сутки) этот показатель в подгруппе с ВУК продолжал снижаться (рис. 7). На срезах органа отмечалось исчезновение компактных групп глиальных клеток. На 35-е сутки эксперимента, по сравнению с показателями предыдущего срока, возрастало количество нейронов с необратимыми изменениями (в подгруппе ВУК – на 67% ($p < 0.05$), в подгруппе НУК – на 34% ($p < 0.05$)). На 90-е сутки исследования в подгруппе животных с ВУК стабилизации не наблюдалось. Отмечалось достоверное увеличение площади перикариона, площади ядра и численной плотности погибших клеток, что, по всей видимости, свидетельствовало о неэффективности компенсаторно-приспособительных изменений. Со стороны глиальных клеток впервые на протяжении двух сроков исследования подряд отмечалось достоверное

Рис. 7. Обозначения на с. .

увеличение плотности глиальных клеток на срезах первичной моторной головного мозга животных с НУК, по сравнению с показателями животных с ВУК (рис. 7).

Нейро-глиальный индекс на протяжении всех суток исследования возрастал, достигая максимальных значений на 90-е сутки исследования (рис. 7). В тоже время численная плотность нейронов без необратимых изменений постепенно сокращалась (рис. 5), достигая на 90-е сутки исследования минимальных значений за все время наблюдений (до 200 ± 7 мм² в подгруппе ВУК и до 220 ± 8 мм² в подгруппе НУК). Также к окончанию эксперимента сохранялись отек перикарионов пи-

рамидных нейронов V слоя первичной моторной коры и их ядер и «штопорообразная» деформация апикального дендрита (рис. 6).

Коэффициент корреляции Кендала между аналогичными параметрами исследуемых в эксперименте подгрупп (ВУК и НУК) принимал достоверные значения для площади перикариона нейрона с ядрами без признаков необратимых изменений ($\tau=0.51$). По-видимому, динамика показателя в большей степени определяется механизмами церебральной гипоперфузии и в меньшей степени – уровнем когнитивных функций.

Расчет корреляций внутри каждой подгруппы позволяет выделить корреляционные

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 с НУК; * – различия со значениями интактных животных соответствующей подгруппы статистически значимы при $p < 0.05$ (t-критерий Стьюдента).

пары общие для обеих подгрупп и специфические, возникновение которых связано с уровнем когнитивных способностей. Корреляционная плеяда: средняя площадь перикарионов нейронов – средняя площадь ядра является общей для обеих подгрупп ($\tau=0.75$ – у животных с ВУК и $\tau=0.52$ – у животных с НУК), что объясняется фундаментальными законами организации клетки. У животных с НУК средняя площадь перикарионов нейронов также коррелирует с количеством нейронов с необратимыми изменениями ($\tau=0.55$). Изменение площади перикарионов является одним из типичных признаков ранней обратимой стадии некробиоза клеток при гипоксии и отражает внутриклеточную гипергидратацию или «мутное набухание» клетки, вызванное снижением активности $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATФазы}$ [3]. Таким образом, отсутствие корреляции изменений площади перикарионов нейронов (обусловленной дефицитом энергии) с выраженной необратимостью изменений нейронов в подгруппе животных с ВУК, можно рассматривать как типологическую особенность этих животных.

Выявленный в первую неделю комплекс нейроглиальных перестроек обусловлен, с одной стороны, обратимыми изменениями нейронов: цитотоксическим отеком–набуханием, обусловленным нарушениями энергозависимых водно-электролитного и белкового обме-

на, и, с другой – необратимыми: обеднением клеточного состава, вызванным утилизацией необратимо поврежденных нейронов и глиоцитов путем некроза и апоптоза [8].

В последующие сроки концентрация тел жизнеспособных нейронов и астроцитов вблизи кровеносных капилляров может быть обусловлена, как появлением участков «выпадения» клеток при распаде «апоптотических телец» [9], так и возникать благодаря перемещению клеток в пределах ткани. Такая концентрация расценивается авторами как адаптационный механизм и условие выживания нейронов и глии головного мозга в условиях гипоксии [6]. Вместе с тем, очевидно, что альтерационные процессы не ограничиваются только ранними этапами эксперимента (1-, 6-, 8-, 14-, 35-ми сутками), поскольку спустя 60 и 90 суток отмечается рост нейроглиального индекса и снижение ядерно-цитоплазматического отношения и численной плотности нейронов без необратимых изменений. Наоборот, формирование штопорообразного хода апикального дендрита у пирамидных нейронов V слоя первичной моторной коры спустя 60 и 90 суток может свидетельствовать о срыве неполной адаптации. Поскольку этот морфологический феномен связан с явлением острой тканевой гипоксии, характерной, например, для острого (первые сутки) периода инсульта головного мозга [11], в

дальнейшем, при восстановлении баланса между потреблением кислорода клетками и уровнем гемоперфузии тканей этот феномен не встречается.

Заключение

Таким образом, животные с высоким уровнем когнитивных способностей характеризуются большим повреждением структур нейро-глиального ансамбля. В целом, адаптация к церебральной гипоперфузии происходит стадийно: на первой стадии (1-е – 8-е сутки) преобладают явления поражения нейронов, на второй (2-я – 3-я недели) – происходит стабилизация, связанная со снижением функциональной активности нейронов и развитием внутриклеточного отека. 4-я – 5-я недели характеризуются развитием неполной адаптации в виде приближения нейронов к сосудам гемоперфузорного русла, увеличения количества сателлитных глиоцитов и погружением их в цитоплазму нейронов. О неполном характере адаптации свидетельствуют постоянно растущий нейроглиальный индекс и снижающееся ядерно-цитоплазматическое отношение. Через 2–3 месяца развивается срыв адаптации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Васильев Ю.Г. Морфология нейро-глио-сосудистых отношений млекопитающих (сравнительное и онтогенетическое исследование). автореф. дис. докт. мед. наук. Саранск; 2001. 40 [Vasil'ev YuG. Morfologiya neuro-glio-sosudistikh otnoshenii mlekopitayushchikh (sravnitel'noe i ontogeneticheskoe issledovanie). avtoref. dis... dokt. med. nauk. Saransk; 2001. 40] (in Russian).
2. Дуров Р.А. Кадровый потенциал промышленного развития России. Гуманитарные и социальные науки. 2013; (3):2–8 [Durov RA. Kadrovyy potentsial promyshlennogo razvitiya Rossii. The Humanities and social sciences. 2013; (3):2–8] (in Russian).
3. Заднипрятый 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 [Zadnipyany IV, Sataeva TP. Application of antihypoxants in the correction of antenatal hypoxia based on its morphological and functional data. Journal of Clinical and Experimental Medical Research. 2013; 1(1):13–21] (in Russian).
4. 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).
5. Криштоп 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, Rummyantseva 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] (in Russian).
6. 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 Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii. 2013; 12(4):31–4] (in Russian).
7. 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. 23 [Sergeev AV. Immunomorfologicheskaya i morfometricheskaya kharakteristika tormoznykh i vzbuzhdayushchikh neuronov kory golovnoy mozga cheloveka v norme i pri khronicheskoy ishemii: avtoref. dis... kand. med. nauk. Novosibirsk; 2014. 23] (in Russian).
8. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мыщик 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. General Reanimatology. 2017 Jan 1; 13(6):6–17] (in Russian). doi: 10.15360/1813-9779-2017-6-6-17
9. Charriaut-Marlangue C, Margail I, Represa A, Popovici T, Plotkine M, Ben-Ari Y. Apoptosis and Necrosis after Reversible Focal Ischemia: An in Situ DNA Fragmentation Analysis. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1996 Mar; 16(2):186–94. doi:10.1097/00004647-199603000-00002
10. 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
11. Ishida K, Shimizu H, Hida H, Urakawa S, Ida K, Nishino H. Argyrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive. Neuroscience. 2004 Jan; 125(3):633–44. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.02.002
12. 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
13. 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):283–7. doi: 10.1007/3-211-30714-1_61
14. 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
15. 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: 82. doi: 10.1186/1742-2094-11-82
-

Поступила в редакцию 26.08.2019
Принята в печать 1.12.2019

Received 26.08.2019
Accepted 1.12.2019

Для цитирования: Криштоп 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): 22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

For citation: Krishtop V.V., Nikonorova V.G., Rumyantseva T.A. 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): 22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29