

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

Морфология GFAP-позитивных клеток коры больших полушарий самцов и самок крыс при развитии церебральной гипоксии в зависимости от уровня стрессоустойчивости

В.В. Криштоп^{1,2}, Т.А. Румянцева³, Д.А. Пожилов³

¹Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация. Показано, что типологические особенности индивида — половые особенности и низкий исходный уровень стрессоустойчивости ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ишемического поражения головного мозга. В то же время участие астроцитов в обеспечении нейропластичности при данном состоянии определили цель исследования — изучить динамику морфометрических показателей астроцитов коры больших полушарий головного мозга при моделировании церебральной гипоксии у самцов и самок крыс с различным уровнем стрессоустойчивости. Нами проведено исследование на 72 крысах Wistar. По результатам тестирования в тесте Открытое поле все животные были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУС) и низким (НУС) уровнем стрессоустойчивости. Животным экспериментальной группы (48 животных) проводилось двусторонняя перевязка обеих сонных артерий. Животные выводились из эксперимента на 21, 60 и 90 сутки 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 прогрессирующем снижении численной плотности астроцитов и количества главных отростков, менее выраженное у животных с высокой стрессоустойчивостью и самок. Констатируется рост средней площади распределения отростков астроцитов, который к 90-м суткам влияния фактора сменяется снижением. Делается вывод о наличии гетерохронии в развитии альтерационных повреждений астроцитов: более ранние характерны для животных с высокой стрессоустойчивостью и самок, более поздние у самок (60 сутки) и животных с низкой стрессоустойчивостью (90 сутки).

Ключевые слова: астроциты, половые особенности, стрессоустойчивость, кора больших полушарий, церебральная гипоксия

Вклад авторов. Криштоп В.В., Румянцева Т.А. — концепция и дизайн исследования; Криштоп В.В., Пожилов Д.А. — сбор и обработка материалов; Криштоп В.В., Румянцева Т.А. — анализ полученных данных, написание текста.

Заявление о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 07.11.2019. Принята 09.12.2019

© Chrishtop V.V., Rumyanceva T.A., Pozhilov D.A., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Для цитирования: Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Пожилов Д.А. Морфология GFAP-позитивных клеток коры больших полушарий самцов и самок крыс при развитии церебральной гипоксии в зависимости от уровня стрессоустойчивости // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2019. Т. 23. № 4. С. 397—404. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

Morphology of GFAP-Positive Cells in Male and Female Rats' Cerebral Cortex during the Cerebral Hypoxia Development according to the Stress Tolerance Level

V.V. Chrishtop^{1,2}, T.A. Rumyantseva³, D.A. Pozhilov³

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russian Federation

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. Correlation between individual typological features like sex-related characteristics and low initial level of stress resistance and unfavorable prognosis of ischemic brain damage is shown. At the same time, the astrocytes' participation in neuroplasticity in this disease represents the purpose of the study. The goal was to study the cerebral cortex astrocytes' morphometric characteristics during the cerebral hypoxia in rats of different sexes with different stress tolerance levels. We performed the study with 72 Wistar rats. According to the Open Field test results all the animals were divided into two subgroups: with high and low level of stress tolerance. Both carotid arteries of the experimental group animals (48 animals) were bandaged. Animals were removed from the experiment at 21, 60 and 90 days after surgery. Glial fibrillary acidic protein (GFAP), a marker of mature astrocytes, was detected on histological sections of the central brain gyrus using primary polyclonal rabbit antibodies. Progressive decrease of the astrocytes' numerical density and the number of first order processes were obtained during the study. It was less pronounced in animals with high stress tolerance and females. Increase of the processes' distribution area was reliably detected. Area decreased after 90th day of the experiment. It is concluded that the astrocytes' alteration develops earlier in animals with high stress tolerance and males, later in females (60 days) and animals with low stress tolerance (90 days).

Key words: astrocytes, sex, resistance to stress, the cerebral cortex, cerebral hypoxia

Author Contributions. Chrishtop VV, Rumyantseva TA — research concept and design; Chrishtop VV, Pozhilov DA — collection and processing of materials; Chrishtop VV, Rumyantseva TA — analysis of the data, writing text.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 07.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Chrishtop VV, Rumyantseva TA, Pozhilov DA. Morphology of GFAP-Positive Cells in Male And Female Rats' Cerebral Cortex During the Cerebral Hypoxia Development According to the Stress Tolerance Level. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 397—404. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-397-404

В ходе клинических исследований показана взаимосвязь типологических особенностей человека и прогрессирования церебральной гипоксии. Показано, что низкий исходный уровень стрессоустойчивости ассоциирован с неблагоприятным

прогнозом ишемического поражения головного мозга [1]. В экспериментальных исследованиях это подтверждается обнаружением биохимических эквивалентов уровня стрессоустойчивости, выявляемой в тесте «Открытое поле» на основа-

нии анализа двигательной активности животных. Это особенности метаболизма нейронов, заключающиеся в преобладании системы акцепторов водорода (НАД + НАДН) над системой макроэргов (АТФ и креатинфосфата) [2], повышение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в мозге низкоустойчивых животных, исходно большее напряжение стресс-активирующей системы и меньшая резервная емкость симпатoadреналовой системы у особей с низкой устойчивостью [3]. Несмотря на длительную историю изучения половых особенностей развития хронической ишемии головного мозга, интерес к ним поддерживается новыми открытиями. Показано, что по мере прогрессирования заболевания женщины, по сравнению с мужчинами, подвергаются более высокому риску развития дискинезий и осложнений, связанных с лечением, также, у женщин эффективность терапии, как правило, ниже [4]. В связи с этим представляет интерес поиск морфологических эквивалентов типологических особенностей, оказывающих влияние на развитие церебральной гипоксии. Среди клеток коры головного мозга астроциты обладают одним из самых больших спектров эффектов. В норме и при гипоксии нервной ткани они обеспечивают трофическую функцию, нейроваскулярное ремоделирование и модуляцию, а также участвуют в регуляции нервной пластичности. Кроме того, они играют значительную роль в реализации саногенетических эффектов физической нагрузки и обогащенной среды при развитии церебральной гипоперфузии [5].

Цель исследования — изучить динамику морфометрических показателей астроцитов коры больших полушарий головного мозга при моделировании церебральной гипоксии у самцов и самок крыс с различным уровнем стрессоустойчивости.

Материалы и методы

Исследования проводили на 72 крысах Wistar (36 самцов и 36 самок) массой 180—220 г. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на две

группы: первая — контрольная — 24 (12 самцов и 12 самок), у животных второй группы (24 самца и 24 самки) моделировали субтотальную ишемию головного мозга. Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.16) 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»). Ориентировочно-исследовательское поведение животных оценивалось перед включением животных в эксперимент для разделения их на подгруппы с помощью теста «открытое поле». По результатам тестирования 24 исследуемых животных были разделены на две одинаковые по численности подгруппы: животные с низким и высоким уровнем тревожности, которым соответствует высокий (ВУС/HLT) и низкий уровень стрессоустойчивости (НУС/LST), по 12 животных в каждой подгруппе.

Моделирование субтотальной ишемии головного мозга проводили при помощи постоянной одномоментной необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий [6]. Операция проводилась под внутрибрюшинным наркозом золетилом, из расчета 20—40 мг/кг, который вводили за 40 минут до начала моделирования. Выживших после операции животных (24 самца и 24 самки) выводили из эксперимента наркозом золетилом [7], спустя 21, 60 и 90 суток после операции (по 16 животных, из которых 8 животных с ВУК и 8 животных с НУК). Фрагмент прецентральной извилины головного мозга фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали с помощью HM 450 SlidingMicrotome. Глиальный фибриллярный кис-

лый 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 парасагиттальных срезах мозга. Детекцию пероксидазы производили DAB SubstrateKit (ab64238). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали в воде, обезвоживали, заключали в канадский бальзам. Для контроля и исключения артефактов при выполнении реакции часть препаратов обрабатывали только вторичными антителами, без нанесения первичных антител. Маркер GFAP выявляется в цитоплазме и в отростках астроцитов. Астроциты после проведения иммуногистохимической реакции визуализируются как клетки округлой или полигональной формы со светлым ядром и с 3—5 извитыми ветвящимися отростками. На каждом срезе в 50 полях зрения оценивались численная плотность распределения астроцитов (ед/мм²), количество отростков у астроцитов, средняя площадь распределения отростков астроцитов (мкм²).

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 $p < 0,05$. Взаимосвязанность изменения средних оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала (τ). По полученным средним значениям для каждого срока исследования для подгрупп животных с ВУС и с НУС проводился факторный анализ при помощи Statistica 6.0. В качестве метода выделения факторов был использован метод главных компонент. После приведения 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 исследования

При изучении численной плотности распределения астроцитов в коре больших полушарий головного мозга было установлено ее снижение во все сроки эксперимента во всех изучаемых подгруппах. Однако наиболее выраженная убыль клеток для подгруппы животных с ВУС была характерна в ранние сроки (61% от показателей интактных животных, и только 46%, в подгруппе НУС), в более поздние сроки исследования — на 90 сутки, более интенсивно теряли астроциты животные с НУС (44% от показателей 60-ти суток, и только 17% в подгруппе ВУС). Динамика количества главных отростков астроцитов у животных с разным уровнем стрессоустойчивости была аналогичной, за тем лишь исключением, что у животных с ВУС на 90 суток эксперимента вместо убыли отмечался достоверный прирост количества главных отростков астроцитов (12% по сравнению с показателем 60-ти суток), в то время как у животных с НУС отмечалась отрицательная динамика (снижение на 15%).

Численная плотность распределения астроцитов в коре больших полушарий головного мозга самцов характеризуется самыми низкими цифрами у интактных животных и самой быстрой убылью астроцитов на протяжении всех изучаемых сроков по сравнению с показателями самок. В то же время половые отличия сохраняются на протяжении всего исследования (на 90-е сутки исследования разница между подгруппами составляет 55%, а на 21 сутки 38%), а при делении животных на подгруппы по уровню стрессоустойчивости различия с альтернативной группой в начале нарастают (на 20-е, 60-е сутки разница составляет 36% и 28% соответственно), а в конце исследования нивелируются. Динамика числа главных отростков астроцитов (до первого ветвления) у самок полностью повторяет динамику у животных с ВУС ($\tau = 1$), а динамика аналогичного показателя самцов, аналогична динамике животных с НУС ($\tau = 1$).

Численная плотность астроцитов и количества их главных отростков у животных с разным уровнем стрессоустойчивости / The numerical density of astrocytes and the number of their primary processes in rats with different levels of stress resistance

Сутки эксперимента / Days	Численная плотность астроцитов (ед./мм ²) / The numerical density of astrocytes (U/mm ²)		Количество главных отростков астроцитов / The number of primary processes of astrocytes	
	Подгруппа с ВУС / HST	Подгруппа с НУС / LST	Подгруппа с ВУС / HST	Подгруппа с НУС / LST
0	107,9 ± 4,6 [#]	118,6 ± 6,1	3,8 ± 0,1 [#]	4,1 ± 0,2
21	42,6 ± 3,0 ^{**}	63,8 ± 4,6 [*]	2,6 ± 0,1 ^{**}	3 ± 0,2 [*]
60	27,4 ± 1,5 ^{**}	38,0 ± 3,2 [*]	2,6 ± 0,1 ^{**}	3 ± 0,2 [*]
90	22,8 ± 1,8 [*]	21,3 ± 1,9 [*]	2,9 ± 0,2 [*]	2,6 ± 0,2 [*]

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

[#]Различия с показателями подгруппы животных с НУС достоверны / Statistically significant with the LST group.

Половые особенности численной плотности астроцитов и количества их главных отростков / Sexual characteristics of the numerical density of astrocytes and the number of primary processes

Сутки эксперимента / Days	Численная плотность распределения астроцитов (ед./мм ²) / The numerical density of astrocytes (U/mm ²)		Количество главных отростков астроцитов / The number of primary processes of astrocytes	
	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females
0	104,9 ± 4,6 [#]	121,5 ± 6,3	4,1 ± 0,4	3,8 ± 0,3
21	38,0 ± 2,9 ^{**}	68,3 ± 4,5 [*]	2,9 ± 0,1 ^{**}	2,6 ± 0,1 [*]
60	38,0 ± 1,7 ^{**}	28,8 ± 1,7 [*]	2,9 ± 0,1 ^{**}	2,6 ± 0,1 [*]
90	13,7 ± 1,9 ^{**}	30,3 ± 3,1 [*]	2,7 ± 0,2 [*]	2,9 ± 0,2 [*]

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

[#]Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Отличительной особенностью динамики средней площади распределения главных отростков астроцитов у животных с ВУС является ее достоверное увеличение на 21 сутки эксперимента (18% для средней площади распределения главных отростков и 53% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков), в то время как у животных с НУС рост площади происходит позднее — на 60-е сутки (на 83% для средней площади распределения главных отростков и на 94% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков). Во все остальные сроки, как у животных с ВУС, так и у животных с НУС, эти показатели постоянно снижаются.

Межгрупповые отличия, выявленные у интактных животных для средней площади распределения отростков второго и третьего порядка (достоверно большая средняя площадь распределения отростков астроцитов у животных с НУС),

в конце исследования сохраняются, а межгрупповые отличия для средней площади распределения главных отростков (достоверно большая средняя площадь, распределения отростков астроцитов у животных с НУС) к 90-м суткам меняются на противоположные. На протяжении исследования в обеих подгруппах отмечается снижение средней площади распределения отростков астроцитов, за исключением 21-х суток, когда у животных с ВУС отмечается прирост по сравнению с показателями интактных животных (на 18% — для средней площади распределения главных отростков, на 53% для средней площади распределения отростков второго и третьего порядков). В дальнейшем средняя площадь распределения главных отростков в подгруппе животных с ВУС достоверно не отличается от показателей интактных животных, в то время как другие показатели остаются по отношению к показателям интактных животных достоверно ниже.

Таблица 3 / Table 3

**Средняя площадь распределения отростков астроцитов у крыс с разным уровнем стрессоустойчивости /
Mean area distribution of the astrocytes processes in rats with different levels of stress resistance**

Сутки эксперимента / Days	Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)		Средняя площадь распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	
	Подгруппа с ВУС/HST	Подгруппа с НУС/ LST	Подгруппа с ВУС /HST	Подгруппа с НУС/ LST
0	167 ± 8*	198 ± 8	353 ± 10*	469 ± 11
21	197 ± 10**	88 ± 5*	543 ± 11**	143 ± 10*
60	180 ± 10	83 ± 11*	238 ± 8**	278 ± 11*
90	172 ± 10*	148 ± 8*	67 ± 5**	153 ± 11*

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

**Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Таблица 4 / Table 4

**Половые особенности средней площади распределения отростков астроцитов /
Sexual characteristics of the mean area distribution of astrocyte processes**

Сутки эксперимента / days	Средняя площадь, распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)		Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	
	Самцы / Males	Самки / Females	Самцы / Males	Самки / Females
0	190 ± 13	182 ± 12	379 ± 12	456 ± 11
21	98 ± 8**	187 ± 11	371 ± 11*	315 ± 10*
60	151 ± 8**	192 ± 10	297 ± 10**	219 ± 10*
90	167 ± 10**	153 ± 8*	68 ± 8**	158 ± 9*

*Различия с контрольной группой достоверны / Statistically significant with the control group.

**Различия с показателями подгруппы самок достоверны / Statistically significant with the females group.

Таблица 5 / Table 5

**Результаты факторного анализа /
Factor Analysis Results**

Исследуемый параметр / Parameter	Подгруппа животных / Subgroup of animals	Факторные нагрузки	
		Фактор А / Factor A	Фактор Б / Factor B
Численная плотность распределения астроцитов (ед/мм ²) / The numerical density of astrocytes (unit / mm ²)	ВУС / HST	0,99	0,09
	НУС / LST	0,95	0,30
Количество главных отростков астроцитов / Number of their primary processes of astrocytes	ВУС / HST	0,94	-0,33
	НУС / LST	0,98	0,16
Численная плотность распределения астроцитов (ед/мм ²) / The numerical density of astrocytes (unit / mm ²)	Самцы / Males	0,98	0,16
	Самки / Females	0,93	0,23
Количество главных отростков астроцитов / Number of their primary processes of astrocytes	Самцы / Males	1	0,02
	Самки / Females	0,94	-0,33
Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	ВУС / HST	-0,53	0,82
	НУС / LST	0,78	-0,57
Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	ВУС / HST	0,27	0,93
	НУС / LST	0,92	-0,09
Средняя площадь распределения главных отростков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of primary processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	Самцы / Males	Самцы / Males	-0,76
	Самки / Females	Самки / Females	0,83
Средняя площадь, распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов (мкм ²) / Mean area distribution of the second and third order processes GFAP-immunoreactive astrocytes (mkm ²)	Самцы / Males	Самцы / Males	0,82
	Самки / Females	Самки / Females	0,39
Общая дисперсия / Total variance		10,77	4,36
Доля общей дисперсии, объясняемая фактором / % of total variance explained by factor		67%	27%

Динамика показателей средней площади распределения отростков второго и третьего порядков астроцитов в зависимости от пола животного (табл. 4) характеризуется снижением по отношению к показателям интактных животных в обеих изучаемых подгруппах. У самцов особенностью средней площади распределения главных отростков является сильное ее снижение в ранние сроки исследования (на 48% от показателей интактных животных), в то время как у самок достоверно не изменяется.

По результатам факторного анализа для объяснения изменения наблюдаемых параметров достаточно двух факторов, которые в сумме учитывают 94% их дисперсии.

Примечательно, что большие факторные нагрузки Фактора Б ассоциированы со средней площадью распределения главных отростков астроцитов у самок и средней площадью распределения отростков второго и третьего порядка у самцов (табл. 5).

Обсуждение результатов исследования

Выявленное в нашем исследовании сильное снижение в ранние сроки исследования средней площади распределения главных отростков астроцитов, ассоциированное с мужским полом, согласуется с известным комплексом биохимических нарушений в астроцитах, характерных для самцов и реализующихся при гипоксии-ишемии головного мозга, приводящим к митохондриальной недостаточности астроцитов. У клеток коры мужского мозга отмечено более сильное немедленное снижение астроцитарных функций после воздействия циркуляторной гипоксии, но при этом более быстрое восстановление. В то же время у женского мозга немедленная депрессия менее выражена, но более продолжительна [8].

Важным этапом факторного анализа является процедура содержательной интерпретации выделенных факторов с медико-биологических позиций [9]. Фактор А ассоциирован с показателями численной плотности распределения астроцитов, количеством главных отростков астроци-

тов. Учитывая большие показатели факторной нагрузки площадей распределения отростков для Фактора А у животных с низкой стрессоустойчивостью, а также литературные данные о большем повреждающем воздействии гипоксии на структуры головного мозга у животных с НУС [2], Фактор А, на наш взгляд, можно интерпретировать как влияние механизмов, связанных с альтерацией. Фактор Б, наоборот, имеет большие факторные нагрузки для всех показателей площади распределения отростков астроцитов животных с ВУС. Учитывая роль, которую играют перисинаптические отростки астроцитов в регуляции нейропластичности [10], мы рассматриваем этот фактор как проявление адаптационно-компенсаторных изменений.

Выводы

1. При хронической церебральной гипоперфузии отмечается прогрессирующее снижение численной плотности астроцитов и количества главных отростков астроцитов, менее выраженное у животных с высокой стрессоустойчивостью и самок.
2. Увеличение площади ветвления отростков является адаптационно-компенсаторным механизмом, который к 90-м суткам влияния фактора исчерпывается.
3. Отмечается гетерохрония развития альтерационных повреждений астроцитов, более ранние характерны для животных с высокой стрессоустойчивостью и самок, более поздние для самок (60 сутки) и животных с низкой стрессоустойчивостью (90 сутки).

Библиографический список

1. Антипенко Е.А., Густов А.В. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга // Медицинский альманах. 2014. Т. 33. № 3. С. 36—38.
2. *Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов* / под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 260—270.
3. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005. Т. 4. № 1. С. 49—51.

4. Jové M., Portero-Otín M., Naudi A., Ferrer I., Pamplona R. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases // *J Exp Neurol*. 2014. V. 73. № 7. P. 640—57.
5. Chen X., Zhang X., Liao W., Wan Q. Effect of Physical and Social Components of Enriched Environment on Astrocytes Proliferation in Rats After Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury // *Neurochem Res*. 2017. V. 42. № 5. P. 1308—1316.
6. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // *Биомедицина*. 2018. № 2. С. 59—71.
7. 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. Т. 13. № 4. С. 654—659.
8. Morken T.S., Brekke E., Håberg A., Widerøe M., Brubakk A.M., Sonnewald U. Altered astrocyte-neuronal interactions after hypoxia-ischemia in the neonatal brain in female and male rats // *Stroke*. 2014. Vol. 45. No. 9. P. 2777—2785. doi: 10.1161/Strokeaha.114.005341.
9. Депутат И.С., Большевидцева И.Л. Энергетический обмен головного мозга у пожилых женщин с высоким уровнем тревожности: факторный анализ // В сб.: Клинические, биологические, психологические аспекты психиатрии и наркологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием / под ред. Д.М. Ивашиненко. 2016. С. 19—23.
10. Швалева В.Н., Сосунов А.А., Челышев Ю.А. Астроциты и пластичность синапсов. Часть I: Синаптогенные молекулы // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2018. Т. 50. № 2. С. 55—60.
2. Kryzhanovsky GN. *Disregulation pathology: a guide for physicians and biologists*. Moscow: Meditsina; 2002: 260—270. (In Russ.).
3. Zarubina IV. Molecular mechanisms of individual hypoxia resistance. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2005;4(1): 49—51. (In Russ.).
4. Jov M, Portero-Otin M, Naudi A, Ferrer I, Pamplona R. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(7): 640—57.
5. Chen X, Zhang X, Liao W, Wan Q, Effect of physical and social components of enriched environment on astrocytes proliferation in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neurochem Res*. 2017;42(5): 1308—16.
6. Bon EI, Maksimovich NE. Methods of modeling and morphofunctional markers of cerebral ischemia. *Biomedicine*. 2018;(2): 59—71. (In Russ.).
7. Chrishtop VV, Pakhrova OA, Rumyantseva TA. Dynamics of permanent cerebral hypoxia of rats depending on individual features of higher nervous activity and sex. *Medical news of the north caucasus*. 2018;13(4): 654—9. (In Russ.).
8. Morken TS, Brekke E, Håberg A, Widerøe M, Brubakk AM, Sonnewald U. Altered astrocyte-neuronal interactions after hypoxia-ischemia in the neonatal brain in female and male rats. *Stroke*. 2014 Sep; 45(9): 2777—85. doi: 10.1161/Strokeaha.114.005341.
9. Deputat IS, Bolshevidtseva IL. Brain energy metabolism in elderly women with a high level of anxiety: factor analysis // In the collection: Clinical, biological, psychological aspects of psychiatry and narcology materials of an interregional scientific-practical conference with international participation edited by D.M. Ivashinenko. 2016. 19 p. (In Russ.).
10. Shvalev VN, Sosunov AA, Chelyshev Yu.A. Astrocytes and plasticity of synapses. Part I. Synaptogenic molecules // *Neurological Bulletin*. 2018;50(2): 55—60. (In Russ.).

References

Ответственный за переписку: Криштоп Владимир Владимирович, к.м.н., руководитель научно-исследовательского центра, Ивановская государственная медицинская академия, 153012, Российская Федерация, Ивановская область, Шереметьевский проспект, г. Иваново, Россия. E-mail: chrishtop@mail.ru

Криштоп В.В. SPIN-код 3734-5479, ORCID 0000-0002-9267-5800

Румянцева Т.А. SPIN-код 7086-0780, ORCID 0000-0002-8035-4065

Пожилов Д.А. SPIN-код 1496-2613, ORCID 0000-0002-4086-8272

Corresponding Author: Chrishtop Vladimir Vladimirovich, candidate of medical sciences, Head of the research center, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation. E-mail: chrishtop@mail.ru.

Chrishtop VV. ORCID 0000-0002-9267-5800

Rumyantseva TA ORCID 0000-0002-8035-4065

Pozhilov DA. ORCID 0000-0002-4086-8272