

## ЭКСПРЕССИЯ GFAP В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ В ЛАБИРИНТЕ МОРРИСА

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

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России  
153012, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России  
150000, Российская Федерация, Ярославль, Революционная ул., д. 5

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»  
197101, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49

Состояние когнитивных функций при цереброваскулярной патологии является одной из центральных проблем современного здравоохранения. В то же время появляются убедительные данные об участии астроцитов в формировании когнитивных функций головного мозга. Нами было проведено исследование на 88-ми крысах Wistar. По результатам тестирования в водном лабиринте Морриса все животные были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУК) и низким (НУК) уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению в водном лабиринте Морриса. Животным экспериментальной группы (48 животных) проводилась двусторонняя перевязка обеих сонных артерий. Животные выводились из эксперимента на 21, 60 и 90-е сут после операции. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), маркер зрелых астроцитов, выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител на гистологических срезах прецентральной извилины головного мозга. В ходе исследования были получены данные о более выраженном снижении численной плотности тел астроцитов и количества главных отростков у животных с ВУК в ранние сроки эксперимента — на 21-е сут, а у животных с НУК в более поздние — на 90-е сут. Рост площади, занимаемой отростками астроцитов, у животных с НУК отмечен в ранние сроки — на 60-е сут после моделирования, а у животных с ВУК в более поздние сроки — на 90-е сут после моделирования. Факторный анализ подтвердил наличие двух факторов, ассоциированных с динамикой изучаемых параметров. В заключение делается вывод об альтернативных вариантах изменений в изучаемых группах: преобладании альтерационных изменений в подгруппе с ВУК в ранние сроки, а адаптационных — в более поздние. В подгруппе с НУК, наоборот, альтерационных — в более поздние, а адаптационных — в ранние.

**Ключевые слова:** астроциты, индивидуальные особенности, водный лабиринт

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Криштоп 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;16(1):89–98. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-89-98>

Поступила 22.08.2019

Принята после доработки 06.12.2019

Опубликована 10.03.2020

## GFAP EXPRESSION IN THE CEREBRAL CORTEX DURING THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL HYPOXIA IN RATS SHOWING DIFFERENT RESULTS IN THE MORRIS WATER MAZE

Vladimir V. Chrishtop<sup>1,3,\*</sup>, Tatyana A. Rumyantseva<sup>2</sup>, Dmitry A. Pozhilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
153012, Russian Federation, Ivanovo, Sheremet'evskiy avenue, 8*

<sup>2</sup> *Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5*

<sup>3</sup> *ITMO University  
197101, Russian Federation, Saint Petersburg, Kronverkskiy avenue, 49*

The state of cognitive functions in cerebrovascular disorders is one of the most urgent healthcare problems. Recently obtained data convincingly indicate the participation of astrocytes in the formation of cognitive functions of the brain. We conducted a study on 88 Wistar rats. Following the results of testing the rats in a Morris water maze, all animals were divided into two subgroups: those with a high (HLA) and low (LLA) level of spatial situational learning abilities in the Morris water maze test. The animals in the experimental group (48 animals) underwent bilateral ligation of both carotid arteries. The animals were removed from the experiment on the 21st, 60th and 90th day after the operation. Glial fibrillar acidic protein (GFAP), a marker of mature astrocytes, was detected using primary polyclonal rabbit antibodies on histological sections of the precentral gyrus of the brain. Data were obtained on a more pronounced decrease in the numerical density of astrocyte bodies and the number of astrocyte main processes in HLA and LLA animals in earlier (on the 21st day) and later (on the 90th day) stages of the experiment, respectively. The growth of the area occupied by the astrocyte processes occurred earlier in HLA animals (on the 60th day after the simulation) compared to LLA animals (on the 90th day after the simulation). The conducted factor analysis confirmed the presence of two factors associated with the dynamics of the studied parameters. The conclusion is made about alternative variants of changes in the studied groups. The HLA subgroup predominantly demonstrated changes of an alterational character in earlier experimental stages, while adaptive changes were observed in the later stages of the experiment. Conversely, in the LLA subgroup, alterations and adaptations occurred in later and earlier experimental stages, respectively.

**Keywords:** astrocytes, individual features, water maze

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Chrishtop V.V., Rumyantseva T.A., Pozhilov D.A. GFAP Expression in the Cerebral Cortex during the Development of Cerebral Hypoxia in Rats Showing Different Results in the Morris Water Maze. *Journal Biomed.* 2020;16(1):89–98. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-89-98>

*Submitted 22.08.2019*

*Revised 06.12.2019*

*Published 10.03.2020*

### Введение

Научные представления о роли астроцитов в обеспечении функций коры больших полушарий головного мозга в последнее время подвергаются значительной ревизии. От парадигмы опорных клеток акцент был сначала смещен в сторону трофического обеспечения нейронов и поддержания

электролитного баланса. В последующих исследованиях была выявлена важная роль в регуляции миграции прогениторных клеток нейрогенного дифферона. В настоящее время появляются исследования, посвященные участию астроцитов в структурном формировании синапсов, в синтезе, захвате и высвобождении нейро- и глиотрансмит-

теров как в синапсах, так и в экстрасинаптических участках [1]. В частности, высвобождение астроцитарного глутамата может активировать экстрасинаптические нейрональные NMDA-рецепторы, что приводит к возникновению медленных внутринейрональных токов [12]. На организменном уровне эти функции астроцитов оказывают существенное влияние на работу нейрональных сетей и когнитивную функцию животных, выявляемую в водном лабиринте Морриса [11]. Со стороны микроархитектоники астроцитарной сети показано, что в интактном мозге большинство клеток астроглии своими отростками «контролируют» определенный участок ткани — домен, не перекрывающийся с доменами соседних астроцитов, при этом даже возникновение глиоза при постепенно развивающемся нейродегенеративном процессе протекает по изоморфному типу, с сохранением доменной организации, без нарушения структуры глиальной сети [2]. Таким образом, формируется концепция о центральной роли астроцитов в формировании высшей нервной деятельности [16].

Вместе с тем состояние когнитивных функций при цереброваскулярной патологии является одной из центральных проблем современного здравоохранения [7], в т. ч. и с позиций этиологического фактора, обуславливающего протекание заболевания [13]. К сожалению, методы социальной медицины не позволяют дифференцировать влияние соматических факторов, ассоциированных с высоким уровнем когнитивных способностей факторов, от культурных или социальных, обусловленных уровнем развития интеллекта [9].

**Цель работы** — изучить динамику морфометрических показателей астроцитов коры больших полушарий головного мозга при моделировании церебральной гипоксии у крыс с различным уровнем способностей к обучению.

## Материалы и методы

Общее количество животных, включенных в эксперимент, составило 106 крыс популяции линий Wistar конвенционального статуса массой 180–220 г, полученных из вивария кафедры фармакологии ЯГМУ. Длительность карантина для животных составила 14 сут. Крысы содержались в клетках группами по 5 особей. В качестве подстилки использовали древесные опилки нехвойных пород дерева. Температура воздуха в помещениях вивария поддерживалась в диапазоне 18–20 °С при относительной влажности 60–70%. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на три группы: первая, контрольная, — 24 (по 12 интактных самцов и самок), у животных второй группы (n=66) моделировали субтотальную ишемию головного мозга, из которых выжило 48 (24 самца и 24 самки). Третью группу составили ложнооперированные животные (8 самцов и 8 самок). Непосредственно исследование и анализ соответствующих показателей были выполнены на 88-ми животных (44 самца и 44 самки) из-за гибели части животных второй группы.

Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.) и выполнен в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»). Для оценки состояния когнитивных функций (способности к пространственному обучению) использовался водный лабиринт Морриса [3]. По результатам тестирования в водном

лабиринте Морриса прооперированные животные и животные контрольной группы были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУК) и низким уровнем развития когнитивных функций (НУК).

Моделирование субтотальной ишемии головного мозга проводили при помощи постоянной одномоментной необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий [1]. Операция проводилась под кратковременным внутривенным наркозом золетилом из расчета 20–40 мг/кг массы подопытного животного, который вводили за 40 мин до начала моделирования [4]. Наркоз верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол в лапу) и угнетению роговичного рефлекса. После удаления шерстяного покрова животного и проведения антисептической обработки операционного поля по средней линии шеи проводили разрез кожи и мягких тканей длиной около 3–4 см, открывая доступ к сосудам. Затем тупым способом выделялись левый и правый сосудисто-нервные пучки. Препарировали общие сонные артерии, не затрагивая прилежащих нервных стволов и сплетений. На каждую освобожденную от соединительной ткани и прилежащих структур артерию накладывали по 2 лигатуры на расстоянии 2–3 мм друг от друга. До и сразу после окклюзии общих сонных артерий дистальнее места наложения лигатуры фиксировали наличие или отсутствие кровотока при помощи ультразвукового сканера «Сономед-300 М» с линейным датчиком 8 МГц, также состояние кровотока фиксировалось спустя 24 ч после операции. Животным ложнооперированной группы подводились лигатуры под общие сонные артерии без дальнейшего их затягивания. Рана послойно ушивалась, операционное поле обрабатывалось раствором антисептика. После операции животных помещали в индивидуальные клетки под согревающую лампу до мо-

мента выхода из наркоза. Далее проводилась ежедневная регистрация выживаемости животных. В группе оперированных погибло 18 животных. В группе ложнооперированных животных смертельных исходов не зафиксировано.

Выживших после операции животных (24 самца и 24 самки) выводили из эксперимента золетиловым наркозом [5] спустя 21, 60 и 90 сут после операции (по 16 животных, из которых 8 — с ВУК и 8 — с НУК). Ложнооперированных животных (8 самцов и 8 самок) выводили из эксперимента спустя 21 день после хирургического вмешательства. Фрагмент прецентральной извилины головного мозга фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине («БиоВитрум»), дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями «Блик» («БликМедиклПродакшн»). Срезы толщиной 5 мкм изготавливали с помощью HM 450 SlidingMicrotome («Карл Цейс»). Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), маркер зрелых астроцитов, выявляли с помощью первичных поликлональных кроличьих антител (ab16997, UK, разведение 1:200) и вторичных антител (ab97051, UK, 1:1000) с пероксидазной меткой на парафиновых парасагитальных срезах мозга. Детекцию пероксидазы производили DAB SubstrateKit (ab64238). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали в воде, обезживали, заключали в канадский бальзам. Для контроля и исключения артефактов при выполнении реакции часть препаратов обрабатывали только вторичными антителами без нанесения первичных антител.

Микроскопировали при помощи светового микроскопа Optica DM-20 со встроенной камерой. Маркер GFAP выявляется в цитоплазме и в отростках астроцитов. На каждом срезе в 50-ти полях зрения оценивались численная плотность распределения астроцитов (ед./мм<sup>2</sup>) и площадь распределения отростков астроцитов (мкм<sup>2</sup>).

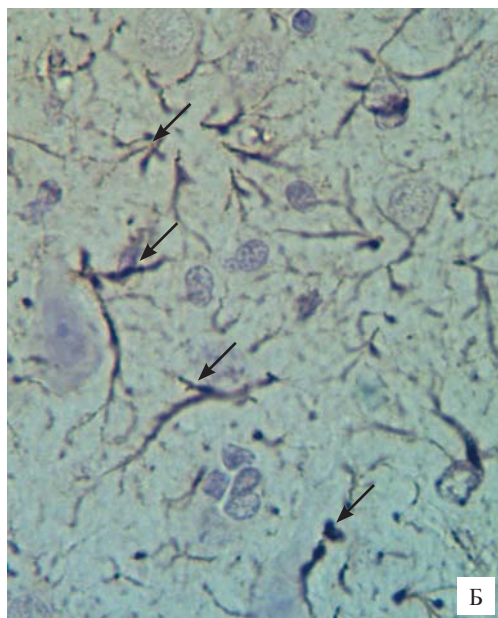
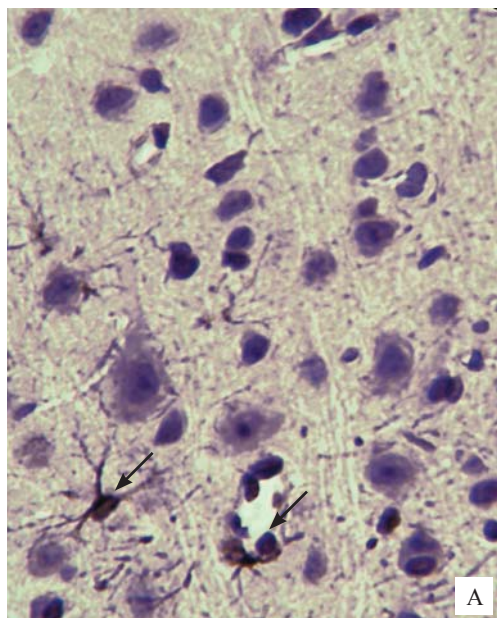
Морфометрия осуществлялась с использованием программного обеспечения (ImageJ).

Статистическая обработка данных включала вычисление среднеарифметического значения, его ошибки, оценки амплитуды вариационного ряда. О значимости различий судили по величине t-критерия Стьюдента и считали их значимыми при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь изменения средних оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендалла ( $\tau$ ). По полученным средним значениям для каждого срока исследования для подгрупп животных с ВУК и с НУК проводился факторный анализ при помощи Statistica 6.0. В качестве метода выделения факторов был использован метод главных компонент. После приведе-

нием к главным компонентам была проведена нормировка при помощи ортогонального метода «варимакс нормализованных значений», последний максимизирует разброс квадратов нагрузок для каждого фактора, что приводит к увеличению больших и уменьшению малых значений факторных нагрузок.

## Результаты исследований

У интактных животных астроциты после проведения иммуногистохимической реакции визуализируются как клетки округлой или полигональной формы со светлым ядром и с 3–5 извитыми ветвящимися отростками (рис. 1А). В ходе исследования были получены данные о прогрессирующем снижении численной



**Рис. 1.** Типичная морфологическая картина для обеих подгрупп: А — типичная морфологическая картина коры прецентральной извилины для обеих подгрупп интактных и ложно оперированных животных; Б — кора прецентральной извилины головного мозга спустя 21 сут после двусторонней перевязки сонных артерий. Снижение количества GFAP-позитивных клеток в поле зрения. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$ . Фрагмент фотографии.

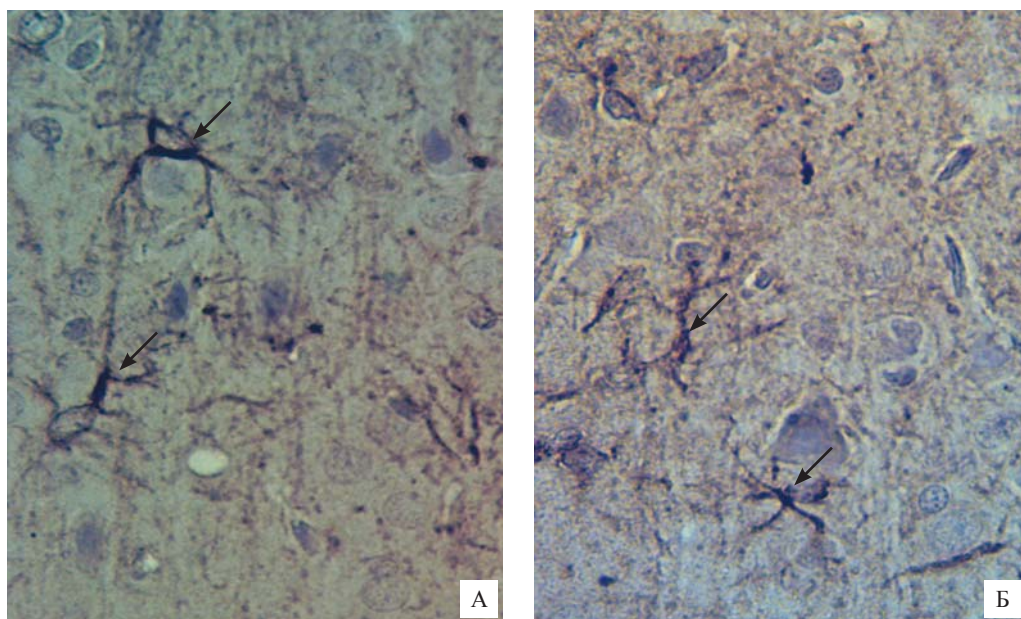
**Fig. 1.** Characteristic changes in the precentral gyrus cortex in both subgroups: А — changes in the precentral gyrus cortex in both subgroups — intact animals and false-operated animals; Б — the cortex of the precentral gyrus of the brain 21 days after the lateral ligation of the carotid arteries. Hematoxylin and eosin staining; magn.  $\times 400$ . A photograph fragment.



плотности тел астроцитов после операции, более выраженной спустя три недели эксперимента (на 72% у подгруппы животных с ВУК и только на 31% у животных с НУК). Метка на GFAP слабо маркировала тела астроцитов, их отростки имели неправильную форму, в которых отмечались узловатые GFAP-позитивные участки (рис. 1Б). В дальнейшем падение численной плотности по сравнению с предыдущим сроком эксперимента продолжалось: на 22% у животных с ВУК и на 43% у животных с НУК, спустя 60 сут после операции; и на 33 и 35% — спустя 90 сут эксперимента соответственно (табл. 1). Аналогично ведет себя количество отростков, отходящих от тела астроцита. В начале наблюдения показатель в подгруппе животных с ВУК значительно снижается (на 21-е сут — на 36% от контроля,  $p<0,05$ ),

у животных с НУК снижение менее значительное (на 21-е сут — на 21% от контроля,  $p<0,05$ ), на 60-е сут исследования различия с предыдущим сроком недостоверны. На 90-е сут исследования происходит значительное снижение количества отростков, отходящих от тела клетки, у животных НУК (на 16% по сравнению с предыдущим сроком,  $p<0,05$ ), и увеличение их количества у животных с ВУК (на 16% по сравнению с предыдущим сроком,  $p<0,05$ ). Морфологическая картина на 60-е сут исследования характеризуется снижением экспрессии GFAP и асимметричным скоплением в некоторых отростках первого порядка, спустя 90 сут церебральной гипоксии морфологические изменения в экспрессии GFAP прогрессируют (рис. 2).

Представленные выше параметры отражают выраженность нейродегенеративных



**Рис. 2.** Типичные для обеих подгрупп изменения в коре прецентральной извилины головного мозга после двусторонней перевязки сонных артерий: А — спустя 60 сут; Б — спустя 90 сут. Снижение количества GFAP-позитивных клеток в поле зрения. Окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$ . Фрагмент фотографии.

**Fig. 2.** Characteristic changes in the precentral gyrus cortex in both subgroups after the lateral ligation of the carotid arteries: А — after 60 days; Б — after 90 days. Hematoxylin and eosin staining; magn.  $\times 400$ . A photograph fragment.

процессов со стороны астроцитов и указывают на большее повреждающее воздействие на астроциты животных с ВУК через 20 сут после операции, а у животных с НУК — на 90-е. Также в пользу этого предположения свидетельствует сохраняющееся на протяжении всех сроков после операции достоверное различие между подгруппами животных с разным уровнем когнитивных способностей, вплоть до 90-х сут. Это, на наш взгляд, отражает конституциональную основу типологических особенностей, выявляемых при тестировании в водном лабиринте.

Изменения площади распределения отростков астроцитов до ветвления и отростков второго и дальнейших порядков, вероятно, связаны с развитием адаптационно-компенсаторных процессов. Несмотря

на то, что в ходе эксперимента сохраняется общая тенденция к снижению средней площади покрытия отростками первого порядка астроцита, прирост этого параметра по сравнению с показателями предыдущего срока у подгруппы животных с НУК отмечается на более ранних этапах (на 60-е сут эксперимента на 57%), а у подгруппы животных с ВУК — в более поздние (на 90-е сут эксперимента на 10%), что находится в обратной зависимости с показателями, характеризующими альтерацию астроцитов. Динамика площади, покрываемой отростками второго и третьего порядков, во многом аналогична динамике показателей средней площади, покрываемой отростками астроцитов до первого ветвления (табл. 2). Это подтверждают высокие коэффициенты корреляции Кендалла

**Таблица 1.** Численная плотность астроцитов и количество их главных отростков

**Table 1.** Indicators of the numerical density of astrocytes and the number of their main processes

Сутки эксперимента	Численная плотность распределения астроцитов (шт./мм <sup>2</sup> )		Количество отростков первого порядка	
	подгруппа с ВУК	подгруппа с НУК	подгруппа с ВУК	подгруппа с НУК
Контроль	124,6±6,1 <sup>#</sup>	101,8±4,5	3,9±0,1	4,0±0,2
Ложно оперированные животные (21-е сут)	127,2±6,8	103,7±5,3	3,9±0,1	3,9±0,2
21-е сут	35,1±3,2 <sup>**</sup>	69,7±6,1 <sup>*</sup>	2,5±0,2 <sup>**</sup>	3,1±0,2 <sup>*</sup>
60-е сут	27,5±2,9 <sup>**</sup>	39,5±3,1 <sup>*</sup>	2,5±0,2 <sup>**</sup>	3,1±0,3 <sup>*</sup>
90-е сут	18,2±1,5 <sup>**</sup>	25,7±2,8 <sup>*</sup>	2,9±0,1 <sup>**</sup>	2,6±0,1 <sup>*</sup>

**Примечание:** \* — различия с контрольной группой достоверны; <sup>#</sup> — различия с альтернативной подгруппой достоверны.

**Note:** \* — differences with the control group are significant; <sup>#</sup> — differences with an alternative subgroup are significant.

**Таблица 2.** Морфометрические показатели площади отростков астроцитов

**Table 2.** Morphometric indices of the astrocyte process area

Сутки эксперимента	Площадь, покрываемая отростками до первого ветвления (мкм <sup>2</sup> )		Площадь, покрываемая отростками второго и третьего порядков (мкм <sup>2</sup> )	
	подгруппа с ВУК	подгруппа с НУК	подгруппа с ВУК	подгруппа с НУК
Контроль	183±9	189±7	578±12 <sup>#</sup>	628±12
Ложно оперированные животные (21-е сут)	180±9	184±8	571±12	3,9±0,2
21-е сут	155±8 <sup>#</sup>	130±7 <sup>*</sup>	650±13 <sup>#</sup>	321±11 <sup>*</sup>
60-е сут	138±8 <sup>**</sup>	204±10	434±12 <sup>*</sup>	424±11 <sup>*</sup>
90-е сут	152±8 <sup>*</sup>	168±11 <sup>*</sup>	264±12 <sup>*</sup>	282±12 <sup>*</sup>

**Примечание:** \* — различия с контрольной группой достоверны; <sup>#</sup> — различия с альтернативной подгруппой достоверны.

**Note:** \* — differences with the control group are significant; <sup>#</sup> — differences with the alternative subgroup are significant.

между этими параметрами (для обеих изучаемых подгрупп  $\tau=1$ ).

В пользу предположения о связи рассматриваемых изменений с адаптационно-компенсаторными процессами также свидетельствует исчезновение достоверных различий между изучаемыми подгруппами в поздние сроки эксперимента: на 60-е и 90-е сут эксперимента для площади, покрываемой отростками второго и третьего порядков, и на 90-е сут исследования — для площади, покрываемой отростками астроцитов до первого ветвления.

Вышеописанные изменения характерны для группы оперированных животных. Показатели группы ложнооперированных спустя три недели после вмешательства не имеют достоверных отличий от показателей интактных животных.

Наше предположение о разном характере фактора, вызывающего изменения со стороны площади покрытия отростков астроцитов, и фактора, связанного с уменьшением численной плотности распределения астроцитов и количеством отростков первого порядка, подтверждается результатами факторного анализа. Последний выявляет два фактора, суммарно описывающих 95 % вариаций средних значений изучаемых

параметров. Первый из этих факторов в большей степени коррелирован с численной плотностью распределения астроцитов и количеством отростков первого порядка, а второй — с показателями площади распределения отростков (табл. 3).

### Обсуждение результатов

Выявленные особенности отражают характер приспособительных реакций астроцитов и в целом соответствуют данным литературы. При ишемии головного мозга нарушается как нейронный, так и астроцитарный метаболизм [10], в т.ч. такие нейропротекторно-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 [14]. Одним из таких защитных механизмов, наблюдаемых спустя 7 сут после двусторонней перевязки сонных артерий, является формирование нейроно-глиоваскулярных комплексов — увеличение числа периваскулярных форм астроцитов и нейронов. Со стороны главных отрост-

**Таблица 3.** Результаты факторного анализа

**Table 3.** Factor analysis results

Изучаемый параметр	Подгруппа животных	Факторные нагрузки	
		фактор А	фактор Б
Численная плотность распределения астроцитов (шт/мм <sup>2</sup> )	ВУК	–0,37	<b>0,91</b>
	НУК	–0,67	<b>0,69</b>
Количество отростков первого порядка	ВУК	0,03	<b>0,99</b>
	НУК	–0,59	<b>0,77</b>
Среднее значение факторной нагрузки		–0,39	<b>0,84</b>
Площадь, покрываемая отростками до первого ветвления (мкм <sup>2</sup> )	ВУК	<b>0,95</b>	–0,23
	НУК	<b>0,969</b>	–0,21
Площадь, покрываемая отростками второго и третьего порядков (мкм <sup>2</sup> )	ВУК	<b>0,96</b>	–0,22
	НУК	<b>0,96</b>	–0,22
Среднее значение факторной нагрузки		<b>0,956</b>	–0,22
Общая дисперсия		4,58	3,07
Доля общей дисперсии, объясняемая фактором		57 %	38 %



ков, прилежащих к телу астроцитов, было отмечено утолщение и рост концентрации GFAP. В остальной части главных и других отростков астроцитов GFAP+структуры выглядели более истонченными [6].

Кроме того, после временной очаговой ишемии головного мозга доля жизнеспособных и метаболически активных астроцитов в ишемическом ядре остается значительной и после реперфузии, на ранних стадиях последствия ишемического повреждения, таким образом, могут быть обратимы [15]. По данным литературы, при моделировании ишемии головного мозга площадь, занимаемая отростками, сначала снижается, а на 21-й день — возрастает на 35%, что рассматривается авторами как проявление защитной функции астроцитов по отношению к нейронам [2]. Эти закономерности создают морфологический базис, объясняющий выявленную нами ранее достоверно большую гибель животных с высокими когнитивными способностями после двусторонней окклюзии

сонных артерий в первые несколько суток после операции [5].

## Выводы

1. Альтерационные изменения астроцитов — снижение численной плотности тел астроцитов и количества главных отростков у животных с высоким уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению в водном лабиринте Морриса — более выражены в ранние сроки эксперимента (на 21-е сут), а у животных с низким уровнем способностей в более поздние — на 90-е сут.

2. Развитие компенсаторной реакции в виде роста площади, занимаемой отростками астроцитов у животных с низким уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению в водном лабиринте Морриса, более выражено на 60-е сут после моделирования, а у животных с высоким уровнем способностей в более поздние сроки — на 90-е сут после моделирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. *Биомедицина*. 2018;(2):9–71. [Bon' E.I., Maksimovich N.E. Sposoby modelirovaniya i morfofunkcional'nye markery ishemii golovno-go mozga [Methods of modeling and morphofunctional markers of cerebral ischemia]. *Biomedicine*. 2018;(2):59–71. (In Russian)].
2. Воронков Д.Н., Сальникова О.В., Худоевков Р.М. Иммуноцитохимические и морфометрические изменения астроглии в перифокальной зоне моделируемого инфаркта мозга. *Анналы неврологии*. 2017;11(1):40–46. [Voronkov D.N., Sal'nikova O.V., Khudoerkov R.M. Immunocytihimicheskie i morfo-metricheskie izmeneniya astroglii v perifokal'noj zone modeliruемого infarkta mozga [Immunocytochemical and morphometric changes in astroglial cells in the perifocal zone of the cerebral infarction model]. *Annals neurology*. 2017;11(1):40–46. (In Russian)].
3. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(1):3–17. [Ivlieva A.L., Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Demin V.A. Metodicheskie osobennosti primeneniya vodnogo labirinta Morrisa dlya ocenki kognitivnykh funkciy u zhivotnykh [Methodical features of the application of Morris water maze for estimation of cognitive functions in animals]. *Russian physiological journal named after I.M. Sechenov*. 2016;102(1):3–17. (In Russian)].
4. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(5):56–57. [Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zoletil-ksilazinovyy narkoz v eksperimentah u krys [Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy [International journal of applied and fundamental research]*. 2015;(5):56–57. (In Russian)].
5. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Развитие перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности и пола. *Медицинский вестник Северного Кавказа*.

- 2018;13(4):654–659. [Chrishtop V.V., Pakhrova O.A., Rumyantseva T.A. Razvitiye permanentnoj gipoksii golovnogogo mozga u krys v zavisimosti ot individual'nyh osobennostej vysshej nervnoj deyatel'nosti i pola [Dynamics of permanent cerebral hypoxia of rats depending on individual features of higher nervous activity and sex]. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]*. 2018;13(4):654–659. (In Russian)].
6. Наумов Н.Г., Дробленков А.В. Реактивные изменения нейронов и астроцитов прилежащего ядра головного мозга после ограничения кровотока у крыс. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2016;6(97):143–147. [Naumov N.G., Drobленkov A.V. Reaktivnye izmeneniya neyronov i astrocitov prilazhashchego yadra golovnogogo mozga posle ogranicheniya krovotoka u krys [Reactive changes of neurons and astrocytes in the nucleus accumbens after blood flow restriction in rats]. *Bulletin of Novgorod State University named after Yaroslav-the-Wise*. 2016;6(97):143–147. (In Russian)].
  7. Табеева Г.Р. Роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза. *Русский медицинский журнал*. 2018;12(1):16–20. [Tabeeva G.R. Rol' cerebrovaskulyarnoj patologii v razvitiі demencii smeshannogo genеза [Role of cerebrovascular disease in the development of mixed dementia]. *Russian medical journal*. 2018;12(1):16–20. (In Russian)].
  8. Dallérac G., Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. *Prog. Neurobiol.* 2016;144:48–67. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.003.
  9. Der G., Deary I.J. Reaction times match IQ for major causes of mortality: Evidence from a population based prospective cohort study. *Intelligence*. 2018;69:134–145. DOI: 10.1016/j.intell.2018.05.005.
  10. Hagberg A., Qu H., Saether O., Unsgard G., Haraldseth O., Sonnewald U. Differences in neurotransmitter synthesis and intermediary metabolism between glutamatergic and GABAergic neurons during 4 hours of middle cerebral artery occlusion in the rat: the role of astrocytes in neuronal survival. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001;21:1451–1463.
  11. Sardinha V.M., Guerra-Gomes S., Caetano I., Tavares G., Martins M., Reis J.S., et al. Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia*. 2017;65(12):1944–1960. DOI: 10.1002/glia.23205.
  12. Sims R.E., Butcher J.B., Parri H.R., Glazewski S. Astrocyte and Neuronal Plasticity in the Somatosensory System. *Neural Plast.* 2015;73:2014. DOI: 10.1155/2015/732014.
  13. Sörberg W.A., Allebeck P., Gustafsson J., et al. Childhood I.Q. and mortality during 53 years' follow-up of Swedish men and women. *J. Epidemiol. Community Health*. 2018;72:926–932. DOI: 10.1136/jech-2018-210675.
  14. Swanson R.A., Kauppinen T.M. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr. Mol. Med.* 2004;4:193–205.
  15. Thorén A.E., Helps S.C., Nilsson M., Sims N.R. Astrocytic function assessed from 1-14C-acetate metabolism after temporary focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005;25:440–450.
  16. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct. Funct.* 2017;222(5):2017–2029. DOI: 10.1007/s00429-017-1383-5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Криштоп Владимир Владимирович\***, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»;  
e-mail: [chrishtop@mail.ru](mailto:chrishtop@mail.ru)

**Румянцева Татьяна Анатольевна**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [rum-yar@mail.ru](mailto:rum-yar@mail.ru)

**Пожилов Дмитрий Алексеевич**, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [dmitry.oldman@yandex.ru](mailto:dmitry.oldman@yandex.ru)

**Vladimir V. Chrishtop\***, Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ITMO University;  
e-mail: [chrishtop@mail.ru](mailto:chrishtop@mail.ru)

**Tatyana A. Rumyantseva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;  
e-mail: [rum-yar@mail.ru](mailto:rum-yar@mail.ru)

**Dmitry A. Pozhilov**, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;  
e-mail: [dmitry.oldman@yandex.ru](mailto:dmitry.oldman@yandex.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author