

Влияние физических нагрузок на поведенческие реакции крыс при церебральной гипоперфузии

В.В. Криштоп¹, Т.А. Румянцева², В.Г. Никонорова¹, И.В. Фатеев³

¹ Университет ИТМО

191024, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

153000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины

Минобороны России

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

Резюме

Ряд клинических исследований демонстрирует, что такие индивидуальные особенности, как стрессоустойчивость и уровень когнитивных способностей, могут рассматриваться не только в качестве диагностируемых величин, но и как факторы риска тяжелого протекания церебральной гипоперфузии. Цель исследования – выявление типологических особенностей влияния физических нагрузок на поведенческие реакции крыс при церебральной гипоперфузии. **Материал и методы.** В качестве модели церебральной гипоперфузии использована двусторонняя перевязка сонных артерий. В исследование включено 280 крыс, разделенных на равные подгруппы: по полу, уровню стрессоустойчивости и способности к обучению. Из них 112 животных подвергались ежедневному кратковременному плаванию как модели реабилитационных мероприятий. Перед моделированием, а также на 6-, 8-, 14-, 21-, 28-, 35-, 60- и 90-е сутки после операции животные тестировались при помощи водного лабиринта Морриса и теста «открытое поле». **Результаты и их обсуждение.** Динамика стрессоустойчивости крыс и их способности к обучению связана с периодичностью воспалительных, некротических, гемоциркуляторных и репаративных перестроек в использованной модели. Спустя 2–3 месяца после начала исследования церебральная гипоперфузия вызывает стабилизацию индексов, характеризующих стрессоустойчивость и когнитивные функции ниже контрольных значений. Снижение стрессоустойчивости начинается раньше, уже с шестых суток исследования, в то время как индекс, характеризующий когнитивные функции, впервые достоверно уменьшается только спустя три недели исследования. Факторами, снижающими повреждающее воздействие церебральной гипоперфузии, стали женский пол, высокий исходный уровень стрессоустойчивости и способности к обучению. При оценке способности к обучению под влиянием физической нагрузки животные с высоким исходным уровнем развития когнитивных функций демонстрировали более раннюю динамику их восстановления при срочной адаптации и значимый прирост – при долговременной.

Ключевые слова: церебральная гипоперфузия, физическая нагрузка, водный тест Морриса, тест «открытое поле», поведенческие особенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Никонорова В.Г., e-mail: bgnikon@gmail.com

Для цитирования: Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г., Фатеев И.В. Влияние физических нагрузок на поведенческие реакции крыс при церебральной гипоперфузии. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(5):43–51. doi: 10.18699/SSMJ20220506

Influence of physical loading on behavioral reactions of rats in cerebral hypoperfusion

V.V. Chrishtop¹, T.A. Rumyantseva², V.G. Nikonorova¹, I.V. Fateev³

¹ ITMO University

191024, St. Petersburg, Lomonosov str., 9

² Yaroslavl State Medical University of Minzdrav of Russia

153000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

³ State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia

195043, St. Petersburg, st. Lesoparkovaya, 4

Abstract

A number of clinical studies demonstrate that individual characteristics such as stress tolerance and cognitive ability can be considered not only as diagnostic variables but also as risk factors for severe cerebral hypoperfusion. The aim of the study was to identify the typological features of the effect of physical activity on the behavioral reactions of rats during cerebral hypoperfusion. **Material and methods.** Cerebral hypoperfusion was modeled by bilateral carotid artery ligation. The study involved 280 rats, divided into equal subgroups, according to sex, stress tolerance and learning capacity. Of these, 112 animals were subjected to daily short-term swimming as a rehabilitation model. Before the simulation, and at 6, 8, 14, 21, 28, 35, 60 and 90 days postoperatively, the animals were tested using a Morris water maze and an "open field" test. **Results and discussion.** The dynamics of stress resistance and learning ability are related to the periodicity of inflammatory, necrotic, circulatory and reparative remodeling in the model used. After 2-3 months of study, cerebral hypoperfusion causes stabilization of indices characterizing stress resistance and cognitive functions below control values. A decrease in stress resistance begins earlier from day 6 of the study, while the index characterizing cognitive functions first decreases significantly after 3 weeks of study. Factors reducing the damaging effects of cerebral hypoperfusion were female gender, high baseline stress tolerance and learning ability. When assessing learning ability under physical load, animals with high baseline cognitive development showed earlier recovery dynamics during urgent adaptation and a significant increase during long-term adaptation.

Key words: cerebral hypoperfusion, exercise, Morris water test, open field test, behavioral features.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Nikonorova V.G., e-mail: bgnikon@gmail.com

Citation: Chrishtop V.V., Rummyantseva T.A., Nikonorova V.G., Fateev I.V. Influence of physical loading on behavioral reactions of rats in cerebral hypoperfusion. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(5):43–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220506

Введение

Такие индивидуальные особенности, как стрессоустойчивость и уровень когнитивных способностей, в современной литературе переместились из разряда диагностируемых величин в область факторов риска. Выявлена зависимость между исходным (до болезни) уровнем интеллекта и физическим здоровьем [1] и смертностью [2]. Стрессоустойчивость определяет характер развития инсульта [3]. Однако исследования динамики развития церебральной гипоперфузии, в которых вышеуказанные индивидуальные особенности организма представлены одновременно в качестве факторов деления на группы и регистрируемых показателей, отсутствуют. Таким образом, представляется актуальным выявление типологических особенностей влияния физических нагрузок на поведенческие реакции крыс при церебральной гипоперфузии.

Материал и методы

Эксперимент проводился на 280 крысах Wistar обоего пола (140 самцов и 140 самок),

массой 180–200 г, содержащихся в группах по 5 особей в стандартных условиях вивария. Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016) 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). В качестве модели хронической церебральной гипоперфузии использовалась постоянная билатеральная окклюзия общих сонных артерий [4]. Операция проводилась под кратковременным внутривенным наркозом, золетил вводили из расчета 20–40 мг на 1 кг массы тела [5].

Перед моделированием, а также на 6-, 8-, 14-, 21-, 28-, 35-, 60- и 90-е сутки после операции всех животных для прогностической оценки индивидуальной эмоциональной резистентности тести-

ровали по особенностям их поведения в новой обстановке открытого поля. По соотношению поведенческих показателей рассчитывали интегральный индекс активности (ИИА), на основании которого выделялась подгруппа животных с высоким (ВУС) и низким (НУС) уровнем стрессоустойчивости [6]. Расчет производился по формуле:

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

где ГА – горизонтальная активность; ЛП – латентный период первого перемещения; ЛПЦ – латентный период выхода в центр поля. На основе показателей поведения в «открытом поле» крысы были разделены на активных и пассивных в зависимости от индивидуальных значений ИИА. Активные животные прогностически более устойчивы к действию стрессорных нагрузок, пассивные обладают низкой резистентностью функций организма к стрессорным нагрузкам [7].

Для оценки состояния когнитивных функций использовался тест «водный лабиринт Морриса», который проводился перед моделированием нарушения мозгового кровообращения, а также на 6-, 8-, 14-, 21-, 28-, 35-, 60- и 90-е сутки после операции, с расчетом индекса когнитивных функций (ИКФ) [8]. По результатам тестирования животные были разделены на две подгруппы: с высоким (ВУК) и низким (НУК) уровнем развития когнитивных функций, определяемым по методике, представленной в работе А.Л. Ивлиевой и др. [9]. После операции все выжившие животные (280 особей) были разделены на группы: контрольную ($n = 24$), сравнения ($n = 144$) и экспериментальную ($n = 112$). В каждую группу включали по две одинаковых по численности подгруппы: самцы и самки (по 12, 72 и 64 животных соответственно), животные с низким и высоким уровнем стрессоустойчивости (соответственно по 12, 72 и 64 крысы), а также животные с ВУК и НУК (соответственно по 12, 72 и 64 крысы). Животные экспериментальной группы, начиная с 7-х суток после операции, ежедневно подвергались плаванию в бассейне в течение 15 минут. Максимальная длительность физической нагрузки составляла 4 недели, т.е. у животных экспериментальной группы спустя 35 дней эксперимента физические нагрузки прекращались.

Переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые.

Результаты и их обсуждение

В группе сравнения после моделирования тотальной гипоксии мозга на протяжении всего срока наблюдения отмечались значительно более низкие показатели ИИА, и к окончанию эксперимента величина ИИА составляла 50 % ($p < 0,05$) от значений интактных животных (рис. 1, а). На первом этапе ИИА прогрессивно уменьшался до 9 % от показателя контроля ($p < 0,001$) к 8-м суткам после операции, на втором этапе (до 35 суток) происходили его маятникообразные колебания, а на третьем этапе (60–90 суток) – стабилизация на уровне 49 % ($p < 0,05$) от исходных значений. В группе экспериментальных животных уже через сутки после воздействия физической нагрузки ИИА повышался, а спустя две недели был на 250 % ($p < 0,001$) больше значений группы

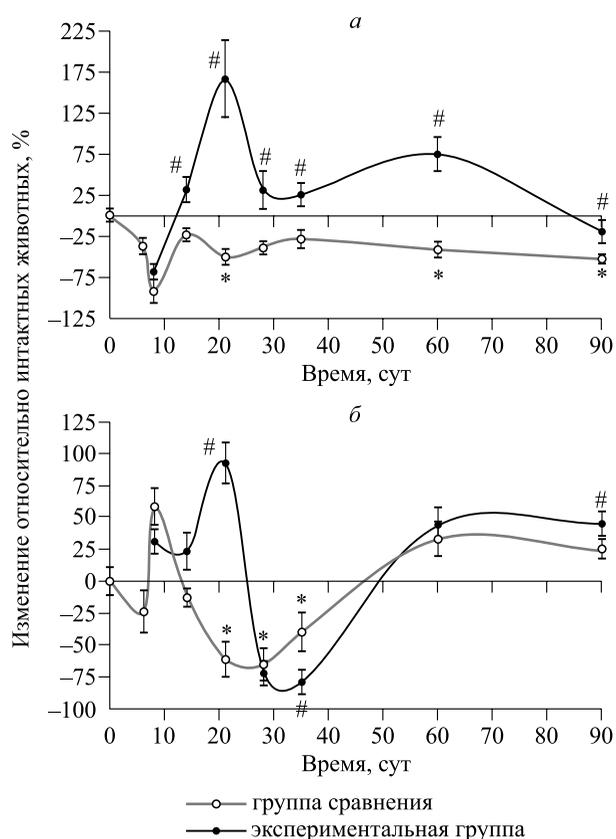


Рис. 1. Общая динамика ИИА (а) и ИКФ (б) при хронической церебральной гипоперфузии и в сочетании с физической нагрузкой у крыс. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных животных, # – группы сравнения

Fig. 1. Overall dynamics of integral index of activity (a) and index of cognitive functions (b) in chronic cerebral hypoperfusion and in combination with physical exercise in rats; * – $p < 0,05$ compared to intact animals, # – compared to the comparison group

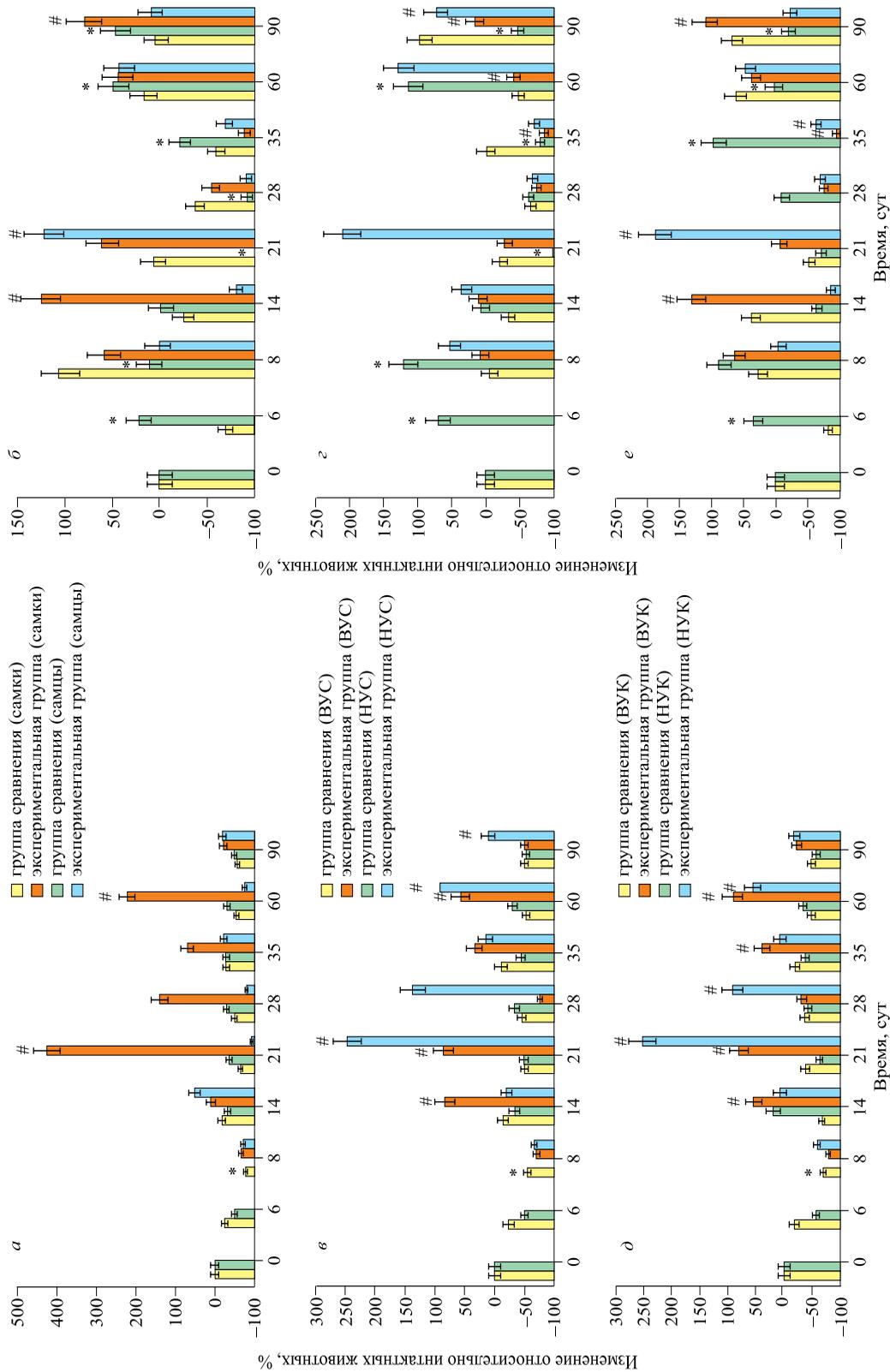


Рис. 2. Особенности динамики ИША (а, б, в) и ИКФ (г, д, е) при хронической гипоперфузии и в сочетании с физической нагрузкой у крыс в исследуемых подгруппах; а, г – в зависимости от способности к обучению, б, д – в зависимости от уровня стрессоустойчивости, в, е – в зависимости от уровня способностей к обучению. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – интактных животных, # – группы сравнения

Fig. 2. Peculiarities of dynamics of integral index of activity (a, b, v) and index of cerebral hypoperfusion and in combination with physical exercise in rats in the studied subgroups. a, g – as a function of learning ability, b, d – as a function of stress tolerance level, v, e – as a function of learning ability level; * – $p < 0.05$ compared to intact animals, # – compared to the comparison group

сравнения. Через 3–4 недели плавания ИИА снижался, оставаясь значительно выше, чем в группе сравнения, до конца эксперимента ($p < 0,05$). Изменений ИКФ в группе сравнения (рис. 1, б) на первом этапе не наблюдалось, на втором регистрировалось падение, максимально выраженное к 21–28-му дню эксперимента (на 72 %, $p < 0,005$), а на третьем этапе – постепенная стабилизация. Изменения ИКФ, вызванные дополнительным воздействием ежедневного плавания, характеризовались появлением максимума показателя на 21-е сутки и характерным смещением минимума на 28–35-е сутки. Восстановление происходило быстрее: к 90-м суткам ИКФ был на 25 % ($p < 0,05$) выше, чем в подгруппе сравнения.

При оценке половых особенностей показателей основной группы (рис. 2, а) на первом этапе отмечалось менее существенное уменьшение ИИА у самок. В более поздние сроки изменения ИИА не имели половых отличий. Динамика ИКФ (рис. 2, б) у самок проявлялась в характерном падении показателя на 70 % на 6-е сутки ($p < 0,05$), с дальнейшим ростом на 105 % на 8-е сутки эксперимента ($p < 0,01$). В подгруппе самцов не наблюдалось значимых изменений ИКФ на первом этапе после операции. На втором этапе ИКФ у самок, напротив, не претерпевал значительных изменений, в то время как у самцов существенно снижался, достигая минимума на 21-е сутки (на 78 % меньше, чем у самок, $p < 0,005$). В отдаленные сроки наблюдения отмечалось восстановление ИКФ до исходных значений, однако стабилизация этого показателя у самцов происходила быстрее и на более высоком уровне.

В экспериментальной подгруппе у самок отмечалось очень сильное возрастание ИИА преимущественно во вторую фазу эксперимента (см. рис. 2, а), отклонения были достоверны на 21-е и 28-е сутки и составили 488 % ($p < 0,001$) и 190 % ($p < 0,02$) от значений подгруппы сравнения соответственно. Второй пик повышения ИИА наблюдался на 60-е сутки эксперимента (275 %, $p < 0,005$). К 90-му дню ИИА не отличался от показателя группы сравнения. В подгруппе самцов отклонения были незначимы. Физическая нагрузка у самок смещала пик ИКФ (см. рис. 2, б) на более поздние сроки (на 14-е сутки), чем у подгруппы сравнения, к 90-м суткам эксперимента он превышал на 75 % ($p < 0,02$) ИКФ самок без физической нагрузки. В экспериментальной подгруппе самцов максимум ИКФ наблюдался с недельным опозданием – на 21-е сутки, а к окончанию наблюдения этот показатель стабилизировался на уровне контроля.

При делении группы сравнения по признаку стрессоустойчивости (рис. 2, в) на первом этапе

отмечалось менее существенное падение ИИА в подгруппе животных с ВУС, а на 90-е сутки эксперимента различия нивелировались и составляли около 50 % от исходных в обеих подгруппах. Динамика ИКФ (рис. 2, з) в начальном периоде после операции имела противоположную направленность у крыс с разной стрессоустойчивостью. На втором этапе эксперимента ИКФ значительно снижался только у животных с НУС. К окончанию эксперимента, напротив, в подгруппе животных с ВУС ИКФ возрастал, в то время как у НУС он был меньше исходного.

В подгруппе экспериментальных животных с ВУС повышение ИИА (рис. 2, в) наблюдалось раньше, но было менее значительным, чем у крыс с НУС. У экспериментальных животных с НУС вторая волна увеличения ИИА была более выражена и сохранялась до окончания наблюдения. В подгруппе экспериментальных животных с ВУС до 28-х суток после операции отклонений ИКФ от значений подгруппы сравнения не выявлено (см. рис. 2, з), а восстановление этого показателя шло медленнее, и только к 90-м суткам он достигал исходных значений. У животных с НУС плавание вызывало значительное (на 306 % больше, чем в подгруппе сравнения, $p < 0,005$) повышение ИКФ на 21-е сутки, второй пик которого приходился на 60-е сутки эксперимента, и это увеличение сохранялось до окончания наблюдения.

При делении основной группы по уровню развития когнитивных способностей на первом этапе отмечалось более значительное падение ИИА (рис. 2, д) у крыс с НУК, при этом в более поздние сроки достоверных отличий этого показателя не наблюдалось. В начале эксперимента ИКФ (рис. 2, е) в подгруппе животных с низкими когнитивными способностями повышался, а у крыс с высокими когнитивными способностями, напротив, снижался. К 35-му дню эксперимента в подгруппе животных с НУК появлялся второй максимум, а в подгруппе животных с ВУК ИКФ, напротив, снижался до минимальных значений, разница между подгруппами составляла 120 % ($p < 0,01$). Тем не менее уже к 60-м суткам динамика менялась на обратную, которая сохранялась до конца эксперимента. На 90-е сутки после операции ИКФ у крыс с высоким уровнем когнитивных способностей был на 88 % ($p < 0,01$) выше.

Динамика ИИА в экспериментальных подгруппах животных с разным уровнем развития когнитивных функций (см. рис. 2, д) очень близка к изменениям в подгруппах экспериментальных животных с разным уровнем стрессоустойчивости. После недельного плавания ИКФ у крыс с ВУК значительно повышался, однако уже к 21-му дню он падал и оставался сниженным до

35-х суток, а затем вновь возрастал (см. рис. 2, е). К 90-м суткам в экспериментальной подгруппе животных с ВУК показатель продолжал расти до значений, на 50 % ($p < 0,05$) превышающих ИКФ в подгруппе сравнения. У экспериментальных животных с НУК максимум приходился на более ранний срок (14-й день), а у подгруппы сравнения – лишь на 35-е сутки эксперимента. В отдаленные сроки ИКФ в этих подгруппах не имел значимых различий и к окончанию наблюдения стабилизировался на исходном уровне.

В ходе исследования выраженное снижение стрессоустойчивости наблюдалось в острейшую и острую фазу (до 8-х суток после операции), что согласуется с нашими данными о наибольших повреждениях и гибели нейронов в первую неделю церебральной гипоперфузии [10]. В области гипоперфузии активируются свободнорадикальные реакции и развивается локальное воспаление, приводящее к некрозу клеток [11]. Вторая волна гибели нейронов в использованной модели приходится на конец подострого (олигемического) периода [12]. В это время наблюдается наиболее значительное снижение ИКФ, выявленное в настоящем исследовании. Известно, что гибель нейронов в это время обусловлена преимущественно механизмами апоптоза, который характеризуется отсутствием фагоцитоза и ряда других воспалительных реакций [13]. Это сопровождалось менее значительным снижением ИИА животных, выявленным в нашем эксперименте.

Использование физической нагрузки в качестве модели реабилитационных мероприятий приводит к улучшению микроциркуляции и снижению воспалительных изменений [14]. С первых суток реабилитации наблюдался достоверный рост двигательной и исследовательской активности, который сохранялся на протяжении всего нашего эксперимента. Гистологически это сопровождается снижением венозной гиперемии и уменьшением признаков тканевого отека вокруг гемокapилляров, характерного для изолированной церебральной гипоперфузии [10]. Отмечалось смещение на более поздние сроки и укорочение продолжительности значительного снижения ИКФ. В литературе имеются многочисленные данные о благоприятном влиянии физической нагрузки на выживаемость нейронов [15]. В отдаленные сроки эксперимента (60–90 суток) под влиянием физической нагрузки наблюдалось повышение уровня когнитивных способностей. Это согласуется с данными способности физической нагрузки индуцировать нейрогенез [16].

По данным литературы, более выраженная перфузия головного мозга в покое ассоциирована с такими типологическими особенностями,

как пол, низкая стрессоустойчивость и высокий уровень развития когнитивных функций [17]. У низкоустойчивых к стрессу крыс более «жесткая» организация энергетического метаболизма в головном мозге, что проявляется в 10-кратно более высокой силе корреляционных связей между параметрами ЯМР спектров ключевых энергетических метаболитов (фосфоэфиров, креатининфосфата, АТФ, АДФ, NAD⁺, NADH) и требует исходно более высокого уровня кровотока. Как следствие, они тяжелее переносят ухудшение последнего, т.е. оказываются более чувствительными к ишемии мозга [18]. В нашем исследовании это сопровождалось достоверно большим снижением числа неповрежденных нейронов коры больших полушарий головного мозга в группе животных с высоким уровнем когнитивных способностей [19]. В первые сутки церебральной гипоперфузии у животных с НУС выявлено уменьшение относительного содержания лимфоцитов и эозинофилов, что может свидетельствовать о недостатке блокаторов воспаления и дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов, также в этой подгруппе снижается индекс напряженности адаптации [20], что может оказывать влияние на периодичность процессов церебральной гипоперфузии.

Полученные нами результаты соответствуют данным о постреанимационных структурных изменениях мозга, которые у самцов возникали позднее, чем у самок, и были более выраженными и глубокими [21].

Моделирование реабилитационных мероприятий путем ежедневного воздействия физической нагрузки через неделю после операции приводит к «перезагрузке» адаптивных механизмов [22], что сопровождается более существенным повышением стрессоустойчивости в подострый период в подгруппах самок, стрессонеустойчивых и животных с НУК, что связано с низким исходным уровнем мозгового кровотока в рассматриваемых подгруппах. Это определяет более экономичный режим работы вазорегуляторных систем и, как следствие, обуславливает больший диапазон мобилизации функций при физической нагрузке. В подгруппах, характеризующихся падением когнитивных способностей (самцы, крысы с НУС и НУК), в начале подострого периода физическая нагрузка приводила к значительному повышению способности к обучению в отличие от других подгрупп, поскольку низкий уровень стрессоустойчивости определяет большую чувствительность к экзогенным корригирующим влияниям при церебральной гипоперфузии [23].

В отдаленные сроки эксперимента восстановление когнитивных функций наиболее активно

происходило у крыс с ВУК, НУС и у самок. Аналогичные результаты были получены при исследовании половых особенностей IQ у лиц, адаптированных к физическим нагрузкам [24].

Таким образом, в нашем исследовании факторами, ассоциированными с менее выраженными повреждающими эффектами церебральной гипоперфузии, стали женский пол, высокий исходный уровень стрессоустойчивости и способности к обучению. Спустя 2–3 месяца после начала исследования церебральная гипоперфузия вызывает стабилизацию индексов, характеризующих стрессоустойчивость и когнитивные функции, меньше контрольных значений. Снижение стрессоустойчивости начинается раньше, уже с 6-х суток исследования, в то время как индекс, характеризующий когнитивные функции, впервые достоверно уменьшается только спустя 3 недели исследования. При оценке способности к обучению под влиянием физической нагрузки животные экспериментальной группы, подгруппы с высоким исходным уровнем развития когнитивных функций демонстрировали более раннюю динамику восстановления уровня когнитивных функций, выявляемых в водном лабиринте спустя неделю после начала исследования, и значимый прирост этого показателя в отдаленные сроки эксперимента (60–90 суток).

Список литературы

1. Wraw C., Deary I.J., Gale C.R., Der G. Intelligence in youth and health at age 50. *Intelligence*. 2015;53:23–32. doi: 10.1016/j.intell.2015.08.001
2. Calvin C.M., Deary I.J., Fenton C., Roberts B.A., Der G., Leckenby N., Batty G.D. Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40(3):626–644. doi: 10.1093/ije/dyq190
3. Wang Y.H., Yang Y.R., Pan P.J., Wang R.Y. Modeling factors predictive of functional improvement following acute stroke. *J. Chin. Med. Assoc.* 2014;77(9):469–476. doi: 10.1016/j.jcma.2014.03.006
4. Christop V.V., Nikonorova V.G., Gutsalova A., Rummyantseva T., Dukhinova M., Salmina A. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion. *Tissue Cell*. 2022;75:101715. doi: 10.1016/j.tice.2021.101715
5. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2015;(5–1):56–57.
6. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестн. нов. мед. технол.* 2002;9(1):16–18.
7. Ключева Л.А., Швецов Э.В., Никифорова Е.Е. Клеточный состав лимфоидных образований стенки трахеи у крыс Вистар с различной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу. *Морфология*. 2017;151(3): 28–32.
8. 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. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-89-98
9. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. *Рос. физиол. ж.* 2016;102(1):3–17.
10. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при сочетании церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2020;9(4):45–54. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-45-54
11. Антипенко Е.А., Густов А.В. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга. *Мед. альм.* 2014;(3):36–38.
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. reviews*. 2007;54(1):162–180. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
13. Gao H.M., Zhou H., Zhang F., Wilson B.C., Kam W., Hong J.S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *J. Neurosci.* 2011;31(3):1081–1092. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3732-10.2011
14. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F., Rangel R., Daliry A., Tibiriçá E., Estato V. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Research*. 2017;1657:43–51. doi: 10.1016/j.brainres.2016.11.030
15. Leal-Galicia P., Romo-Parra H., Rodríguez-Serrano L.M., Buenrostro-Jáuregui M. Regulation of adult hippocampal neurogenesis exerted by sexual, cognitive and physical activity: An update. *J. Chem. Neuroanat.* 2019;101:101667. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.101667
16. Sølvsten C.A.E., de Paoli F., Christensen J.H., Nielsen A.L. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VEGFa in the rat hippocampus. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(1):567–582. doi: 10.1007/s12035-016-0344-y
17. Kilroy E., Liu C.Y., Yan L., Kim Y.C., Dapretto M., Mendez M.F., Wang D.J. Relationships between cerebral blood flow and IQ in typically developing children and adolescents. *J. Cogn. Sci. (Seoul)*. 2011;12(2):151–170. doi:10.17791/jcs.2011.12.2.151

18. Ганнушкина И.В. Патологическая физиология нарушений мозгового кровообращения. В кн.: *Очерки ангионеврологии*. Ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005. 17–41.

19. 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. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2019;8(4):22–29. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

20. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Курчанинова М.Г., Румянцева Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016;(6):231.

21. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общ. реаниматол.* 2012;8(4):69–78.

22. Chrishtop V.V., Tomilova I.K., Rummyantseva T.A., Mikhaylenko E.V., Avila-Rodriguez M.F., Mikhaleva L.M., Nikolenko V.N., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Bachurin S.O., Aliev G. 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

23. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические особенности головного мозга в норме и при церебральной гипоперфузии. *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2020;24(4):345–353. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353

24. Killgore W.D.S., Schwab Z.J. Sex differences in the association between physical exercise and IQ. *Percept. Mot. Skillsort.* 2012;115(2):605–617. doi: 10.2466/06.10.50.PMS.115.5.605-617

References

1. Wraw C., Deary I.J., Gale C.R., Der G. Intelligence in youth and health at age 50. *Intelligence.* 2015;53:23–32. doi: 10.1016/j.intell.2015.08.001

2. Calvin C.M., Deary I.J., Fenton C., Roberts B.A., Der G., Leckenby N., Batty G.D. Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40(3):626–644. doi: 10.1093/ije/dyq190

3. Wang Y.H., Yang Y.R., Pan P.J., Wang R.Y. Modeling factors predictive of functional improvement following acute stroke. *J. Chin. Med. Assoc.* 2014;77(9):469–476. doi: 10.1016/j.jcma.2014.03.006

4. Chrishtop V.V., Nikonorova V.G., Gutsalova A., Rummyantseva T., Dukhinova M., Salmina A. Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion. *Tissue Cell.* 2022;75:101715. doi: 10.1016/j.tice.2021.101715

5. Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G. Zoletil-xylozine anesthesia experiments in rats. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2015;(5–1):56–57. [In Russian].

6. Koplík E.V. Method for determining the criterion of resistance of rats to emotional stress. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2002;9(1):16–18. [In Russian].

7. Klyueva L.A., Shvetsov E.V., Nikiforova E.E. Cellular composition of lymphoid structures in the tracheal wall of Wistar rats with different prognostic resistance to emotional stress. *Morfologiya = Morphology.* 2017;151(3):28–32. [In Russian].

8. Crishtop V.V., Rummyantseva 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. *Biomeditsina. = Biomedicine.* 2020;16(1):89–98. [In Russian]. doi: 10.33647/2074-5982-16-1-89-98

9. Ivlieva A.L., Petritskaya E.N., Rogatkin D.A., Demin V.A. Methodical features of the application of Morris water maze for estimation of cognitive functions in animals. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2016;102(1):3–17. [In Russian].

10. Crishtop V.V., Rummyantseva T.A., Nikonorova V.G. Changes in the cellular composition of the cerebral cortex in rats with different levels of cognitive function in cerebral hypoperfusion combined with short-term physical activity. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020;9(4):45–54. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-45-54.

11. Antipenko E.A., Gustov A.V. Individual stress resistance and prognosis of disease in the case of chronic ischemia of brain. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2014;(3):36–38. [In Russian].

12. Farkas E., Luiten Paul G.M., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain res. reviews.* 2007;54(1):162–180. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2007.01.003

13. Gao H.M., Zhou H., Zhang F., Wilson B.C., Kam W., Hong J.S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *J. Neurosci.* 2011;31(3):1081–1092. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3732-10.2011

14. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F., Rangel R., Daliry A., Tibiriçá E., Estado V. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Research.* 2017;1657:43–51. doi: 10.1016/j.brainres.2016.11.030

15. Leal-Galicia P., Romo-Parra H., Rodríguez-Serrano L.M., Buenrostro-Jáuregui M. Regula-

tion of adult hippocampal neurogenesis exerted by sexual, cognitive and physical activity: An update. *J. Chem. Neuroanat.* 2019;101:101667. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.101667

16. Sølvsten C.A.E., de Paoli F., Christensen J.H., Nielsen A.L. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VEGFa in the rat hippocampus. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(1): 567–582. doi: 10.1007/s12035-016-0344-y

17. Kilroy E., Liu C.Y., Yan L., Kim Y.C., Dapretto M., Mendez M.F., Wang D.J. Relationships between cerebral blood flow and IQ in typically developing children and adolescents. *J. Cogn. Sci. (Seoul)*. 2011;12(2):151–170. doi:10.17791/jcs.2011.12.2.151

18. Gannushkina I.V. Pathophysiology of cerebral circulation disorders. In: *Essays on angioneurology*. Ed. by Z.A. Suslina. Moscow: Atmosphaera, 2005. 17–41. [In Russian].

19. Crishtop V.V., Nikonorova V.G., Rummyantseva T.A. Changes in the cellular composition of the cerebral cortex in rats with different levels of cognitive functions under cerebral hypoperfusion. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(4):22–29. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29

20. Crishtop V.V., Pakhrova O.A., Kurchaninova M.G., Rummyantseva T.A. Changes of blood leukocyte indices under acute experimental cerebral hypoxia in rats

with different levels of stress resistance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016;(6):231. [In Russian].

21. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012;8(4):69–78. [In Russian].

22. Crishtop V.V., Tomilova I.K., Rummyantseva T.A., Mikhaylenko E.V., Avila-Rodriguez M.F., Mikhaleva L.M., Nikolenko V.N., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Bachurin S.O., Aliev G. 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

23. Crishtop V.V., Rummyantseva T.A., Nikonorova V.G. Typological features of the brain in normal conditions and in cerebral hypoperfusion. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(4):345–353. [In Russian]. doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353

24. Killgore W.D.S., Schwab Z.J. Sex differences in the association between physical exercise and IQ. *Percept. Mot. Skillsort.* 2012;115(2):605–617. doi: 10.2466/06.10.50.PMS.115.5.605-617

Информация об авторах:

Владимир Владимирович Криштон, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9267-5800

Татьяна Анатольевна Румынцева, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8035-4065

Варвара Геннадьевна Никонорова, ORCID: 0000-0001-9453-4262, e-mail: bgnikon@gmail.com

Иван Владимирович Фатеев, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4014-3973, e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Crishtop, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9267-5800

Tatyana A. Rummyantseva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8035-4065

Varvara G. Nikonorova, ORCID: 0000-0001-9453-4262, e-mail: bgnikon@gmail.com

Ivan V. Fateev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4014-3973, e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Поступила в редакцию 30.03.2022

После доработки 14.05.2022

Принята к публикации 09.07.2022

Received 30.03.2022

Revision received 14.05.2022

Accepted 09.07.2022