

УДК (616-005.4+615.825):(57.084.1+612.19)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492253>

Научная статья



# Изменение коры больших полушарий головного мозга и щитовидной железы при моделировании церебральной гипоперфузии и ее комбинации с физической нагрузкой

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><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени 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

## Резюме

Церебральная гипоперфузия в качестве основного механизма ассоциированных с возрастом заболеваний широко распространена в популяции и приводит к снижению трудоспособности в наиболее квалифицированном сегменте сотрудников. Анализируются компенсаторно-приспособительные реакции элементов интегративных систем коры головного мозга, щитовидной железы и крови, при церебральной гипоперфузии и ее сочетании с кратковременной физической нагрузкой. Хроническую гипоперфузию головного мозга моделировали путем перманентной двусторонней окклюзии общих сонных артерий. В исследование было включено 280 крыс, из них 112 подвергались ежедневному кратковременному плаванью в качестве модели реабилитационных мероприятий. На 1-е, 6-е, 8-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 60-е и 90-е сутки после операции животные тестировались при помощи водного лабиринта Морриса и теста «открытое поле». Исследовались гистологические срезы головного мозга и щитовидной железы. В плазме крови определяли концентрацию активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, нитритов и L-аргинина. Установлено, что изменения коры больших полушарий головного мозга и щитовидной железы в модели церебральной гипоперфузии характеризуются общей стадийностью: 1–8-е сутки — гипотиреоидное состояние и гибель клеток коры полушарий большого мозга, преимущественно нейронов, 2–3-я недели — стабилизация, переход в эутиреоидное состояние, сопровождающееся десквамацией тироцитов, фолликулогенезом, полнокроем перифолликулярных гемокапилляров, снижением функциональной активности нейронов, активацией астроцитов, 4–5-я недели — развитие неполной адаптации, которая характеризуется приближением нейронов к сосудам гемоциркуляторного русла и погружением сателлитов в цитоплазму нейронов. Также возникает мозаичность кровенаполнения щитовидной железы. Через 3 мес. развиваются дегенеративные изменения клеток коры полушарий большого мозга, снижение численной плотности нейронов и иммунореактивных клеток глиального фибриллярного кислого белка, гипертиреоидное состояние с признаками декомпенсации: плазморрагиями и десквамацией тиреоидного эпителия. Ежедневная 15-минутная физическая нагрузка при церебральной гипоперфузии обладает нейропротекторным эффектом, замедляет прогрессирование гипоксических и нейродегенеративных изменений, снижает концентрацию нитритов и малонового диальдегида крови, количество нейрональной синтазы оксида азота иммунореактивных нейронов.

**Ключевые слова:** церебральная гипоперфузия; физическая нагрузка; кора больших полушарий; щитовидная железа; окклюзия общих сонных артерий; межорганные интеграции; гемоциркуляторное русло; нейропротекторный эффект; иммунореактивные нейроны; нейрональная синтаза оксида азота.

## Как цитировать

Гайворонский И.В., Криштоп В.В., Никонорова В.Г., Семенов А.А. Изменение коры больших полушарий головного мозга и щитовидной железы при моделировании церебральной гипоперфузии и ее комбинации с физической нагрузкой // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 423–431. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492253>

Рукопись получена: 12.06.2023

Рукопись одобрена: 17.07.2023

Опубликована: 20.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492253>

Research Article

# Changes in the cerebral cortex and thyroid in the simulation of cerebral hypoperfusion and its combination with physical exercise

I.V. Gayvoronskiy<sup>1,2</sup>, V.V. Chrishtop<sup>3</sup>, V.G. Nikonorova<sup>3</sup>, A.A. Semenov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State 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

Cerebral hypoperfusion, as the main mechanism of age-associated diseases, is widespread, which leads to decreased work capacity in the most qualified segment of employees. The study aimed to analyze compensatory and adaptive reactions of the cerebral cortex, thyroid gland, and blood in cerebral hypoperfusion and its combination with short-term physical activity. Chronic cerebral hypoperfusion was modeled by permanent bilateral occlusion of the common carotid arteries. The study included 280 rats, of which 112 were subjected to daily short-term swimming as a model of rehabilitation measures. On days 1, 6, 8, 14, 21, 28, 35, 60, and 90 after surgery, the animals were subjected to the Morris water maze and open field tests. Histological sections of the brain and thyroid gland were examined. The concentrations of the active products of thiobarbituric acid, nitrites, and L-arginine in blood plasma were measured. The results showed that changes in the cerebral cortex and thyroid gland in the cerebral hypoperfusion model were characterized by a general stage: days 1–8, hypothyroid condition and death of cortical cells, cerebral hemispheres, predominantly neurons; weeks 2–3, stabilization, transition to the euthyroid condition, accompanied with thyrocyte desquamation, folliculogenesis, perifollicular hemocapillaries fullness, decreased functional activity of neurons, and astrocyte activation; weeks 4–5, incomplete adaptation, which is characterized by neurons approaching the vessels of the hemocirculatory channel and satellites sinking into the cytoplasm of neurons. Mosaicism of thyroid blood filling was also observed. After 3 months, degenerative changes in the cells of the cerebral cortex of the cerebral hemispheres appear, including a decrease in the numerical density of neurons and immunoreactive cells of glial fibrillar acid protein and a hyperthyroid state with signs of decompensation: plasmorrhagia and desquamation of the thyroid epithelium. Daily 15-min exercise with cerebral hypoperfusion demonstrated a neuroprotective effect, slowed down the progression of hypoxic and neurodegenerative changes, and reduced the concentration of nitrites and malondialdehyde in the blood and the levels of neuronal nitric oxide synthase in immunoreactive neurons.

**Keywords:** cerebral hypoperfusion; physical activity; cerebral cortex; thyroid gland; occlusion of common carotid arteries; inter-organ integrations; hemocirculatory bed; neuroprotective effect; immunoreactive neurons; neuronal nitric oxide synthase.

## To cite this article

Gayvoronskiy IV, Chrishtop VV, Nikonorova VG, Semenov AA. Changes in the cerebral cortex and thyroid in the simulation of cerebral hypoperfusion and its combination with physical exercise. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):423–431. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma492253>

Received: 14.06.2023

Accepted: 17.07.2023

Published: 20.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее число хронических заболеваний головного мозга тесно связано со снижением гемоперфузии, которая запускает ряд клеточных механизмов: нейродегенерацию [1], некроз и апоптоз нейронов [2], активацию и гибель астроцитов [3] и олигодендроглиоцитов, микроглиальную и астроглиальную активацию, повреждение гемато-энцефалического барьера [4], нарушение гемореологии и гемомикроциркуляции, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс [5], нейровоспаление, приводящее к снижению когнитивных способностей [6]. Исследования В.Н. Рудакова [7], проведенные в 2020 г., демонстрируют, что совершенствование квалификации сотрудников по мере роста стажа работы ассоциировано с ростом риска церебральной гипоперфузии, что ставит задачу повышения эффективности реабилитационных мероприятий. Неотъемлемым компонентом данных мероприятий является физическая нагрузка.

**Цель исследования** — анализ компенсаторно-приспособительных реакций интегративных систем моторной коры головного мозга, щитовидной железы и системы крови, при церебральной гипоперфузии и ее сочетания с кратковременной физической нагрузкой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хроническую гипоперфузию головного мозга моделировали путем перманентной двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Исследование проведено на 280 крысах линии Вистар, массой 180–200 г, содержащихся в группах по 5 особей в стандартных условиях вивария. Животные разделены 3 основные группы: 1-я группа — контрольная (КГ) — интактные крысы. 2-я группа — модель церебральной гипоперфузии (ЦГ) — двусторонняя перевязка общих сонных артерий под общей анестезией золетилом. Данная методика является «золотым стандартом» долговременной церебральной гипоперфузии у животных [4]. 3-я группа — экспериментальная (ЦГ + СП), ее составили животные с моделью церебральной гипоперфузии, которым начиная с 8-го дня после операции и на протяжении дальнейшего исследования, максимум на протяжении 28 дней (до 35 сут. исследования), проводили ежедневное свободное плавание (СП) длительностью 15 мин. Группы формировали с учетом одинаковой представленности животных с разными результатами предварительного поведенческого тестирования. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 6-е, 8-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 60-е и 90-е сутки после операции.

Поведенческое тестирование включало в себя расчет интегрального индекса активности (ИИА), по формуле:

$$\text{ИИА} = \text{ГА} / \text{ЛП} + \text{ЛПц},$$

где ГА — горизонтальная активность, ЛП — латентный период первого перемещения и ЛПц — латентный период выхода в центр открытого поля. Для оценки состояния

когнитивных функций использовался тест «водный лабиринт Морриса» с расчетом индекса когнитивных функций (ИКФ) [8].

Для гистологического и иммуногистохимического исследования использовали фронтальные срезы головного мозга и продольные срезы щитовидной железы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином Майора. Срезы головного мозга дополнительно окрашивали по Нисслю и при помощи иммуногистохимических методик с целью выявления нейрональной синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase — nNOS), нейронального ядерного антигена позитивных нейронов (neuronal nuclear protein — NeuN, он же маркер неповрежденных нейронов), и глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein — GFAP) — маркера астроцитов. Нейрональную NO-синтазу и NeuN выявляли с помощью первичных кроличьих моноклональных антител (ab270958, титр 1:200 и ab177487, титр 1:500). GFAP выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител (ab16997, UK, титр 1:200). В качестве хромогена использовали тест-систему DAB (ab64238). Детекцию пероксидазы производили с помощью DAB Substrate Kit (ab64238). Морфометрическое исследование осуществлялось на цифровых изображениях 50 случайно выбранных полей зрения (об. × 40) на каждый срок исследования с использованием программы «ImageJ 1.45s».

Биохимические методики исследования включали в себя спектрофотометрическое определение в плазме крови концентрации активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК), соответствующих концентрации малонового диальдегида (МДА), концентрации нитрит-ионов и цитруллина. Интенсивность окислительного стресса оценивали хемилюминесцентным способом по антиоксидантной активности плазмы крови. Определялись максимальная интенсивность свободно-радикальных процессов за все время измерения; светосумма (содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления); tgα — параметр, характеризующий активацию антиоксидантной системы.

Материал представлен как среднеарифметическое значение и среднее квадратичное отклонение. Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни для двух независимых выборок. Различия выборок считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Эксперимент одобрен этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 24.03.2016) и выполнен в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным поведенческих исследований установлено, что снижение ИИА приходится на 21–35-е сутки (рис. 1, *a*), также на 21–35-е сутки приходится снижение когнитивных функций животных (рис. 1, *b*), что согласуется с результатами аналогичных поведенческих тестов [9]. Ежедневное плавание повышает уровень стрессоустойчивости и ИКФ (рис. 1, *a, b*).

Биохимические исследования продемонстрировали, что концентрация МДА в плазме крови формирует два пика, отражающих разрушение липидов клеточных мембран в реакциях оксидантного стресса — на 1-е и 90-е сутки исследования. Воздействие физической нагрузки снижает второй пик (рис. 1, *c*). Росту МДА предшествует рост оксида азота (NO) плазмы крови — пик приходится на 35-е сутки (рис. 1, *d*), за которым на 60-е сутки следует рост светосуммы (*S*), характеризующей количество образовавшихся перекисных радикалов (рис. 1, *e*). Физическая нагрузка нивелирует рост концентрации оксида азота на 35-е сутки (рис. 1, *d*), что ассоциировано с уменьшением интенсивности нарастания *S* на

60-е и 90-е сутки и достоверным снижением концентрации МДА плазмы крови (рис. 1, *e*). При этом значения *tga* в группах варьировал в течение всего срока наблюдения: снижение к 6-м суткам наблюдения, с последующим увеличением вплоть до 90-х суток исследования (рис. 1, *f*).

Морфометрия микропрепаратов головного мозга демонстрирует постоянное снижение числа неповрежденных нейронов, наиболее интенсивное на 1-е и 8-е сутки, в дальнейшем снижение стабилизируется. Синхронно растет доля нейронов с двумя и более ядрышками, демонстрируя увеличение функциональной активности выживших нейронов (рис. 2, *a, b*).

Физическая нагрузка обладает двойным эффектом: тормозит убыль нейронов и стимулирует рост доли нейронов с двумя и более ядрышками. Также физическая нагрузка способствует росту числа астроцитов (рис. 2, *c*). Однако общая численная плотность макроглии на 1 мм<sup>2</sup> среза на 90-е сутки в группе ЦГ + СП снижается (рис. 2, *d*), что позволяет предположить уменьшение численной плотности олигодендроглиоцитов. Нейроглиальный индекс (соотношение числа глиоцитов к числу нейронов на срезе), постоянно растущий по мере развития

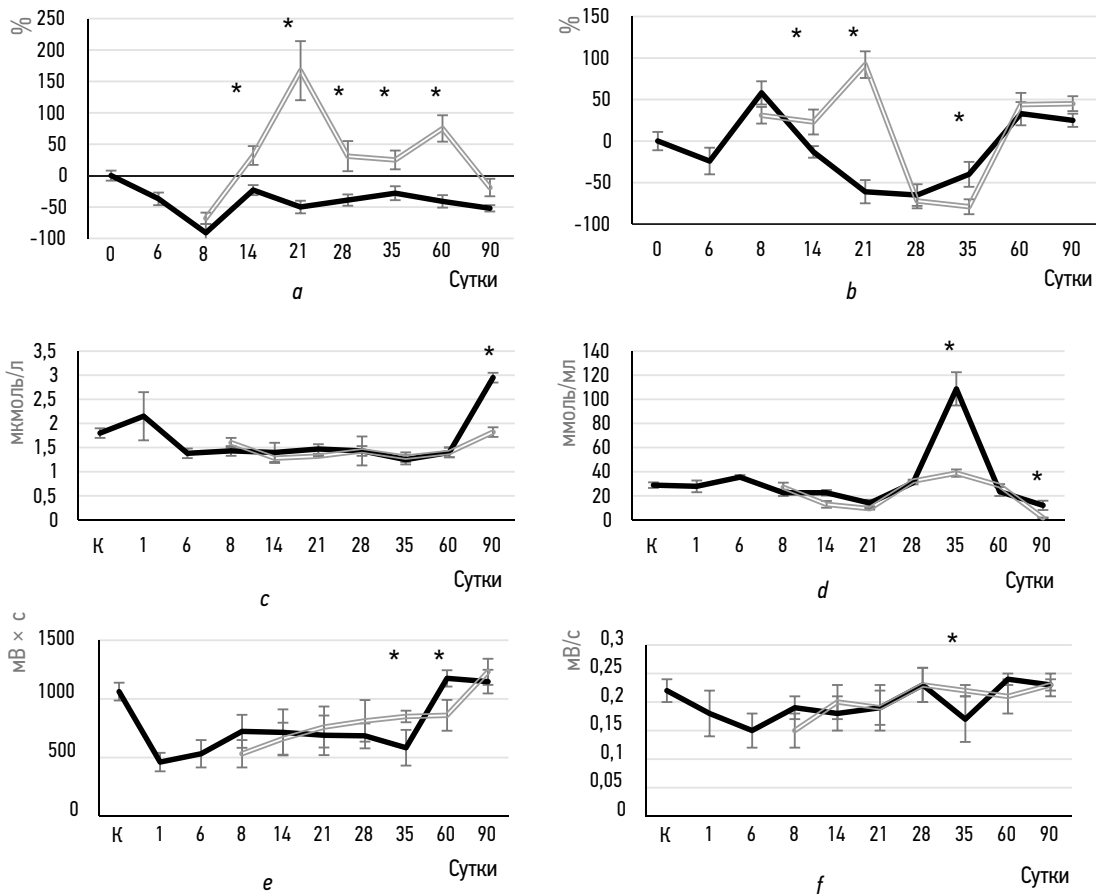


Рис. 1. Динамика основных поведенческих и биохимических показателей: *a* — динамика ИИА; *b* — динамика ИКФ; *c* — динамика МДА; *d* — динамика NO; *e* — динамика *S*; *f* — динамика *tga*; \* —  $p < 0,05$ . Маркировка групп: черная сплошная линия — ЦГ; серая двойная линия — ЦГ + СП

Fig. 1. Dynamics of the main behavioral and biochemical indicators: *a* — dynamics of IIA; *b* — dynamics of ICF; *c* — dynamics of MDA; *d* — dynamics of NO; *e* — dynamics of *S*; *f* — dynamics of *tga*; \* —  $p < 0.05$ . Marking of groups: black solid line — CG; gray double line — CG + SP

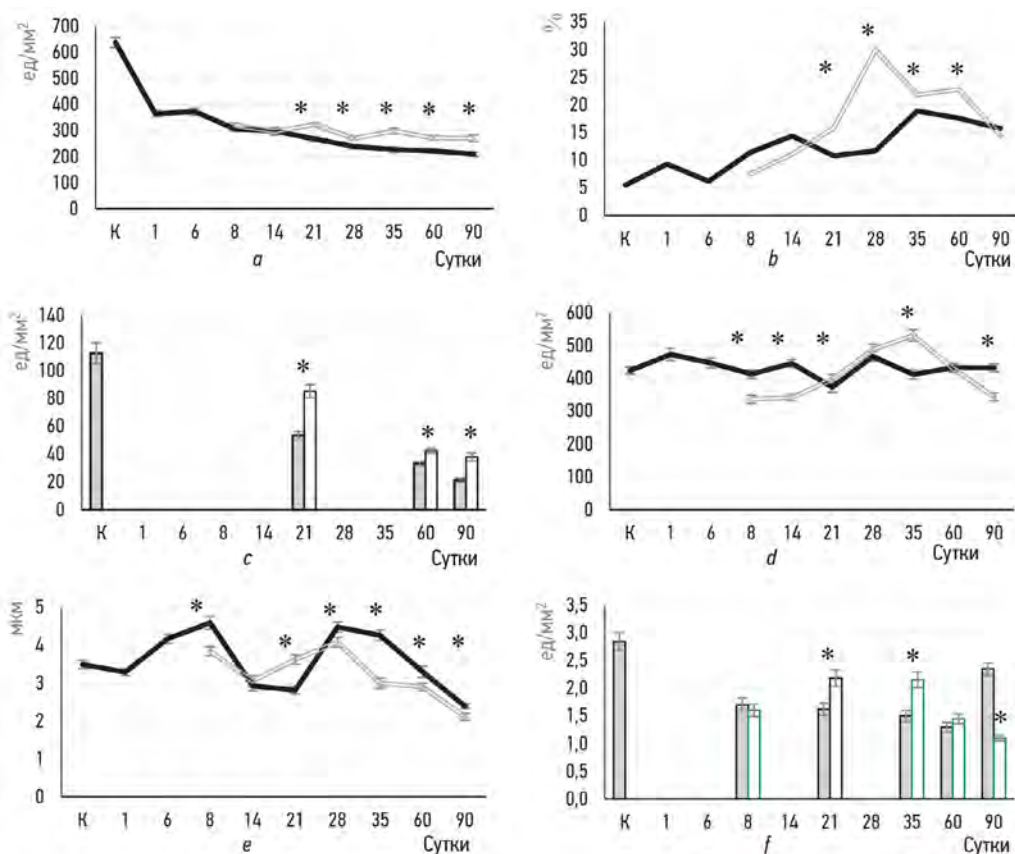
церебральной гипоперфузии, при этом также снижается. Тесное взаимодействие сателлита с перикарионом, погружение в цитоплазму нейрона и сближение ядер этих клеток, призвано обеспечить рост площади нейроглиального соприкосновения для улучшения трофики нейрона [10]. В группе ЦГ отмечалась тенденция к формированию более плотных нейроглиальных взаимоотношений, которая нарушалась на 8-е и 28–35-е сутки исследования, но влияние физической нагрузки сглаживало эти изменения (рис. 2, *d*). Также на 28-е сутки отмечался рост числа глиоцитов в непосредственной близости от гемокпилляра. В этом интервале 21–35-х суток отмечается рост численной плотности nNOS-позитивных клеток в группе с ежедневной физической нагрузкой (рис. 2, *f*).

Эти изменения ассоциированы с ростом численной плотности NeuN-позитивных клеток на 35-е сутки, появлением телец Ронкорони [11], выравниванием кровоснабжения в коре группы экспериментальных животных, что может отражать нейропротекторное действие физической нагрузки. Кроме того, именно с этого времени,

по данным E. Farkas, P.G.M. Luiten, F. Bari [12], начинается медленное частичное восстановление кровотока в церебральной коре. Также выявлено снижение количества GFAP-позитивных клеток по сравнению с показателями интактных животных (рис. 2, *c*).

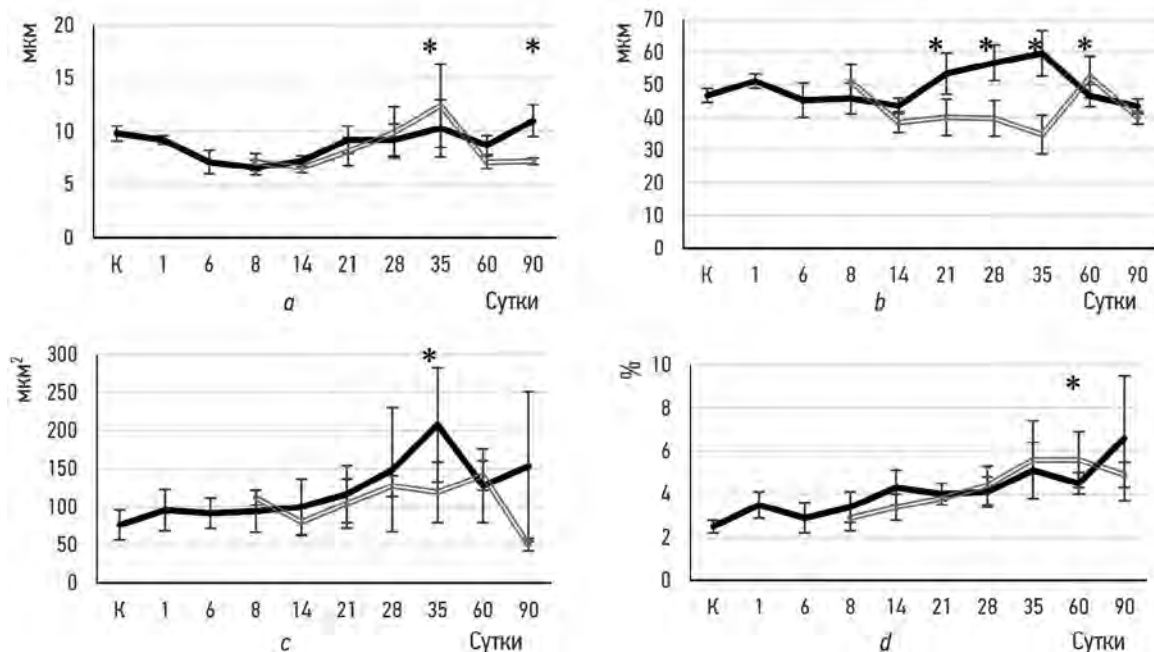
Морфометрия срезов щитовидной железы демонстрирует снижение средней высоты тироцитов фолликулов под влиянием церебральной гипоперфузии на протяжении 2 нед. от начала эксперимента в обеих группах (рис. 3, *a*). В дальнейшем отмечается ее рост, более интенсивный в группе ЦГ + СП. 35-е сутки — это срок с максимальными показателями высоты тироидного эпителия в этой группе, в дальнейшем высота снижается ниже показателей КГ. В последний рост этого показателя происходит более равномерно, достигая максимальных значений к 90-м суткам исследования.

Рост высоты тироцитов в КГ на 21-е, 28-е и 35-е сутки сопровождается ростом среднего диаметра фолликула. Поскольку последний включает в себя также размеры коллоида, можно предположить, что происходит



**Рис. 2.** Динамика основных морфометрических показателей коры больших полушарий головного мозга: *a* — численная плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений; *b* — доля нейронов с 2 ядрышками; *c* — численная плотность GFAP позитивных клеток в 1 мм<sup>2</sup>; *d* — численная плотность макроглии на 1 мм<sup>2</sup> среза; *e* — среднее расстояние между ядрами нейрона и сателлита; *f* — численная плотность nNOS-позитивных клеток; \* —  $p < 0,05$ . Маркировка групп: черная сплошная линия или столбик с черной заливкой — ЦГ; серая двойная линия или столбик с белой заливкой — ЦГ + СП

**Fig. 2.** Dynamics of the main morphometric indicators of the cerebral cortex: *a* — numerical density of nucleated neurons without irreversible changes; *b* — proportion of neurons with 2 nucleoli; *c* — numerical density of GFAP positive cells in 1 mm<sup>2</sup>; *d* — numerical density of macroglia per 1 mm<sup>2</sup> slice; *e* — average distance between the nuclei of a neuron and a satellite; *f* — numerical density of nNOS-positive cells; \* —  $p < 0.05$ . Marking of groups: black solid line or column with a black fill — CG; gray double line or column with a white fill — CG + SP



**Рис. 3.** Динамика основных морфометрических показателей щитовидной железы: *a* — средняя высота тиреоидного эпителия фолликулов; *b* — средний диаметр фолликулов; *c* — средняя площадь островков интерфолликулярного эпителия; *d* — удельный вес перифолликулярных гемокапилляров на срезе; \* —  $p < 0,05$ . Маркировка групп: черная сплошная линия — ЦГ, серая двойная линия — ЦГ+ СП

**Fig. 3.** Dynamics of the main morphometric parameters of the thyroid gland: *a* — average height of the thyroid epithelium of the follicles; *b* — average diameter of the follicles; *c* — average area of the islets of the interfollicular epithelium; *d* — specific gravity of the peripheral hemocapillaries on the slice; \* —  $p < 0.05$ . Marking groups: black solid line — CG, gray double line — CG + SP

рассогласование между уровнем активации фолликулов и эффективностью их гормонсинтетических процессов. В группе ЦГ + СП в эти сроки выявлено уменьшение среднего диаметра фолликула (рис. 3, *b*), что может свидетельствовать о большей эффективности тиреоидсинтетических процессов при воздействии физической нагрузки.

Удельный вес перифолликулярных гемокапилляров на срезе нарастает по мере увеличения срока эксперимента, вероятно, отражая развитие венозной гиперемии при гипоперфузии (рис. 3, *c*). Рост этого показателя при комбинации с физической нагрузкой более интенсивный на 35-е и 60-е сутки. Средняя площадь островка интерфолликулярного эпителия при церебральной гипоперфузии возрастает и превышает аналогичный показатель в группе ЦГ + СП. Учитывая нейропротекторную роль тиреоидных гормонов при ишемических инсультах, это можно интерпретировать как саногенетический эффект.

Выявленное нами снижение числа астроцитов в комплексе с прогрессирующим снижением числа неповрежденных нейронов, особенно на поздних сроках исследования, может быть следствием роста пироптоза [13]. Это подтверждается наблюдаемым нами нейропротекторным эффектом физической нагрузки, поскольку недавние исследования М.Х. Liu, L. Luo, J.H. Fu et al. [14] демонстрируют, что последний осуществляется в рамках реперфузионного повреждения, вызванного ростом свободных

радикалов, которое, по данным E. Farkas, P.G.M. Luiten, F. Bari [12], характерно для поздних сроков используемой нами модели церебральной гипоперфузии и обусловлено развитием анастомозов.

По данным V. Chrishtop, V. Nikonorova, A. Gutsalova et al. [4], церебральная гипоперфузия и физическая нагрузка имеют несколько сопряженных механизмов. Нейрональная NO-синтаза играет важную роль в обучении, формировании памяти и синаптической пластичности, ее активность также опосредует восприимчивость индивида к стрессу [15]. С активностью локальной NO-ергической системы коры головного мозга тесно сопряжена выраженность оксидантного стресса, состояние оксидантной и антиоксидантной систем крови [16]. Вторым важным компонентом нейроглиального ансамбля можно считать астроциты. В норме и при церебральной гипоксии астроциты обеспечивают трофическую функцию, нейроваскулярное ремоделирование и модуляцию, участвуют в нервной пластичности. На организменном уровне оказывают существенное влияние на работу нейрональных сетей и когнитивную функцию животных, выявляемую в водном лабиринте Морриса [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Межорганные перестройки при церебральной гипоперфузии характеризуются общей стадийностью. Период

альтерации (1–8-е сутки): гипотиреоидное состояние и гибель клеток коры, преимущественно нейронов. Период стабилизации, регуляции адаптогенеза (2–3-я неделя): переход в эутиреоидное состояние, с десквамацией тироцитов, снижение функциональной активности нейронов, активация астроцитов. Развитие неполной адаптации (4–5-я неделя): сопровождается приближением нейронов к сосудам гемодинамического русла и погружением сателлитов в цитоплазму нейронов. Отмечается мозаичность кровенаполнения сосудов головного мозга и щитовидной железы. Период дезадаптации (3 мес.): развиваются дегенеративные изменения клеток коры и снижение численной плотности нейронов и GFAP-IR-клеток, гипотиреоидное состояние щитовидной железы. Физическая нагрузка при церебральной гипоперфузии обладает нейротекторным эффектом, замедляет прогрессирование гипоксических и нейродегенеративных изменений, снижает концентрацию нитритов и МДА крови, количество pNOS-IR-нейронов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Вклад каждого автора:** И.В. Гайворонский — разработка общей концепции, дизайн исследования; В.В. Криштоп — анализ данных; В.Г. Никонорова — сбор материала; А.А. Семенов — написание статьи.

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**The contribution of each author:** I.V. Gaivoronsky — development of a general concept, research design; V.V. Kryshchop — data analysis; V.G. Nikonorova — collection of material; A.A. Semenov — writing an article.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Auchter A.M., Barrett D.W., Monfils M.H., Gonzalez-Lima F. Methylene blue preserves cytochrome oxidase activity and prevents neurodegeneration and memory impairment in rats with chronic cerebral hypoperfusion // *Front Cell Neurosci.* 2020. Vol. 14. ID 130. DOI: 10.3389/fncel.2020.00130
2. Шилов В.В., Юдин М.А., Никонова С.М., и др. Изучение эффективности лекарственных средств на модели экспериментальной нейропатии при отравлении малатионом // *Медицина труда и промышленная экология.* 2013. № 8. С. 13–18.
3. Wang X.-X., Zhang B., Xia R., Jia Q.-Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020. Vol. 24, No. 18. P. 9601–9614. DOI: 10.26355/eurrev\_202009\_23048
4. Chrishtop V., Nikonorova V., Gutsalova A., et al. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion // *Tissue Cell.* 2021. Vol. 23. ID 101715. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101715
5. Chrishtop 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, No. 7. P. 3014–3026. DOI: 10.1007/s12035-020-01930-5
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Назаренко А.Г. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023. Т. 15, № 1. С. 110–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118
7. Рудаков В.Н. Различия в положении профессорско-преподавательского состава вузов по возрастным группам. Мониторинг экономики образования в 2 т. Т. 2 / сост. Н.Б. Шугаль. Москва: НИУ ВШЭ, 2021. 256 с.
8. 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. Т. 102, № 1. С. 3–17.
9. 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.
10. Степанов А.С., Акулинин В.А., Мычик А.В., и др. Нейроглио-сосудистые комплексы головного мозга после острой ишемии // *Общая реаниматология.* 2017. Т. 13, № 6. С. 6–17. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-6-17

11. 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
12. Farkas E., Luiten P.G.M., 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, No. 1. P. 162–180. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
13. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления // Клиническая фармакология и терапия. 2022. Т. 31, № 3. С. 4–8. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8
14. Liu M.-X., Luo L., Fu J.-H., et al. Exercise-induced neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury is mediated via

- alleviating inflammasome-induced pyroptosis // *Exp Neurol.* 2022. Vol. 349. ID 113952. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113952
15. Qin C., Bian X.-L., Wu H.-Y., et al. Prevention of the return of extinguished fear by disrupting the interaction of neuronal nitric oxide synthase with its carboxy-terminal PDZ ligand // *Mol Psychiatry.* 2021. Vol. 26, No. 11. P. 6506–6519. DOI: 10.1038/s41380-021-01118-w
16. Grochowski C., Litak J., Kamieniak P., Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species // *Free Radic Res.* 2018. Vol. 52, No. 1. P. 1–13. DOI: 10.1080/10715762.2017.1402304
17. Sardinha V.M., Guerra-Gomes S., Caetano I., et al. Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function // *Glia.* 2017. Vol. 65, No. 12. P. 1944–1960. DOI: 10.1002/glia.23205

## REFERENCES

1. Aucther AM, Barrett DW, Monfils MH, Gonzalez-Lima F. Methylene blue preserves cytochrome oxidase activity and prevents neurodegeneration and memory impairment in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:130. DOI: 10.3389/fncel.2020.00130
2. Shilov VV, Judin MA, Nikonova SM, et al. Study of the effectiveness of drugs in experimental models of poisoning neuropathy in malathion. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2013;(8):13–18. (In Russ.).
3. Wang X-X, Zhang B, Xia R, Jia Q-Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9601–9614. DOI: 10.26355/eurrev\_202009\_23048
4. Chrishtop V, Nikonorova V, Gutsalova A, et al. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion. *Tissue Cell.* 2021;23:101715. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101715
5. 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
6. Torshin IY, Gromova OA, Nazarenko AG. Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):110–118. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118
7. Rudakov VN. Razlichiya v polozhenii professorsko-prepodavatel'skogo sostava vuzov po vozrastnym gruppam. Shugal' NB, editor. *Monitoring ehkonomiki obrazovaniya v 2 t. T. 2.* Moscow: HSE, 2021. 256 p. (In Russ.).
8. Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. Metodicheskie osobennosti primeneniya vodnogo labirinta Morrisa dlya otsenki kognitivnykh funktsii u zhivotnykh. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2016;102(1):3–17. (In Russ.).
9. Chepur SV, Bykov VN, Yudin MA, et al. Features of experimental modelling of somatic and neurologic diseases for estimation of medical products efficiency. *Journal Biomed.* 2012;1(1):16–28. (In Russ.).
10. Stepanov AS, Akulinin VA, Mysik AV, et al. Neuro-glio-vascular complexes of the brain after acute ischemia. *General Reanimatology.* 2017;13(6):6–17. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-6-17
11. 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. (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29
12. 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
13. Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. *Clinical pharmacology and therapy.* 2022;31(3):4–8. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8
14. Liu M-X, Luo L, Fu J-H, et al. Exercise-induced neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury is mediated via alleviating inflammasome-induced pyroptosis. *Exp Neurol.* 2022;349:113952. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113952
15. Qin C, Bian X-L, Wu H-Y, et al. Prevention of the return of extinguished fear by disrupting the interaction of neuronal nitric oxide synthase with its carboxy-terminal PDZ ligand. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6506–6519. DOI: 10.1038/s41380-021-01118-w
16. Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. *Free Radic Res.* 2018;52(1):1–13. DOI: 10.1080/10715762.2017.1402304
17. Sardinha VM, Guerra-Gomes S, Caetano I, et al. Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia.* 2017;65(12):1944–1960. DOI: 10.1002/glia.23205



## ОБ АВТОРАХ

**\*Алексей Анатольевич Семенов**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-1977-7536; Researcher ID: IAP-1241-2023;  
eLibrary SPIN: 1147-3072;  
e-mail: semfeodosia82@mail.ru

**Иван Васильевич Гайворонский**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-7232-6419; Researcher ID: A-6482-2016;  
eLibrary SPIN: 1898-3355;  
e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

**Владимир Владимирович Криштоп**, канд. мед. наук,  
ведущий научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-9267-5800;  
Scopus Author ID: 57207690596; Researcher ID: J-3456-2017;  
eLibrary SPIN: 3734-5479; e-mail: chrishtop@mail.ru

**Варвара Геннадьевна Никонорова**, младший научный со-  
трудник; ORCID: 0000-0001-9453-4262;  
Scopus Author ID: 57217099371; Researcher ID: AAI-7758-2020;  
eLibrary SPIN: 2161-4838; e-mail: bgnikon@gmail.com

## AUTORS INFO

**\*Aleksei A. Semenov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-1977-7536; Researcher ID: IAP-1241-2023;  
eLibrary SPIN: 1147-3072;  
e-mail: semfeodosia82@mail.ru

**Ivan V. Gaivoronskii**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: 0000-0002-7232-6419; Researcher ID: A-6482-2016;  
eLibrary SPIN: 1898-3355; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

**Vladimir V. Chrishtop**, MD, Cand. Sci. (Med.), principal scientist;  
ORCID: 0000-0002-9267-5800; Scopus Author ID: 57207690596;  
Researcher ID: J-3456-2017; eLibrary SPIN: 3734-5479;  
e-mail: chrishtop@mail.ru

**Varvara G. Nikonorova**, junior researcher;  
ORCID: 0000-0001-9453-4262; Scopus Author ID: 57217099371;  
Researcher ID: AAI-7758-2020; eLibrary SPIN: 2161-4838;  
e-mail: bgnikon@gmail.com

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author