

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc492252>

# Периодизация адаптационно-компенсаторных перестроек структур головного мозга при неполной перманентной церебральной гипоперфузии у крыс

И.В. Гайворонский<sup>1, 2</sup>, В.В. Криштоп<sup>3</sup>, В.Г. Никонорова<sup>3</sup>, А.А. Семенов<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Хрусталева<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Двусторонняя одномоментная перевязка общих сонных артерий у крыс является самым распространённым способом формирования длительной церебральной гипоксии со снижением когнитивных функций. Ранние сроки после операции (до 3 сут) чаще всего используются для фармакологических исследований. Для них характерны гибель нейронов, развитие гипознергетического состояния и отёк. В острый период (3–8-е сутки) изменения связаны с активацией астроцитов, которые формируют межклеточные кооперации между нейроном, гемокapилляром и респираторным взрывом нейтрофильных гранулоцитов. Повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Это сопровождается гибелью одной части нейронов и улучшением жизнеобеспеченности другой. Подострый период (с 8 сут до 8 нед) сопровождается гибелью нейронов, находящихся в состоянии плохого жизнеобеспечения, активацией микроглии, повреждением миелиновых волокон, ростом диаметра паравертебральных артерий — в начале периода и развитием астроцитоза и ангиогенеза — в конце периода, что ведёт к росту перекисного окисления липидов, вторичному повреждению и гибели нейронов. В поздние сроки появляются нейродистрофические изменения, сохраняется незначительный апоптоз нейронов и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера. У выживших нейронов наблюдается метаболическая активация и концентрация перикарионов около гемокapилляров.

**Ключевые слова:** церебральная гипоперфузия; периодизация; животная модель; крысы.

## Как цитировать:

Гайворонский И.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г., Семенов А.А., Хрусталева Ю.А. Периодизация адаптационно-компенсаторных перестроек структур головного мозга при неполной перманентной церебральной гипоперфузии у крыс // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc492252>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc492252>

# Periodization of adaptation–compensatory remodeling of brain structures in incomplete permanent cerebral hypoperfusion in rats

Ivan V. Gaivoronsky<sup>1,2</sup>, Vladimir V. Chrishtop<sup>3</sup>, Varvara G. Nikonorova<sup>3</sup>, Aleksei A. Semenov<sup>1,2</sup>, Yulia A. Khrustaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> State Scientific Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Bilateral one-stage ligation of the common carotid arteries in rats is the most common method of forming prolonged cerebral hypoxia with cognitive impairment. Pharmacological studies are most commonly performed at the early postoperative periods, up to 3 days. They are characterized by neuronal death, hypoenergetic state, and edema. In the acute period (3–8 days), changes are associated with the activation of astrocytes, which form intercellular cooperation between the neuron, hemocapillary, and respiratory burst of neutrophil granulocytes. Thus, the permeability of the blood–brain barrier increases, accompanied by the death of one part of the neurons and the improvement of the vitality of another part. The subacute period (from 8 days to 8 weeks) is accompanied by the death of neurons in a state of poor life support, microglial activation, myelin fiber damage, increased diameter of paravertebral arteries in the early period, and the development of astrocytosis and angiogenesis in the late period, which leads to increased lipid peroxidation, secondary damage, and neuronal death. In the late period, neurodystrophic changes appear, and minor neuronal apoptosis and increased permeability of the blood–brain barrier persist. Surviving neurons show metabolic activation and concentration of pericarions near the hemocapillaries.

**Keywords:** cerebral hypoperfusion; periodization; animal model; rats.

## To cite this article:

Gaivoronsky IV, Chrishtop VV, Nikonorova VG, Semenov AA, Khrustaleva YuA. Periodization of adaptation–compensatory remodeling of brain structures in incomplete permanent cerebral hypoperfusion in rats. *Genes & cells*. 2024;19(1):5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc492252>

Received: 09.06.2023

Accepted: 05.07.2023

Published online: 31.01.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Основоположником моделирования гипоксических повреждений головного мозга у животных является S. Levine, предложивший в 1960 году модель с односторонней окклюзией общей сонной артерии у крыс [1]. Сейчас «золотым стандартом» моделирования неполной церебральной гипоперфузии считается двусторонняя одномоментная перевязка общих сонных артерий у крыс [2], с использованием которой были успешно продемонстрированы механизмы подавляющего числа сосудистых заболеваний головного мозга: ишемического инсульта головного мозга [3], возрастного снижения когнитивных способностей [4] или нейродегенеративных заболеваний [5, 6]. Кроме того, данная модель перспективна для применения гистологических исследований в новых направлениях, таких как нанобезопасность [7] и скрининг лекарственных препаратов [8]. При этом в основе её лежит типовой патофизиологический механизм — церебральная гипоперфузия [9, 10].

В обзоре обобщены литературные данные о структурных перестройках нейроглиального ансамбля и микроциркуляторного русла головного мозга соответственно стадиям развития неполной церебральной гипоперфузии в животной модели двусторонней перевязки общих сонных артерий.

Основу работы составили оригинальные статьи и обзоры, размещённые в наукометрических базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU за последние 20 лет.

Моделирование гипоксии головного мозга на крысах имеет ряд особенностей. Например, известно, что формирование глиомезодермального рубца после ишемического инсульта у человека происходит спустя 1–1,5 мес после развития ишемии [11], в то время как у крыс этот промежуток составляет только 14 сут [12], что в 2,1–3,2 раза быстрее. У человека в течение инсульта выделяют следующие периоды: 1) 1–3-и сутки — острейший; 2) до 28 сут — острый; 3) до 6 мес — ранний восстановительный; 4) до 2 лет — поздний восстановительный; 5) после 2 лет — период остаточных явлений [13]. У крыс эти сроки должны быть сокращены. С этим согласуются и данные E. Farkas и соавт., полученные для крыс с билатеральной окклюзией общих сонных артерий [9]: острая фаза (ишемия) — 2–3 дня; хроническая фаза (олигемия) — 8 нед–90 дней (3 мес); через 3 мес и позже наступает фаза восстановления нормального кровотока. Имеющиеся в литературе данные о морфологических перестройках головного мозга крыс в модели церебральной гипоперфузии согласуются с указанной периодизацией [14]: 1) острейший период — от 1 до 3 сут включительно; 2) острый период — до 8 сут; 3) подострый период — до 8 нед; 4) более 8 нед — поздние сроки.

Двусторонняя перманентная перевязка общих сонных артерий на протяжении 3 сут у крыс широко используется

в фармакологических исследованиях нейропротекторной эффективности новых лекарственных препаратов. Однако литературные данные о состоянии физиологических функций в этот период весьма противоречивы. Так, например, один из основных показателей тяжести состояния — процент смертности — колеблется от 7,0–25,0% до 80,0% (табл. 1 [15–27]), что значительно затрудняет сопоставление результатов приведённых исследований.

С целью стандартизации модели и выбора оптимальных сроков для оценки эффективности лекарственных препаратов на основе морфологических и биохимических исследований гибель животных, уже участвующих в эксперименте, нежелательна, в связи с чем для решения данных задач также рассматривается двухэтапная модель формирования церебральной гипоперфузии при помощи последовательной перевязки общих сонных артерий [28, 29]. Предложенный подход с варьированием продолжительности интервала между перевязками сонных артерий позволил регулировать степень тяжести гипоксических изменений в коре головного мозга, гиппокампе и ядрах таламуса, что отражалось на смертности животных и степени нарушения функциональных показателей: уровня возбудимости ЦНС, объёма усваиваемой информации, процесса адаптации к условиям окружающей среды и воспроизведения условных рефлексов [30].

Далее мы рассмотрим процессы, развивающиеся в коре головного мозга крыс в модели неполной перманентной церебральной гипоперфузии в соответствии с принятой периодизацией [9].

## ПЕРИОДИЗАЦИЯ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

### Острейший период

Морфологические изменения в острейший период при световой микроскопии характеризуются выраженными перестройками нейронов: цитоплазма становится гиперхромной, интенсивно окрашенной, ядро и цитоплазматические структуры часто не определяются, тела нейронов окружены ободком светлого пространства вследствие перицеллюлярного отёка [31]. В большом количестве гиперхромные нейроны обнаруживаются во II–III и V слоях коры больших полушарий лобного отдела. Изменения нейронов в виде набухания характерны в большей степени для V–VI слоёв. Ядра таких клеток увеличены в размерах и диффузно окрашены, клетки увеличены, способность окрашиваться классическими гистологическими красителями снижена. В V–VI слоях присутствуют нейроны с умеренным хроматолизом тигроидного вещества. Наблюдаются также резко гипохромные клетки с явлениями выраженного цитолиза и «клетки-тени». В V слое в большом количестве

**Таблица 1.** Летальность при двусторонней перманентной перевязке обеих общих сонных артерий у крыс (по данным ряда литературных источников)

**Table 1.** Lethality after bilateral permanent ligation of both common carotid arteries of rats (according to literature data)

Летальность, %	Пол	Линия	Источник, год
13,8	Самцы	Вистар–Киото	A. Kitamura с соавт. (2012) [15]
13,5–60,0	Обоего пола	Вистар	S. Gopalakrishanan с соавт. (2016) [16]
18,3	Обоего пола	Вистар	V.B. Криштоп с соавт. (2015) [17]
29,0	Самцы	Вистар	S.K. Kim с соавт. (2008) [18]
7,0	Самцы	Спрег–Доули	
20,0–25,0	Самцы	Белые нелинейные	O.A. Громова с соавт. (2015) [19]
40,0 — в 1-е сутки, 70,0 — на 3-и сутки	Самцы	Не указано	H.B. Мазина с соавт. (2013) [20]
45,0 — в 1-е сутки, 60,0 — на 2-е сутки, 70,0 — на 3-и сутки	Обоего пола	Не указано	E.B. Волотова с соавт. (2011) [21]
50,0–60,0	Самцы	Спрег–Доули	N. Li с соавт. (2015) [22]
50,0 — в 1-е сутки, 52,0 — на 3-и сутки, 77,0 — на 14-е и 21-е сутки	Самцы	Белые нелинейные	I.A. Титович с соавт. (2017) [23]
56,5	Самцы	Линия со спонтанной гипертензией	A. Kitamura с соавт. (2016) [24]
55,0 — на 7-е сутки	Самцы	Вистар	V.C. Султанов с соавт. (2010) [25]
60,0 — в 1-е сутки	Самцы	Не указано	E.B. Блинова с соавт. (2016) [26]
70,0 — в 1-е сутки	Самцы	Вистар	E.B. Волотова (2016) [27]
80,0 — на 3-и сутки	Самцы	Вистар	

отмечены набухшие клетки с зернистой цитоплазмой или с вакуолями разной величины, с диффузно окрашенным или гиперхромным ядром, чаще неправильной формы. Нейроны имеют нечёткие контуры, с неравномерным хроматолизом цитоплазмы [32]. Ядра уменьшены в размерах, гиперхромны, округлой или неправильной формы, чаще смещены к периферии. В некоторых нейронах наблюдается кариорексис. В таких клетках границы ядра не определяются и на фоне резко изменённого тела нейрона видны скопления тёмноокрашенных глыбок и зёрен хроматина. Имеет место нейронофагия. В глубоких слоях коры больших полушарий обнаружены в большом количестве клетки с более бледной окраской тела и ядра, характерные для цитолиза, а также «клетки-тени». Отмечена неравномерность расположения астроцитов, которые нередко образуют скопления.

Сморщивание гиперхромных нейронов при ишемии головного мозга является типовой формой реактивных и патологических изменений нейронов и сопровождается значительными нарушениями ультраструктуры органелл и метаболизма [33]. При этом цитоплазма и ядро гиперхромных сморщенных нейронов уменьшаются в объёме, что приводит к увеличению плотности расположения рибосом (соответственно и рибонуклеопротеинов) и гиперхроматозу. Количество рибосом на внешней мембране кариолеммы — значительно больше, чем у животных контрольной группы. Отмечается смещение

ядрышка к периферии ядра и увеличение концентрации рибонуклеопротеинов вследствие их выхода из ядрышка, а также значительное возрастание количества свободных рибосом в цитоплазме нейронов крыс опытной группы [32]. В гиперхромных сморщенных нейронах снижается активность обменных процессов; распад нуклеопротеинов, особенно ядерных, превалирует над их синтезом. Запасы частиц рибонуклеопротеинов в ядре сохраняются, но блокируются, и тогда клетки начинают диффузно и очень интенсивно прокрашиваться тионином по методу Ниссля [33].

В зависимости от условий функционирования нейроны с начальными признаками гипер- и гипохромии превращаются либо в «клетки-тени» (гипохромные), либо в сморщенные гиперхромные нейроны с последующим колликативным и коагуляционным некрозом или апоптозом [32].

Уже через 1–3 ч после ишемии наблюдаются набухание и цитоплазматическая гипертрофия астроцитов. Их цитоплазма содержит множество митохондрий и шероховатую эндоплазматическую сеть с признаками повышенного синтеза белка. Ядра этих астроцитов увеличены в размерах до размера ядра нейрона с просветлённой кариоплазмой. Предполагается, что такие клетки в дальнейшем будут трансформироваться в реактивные астроциты [31]. При подсчёте соотношения количества нейронов выявлена тенденция к статистически значимому

по сравнению с контролем увеличению нейроглиального отношения. Имеются данные о ранней активации микроглии, которая в последующем может также превращаться в цитотоксические клетки [33]. Эндотелий сосудистой стенки характеризуется отёком эндотелиальных клеток, набуханием их ядер или кариопикнозом. Просвет артериол и капилляров вследствие периваскулярного отёка сужается. В отдельных участках выявляется неравномерность диаметра по ходу сосуда [34].

Результаты электронной микроскопии показывают, что через 1–2 сут после двусторонней перевязки общих сонных артерий формируются очаги ишемического энцефалолиза в корковых зонах смежного кровообращения мозговых артерий. Значительные изменения синапсов появляются не только на территории очагов, но и за их пределами — на перифокальных территориях. Изменения синапсов в критических зонах приобретают отчётливую разнонаправленность: синапсы, изменённые по одному из вариантов «функциональной асинапсии», чередуются с деструктивно изменёнными и разрушающимися, а также с участками полного восстановления их ультраструктуры и функции [35]. Наблюдаются распад и расплавление нейрофибрилл, пикноз ядер, распад отростков. Нейропилль вакуолизируется и фрагментируется, претерпевая зернисто-глыбчатый распад, а миелин растворяется, вследствие чего по ходу нервных волокон начинают выявляться капельки липидов. Вероятно, именно эти изменения создают картину нейронов с перичеселлюлярным отёком [36].

Со стороны пияльных сосудов уже через час после моделирования острой циркуляторной гипоксии выявляются изменения их реактивности, во многом обусловленные преобразованиями сосудистой геометрии в зонах смежного кровообращения мозга. Наиболее реактивным участком артериального русла являются сосуды теменной области диаметром 50–69 мкм, играющие наибольшую роль в адаптации головного мозга к гипоксии [35]. На уровне гемомикроциркуляторного русла обнаруживаются мозаичные сегменты нарушенного кровотока различного характера: участки полностью выключенного, участки остановленного и участки редуцированного тока крови. Основными ультраструктурными признаками полностью выключенного кровотока являются обтурирующие, плотно адгезированные с эндотелием микротромбы с отсутствием в сосудистой стенке ультраструктурных признаков гематоэнцефалического обмена (микропиноцитоза и рофеоцитоза). Основными ультраструктурными признаками остановленного кровотока (с вероятной возможностью восстановления) служат эритроцитарные сладжи без плотной адгезии с эндотелием, плазматические стазы, а также опустевшие и спавшиеся микрососуды (при отсутствии в сосудистой стенке ультраструктурных признаков гематоэнцефалического обмена). Основные ультраструктурные признаки редуцированного кровотока — преобладание

среди эритроцитов клеток с фокальным или тотальным снижением ультрацитохимической реакции на белки, опустевшие и спавшиеся микрососуды со слабовыраженными ультраструктурными признаками гематоэнцефалического обмена [37].

В первые 3 дня при ишемии мозга развивается каскад патобиохимических изменений: вследствие недостатка кислорода в астроцитах активизируется анаэробный путь расщепления глюкозы, формируется энергетическая недостаточность, что приводит к аноксической деполяризации нейрональной мембраны и избыточному выбросу возбуждающих нейромедиаторов; кроме этого, развивается феномен глутаматной эксайтотоксичности (через 3–6 ч) [27]. Выброс аминокислот носит асимметричный характер, что может приводить к межполушарной асимметрии аминокислотного дисбаланса [38]. Перевозбуждение глутаматных рецепторов вызывает дополнительный приток  $Ca^{2+}$  в нейроны, что влечёт за собой перегрузку митохондрий, лактоацидоз и активацию ряда внутриклеточных ферментов: протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз.

Параллельно протекают реакции образования оксида азота, свободнорадикального окисления, местного воспаления, что через 12–36 ч приводит к развитию оксидантного стресса, микрососудистым нарушениям и повреждению гематоэнцефалического барьера [28]. Далее, на 2–3-и сутки, запускается каскадный механизм ферментативных реакций, приводящих как к некрозу, так и к апоптозу нейронов [17]. Данные первичные патогенетические механизмы обуславливают вторичное повреждение — отёк головного мозга. Выделяют два типа отёка головного мозга: цитотоксический и вазогенный [39–42].

Двусторонняя перевязка обеих общих сонных артерий как модель церебральной гипоперфузии приводит к тяжёлому энергодефициту у нейронов париетальной коры и гиппокампа крыс. В большей степени нарушения выражены в париетальной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода [43, 44]. В цитоплазме нейронов происходит снижение активности маркерных ферментов митохондрий: НАДН-дегидрогеназы (НАДН — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид) — фермента, участвующего в переносе электронов с НАДН на убихинон и являющегося важным связующим звеном между циклом Кребса и электронно-транспортной цепью; сукцинатдегидрогеназы — ключевого фермента аэробного окисления сукцината в митохондриях, а также немитохондриального фермента Г-6-ФД (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), связанного с пентозофосфатным путём. Происходит компенсаторное возрастание активности лактатдегидрогеназы как показателя анаэробного гликолиза и маркерного фермента лизосом кислой фосфатазы, отражающего возрастание процесса аутофагии, который направлен на удаление повреждённых мембран и органелл в нейронах.



Отмеченные изменения свидетельствуют о нарушении энергетического обмена нейронов париетальной коры и гиппокампа, что ведёт к снижению их функциональной активности и гибели. При гипоксическом повреждении нейрон сокращает экспорт белка и стремится направить максимальное его количество на внутренние потребности [45]. Это служит одним из проявлений формирующегося в клетке энергодефицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулула, происходящая при участии белка рибофорина, является энергозависимым процессом. Увеличиваются общее количество и размеры лизосом. Выходят в цитоплазму и активизируются их гидролитические ферменты — катепсины, рибонуклеаза, кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза и другие, запускающая в клетке процессы аутофагии [45]. При нарушении энергетического обмена наблюдается перестройка метаболизма по пути анаэробного гликолиза, что приводит к избыточному накоплению ионов водорода, снижению pH среды и, следовательно, к увеличению содержания молочной кислоты. Внутриклеточное накопление ионов кальция в нейронах также усугубляет лактатацидоз, стимулирующий развитие цитотоксического отёка, переходящего при длительной окклюзии в вазогенный [42]. Это сопровождается нарастанием общемозговой симптоматики, углублением неврологических симптомов и может привести к летальному исходу.

В дальнейшем глобальная ишемия головного мозга крыс, вызванная билатеральной окклюзией общих сонных артерий, приводит к отёку церебральных тканей (содержание воды повышается на 3,17%), связанному с понижением концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в плазме крови на 18,90%, уменьшением потребления глюкозы до 4,75% и выраженным лактатацидозом ( $11,40 \pm 0,03$  ммоль/л) [33, 42]. На 3-и сутки после операции содержание воды в тканях головного мозга максимально, в дальнейшем — постепенно снижается, однако контрольных значений так и не достигает [46].

### Острый период

Морфологические изменения в острый период (с 3 до 8 сут), при световой микроскопии характеризуются пикнотизацией и лизисом нейронов, часть из которых превращена в «клетки-тени». Клетки ядерной зоны гипоксии склонны к гибели или пикнозу. Нейроны, расположенные за пределами области гипоксии и испытывающие лишь гуморальное воздействие реакций глутамат-кальциевого каскада, склонны к острому набуханию. Достоверно выделить области гипоксии удалось при изучении нейронов в переднемедиальном подотделе паранигрального ядра среднего мозга (бассейн позвоночной артерии) и в V–VI слое прегенуальной части переднего цингулярного поля (бассейн передней мозговой артерии). Выявленная пролиферация эндотелиоцитов не связана с цепью каскадных реакций

и наблюдается лишь в фокусе гипоксии [47]. С помощью математического моделирования показано, что снабжение кислородом из артериолы намного эффективнее, чем из капилляров, поскольку количество крови, протекающее через артериолу в единицу времени, намного больше, чем в капилляре [47]. Вероятно, это и обуславливает удивительную устойчивость ряда нейронов к недостатку кислорода. Кроме того, существуют данные, что артериолы диаметром 15–30 мкм вплотную прилегают к некоторым нейронам.

Известно, что через 7 сут после моделирования гипоксии астроциты паранигрального ядра становятся более крупными, а их отростки — широкими и короткими. Некоторые из астроцитов окружают стенку капилляров, формируя утолщённую периваскулярную глиальную мембрану. В цитоплазме, отростках и перикапиллярной глиальной мембране определяется равномерная и интенсивная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP). В телах астроцитов сеть GFAP окружает неизменённое ядро, которое у некоторых клеток эксцентрично смещается [48]. Выявлено, что астроциты более устойчивы к процессу ишемического повреждения, чем нейроны. Концентрация жизнеспособных нейронов и астроцитов вблизи кровеносных капилляров, а также увеличение числа сателлитных форм глии, формирование нейроно-глио-васкулярных комплексов представляют собой, с одной стороны, защитный механизм и условие выживания клеток в фокусе частичной ишемии [47]. Их реактивные изменения проявляются цитотоксическим отёком, повреждающим белки промежуточных филаментов в телах, отростках и периваскулярных глиальных мембранах. С другой стороны, есть данные о том, что отростки астроцитов на этом этапе коммуницируют с плазмолеммой ряда нейронов и проникают в их цитоплазму. Параллельно запускается процесс фрагментации тела нейрональной клетки, тем самым кооперируясь с микроглией в процессах фагоцитоза [49]. Фрагментация эктопических нейронов может быть следствием апоптотического процесса, в который эти нейроны переходят из-за ишемического состояния ткани после двусторонней перевязки сонных артерий. Фрагментация апоптотических нейронов может быть как инициирована, так и ускорена отростками астроцитов, инфильтрирующими тело нейрональной клетки с образованием более мелких фрагментов, готовых к фагоцитозу микроглией, как показано в других моделях нейродегенерации [50].

Однако самый значительный вклад в альтерацию структур гемомикроциркуляторного русла и клеток нейрогенного дифферона в этот период оказывает респираторный взрыв в нейтрофильных гранулоцитах [51]. Наибольшая нейтрофильная инфильтрация приходится на 2–5-е сутки с момента возникновения инсульта, а после 5-х суток количество нейтрофильных клеток в ткани головного мозга уже начинает снижаться.

Инfiltrация макрофагами наступает позже — к концу первой недели, их миграция из кровяного русла в повреждённые ткани мозга начинается уже к концу 1-х суток. Массовая адгезия лейкоцитов к внутренним стенкам микрососудов мозга при гипоксическом синдроме становится дополнительной причиной нарушения микроциркуляции. В результате происходит окклюзия сосудов [52]. К 7-м суткам после экспериментального воздействия в перинфарктной зоне образуются новые капилляры.

Через неделю после операции первым сосудистым механизмом компенсации церебральной гипоперфузии становится расширение паравертебральных артерий, что создаёт благоприятные условия для формирования коллатералей путей кровотока [53].

На протяжении всей первой недели, а именно на 1, 6 и 8-е сутки, также отмечается нарастание признаков альтерации — гибель клеток, сопровождающаяся формированием базофильных пикнотических постклеточных структур. Значительно возрастает численная плотность нейронов с необратимыми изменениями и плотность погибших клеток, достигающая максимальных за всё время исследования значений. Размеры нейронов без необратимых изменений в острую фазу церебральной гипоперфузии увеличиваются. Через сутки от начала эксперимента численная плотность неповреждённых нейронов снижается. На микропрепаратах это регистрируют по возникновению около сосудов компактных групп глиальных клеток [54].

Показатели перекисного окисления липидов на 1, 6, 8-е сутки эксперимента характеризуются гетерохронией роста изучаемых параметров: за пиком содержания малонового диальдегида в плазме крови на 1-е сутки (122% по сравнению с интактными животными) следует рост суммарной концентрации нитрит-ионов в плазме крови — на 6-е сутки (123%) и количества циркулирующих в крови клеток эндотелия — на 1–6-е сутки (252% по сравнению с контрольными показателями — на 1-е сутки). Это соответствует данным о формировании признаков эндотелиальной дисфункции уже через 24 ч после ишемического повреждения и о последующем нарастании в течение недели. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, эозинопения и лимфопения со снижением индекса напряжённости адаптации и индекса иммунореактивности [55, 56].

Выявленный в первую неделю комплекс нейроглиальных перестроек связан, с одной стороны, с обратимыми изменениями нейронов: цитотоксическим отёком-набуханием, обусловленным нарушениями энергозависимых водно-электролитного и белкового обмена, с другой — с необратимыми изменениями: обеднением клеточного состава, вызванным утилизацией необратимо повреждённых нейронов и глиоцитов путём некроза и апоптоза [57]. Функциональные изменения характеризуются снижением ориентировочно-двигательной активности

как в острейший период — спустя 3 сут после лигирования общих сонных артерий, так и в острый (7-е сутки) — после моделирования [56].

### Подострый период

Морфологические изменения в подострый период, который длится с 8 сут до 8 нед, при световой микроскопии характеризуются сохранением общего количества изменённых нейронов на достаточно высоком уровне по сравнению с предыдущими сроками. Через 14 сут изменения происходят во всех citoархитектонических слоях и протекают в основном с признаками вакуолизации и набухания с увеличением среднего размера клеток, особенно в ганглионарном слое коры. В отдельных нейронах видны крупные вакуоли, оттесняющие ядро клетки на периферию. Ядра нейронов при этом имеют мелкие, плохо контурирующиеся, оттеснённые к кариолемме ядрышки. В единичных нейронах слабо окрашенные и набухшие ядра занимают практически весь объём перикариона. Меньшее количество нейронов подверглось изменениям с гиперхромией ядра и цитоплазмы. Интенсивно базофильно окрашенное ядро визуальным образом неразличимо на фоне тёмной цитоплазмы. Количество необратимо изменённых нейронов по сравнению с третьими сутками статистически значимо уменьшилось [31]. Таким образом, основная убыль нейронов коры головного мозга при двусторонней перевязке общих сонных артерий у крыс приходится на период от 2 до 6 нед [52].

В гиппокампе основной пик гибели нейронов также приходится на конец подострого периода, а не на начало моделирования хронической гипоперфузии. В течение первой недели классические методы гистологической окраски заметной потери нейронов не выявили. Через 2 нед только у 6–29% животных выявлены признаки поражения CA1 подполя гиппокампа [53], а через 4 нед этот показатель возрос до 55%. Толщина зернистого слоя мозжечка не изменилась, что продемонстрировало достаточную устойчивость зернистых нейронов коры мозжечка при двусторонней перевязке общих сонных артерий у крыс [52].

При анализе распределения глии имеет место тенденция группового распределения глиоцитов [31]. Через одну-две недели после операции в коре больших полушарий развивается реактивный астроцитоз, преимущественно за счёт гипертрофии астроцитов (увеличения длины и толщины цитоплазматических отростков) и в меньшей степени — за счёт их пролиферации [57]. Иммуногистологически это проявляется изменениями уровня маркёров промежуточных филаментов, нарастающих в реактивных астроцитах при ишемии: основной маркёр — GFAP [58] и виментин [59]. Комплекс морфологических перестроек метаболически активированных астроцитов включал ядра изменённой, угловатой формы, с интенсивной окраской, увеличение количества митохондрий, рибосом и площади комплекса Гольджи.

Именно такие астроциты формируют сетчатую структуру вокруг области некроза — так называемый глиальный рубец [60]. Повреждения также затрагивают олигодендроглиоциты и миелиновые волокна [61]. Со стороны микроглии наблюдается значительная активация, которую связывают с гибелью пирамидных нейронов [9]. Постепенно пролиферация астроцитов нарастает, число глиальных клеток достигает своего пика через 4 нед после начала исследования, а количество микроглии уменьшается, стремясь к показателям интактных животных [52]. Однако экспрессия GFAP в телах астроцитов к этому времени начинает уменьшаться, демонстрируя начинающиеся дистрофические изменения в таких клетках. Нейроглиальное отношение остаётся увеличенным по сравнению с показателями интактных животных. Наблюдаются уменьшение просвета микрососудов и периваскулярный отёк. В отдельных эндотелиоцитах сохраняются признаки набухания цитоплазмы и ядра, что и приводит к уменьшению просвета микрососудов [34].

В это время активно развивается ангиогенез, который становится вторым механизмом компенсации церебральной гипоперфузии [62]. Благодаря этому в подострый период плотность гемокпилляров постоянно нарастает, достигая контрольных значений сначала в коре мозжечка (через 4 нед), а затем и в теменной коре (к 6 нед), таким образом увеличиваясь в правой теменной коре приблизительно в 1,4 раза от контрольных значений. Увеличение диаметра паравертебральных артерий после 6 нед моделирования прекращается [52].

Одновременно из-за реперфузии возрастает роль перекисного окисления липидов через индукцию повреждений кровеносных сосудов и активацию астроцитов и клеток-предшественников олигодендроцитов [63]. Кроме того, активные формы кислорода подавляют нейропротекторное действие эндотелиальных клеток на нейроны, индуцируя трофическое разобщение с содержимым гемокпилляра [64]. Наши исследования продемонстрировали стойкое снижение содержания малонового диальдегида в плазме крови — до 66% от показателей интактных животных с одновременным ростом на 35-е сутки суммарной концентрации нитрит-ионов в плазме крови и количества циркулирующих в крови клеток эндотелия [54].

В морфологической картине коры головного мозга нами выявлено возникновение гипохромных пирамидных нейронов с ампулообразным расширением апикального отростка и распылением хроматофильной субстанции перикариона. Однако в этот период отмечалась постепенная стабилизация показателей, характеризующих повреждение коры больших полушарий головного мозга. Численная плотность погибших клеток вначале уменьшалась, стабилизируясь на 14-е сутки исследования. Наблюдалась глубокая инвагинация перикариона пирамидных нейронов в зоне сопутствующих

глиоцитов. Средняя площадь перикарионов нейронов, как и средняя площадь их ядер, превышали показатели интактных животных. Это подтверждается тенденцией к снижению ядерно-цитоплазматического соотношения в последующие сроки эксперимента. Распыление хроматофильной субстанции также позволяет объяснить увеличение перикарионов пирамидных нейронов V слоя первичной моторной коры и ампулообразного расширения апикального дендрита развитием внутриклеточного отёка 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, обеднённых телами нейронов и глии. Количество глиальных клеток вблизи сосудов на 28-е сутки достигало своих максимальных значений за всё время исследования [54]. Концентрация тел жизнеспособных нейронов и астроцитов вблизи кровеносных капилляров может быть обусловлена появлением участков «выпадения» клеток при распаде «апоптотических телец», а также может возникать благодаря перемещению клеток в пределах ткани. Такая концентрация расценивается авторами как адаптационный механизм и условие выживания нейронов и глии головного мозга при гипоксии [54, 65].

Электронная микроскопия через 20 сут после моделирования нейроишемии выявляет массовые изменения нейроглиальных отношений: увеличивается число нейронов (прежде всего пирамидных), имеющих одного, двух и более сателлитов. В сателлитах нарастает тенденция к смещению ядра в сторону плазмолеммы нейрона. В участках глионейрональных контактов обнаруживаются тесные контакты ядерной оболочки сателлита с плазмолеммой нейрона. На внутренней поверхности последней часто образуются мелкие участки уплотнения протяжённостью до 100–1000 нм. Становится правилом сосредоточение вблизи контакта расширенных цистерн гранулярной и гладкой эндоплазматической сети нейрона с образованием деформированных субповерхностных цистерн, а также внутрицистернальных вакуолей. Нередко здесь наблюдаются надрывы плазмолеммы нейрона и (или) глиоцита, что приводит к прямому сообщению расширенных цистерн эндоплазматической сети с образующимися межклеточными кавеолами. Характерно также формирование кратчайших связей кариолеммы с плазмолеммой за счёт цистерн эндоплазматической сети. Такого рода изменения свойственны прежде всего нейронам, сохраняющим признаки интенсивной внутриклеточной жизнедеятельности [35]. Микрофагоцитоз наиболее распространён в сроки от 7 до 14 сут, на 20-е сутки он снижается. Основным ультраструктурным выражением нейронального и глиального микрофагоцитоза является формирование сложных вакуолярных образований, преимущественно в астроцитах, что трактуется



авторами как «резервные» короткоживущие органеллы транспорта и элиминации. Их формирование связано не только с гипоксическими нарушениями, но и с дефицитом оттока от нервной ткани [35].

### Поздние сроки

Данные о морфологических изменениях в поздние сроки адаптации к гипоксии немногочисленны. Сохраняется тенденция учащения гибели нейронов: если через 30 дней после операции в гиппокампе убыль нейронов составила 17,4% [66], через 4 нед этот показатель составил 55,0%, а спустя 8–13 нед — уже 67,0% [53]. Остаётся дискуссионным механизм гибели нейронов: апоптоз или некроз? При ишемическом повреждении головного мозга присутствуют оба вида гибели клеток, а их соотношение определяется тяжестью ишемии [67]. В начальной фазе хронической гипоперфузии запасы аденозинтрифосфата (АТФ) в нейронах быстро истощаются, но спустя 8 нед его концентрация возвращается к контрольным значениям [68]. С учётом динамики гибели нейронов в рассматриваемой модели получается, что немногочисленная убыль нейронов в острую фазу в большей степени обусловлена некрозом, в то время как массивная гибель нейронов в поздние сроки адаптации может быть в большей степени связана с механизмами апоптоза. Данное предположение основывается на том, что апоптоз происходит в присутствии АТФ, в то время как некроз, как правило, характеризуется отсутствием энергетического субстрата [69].

Изучение тормозных интернейронов [70] показало, что при хронической ишемии относительная площадь NPY-иммунопозитивных структур коры головного мозга (NPY — нейропептид Y), к которым относятся меченые тела интернейронов и их отростки, была статистически значимо выше, чем в норме, при этом общая численная плотность NPY-позитивных интернейронов от нормы не отличалась. Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между относительной площадью в поле зрения NPY- и GFAP-позитивного материала. Данный факт указывает, что высокий уровень экспрессии специфического белка в тормозных интернейронах сопровождался высоким уровнем активности глиальных клеток. Высказана гипотеза, что совокупность вышеописанных феноменов направлена на сохранение активно функционирующих возбуждающих нейронов коры головного мозга в условиях длительной гипоксии: тормозные интернейроны снижают возбудимость клеток, уменьшают выделение глутамата в синаптическую щель, а астроциты обеспечивают захват свободного глутамата из межклеточного пространства. Всё это препятствует развитию механизмов эксайтотоксического повреждения возбуждающих нейронов (некроза и апоптоза) [70].

Показано, что нейроны метаболически не способны выполнять *de novo* синтез глутамата и гамма-аминомасляной кислоты из глюкозы, поэтому работает

«метаболический челнок»: с одной стороны, глутамат выделяется из нейронов при выполнении роли нейротрансмиттера и поглощается астроцитами, а с другой — астроциты высвобождают глутамин, который поступает в нейроны для использования в качестве предшественника нейротрансмиттера [71]. Вместе с тем в исследовании Е.Г. Сухоруковой с соавт. [72] показано, что часть астроцитов характеризуется значительным подавлением активности глутаминсинтетазы. Это неравномерное расположение глутаминсинтаза-положительных астроцитов позволяет предполагать локальный характер снижения эффектов эксайтотоксического повреждения нейронов [72].

Электронная микроскопия через 28 сут после повреждения выявляет признаки увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера: его кровеносные сосуды приобретают неправильную форму, эндотелиальные клетки сморщиваются, их ядра деформируются, агглютинация краёв ядерного хроматина возрастает, цитоплазма увеличивается в размерах, набухает, структура органелл становится размытой, астроцитарные отростки сильно набухают и сжимают эндотелиальные клетки, а в перичитах выражен отёк цитоплазмы. Кроме того, контакты между эндотелиальными клетками упрощаются и расширяются, плазмолемма области межклеточных контактов выглядит размытой [73].

На 90-е сутки наших исследований [54] количество глиальных клеток вблизи сосудов начинало визуально снижаться, на срезах органа отмечалось исчезновение компактных групп глиальных клеток. Нейроглиальный индекс на протяжении всех суток исследования возрастал, достигая максимальных значений на 90-е сутки. В то же время численная плотность нейронов без необратимых изменений постепенно сокращалась, падая опять же на 90-е сутки исследования до минимальных значений за всё время наблюдений. К окончанию эксперимента также сохранялся отёк перикарионов пирамидных нейронов V слоя первичной моторной коры и их ядер и «штопорообразная» деформация апикального дендрита.

Очевидно, что альтерационные процессы не ограничиваются только ранними этапами адаптации к двусторонней перевязке общих сонных артерий (1, 6, 8, 14, 35-ми сутками), поскольку спустя 60 и 90 сут отмечаются рост нейроглиального индекса, а также 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 сут может свидетельствовать о срыве неполной адаптации. Поскольку этот морфологический феномен связан с явлением острой тканевой гипоксии, характерной, например, для острого (1-е сутки) периода инсульта головного мозга [54], в дальнейшем

при восстановлении баланса между потреблением кислорода клетками и уровнем гемоперфузии тканей этот феномен не встречается [54].

При ишемии головного мозга нарушается как нейронный, так и астроцитарный метаболизм, в том числе такие нейропротекторные-астроцитарные функции, как поглощение глутамата, ионов  $K^+$  и устранение свободных радикалов. Вследствие этого во время ишемии и реперфузии ЦНС астроциты могут либо уменьшить, либо усугубить повреждение нейронов — в зависимости от длительности воздействия или постишемического этапа [74]. Дистрофические изменения захватывают не только нейроны, но и астроциты. Морфологическая картина на 60-е сутки исследования характеризуется снижением экспрессии GFAP и асимметричным скоплением белка в некоторых отростках первого порядка [74]. Спустя 90 сут церебральной гипоксии морфологические изменения в экспрессии GFAP продолжают прогрессировать. Таким образом, при хронической церебральной гипоперфузии отмечается прогрессирующее снижение численной плотности астроцитов и количества главных отростков астроцитов. Увеличение площади ветвления отростков является адаптационно-компенсаторным механизмом, который к 90-м суткам влияния фактора исчерпывается [74].

В отдалённые сроки на 90-е сутки эксперимента наблюдается повторный подъём концентрации малонового диальдегида плазмы крови (до 166% в сравнении с показателями интактных животных), свидетельствующий о новой волне повреждений клеточных мембран [54]. Кроме того, спустя 3 мес после операции, по данным работы [46], содержание воды в тканях головного мозга статистически значимо превышает показатели интактных животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптационно-компенсаторные изменения нейроглиального ансамбля головного мозга при двухсторонней перевязке общих сонных артерий у крыс характеризуются сменой периодов декомпенсации и адаптации. Снижение церебральной перфузии приводит к гипонергетическому состоянию нейронов и глии, что ведёт к гибели этих клеток. Гипонергетическое состояние компенсируется за счёт системных (развитие ангиогенеза) и локальных изменений (приближение тел нейронов к гемокapиллярам и установка более тесных

астронейрональных и астроэндотелиальных коопераций и выборочному росту нейронального метаболизма). Однако частичное восстановление церебральной перфузии является толчком к развитию перекисного окисления липидов, что уже не может быть скомпенсировано и ведёт к формированию нейроцистотических изменений спустя 3 мес после двухсторонней перевязки общих сонных артерий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** И.В. Гайворонский — курация, редактирование статьи, заключения; В.В. Криштоп — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; В.Г. Никонорова — сбор и анализ данных, редактирование статьи; А.А. Семенов — сбор и анализ данных, редактирование статьи; Ю.А. Хрусталева — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** I.V. Gaivoronskii — supervision, article editing, conclusions; V.V. Chrishtop — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing the text of the article; V.G. Nikonorova — data collection and analysis, editing the article; A.A. Semenov — data collection and analysis, editing the article; Yu.A. Khrustaleva — editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levine S. Anoxic-ischemic encephalopathy in rats // *Am J Pathol.* 1960. Vol. 36, N 1. P. 1–17.
2. Chrishtop V., Nikonorova V., Gutsalova A., et al. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion // *Tissue Cell.* 2022. Vol. 75. P. 101715. doi: 10.1016/j.tice.2021.101715
3. Ojo O.B., Amoo Z.A., Saliu I.O., et al. Neurotherapeutic potential of kolaviron on neurotransmitter dysregulation, excitotoxicity, mitochondrial electron transport chain dysfunction and redox imbalance in 2-VO brain ischemia/reperfusion injury // *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 111. P. 859–872. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.144

4. Zong W., Zeng X., Che S., et al. Ginsenoside compound K attenuates cognitive deficits in vascular dementia rats by reducing the A $\beta$  deposition // *J Pharmacol Sci.* 2019. Vol. 139, N 3. P. 223–230. doi: 10.1016/j.jphs.2019.01.013
5. Wang D.P., Yin H., Lin Q., et al. Andrographolide enhances hippocampal BDNF signaling and suppresses neuronal apoptosis, astroglial activation, neuroinflammation, and spatial memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2019. Vol. 392, N 10. P. 1277–1284. doi: 10.1007/s00210-019-01672-9
6. Al Dera H., Alassiri M., Eleawa S.M., et al. Melatonin improves memory deficits in rats with cerebral hypoperfusion, possibly, through decreasing the expression of small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels // *Neurochem Res.* 2019. Vol. 44, N 8. P. 1851–1868. doi: 10.1007/s11064-019-02820-6
7. Christop V.V., Prilepskii A.Y., Nikonorova V.G., Mironov V.A. Nanosafety vs. nanotoxicology: adequate animal models for testing in vivo toxicity of nanoparticles // *Toxicology.* 2021. Vol. 462. P. 152952. doi: 10.1016/j.tox.2021.152952
8. Fateev I.V., Bykov V.N., Chepur S.V., et al. A model of cerebral circulation disorders created by staged ligation of the common carotid arteries // *Bull Exp Biol Med.* 2012. Vol. 152, N 3. P. 378–381. doi: 10.1007/s10517-012-1533-y
9. Farkas E., Luiten P.G., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases // *Brain Res Rev.* 2007. Vol. 54, N 1. P. 162–180. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
10. Fujiwara S., Mori Y., de la Mora D.M. Prediction of outcome in bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) rats by intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis at 11.7 Tesla // *ISMRM 25<sup>th</sup> Annual Meeting & Exhibition; 2017 Apr 22–27; Honolulu, HI, USA.*
11. Мунис М., Фишер М. Визуализация в остром периоде инсульта. Инсульт // Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т. 2, № 4. С. 4–12.
12. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Малышева А.В. Гистологическое обоснование эффективности ТЭС-терапии при экспериментальном ишемическом инсульте // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 1-1. С. 1343.
13. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых : клинические рекомендации. 2022. 215 с.
14. Lee M.C., Jin C.Y., Kim H.S., et al. Stem cell dynamics in an experimental model of stroke // *Chonnam Med J.* 2011. Vol. 47, N 2. P. 90–98. doi: 10.4068/cmj.2011.47.2.90
15. Kitamura A., Fujita Y., Oishi N., et al. Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia // *Neurobiol Aging.* 2012. Vol. 33, N 5. P. 1012. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.033
16. Gopalakrishnan S., Babu M.R., Thangarajan R., et al. Impact of seasonal variant temperatures and laboratory room ambient temperature on mortality of rats with ischemic brain injury // *J Clin Diagn Res.* 2016. Vol. 10, N 4. P. CF01–CF5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17372.7597
17. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Пахрова О.А. Влияние состояния высшей нервной деятельности и пола на выживаемость при моделировании тотальной гипоксии головного мозга у крыс // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. С. 270.
18. Kim S.K., Cho K.O., Kim S.Y. White matter damage and hippocampal neurodegeneration induced by permanent bilateral occlusion of common carotid artery in the rat: comparison between Wistar and Sprague-Dawley strain // *Korean J Physiol Pharmacol.* 2008. Vol. 12, N 3. P. 89–94. doi: 10.4196/kjpp.2008.12.3.89
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115, № 3. С. 65–72. doi: 10.17116/jnevro20151153165-72
20. Мазина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В. Нейропротекторное действие нового производного ГАМК-РГПУ-195 при ишемии головного мозга // *Фундаментальные исследования.* 2013. № 6-6. С. 1473–1476.
21. Волотова Е.В., Куркин Д.В., Тюренков И.Н., Литвинов А.А. Церебропротективное действие производных гамма-аминомасляной кислоты при острой ишемии головного мозга крыс // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011. № 2. С. 72–75.
22. Li N., Gu Z., Li Y., et al. A modified bilateral carotid artery stenosis procedure to develop a chronic cerebral hypoperfusion rat model with an increased survival rate // *J Neurosci Methods.* 2015. Vol. 255. P. 115–121. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.002
23. Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность нового производного аминокетанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017. Т. 80, № 5. С. 3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-5-3-6
24. Kitamura A., Saito S., Maki T., et al. Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36, N 9. P. 1592–1602. doi: 10.1177/0271678X15606717
25. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2010. Т. 8, № 3. С. 31–47.
26. Блинова Е.В., Максимкин А.И., Амбросимов А.В., и др. Перспективные подходы к фармакологической профилактике острой ишемической атаки в эксперименте // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. Т. 18, № 11. С. 123–125.
27. Волотова Е.В. Фармакологическая коррекция нарушенной мозговой кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте): дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2016. Режим доступа: <https://www.disserscat.com/content/farmakologicheskaya-korreksiya-narushenii-mozgovogo-krovoobrashcheniya-v-usloviyakh-endotel>
28. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection // *Prog Neurobiol.* 2014. Vol. 115. P. 157–188. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
29. Чепур С.В., Быков В.Н., Юдин М.А., и др. Особенности экспериментального моделирования соматических и неврологических заболеваний для оценки эффективности лекарственных препаратов // *Биомедицина.* 2012. № 1. С. 16–28.
30. Фатеев И.В., Быков В.Н., Чепур С.В., и др. Модель нарушения мозгового кровообращения с поэтапной перевязкой общих сонных артерий // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2011. Т. 152, № 9. С. 350–354.

31. Данилова Т.Г. Морфология лобной коры больших полушарий крыс при пережатии общей сонной артерии // Вестник новгородского государственного университета. 2013. № 71-1. С. 101–105.
32. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А. Морфологические нарушения нейронов теменной коры и гиппокампа крыс в динамике субтотальной церебральной ишемии // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7, № 2. С. 36–41.
33. Gallyas F., Pál J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of “dark” neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Res.* 2009. Vol. 1270. P. 152–156. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
34. Panickar K.S., Norenberg M.D. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations // *Glia.* 2005. Vol. 50, N 4. P. 287–298. doi: 10.1002/glia.20181
35. Шаврин В.А., Шулятникова Т.В. Ультраструктурные особенности синапсов в критических зонах инфаркта головного мозга в эксперименте // *Патология.* 2011. Т. 8, № 3. С. 090–093.
36. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А. Морфологические нарушения нейронов теменной коры и гиппокампа крыс в динамике субтотальной церебральной ишемии // Оренбургский медицинский вестник. 2019. Т. 7, № 2. С. 36–41.
37. Шулятникова Т.В. Ультраструктурные особенности микроциркуляторного русла в критических зонах ишемии головного мозга в эксперименте // *Патология.* 2010. Т. 7, № 2. С. 32–34.
38. Маркина Л.Д., Ширяева Е.Е., Маркин В.В. Морфофункциональные особенности пиаальных артерий зон смежного кровоснабжения головного мозга в условиях острой циркуляторной гипоксии // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015. № 1. С. 40–42.
39. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Троян Э.И., Максимович Н.Е. Межполушарная асимметрия церебрального аминокислотного пула при субтотальной ишемии головного мозга крыс // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019. Т. 13, № 2. С. 41–46.
40. Barber P.A. Magnetic resonance imaging of ischemia viability thresholds and the neurovascular unit // *Sensors (Basel).* 2013. Vol. 13, N 6. P. 6981–7003. doi: 10.3390/s130606981
41. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., и др. Влияние флавоноидов: гесперидина и патулетина на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга экспериментальных животных на фоне его фокальной ишемии // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2017. № 19. С. 186–194.
42. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Воронкова М.П. Оценка влияния соединения PIR-4 на отек головного мозга при билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2018. № 4. С. 117–121. doi: 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-117-121
43. Рыбалко А.Е., Кравченко Е.С. Новые «мишени» для фармакологической коррекции отека головного мозга при его повреждениях различного генеза // *Проблемы современных интеграционных процессов и пути их решения; Апрель 03, 2017; Казань.* С. 197–201. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28895657>
44. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Цитохимические нарушения в парietальной коре и гиппокампе крыс после субтотальной ишемии // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2018. Т. 17, № 1. С. 43–49. doi: 10.22263/2312-4156.2018.1.43
45. Зиматкин С.М., Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль нейтроглобина при церебральной ишемии/гипоксии и другой нейропатологии // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2018. Т. 16, № 6. С. 643–647. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
46. Литвинов А.А. Церебропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной кислоты и некоторые аспекты механизма их действия: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/tserebroprotektornye-svoistva-solei-gamma-oksimaslyanoi-kisloty-i-nekotorye-aspekty-mekhaniz>
47. Дробленков А.В., Наумов Н.В., Монида М.В., и др. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию // *Медицинский академический журнал.* 2013. Т. 13, № 4. С. 19–28.
48. Huang J., Li J., Feng C., et al. Blood-brain barrier damage as the starting point of leukoencephalopathy caused by cerebral chronic hypoperfusion and its involved mechanisms: effect of Agrin and Aquaporin-4 // *Biomed Res Int.* 2018. Vol. 2018. P. 2321797. doi: 10.1155/2018/2321797
49. Наумов Н.Г., Дробленков А.В. Реактивные изменения нейронов и астроцитов прилежащего ядра головного мозга после ограничения кровотока у крыс // *Вестник Новгородского государственного университета.* 2016. № 6. С. 143–147.
50. Lana D., Ugolini F., Melani A., et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in CA3 after chronic cerebral hypoperfusion in the rat: protective effect of dipyrindamole // *Exp Gerontol.* 2017. Vol. 96. P. 46–62. doi: 10.1016/j.exger.2017.06.006
51. Cerbai F., Lana D., Nosi D., et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in normal brain ageing and in a model of neuroinflammation in the rat hippocampus // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 9. P. e45250. doi: 10.1371/journal.pone.0045250
52. Галкин А.А., Демидова В.С. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко.* 2015. Т. 2, № 2. С. 25–31. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-25-31
53. Jing Z., Shi C., Zhu L., et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015. Vol. 35, N 8. P. 1249–1259. doi: 10.1038/jcbfm.2015.55
54. 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. Т. 8, № 4. С. 22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29
55. Christop V.V., Tomilova I.K., Rummyantseva T.A., et al. The effect of short-term physical activity on the oxidative stress in rats with different stress resistance profiles in cerebral hypoperfusion // *Mol Neurobiol.* 2020. Vol. 57, N 7. P. 3014–3026. doi: 10.1007/s12035-020-01930-5
56. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Курчанинова М.Г., Румянцева Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости // *Современные проблемы науки*



и образования. 2016. № 6. С. 231. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27695040>

57. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мыщик А.В., и др. Нейро-глиоосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии // *Общая реаниматология*. 2017. Т. 13, № 6. С. 6–17.

58. Досина М.О., Лойко Д.О., Токальчик Ю.П. Оценка снижения продолжительности реабилитационного периода после ишемического инсульта на модели лигирования общих сонных артерий и интраназального введения стволовых клеток у крыс // *Здоровье и окружающая среда*; Ноябрь 15–16, 2018; Минск. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36830687>

59. Norenberg M.D. The reactive astrocyte. In: Aschner M., Costa L.G., editors. *The role of glia in neurotoxicity*. 2<sup>nd</sup> edition. London, New York, Washington: CRC Press, 2004. P. 73–92.

60. Petito C.K., Morgello S., Felix J.C., Lesser M.L. The two patterns of reactive astrocytosis in postischemic rat brain // *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990. Vol. 10, N 6. P. 850–859. doi: 10.1038/jcbfm.1990.141

61. Petito C.K., Morgello S., Felix J.C., Lesser M.L. The two patterns of reactive astrocytosis in postischemic rat brain // *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990. Vol. 10, N 6. P. 850–859. doi: 10.1038/jcbfm.1990.141

62. Chida Y., Kokubo Y., Sato S., et al. The alterations of oligodendrocyte, myelin in corpus callosum, and cognitive dysfunction following chronic cerebral ischemia in rats // *Brain Res*. 2011. Vol. 1414. P. 22–31. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.026

63. Yang Q., Wang X., Cui J., et al. Bidirectional regulation of angiogenesis and miR-18a expression by PNS in the mouse model of tumor complicated by myocardial ischemia // *BMC Complement Altern Med*. 2014. Vol. 14. P. 183. doi: 10.1186/1472-6882-14-183

64. Zhang T., Gu J., Wu L., et al. Neuroprotective and axonal outgrowth-promoting effects of tetramethylpyrazine nitron in chronic cerebral hypoperfusion rats and primary hippocampal neurons exposed to hypoxia // *Neuropharmacology*. 2017. Vol. 118. P. 137–147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.022

65. Xu Y., McArthur D.L., Alger J.R., et al. Early nonischemic oxidative metabolic dysfunction leads to chronic brain atrophy in traumatic brain injury // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010. Vol. 30, N 4. P. 883–894. doi: 10.1038/jcbfm.2009.263

66. 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. Т. 12, № 4. С. 31–34.

67. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., и др. Коммуникация нейронов поля СА3 гиппокампа головного мозга белых крыс после острой ишемии // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 5. С. 38–49. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-38-49

68. Harukuni I., Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia // *Neurol Clin*. 2006. Т. 24, N 1. P. 1–21. doi: 10.1016/j.ncl.2005.10.004

69. Briede J., Duburs G. Protective effect of cerebrocrast on rat brain ischaemia induced by occlusion of both common carotid arteries // *Cell Biochem Funct*. 2007. Vol. 25, N 2. P. 203–210. doi: 10.1002/cbf.1318

70. Акулинин В.А., Сергеев А.В., Степанов С.С., и др. Цитоархитектоника различных долей коры головного мозга человека при хронической ишемии // *Омский научный вестник*. 2015. № 2. С. 5–9.

71. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer // *J Neurochem*. 2006. Vol. 98, N 3. P. 641–653. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x

72. Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. Глутаминсинтетаза в клетках головного мозга крысы // *Морфология*. 2017. Т. 152, № 6. С. 7–10.

73. Qu C., Xu L., Shen J., et al. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion // *Behav Brain Res*. 2020. Vol. 379. P. 112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385

74. Криштон В.В., Румянцева Т.А., Пожилов Д.А. Экспрессия GFAP в коре больших полушарий при развитии церебральной гипоксии у крыс с различными результатами в лабиринте Морриса // *Биомедицина*. 2020. Т. 16, № 1. С. 89–98. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-89-98

## REFERENCES

1. Levine S. Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Am J Pathol*. 1960;36(1):1–17.

2. Chrishtop V, Nikonorova V, Gutsalova A, et al. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion. *Tissue Cell*. 2022;75:101715. doi: 10.1016/j.tice.2021.101715

3. Ojo OB, Amoo ZA, Saliu IO, et al. Neurotherapeutic potential of kolaviron on neurotransmitter dysregulation, excitotoxicity, mitochondrial electron transport chain dysfunction and redox imbalance in 2-VO brain ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:859–872. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.144

4. Zong W, Zeng X, Che S, et al. Ginsenoside compound K attenuates cognitive deficits in vascular dementia rats by reducing the Aβ deposition. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(3):223–230. doi: 10.1016/j.jphs.2019.01.013

5. Wang DP, Yin H, Lin Q, et al. Andrographolide enhances hippocampal BDNF signaling and suppresses neuronal apoptosis, astroglial activation, neuroinflammation, and spatial memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Nuyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019;392(10):1277–1284. doi: 10.1007/s00210-019-01672-9

6. Al Dera H, Alassiri M, Eleawa SM, et al. Melatonin improves memory deficits in rats with cerebral hypoperfusion, possibly, through decreasing the expression of small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Neurochem Res*. 2019;44(8):1851–1868. doi: 10.1007/s11064-019-02820-6

7. Chrishtop VV, Prilepskii AY, Nikonorova VG, Mironov VA. Nanosafety vs. nanotoxicology: adequate animal models for testing in vivo toxicity of nanoparticles. *Toxicology*. 2021;462:152952. doi: 10.1016/j.tox.2021.152952

8. Fateev IV, Bykov VN, Chepur SV, et al. A model of cerebral circulation disorders created by staged ligation of the common carotid arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2012;152(3):378–381. doi: 10.1007/s10517-012-1533-y

9. 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 Res Rev.* 2007;54(1):162–180. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
10. Fujiwara S, Mori Y, de la Mora DM. Prediction of outcome in bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) rats by intravoxel incoherent motion (IVIM) analysis at 11.7 Tesla. Proceedings of the ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition; 2017 Apr 22–27; Honolulu, HI, USA.
11. Muniz M, Fisher M. Visualization in the acute period of stroke. *Stroke. Supplement to the Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov.* 2001;2(4):4–12. (In Russ).
12. Zanin SA, Kade AKh, Trofimenko AI, Malysheva AV. Hystologic substantiation of efficiency of TES-therapy at the experimental ischemic stroke. *Modern Problems of Science and Education.* 2015;(1-1):1343.
13. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines.* 2022. 215 p. (In Russ).
14. Lee MC, Jin CY, Kim HS, et al. Stem cell dynamics in an experimental model of stroke. *Chonnam Med J.* 2011;47(2):90–98. doi: 10.4068/cmj.2011.47.2.90
15. Kitamura A, Fujita Y, Oishi N, et al. Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia. *Neurobiol Aging.* 2012;33(5):1012.e25–1012.e35. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.033
16. Gopalakrishnan S, Babu MR, Thangarajan R, et al. Impact of seasonal variant temperatures and laboratory room ambient temperature on mortality of rats with ischemic brain injury. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):CF01–CF5. doi: 10.7860/JCDR/2016/17372.7597
17. Krishtop VV, Rummyantseva TA, Pakhrova OA. Influence of condition of higher nervous activity and sex on survival in modeling total cerebral hypoxia in rats. *Modern Problems of Science and Education.* 2015;(5):270.
18. Kim SK, Cho KO, Kim SY. White matter damage and hippocampal neurodegeneration induced by permanent bilateral occlusion of common carotid artery in the rat: comparison between Wistar and Sprague–Dawley strain. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2008;12(3):89–94. doi: 10.4196/kjpp.2008.12.3.89
19. Gromova OA, Torshin Ilu, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(3):65–72. doi: 10.17116/jnevro20151153165-72
20. Mazina NV, Volotova EV, Kurkin DV. Neuroprotective action of new GABA derivative — RGPU-195 in cerebral ischemia. *Fundamental Research.* 2013;(6-6):1473–1476.
21. Volotova EV, Kurkin DV, Tyurenkov IN, Litvinov AA. Cerebroprotective effects of derivatives of gaba in acute ischemia of rats brain. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2011;(2):72–75.
22. Li N, Gu Z, Li Y, et al. A modified bilateral carotid artery stenosis procedure to develop a chronic cerebral hypoperfusion rat model with an increased survival rate. *J Neurosci Methods.* 2015;255:115–121. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.002
23. Titovich IA, Sysoev YI, Bolotova VC, Okovityi S.V. Neurotropic activity of a new aminoethanol derivative under conditions of experimental brain ischemia. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2017;80(5):3–6. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-5-3-6
24. Kitamura A, Saito S, Maki T, et al. Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1592–1602. doi: 10.1177/0271678X15606717
25. Sultanov VS, Zarubina IV, Shabanov PD. Cerebroprotective and energy-stabilizing effects of the polyphenol drug ropren in cerebral ischemia in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2010;8(3):31–47. (In Russ).
26. Blinova EV, Maksimkin AI, Ambrosimov AV, et al. Promising approaches to pharmacological prophylaxis of acute ischemic cerebral attack in the experiment. *The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium.* 2016;18(11):123–125.
27. Volotova EV. *Pharmacological correction of cerebral circulation disorders in conditions of endothelial dysfunction (in experiment) [dissertation].* Volgograd, 2016. (In Russ).
28. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157–188. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006
29. Chepur SV, Bykov VN, Yudin MA, et al. Features of experimental modeling of somatic and neurological diseases to assess the effectiveness of drugs. *Journal Biomed.* 2012;(1):16–28. (In Russ).
30. Fateev IV, Bykov VN, Chepur SV, et al. Model of cerebral circulation disorders with staged ligation of common carotid arteries. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2011;152(9):350–354. (In Russ).
31. Danilova TG. Morphology of the frontal cortex of the large hemisphere in rats during common carotid artery clamping. *Vestnik NOVSI.* 2013;(71-1):101–105. (In Russ).
32. Bon LI, Maksimovich NYe, Zimatkin SM, Valko NA. Morphological disturbances of the parietal cortex an hippocampus neurons in the dynamics of subtotal cerebral ischemia. *Orenburg Medical Herald.* 2019;7(2):36–41. (In Russ).
33. Gallyas F, Pál J, Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of “dark” neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system. *Brain Res.* 2009;1270:152–156. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
34. Panickar KS, Norenberg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia.* 2005;50(4):287–298. doi: 10.1002/glia.20181
35. Shavrin VA, Shulyatnikova TV. Ultrastructural features of synapses in critical zones of brain infarction in experiment. *Pathologiya.* 2011;8(3):090–093.
36. Bon EI, Maksimovich NYe, Zimatkin SM, Valko NA. Morphological disturbances of the parietal cortex and hippocampus neurons in the dynamics of subtotal cerebral ischemia. *Orenburgskij medicinskij vestnik.* 2019;7(2):36–41.
37. Shulyatnikova TV. Ultrastructure features of microcirculation in critical zones of brain ischemia in the experiment. *Pathologiya.* 2010;7(2):32–34.
38. Markina LD, Shiryayeva EE, Markin VV. Morphofunctional features of the pial arteries adjacent areas of cerebral blood flow in acute circulatory hypoxia. *Pacific Medical Journal.* 2015;(1):40–42.
39. Razvodovsky YuE, Smirnov VYu, Troyan EI, Maksimovich NE. Interhemispheric asymmetry of the cerebral amino acid pool in rat with subtotal cerebral ischaemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2019;13(2):41–46.
40. Barber PA. Magnetic resonance imaging of ischemia viability thresholds and the neurovascular unit. *Sensors (Basel).* 2013;13(6):6981–7003. doi: 10.3390/s130606981

41. Voronkov AV, Oganessian JeT, Pozdnjakov DI, et al. Effect of flavonoids: hesperidin and patuletin on the vasodilatory function of the vascular endothelium of the brain of experimental animals against its focal ischemia. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2017;(19):186–194. (In Russ).
42. Voronkov AV, Shabanova NB, Voronkova MP. Assessment of influence of the pir-4 connection on brain edema at bilateral occlusion of the general carotids at rats. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;(4):117–121. doi: 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-117-121
43. Rybalko AE, Kravchenko ES. *Proceedings of the conference "New targets" for pharmacological correction of cerebral edema in its damage of different genesis*. 2017 Apr 3; Kazan'. P. 197–201. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28895657>
44. Bon EI, Maksimovich NYe, Zimatkin SM. Cytochemical disturbances in the parietal cortex and hippocampus of rats after incomplete ischemia. *Vitebsk Medical Journal*. 2018;17(1):43–49. doi: 10.22263/2312-4156.2018.1.43
45. Zimatkin SM, Bon EI, Maksimovich NYe. The role of neuroglobin in cerebral ischemia/hypoxia and other neuropathology. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(6):643–647. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
46. Litvinov AA. *Cerebro-protective properties of salts of gamma-oxybutyric acid and some aspects of the mechanism of their action [dissertation]*. Volgograd, 2015. Available from: <https://www.disserscat.com/content/tserebroprotektornye-svoistva-solei-gamma-oksimaslyanoi-kisloty-i-nekotorye-aspekty-mekhaniz> (In Russ).
47. Droblenkov AV, Naumov NV, Monid MV, et al. Reactive changes of the rat brain cell elements due to circulatory hypoxia. *Medical Academic Journal*. 2013;13(4):19–28.
48. Huang J, Li J, Feng C, et al. Blood-brain barrier damage as the starting point of leukoaraiosis caused by cerebral chronic hypoperfusion and its involved mechanisms: effect of Agrin and Aquaporin-4. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2321797. doi: 10.1155/2018/2321797
49. Naumov NG, Droblenkov AV. Reactive changes of neurons and astrocytes in the nucleus accumbens after blood flow restriction in rats. *Vestnik NOVSVU*. 2016;(6):143–147.
50. Lana D, Ugolini F, Melani A, et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in CA3 after chronic cerebral hypoperfusion in the rat: protective effect of dipyrindamole. *Exp Gerontol*. 2017;96:46–62. doi: 10.1016/j.exger.2017.06.006
51. Cerbai F, Lana D, Nosi D, et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in normal brain ageing and in a model of neuroinflammation in the rat hippocampus. *PLoS One*. 2012;7(9):45250. doi: 10.1371/journal.pone.0045250
52. Galkin AA, Demidova VS. Neutrophils and systemic inflammatory response syndrome. *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal. Rany i ranevye infekcii*. 2015;2(2):25–31. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-2-25-31
53. Jing Z, Shi C, Zhu L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1249–1259. doi: 10.1038/jcbfm.2015.55
54. Krishtop VV, Nikonorova VG, Rummyantseva 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):22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29
55. Chrishtop VV, Tomilova IK, Rummyantseva TA, et al. The effect of short-term physical activity on the oxidative stress in rats with different stress resistance profiles in cerebral hypoperfusion. *Mol Neurobiol*. 2020;57(7):3014–3026. doi: 10.1007/s12035-020-01930-5
56. Chrishtop VV, Pakhrova OA, Kurchaninova MG, Rummyantseva TA. Blood leukocyte parameters in adaptation to acute experimental cerebral hypoxia depending on the level of stress resistance. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(6):231. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27695040>
57. Stepanov AS, Akulinin VA, Mytsik AV, et al. Neuro-gliovascular complexes of the brain after acute ischemia. *General Resuscitation*. 2017;13(6):6–17.
58. Dosina MO, Loiko DO, Tokalchik YP. *Assessment of the decrease in the duration of rehabilitation period after ischemic stroke on the model of ligation of common carotid arteries and intranasal administration of stem cells in rats. Proceedings of the conference "Health and environment"*; 2018 Nov 15–16; Minsk. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36830687> (In Russ).
59. Norenberg M.D. The reactive astrocyte. In: Aschner M., Costa L.G., editors. *The role of glia in neurotoxicity. 2th edition*. London, New York, Washington: CRC Press; 2004. P. 73–92.
60. Petito CK, Morgello S, Felix JC, Lesser ML. The two patterns of reactive astrocytosis in postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(6):850–859. doi: 10.1038/jcbfm.1990.141
61. Petito CK, Morgello S, Felix JC, Lesser ML. The two patterns of reactive astrocytosis in postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(6):850–859. doi: 10.1038/jcbfm.1990.141
62. Chida Y, Kokubo Y, Sato S, et al. The alterations of oligodendrocyte, myelin in corpus callosum, and cognitive dysfunction following chronic cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2011;1414:22–31. doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.026
63. Yang Q, Wang X, Cui J, et al. Bidirectional regulation of angiogenesis and miR-18a expression by PNS in the mouse model of tumor complicated by myocardial ischemia. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:183. doi: 10.1186/1472-6882-14-183
64. Zhang T, Gu J, Wu L, et al. Neuroprotective and axonal outgrowth-promoting effects of tetramethylpyrazine nitron in chronic cerebral hypoperfusion rats and primary hippocampal neurons exposed to hypoxia. *Neuropharmacology*. 2017;118:137–147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.022
65. Xu Y, McArthur DL, Alger JR, et al. Early nonischemic oxidative metabolic dysfunction leads to chronic brain atrophy in traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(4):883–894. doi: 10.1038/jcbfm.2009.263
66. Monid MV, Droblenkov AV, Sosin DV, Shabanov PD. Reactive morphological changes of the rat brain anterior cingulate cortex after acute hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2013;12(4):31–34.
67. Stepanov AS, Akulinin VA, Stepanov SS, et al. Neurons communication in the hippocampus of field ca3 of the white rat brain after acute ischemia. *General Reanimatology*. 2018;14(5):38–49. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-38-49
68. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin*. 2006;24(1):1–21. doi: 10.1016/j.ncl.2005.10.004

- 69.** Briede J, Duburs G. Protective effect of cerebrocrast on rat brain ischaemia induced by occlusion of both common carotid arteries. *Cell Biochem Funct.* 2007;25(2):203–210. doi: 10.1002/cbf.1318
- 70.** Akulinin VA, Sergeev AV, Stepanov SS, et al. Cytoarchitectonic of different shares of the human cerebral cortex in chronic ischemia. *Omsk Scientific Bulletin.* 2015;(2):5–9.
- 71.** Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006;98(3):641–653. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x

- 72.** Sukhorukova YeG, Guselnikova VV, Korzhevskiy DE. Glutamine synthetase in rat brain cells. *Morphology.* 2017;152(6):7–11.
- 73.** Qu C, Xu L, Shen J, et al. Protection of blood-brain barrier as a potential mechanism for enriched environments to improve cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res.* 2020;379:112385. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112385
- 74.** Chrishtop VV, Rumyantseva TA, Pozhilov DA. Expression of GFAP in the large hemisphere cortex during development of cerebral hypoxia in rats with different outcomes in Morris maze. *Bio-medicine.* 2020;16(10):89–98. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-89-98

## ОБ АВТОРАХ

\* **Семенов Алексей Анатольевич**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: 0000-0002-1977-7536;  
eLibrary SPIN: 1147-3072;  
e-mail: semfeodosia82@mail.ru

**Гайворонский Иван Васильевич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-7232-6419;  
eLibrary SPIN: 1898-3355;  
e-mail: i.v.gavoronsky@mail.ru

**Криштоп Владимир Владимирович**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-9267-5800;  
eLibrary SPIN: 3734-5479;  
e-mail: chrishtop@mail.ru

**Никонорова Варвара Геннадьевна**;  
ORCID: 0000-0001-9453-4262;  
eLibrary SPIN: 2161-4838;  
e-mail: bgnikon@gmail.com

**Хрусталева Юлия Александровна**, д-р мед. наук,  
доцент;  
ORCID: 0000-0001-5282-7219;  
eLibrary SPIN: 3622-5270;  
e-mail: khrustaleva-julia@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Aleksei A. Semenov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg,  
Russia;  
ORCID: 0000-0002-1977-7536;  
eLibrary SPIN: 1147-3072;  
e-mail: semfeodosia82@mail.ru

**Ivan V. Gaivoronsky**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0002-7232-6419;  
eLibrary SPIN: 1898-3355;  
e-mail: i.v.gavoronsky@mail.ru

**Vladimir V. Chrishtop**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-9267-5800;  
eLibrary SPIN: 3734-5479;  
e-mail: chrishtop@mail.ru

**Varvara G. Nikonorova**;  
ORCID: 0000-0001-9453-4262;  
eLibrary SPIN: 2161-4838;  
e-mail: bgnikon@gmail.com

**Khrustaleva Yu. Aleksandrovna**, MD, Dr. Sci. (Medicine),  
Associate Professor;  
ORCID: 0000-0001-5282-7219;  
eLibrary SPIN: 3622-5270;  
e-mail: khrustaleva-julia@yandex.ru