



УДК 616.133-007.272"413*20"-06:616.831.31-02]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>

Особенности глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий

Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С., Цускман И.Г.

Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование посвящено изучению глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс линии Wistar в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материалы и методы. С помощью световой (окраска гематоксилином и эозином) микроскопии, иммуногистохимии (GFAP) и морфометрии были изучены распределение, форма и площадь GFAP-иммунопозитивных клеток головного мозга в норме ($n = 5$) и через 1, 3, 7, 14, 30 сут ($n = 25$) после острой ишемии.

Результаты. Выявлены очаговые изменения плотности глииальной сети – снижение и увеличение локального содержания GFAP-позитивного материала. Реактивные, дистрофические и некробиотические изменения нейронов после острой ишемии сопровождались реорганизацией нейроглии и увеличением нейроглиального индекса в отдельных зонах в 1,2–1,5 раза. Относительная площадь частиц GFAP-позитивного материала астроцитов на срезах неокортекса в контроле составляла 8,4–18,1%, а через 3 сут после ишемии этот показатель в отдельных участках неокортекса увеличивался до 45,0–59,3%. В гиппокампе – 8,1 и 16,2%, в миндалевидном теле – 12,6 и 21,2%. Гипертрофия зрелых астроцитов проявлялась увеличением диаметра, степени ветвления и длины их отростков.

Заключение. Полученные данные рассматриваются в аспекте феномена ишемического прекодиционирования и активации защитных процессов в нейро-глюо-сосудистых микрокомплексах.

Ключевые слова: острая ишемия, неокортекс, гиппокамп, амигдола, глия, GFAP.

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

Источник финансирования. Данная работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» № 14 от 15.12.2017 г. и внутреннего гранта ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета № 574 от 24.11.2017 г.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ОмГМУ (протокол № 83 от 14.10.2016).

Для цитирования: Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Степанов А.С., Горбунова А.В., Степанов С.С., Цускман И.Г. Особенности глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>.

✉ Авдеев Дмитрий Борисович, e-mail: avdeev86@inbox.ru.

УДК 616.133-007.272"413*20"-06:616.831.31-02]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-7-15>

Cytoarchitectonic features of the neocortex, archicortex and amygdala of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries

Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V., Stepanov S.S., Tsuskman I.G.

Omsk State Medical University (OSMU)
12, Lenin Str., Omsk, 644099, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. The study is focused on glioarchitectonics of the neocortex, archicortex and amygdala of Wistar white rats in normal state and after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries.

Materials and methods. Light (stained with hematoxylin and eosin) microscopy, immunohistochemistry (GFAP), and morphometry were used to study the distribution, shape, and area of GFAP-immunopositive brain cells in the normal range ($n = 5$) and at days 1, 3, 7, 14, 30 ($n = 25$) after acute ischemia.

Results. Focal changes were found in the density of the glial network: decrease and increase in the local content of GFAP-positive material. Reactive, dystrophic and necrobiotic changes in neurons after acute ischemia were accompanied by reorganization of neuroglia and increase in the neuroglia index in certain zones by 1.2–1.5 times. The surface area of the particles in GFAP-positive astrocytes in sections of the neocortex in the control was 8.4–18.1, but after 3 days after ischemia this rate in some parts of the neocortex rose to 45.0–59.3%. In the hippocampus this rate was 8.1% and 16.2%, and in the amygdala it was 12.6% and 21.2%. Hypertrophy of mature astrocytes was manifested by the increase in the diameter, degree of branching and length of their processes.

Conclusion. The obtained data are considered as a phenomenon of ischemic preconditioning and activation of protective processes in neuro-glio-vascular microcomplexes.

Key words: acute ischemia, neocortex, hippocampus, amygdala, glia, GFAP.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises under the program "UMNIK" No. 14 dated 15.12.2017 as well as by the internal grant of Omsk State Medical University No. 574 dated 24.11.2017.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 83 of 14.10.2016).

For citation: Akulinin V.A., Avdeev D.B., Stepanov A.S., Gorbunova A.V., Stepanov S.S., Tsuskman I.G. Cytoarchitectonic features of the neocortex, archicortex and amygdala of white rats after a 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-7-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение реакции нейроглиоцитов на острую ишемию и реперфузию головного мозга актуально, перспективно и имеет практическое значение [1–3]. Астроциты, олигодендроциты и микроглиоциты рассматриваются как интегрированная клеточная субсистема, обеспечивающая защиту, восстановление и санацию поврежденной нервной ткани [4, 5].

Проведенные ранее исследования нейроглии показали, что ее клетки оказывают метаболическую поддержку нейронам, играют ключевую роль в регуляции кровотока в областях мозга с активными нейронами (высвобождение нейромедиатора). Сети астроцитов, являясь аналогом лимфатической системы, выполняют дренажно-детоксикационную функцию в центральной нервной системе. Эта функция астроцитов имеет

большое значение в остром постишемическом периоде, когда выявлены максимальные проявления отека-набухания клеток [5].

Изучалось также влияние ишемии на клетки нейроглии головного мозга экспериментальных животных [5, 6]. Однако цели, задачи, экспериментальные модели, методы исследования, отделы мозга, продолжительность периода наблюдения были иные, чем в нашей работе. Нет данных по сравнению глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела на протяжении 30 сут после реперфузии. В основном изучались глиоциты некротического очага и перинекротической зоны при перевязке мозговых артерий на длительное время – необратимые изменения нейронов. Таким образом, детали реорганизации глииархитектоники неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела в сравнительном аспекте не изучены. Поэтому имеющиеся морфологические исследования недостаточны для понимания особенностей воздействия глобальной ишемии на глииархитектонику данных отделов мозга.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение структурных основ реорганизации глииальных клеток неокортекса, разных полей гиппокампа и ядер миндалевидного тела после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрена этическим комитетом университета (протокол № 83 от 14.10.2016). В качестве экспериментальных животных использовали белых крыс ($n = 30$, самцы) линии Wistar массой 180–200 г. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных Всемирной организацией здравоохранения, Директивой Европейского парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Острую 20-минутную ишемию мозга путем окклюзии общих сонных артерий ((ООСА), 2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии) моделировали на фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг). Общее состояние животных в послеоперационном периоде оценивалось в баллах с учетом принципов исследования физиологии и патофизиологии головного мозга [7].

Взятие материала проводили через 1 ($n = 5$), 3 ($n = 5$), 7 ($n = 5$), 14 ($n = 5$) и 30 ($n = 5$) сут по-

сле ишемии. Контролем ($n = 5$) служили ложнооперированные (без окклюзии артерий) животные того же возраста. Головной мозг фиксировали путем перфузии 4%-го раствора параформа на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) через восходящую часть дуги аорты. Серийные фронтальные срезы (2–4 мкм) на уровне сенсомоторной коры, гиппокампа и МТ [8] окрашивали гематоксилином и эозином, а также с помощью иммуногистохимического метода против глииального фибриллярного белка (GFAP, Leica Biosystems Newcastle Ltd., Великобритания). Для визуализации GFAP использовали мультимерный набор Novolink™ (DAB) Polymer Detection System (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). После реакции с первичными антителами срезы последовательно инкубировали с вторичными антителами, затем хромогеном DAB (3,3'-диаминобензидин), докрашивали гематоксилином, заключали в полистирол. На микроскопе Leica DM 1000 делались цифровые микрофотографии (по 200 полей зрения с каждого изученного отдела в определенный срок).

Морфометрический анализ проводили на бинарных изображениях с использованием программы ImageJ 1.46. Определяли относительную площадь GFAP-позитивного материала в поле зрения. Оценивали характер распределения указанной величины с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью критерия χ^2 . Результаты представлены в процентах (95%-й доверительный интервал (ДИ), для 200 полей зрения по каждому отделу в определенный срок, StatSoft Statistica 8.0; MedCalc 11.6.1.0) [9]. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В головном мозге контрольных животных GFAP-позитивный материал локализовался в телах и отростках астроцитов между нормохромными нейронами (рис. 1).

В силу локальных особенностей цитоархитектоники и относительной плотности клеток в нервной ткани, изученные отделы головного мозга отличались по доли GFAP-позитивного материала в пересчете на один нейрон. Это было связано с тем, что в зоне расположения нейронов (слои пирамидных клеток) минимальная относительная площадь GFAP-позитивного материала (цитоплазма и отростки астроцитов) на единицу площади среза была в неокортексе и СА1, максимальная – в СА4 и МТ. Статистически значимые различия при парном сравнении указаны в табл. 1.

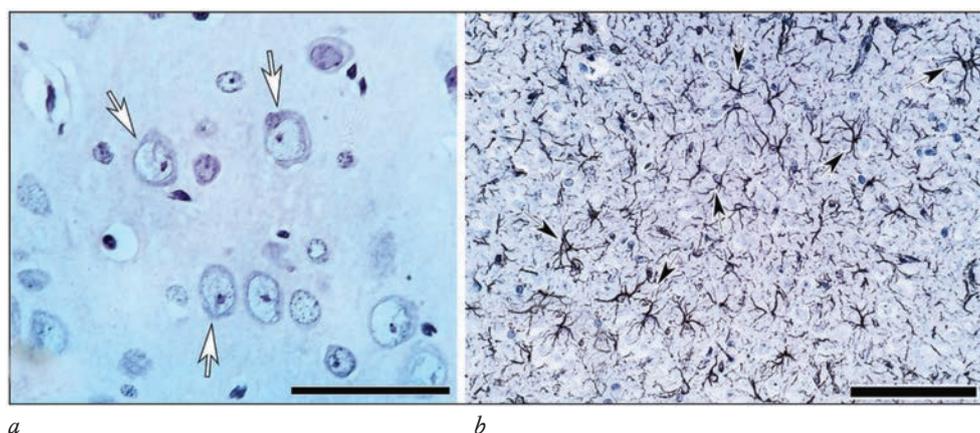


Рис. 1. Слой III сенсомоторной коры головного мозга белой крысы в норме при окраске гематоксилином и эозином (а) и против GFAP (b): преобладают нормохромные нейроны (белые стрелки), GFAP-позитивный материал равномерно распределен в поле зрения (черные стрелки), 51 астроцит, расстояние между центрами ядер – 43,2 мкм, площадь астроцита с отростками – 1519,8 мкм². Окраска: гематоксилином и эозином (а); иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок (b). Объектив: ×100, шкала – 25 мкм (а), ×40, шкала – 100 мкм (b)

Fig. 1. Layer III of the sensorimotor cortex of the white rat in normal conditions with hematoxylin and eosin staining (a) and against GFAP (b): normochromic neurons prevail (white arrows), GFAP-positive material is evenly distributed in the field of view (black arrows), 51 astrocytes, the distance between the centers of the nuclei – 43.2 microns, the area of the astrocyte with processes – 1519.8 microns. Staining: hematoxylin and eosin (a); immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein (b). Lens: ×100, scale – 25 μm (a) ×40, scale 100 μm (b)

Таблица 1
Table 1

Относительная площадь (%) GFAP-позитивного материала неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела головного мозга белых крыс в норме (по 200 полей зрения на срок)	
Relative area (%) of the GFAP-positive material in the neocortex, hippocampus and amygdala of white rats' brain in normal conditions (200 fields of view for each term)	
Отдел мозга Brain region	Относительная площадь и результаты сравнения Relative area and results of comparison
СМК SMC	16,2% (95% CI: 11,4–22,1%)
ЗФ DF	19,1% (95% CI: 13,9–25,2%) CA1 – $p = 0,048^*$
CA1 CA1	11,5% (95% CI: 7,4–16,8%)
CA3 CA3	19,7% (95% CI: 14,4–25,9%) CA1 – $p = 0,03^*$
CA4 CA4	25,3% (95% CI: 19,4–31,9%) SMC – $p = 0,03^*$; CA1 – $p = 0,001^*$
МТ AN	21,4% (95% CI: 15,9–27,7%) CA1 – $p = 0,01^*$

Примечание. СМК – сенсомоторная кора, ЗФ – зубчатая фасция, СА – сонная артерия, МТ – миндалевидное тело, CI – доверительный интервал.

* различия статистически значимы при парном сравнении с СА1 гиппокампа и СМК (критерий χ^2).

Note. SMC – sensorimotor cortex, DF – dentate fascia, CA – carotid artery, AN – amygdaloid nucleus, CI – confidence interval.
* the differences are statistically significant with paired comparison with CA1 of the hippocampus and sensorimotor cortex (χ^2 test).

Таким образом, несмотря на равномерность распределения глиальных клеток в норме, нейроглиальные отношения в неокортексе, гиппокампе и МТ имели особенности, связанные с плотностью нейронов.

Установлено, что после 20-минутной ООСА в неокортексе, гиппокампе и МТ преобладали диффузные мелкоочаговые обратимые ишемические изменения нейронов и соответствующая им локальная реакция нейроглии. В изученных отделах мозга выявлялись зоны с низкой и высокой плотностью отростков, нехарактерные для нормы (рис. 2). То есть реактивные, дистрофические и некробиотические изменения нейронов после острой ишемии сопровождались реорганизацией нейроглии и увеличением нейроглиального индекса в отдельных зонах в 1,2–1,5 раза ($\chi^2 > 8,2$; $p < 0,01$).

Так, относительная площадь частиц GFAP-позитивного материала астроцитов в контроле на срезах СМК составляла 8,4–18,1% (95-й ДИ), а через 3 сут после ишемии этот показатель в отдельных участках неокортекса увеличивался до 45,0–59,3% ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,001$). Соответственно, в гиппокампе – от 4,7–12,8 до 11,4–22,1% ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,02$), в МТ: от 8,3–18,0 до 15,8–27,5% ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,03$).

Гипертрофия зрелых астроцитов проявлялась увеличением диаметра, степени ветвления и длины их отростков (рис. 2–4).

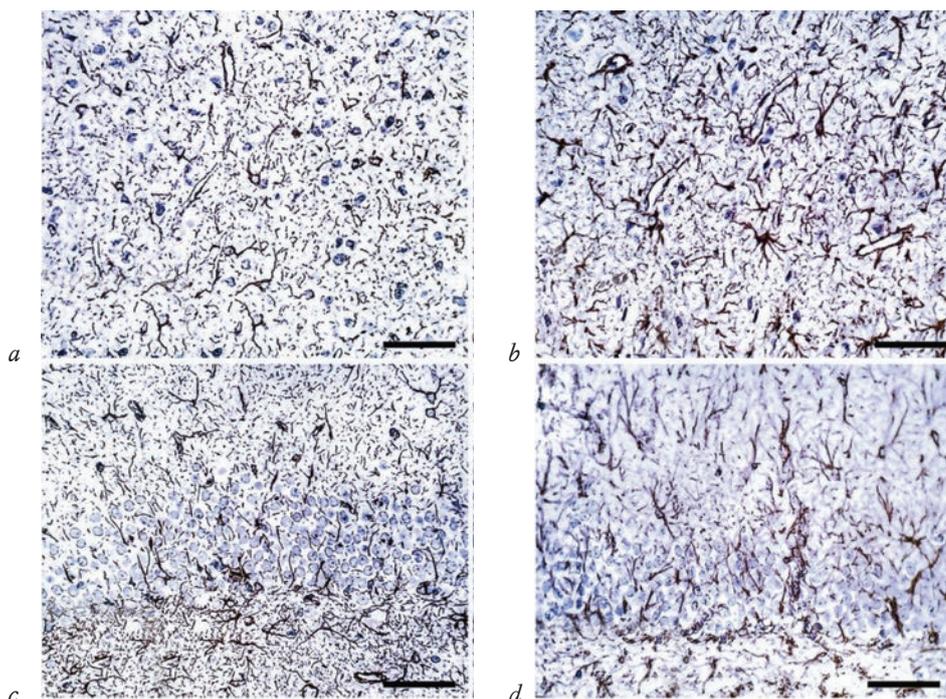


Рис. 2. Глиальные клетки (тела и отростки коричневого цвета) слоя III сенсомоторной коры (*a* – 6 ч, *b* – 3 сут) и зубчатой фасции (*c* – 6 ч, *d* – 3 сут) головного мозга белой крысы в постиншемическом периоде: гипертрофия астроцитов и их отростков через 3 сут реперфузии. Окраска: иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок. Объектив: $\times 40$, шкала 100 мкм

Fig. 2. Glial cells (brown bodies and processes) of layer III of the sensorimotor cortex (*a* – 6 h, *b* – 3 days) and dentate fascia (*c* – 6h, *d* – 3 days) of the white rat brain in the post-ischemic period: hypertrophy of astrocytes and their processes after 3 days of reperfusion. Staining: immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein. The lens $\times 40$, scale 100 μm

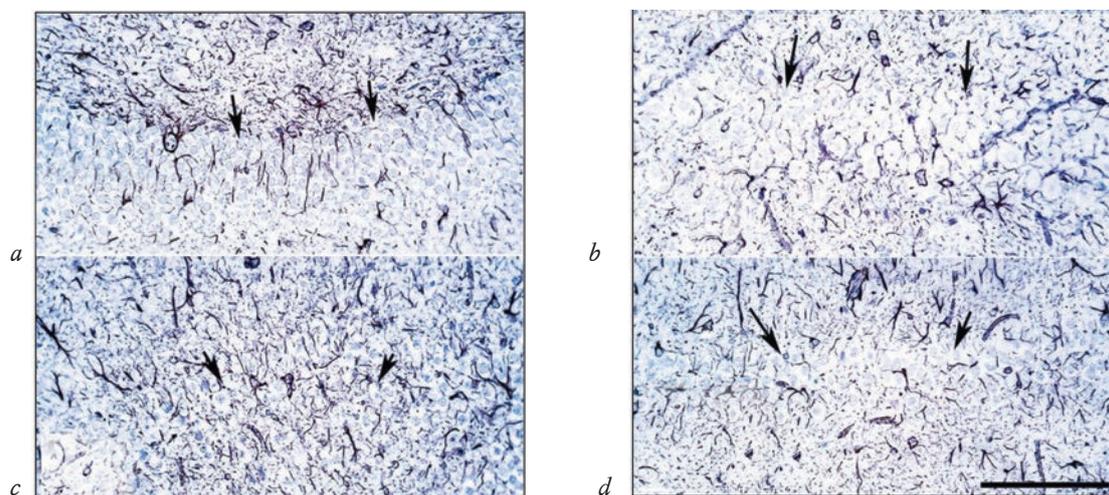


Рис. 3. Глиальные клетки (тела и отростки коричневого цвета) зубчатой фасции (*a*, *b*), СА3 (*c*) и СА1 (*d*) головного мозга белой крысы в постиншемическом периоде, 1 сут: различная плотность GFAP-позитивного материала в зоне гранулярных и пирамидных нейронов (стрелки). Относительная площадь GFAP-позитивного материала в ЗФ – 15,9%, СА3 – 8,8% и СА1 – 7,7%. Окраска: иммуногистохимия, глиальный кислый фибриллярный белок (GFAP). Объектив $\times 40$, шкала – 100 мкм

Fig. 3. Glial cells (brown bodies and processes) of the dental fascia (*a*, *b*), CA3 (*c*) and CA1 (*d*) of the white rat brain in the post-ischemic period, 1 day: different density of GFAP-positive material in the zone of granular and pyramidal neurons (arrows). The relative area of GFAP-positive material in DF – 15.9%, CA3 – 8.8% and CA1 – 7.7%. Staining: immunohistochemistry, glial fibrillary acidic protein (GFAP). The lens $\times 40$, scale 100 μm

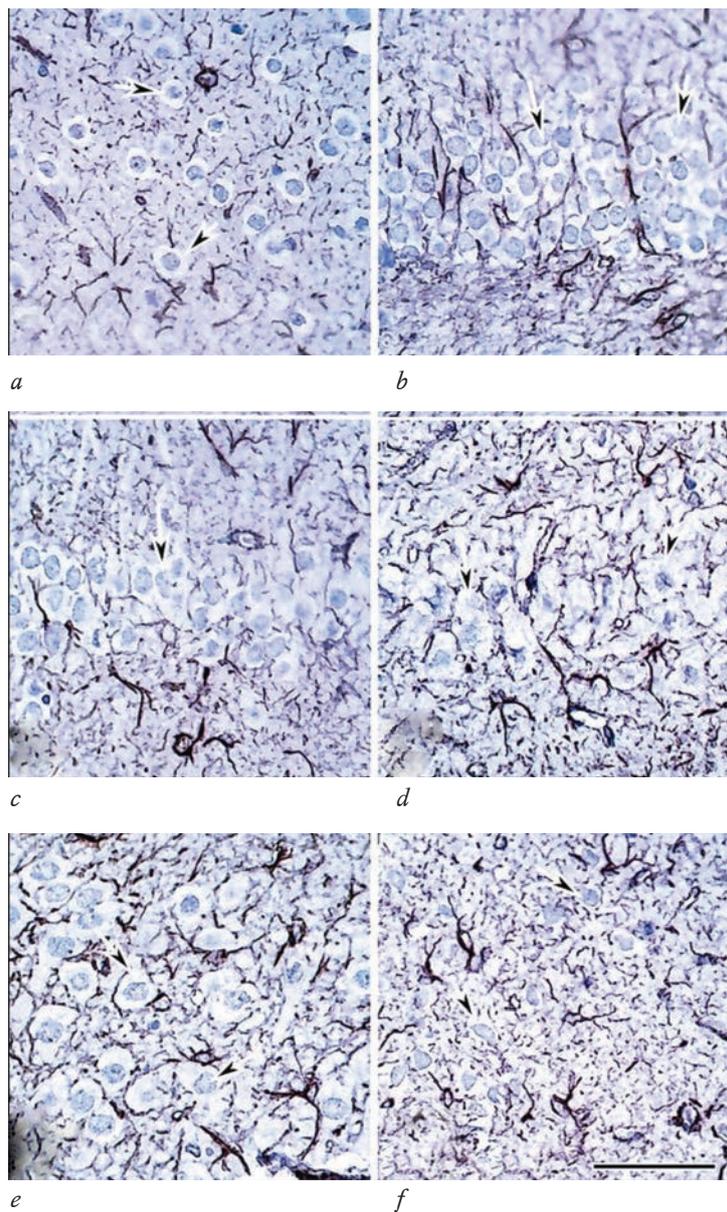


Рис. 4. Сенсомоторная кора (*a*, слой III), зубчатая фасция (*b*), CA1 (*c*), CA3 (*d*), CA4 (*e*) гиппокампа и центральное ядро миндалевидного тела (*f*) головного мозга белой крысы, 7 сут реперфузии: отмечается различная плотность срезаемых отростков глиальных клеток в нейропиле и вокруг тел нейронов представленных отделов мозга. Стрелки – тела нейронов. Окраска: иммуногистохимия, GFAP. Объектив $\times 40$, шкала – 50 мкм

Fig. 4. Sensorimotor cortex (*a*, layer III), dentate fascia (*b*), CA1 (*c*), CA3 (*d*), CA4 (*e*) of the hippocampus and the central nucleus of the amygdala (*f*) of the white rat brain, day 7 of reperfusion: different density of cut processes of the glial cells in the neuropyl and around the neuron bodies in the presented brain regions. Arrows are neuron bodies. Staining: immunohistochemistry, GFAP. The lens $\times 40$, scale 50 μm

При этом средняя относительная площадь GFAP-позитивного материала (с учетом зон высокой и низкой плотности), рассчитанная на 200 случайных полях зрения фронтальных срезов неокортекса, гиппокампальной формации и МТ, стабильно сохранялась на контрольном уровне в постишемическом периоде в течение 30 сут наблюдения. Только в неокортексе через 1 и 3 сут

после ишемии выявлялась статистически значимое различие по разности Min–Max. Это было связано с очаговыми изменениями (табл. 2, 3).

Таким образом, с помощью иммуногистохимического изучения распределения GFAP были установлены общие закономерности и особенности глиоархитектоники неокортекса, гиппокампа и миндалевидного тела в норме и после ООСА.

Таблица 2
Table 2

Относительная площадь (%) частиц GFAP-положительного материала в неокортексе белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения на каждый срок) Relative area (%) of GFAP-positive material in the white rat neocortex in normal conditions and after blood flow restoration (200 fields of view for each term)	
Группа Group	Результаты сравнения Comparison results
Контроль Control	12,7 (CI: 8,4–18,1) Min–Max = 5,2
1 сут day 1	11,6 (CI: 7,5–16,9); $\chi^2 = 0,03$; $p = 0,85$ Min–Max = 11,3 ($p = 0,041^*$)
3 сут day 3	9,4 (CI: 5,7–14,3); $\chi^2 = 0,8$; $p = 0,37$ Min–Max = 11,4 ($p = 0,039^*$)
7 сут day 7	13,4 (CI: 9,0–18,9); $\chi^2 = 0,0$; $p = 0,95$ Min–Max = 8,2
14 сут day 14	10,2 (CI: 6,4–15,3); $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,52$ Min–Max = 5,8
30 сут day 30	12,5 (CI: 8,3–17,9); $\chi^2 = 0,0$; $p = 0,93$ Min–Max = 4,4

Примечание. CI – доверительный интервал.

* в сравнении с контролем различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2).

Note. CI – 95% confidence interval.

* in comparison with the control, the differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ (χ^2 test).

Таблица 3
Table 3

Относительная площадь (%) частиц GFAP-положительного материала в зубчатой фасции, полях CA1 и CA3 гиппокампа белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения на каждый срок) Relative area (%) of GFAP-positive material in the dentate fascia, CA1 and CA3 fields of the white rat hippocampus in normal conditions and after restoration of blood flow (200 fields of view for each term)			
Группа Group	Зона сравнения Comparison area		
	ЗФ/DF	CA3/CA3	CA1/CA1
Контроль Control	13,2 (CI: 8,8–18,7)	10,5 (CI: 6,6–15,6)	9,3 (CI: 5,7–14,2)
1 сут day 1	9,8 (CI: 6,1–14,8) $\chi^2 = 0,8$; $p = 0,36$	13,8 (CI: 9,4–19,4) $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,39$	11,9 (CI: 7,8–17,2) $\chi^2 = 0,5$; $p = 0,5$
3 сут day 3	11,0 (CI: 7,0–16,2) $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,6$	8,6 (CI: 5,1–13,4) $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,63$	7,8 (CI: 4,5–12,4) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$
7 сут day 7	9,6 (CI: 5,9–14,6) $\chi^2 = 0,9$; $p = 0,33$	11,5 (CI: 7,4–16,8) $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,87$	10,9 (CI: 6,9–16,0) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$
14 сут day 14	10,1 (CI: 6,3–15,1) $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,41$	9,0 (CI: 5,4–13,9) $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,74$	7,4 (CI: 4,2–11,9) $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,6$
30 сут day 30	10,7 (CI: 6,8–15,8) $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,54$	8,6 (CI: 5,1–13,4) $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,63$	10,3 (CI: 6,5–15,4) $\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$

Примечание. CI – доверительный интервал. В сравнении с контролем различия статистически значимы ($p \leq 0,05$, критерий χ^2). Значимых различий не выявлено.

Note. CI – 95% confidence interval. In comparison with the control, the differences are statistically significant at $p \leq 0.05$ (criterion χ^2). No significant differences were found.

Выявлены очаговые изменения плотности глиальной сети – снижение и увеличение локального содержания GFAP-положительного материала. Впол-

не вероятно, что первое связано с отеком-набуханием нейроглии, а второе – с ее локальной компенсаторной гипертрофией и пролиферацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные о незначительном мелкоочаговом повреждении неокортекса, гиппокампа и МТ необходимо рассматривать в аспекте феномена ишемического прекодиционирования. При реализации этого феномена в постишемическом периоде на первое место выдвигаются процессы, связанные с активацией механизмов естественной защиты нервной ткани центральной нервной системы [10].

Мы полагаем, что после 20-минутной ООСА уже в первые минуты-часы реперфузии запускаются многочисленные процессы в нейро-глюо-сосудистых микрокомплексах, препятствующие развитию необратимых изменений нейронов [4]. Эти процессы могут быть связаны как с активацией нейроглии (дренажная, трофическая, инактивация токсинов), так и с активацией рецепторов, внутриклеточных киназных каскадов, транскрипционных факторов, определенных митохондриальных белков и ядерных эффекторов нейронов [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolburg H., Noell S., Mack A. et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell Tissue Res.* 2009; 335 (1): 75–96. DOI: 10.1007/s00441-008-0658-9.
2. Nakagawa S., Deli M.A., Kawaguchi H. et al. A new blood-brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes. *Neurochem. Int.* 2009; 54 (3–4): 253–263. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.002.
3. Liu S., Agalliu D., Yu C., Fisher M. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (25): 3653–3662. DOI: 10.2174/138161212802002706.
4. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103 (10): 1135–1147. [Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Cellular systems for restoration and utilization of damaged brain neurons in white rats after a 20-minute occlusion of common carotid arteries. *Russian Journal of Physiology. THEM. Sechenov.* 2017; 103 (10): 1135–1147 (in Russ.).]
5. Zuchero J.B., Barres B.A. Glia in mammalian development and disease. *Development.* 2015; 142 (22): 3805–3809. DOI: 10.1242/dev.129304.
6. Дробленков А.В., Наумов Н.В., МониД М.В., Сосин В.В., Пеньков Д.С., Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию. *Медицинский академический журнал.* 2013; 13 (4): 19–28. [Droblenkov A.V., Naumov N.V., Monid M.V., Sosin V.V., Pen'kov D.S., Proshin S.N., Shabanov P.D. Reactive changes of the rat brain cell elements due to circulatory hypoxia. *Medical Academic Journal.* 2013; 13 (4): 19–28 (in Russ.).]
7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991: 399. [Buresh Ya., Bureshova O., H'yuston D.P. Techniques and basic experiments on studying the brain and behavior. Moscow: Vysshaya Shkola Publ., 1991: 399 (in Russ.).]
8. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates; 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005: 367.
9. Боровиков В. Статистика. Искусство анализа данных на компьютере; 2-е изд. СПб: Питер, 2003: 688. [Borovikov V. Statistica. The art of analyzing data on a computer; 2nd ed. St.-Petersburg: Piter Publ., 2003: 688 (in Russ.).]
10. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Прекодиционирование клеток мозга к патологическим воздействиям: вовлеченность протеаз (обзор). *Биохимия.* 2015; 80 (2): 204–213. [Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V. Preconditioning of brain cells to pathological effects: protease involvement (review). *Biochemistry.* 2015; 80 (2):204–213 (in Russ.).]
11. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (обзор литературы. Часть 1). *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 67 (6): 42–50. [Shlyahito E.V., Barantsevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 67 (6): 42–50 (in Russ.).]
12. Baillieux S., Chacaroun S., Doutreleau S. et al. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017; 242 (11): 1198–1206. DOI: 10.1177/1535370217712691.

Вклад авторов

Всеми авторами лично и в равном количестве применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Authors contribution

All the authors have personally and evenly contributed to the study by applying the integrated methodological approach, including experimental, anatomical, histological, morphometric and information and mathematical methods as well as methods of observation, description and analysis.

Сведения об авторах

Акулинин Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0001-6097-7970.

Авдеев Дмитрий Борисович, канд. вет. наук, доцент, кафедра безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-4976-7539.

Степанов Александр Сергеевич, аспирант, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0002-8392-9514.

Горбунова Анна Владимировна, ординатор, кафедра онкологии, лучевой терапии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0001-6915-9237.

Степанов Сергей Степанович, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-0741-3337.

Цускман Ирина Геннадьевна, канд. вет. наук, ассистент, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID iD 0000-0003-3667-7905.

(✉) **Авдеев Дмитрий Борисович**, e-mail: avdeev86@inbox.ru.

Authors information

Akulinin Viktor A., DM, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6097-7970.

Avdeev Dmitry B., PhD, Associate Professor, Department of Life Safety and Disaster Medicine, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4976-7539.

Stepanov Alexander S., PostGraduate Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8392-9514.

Gorbunova Anna V., Resident, Department of Oncology and Radiation Therapy, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6915-9237.

Stepanov Sergey S., DM, Senior Researcher, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0741-3337.

Tsuskman Irina G., PhD, Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, OSMU, Omsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3667-7905.

(✉) **Avdeev Dmitry B.**, e-mail: avdeev86@inbox.ru.

Поступила в редакцию 10.09.2018

Подписана в печать 12.09.2019

Received 10.09.2018

Accepted 12.09.2019