

Гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов експериментальної хронічної церебральної гіперперфузії

О. Ю. Гарматіна  *A,B,C,D,E, К. В. Розова  C,D,E, А. Г. Портниченко  E,F

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
хронічна
церебральна
гіперперфузія,
оклюзія загальної
сонної артерії,
артеріальна
гіпертензія.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 3(50).
С. 378-383

*E-mail:
harmatina@ukr.net

Хронічну церебральну гіперперфузію та артеріальну гіпертензію вважають факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, але патофізіологічні механізми, які лежать в їхній основі, залишаються нез'ясованими.

Мета роботи – дослідити гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов хронічної церебральної гіперперфузії.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на щурах ліній Wistar і SHR (6 тижнів, вага 95–100 г), яким перев'язували ліву загальну сонну артерію для моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку (ХГГМ). Усі маніпуляції виконали на анестезованих кетаміном (60 мг/кг, і.п.) тваринах. Через 8 тижнів вивчали особливості ушкодження гіпокампа обох півкуль головного мозку.

Результати. Показана міжпівкульова різниця за кількістю клітин гіпокампа з ознаками фрагментації ядра в контрольних щурів ліній Wistar і SHR із перевагою показника в останніх зліва. Моделювання ХГГМ викликало ушкодження гіпокампа обох півкуль головного мозку. У цих умовах кількість пошкоджених клітин гіпокампа більша у SHR щурів порівняно зі щурами ліній Wistar у лівій півкулі на 34,7 % ($p < 0,05$), а у правому гіпокампі щурів обох ліній збільшення кількості таких клітин майже однакове.

Висновки. Результати дослідження показали, що збільшення кількості клітин гіпокампа з ознаками фрагментації ядра при ХГГМ спостерігали в щурів обох ліній, але вираженість змін більша саме у тварин ліній SHR. Це свідчить про підвищення ступеня ризику структурних ушкоджень мозку за наявності гіпертензії.

Key words:
chronic cerebral
hypoperfusion,
occlusion of
common carotid
artery, arterial
hypertension.

Pathologia
2020; 17 (3), 378-383

Histological changes in the hippocampus of both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under experimental chronic cerebral hypoperfusion

O. Yu. Harmatina, K. V. Rozova, A. H. Portnychenko

Chronic cerebral hypoperfusion (ChCH) and arterial hypertension are the factors of risk for cerebrovascular diseases, nevertheless the underlying pathophysiological mechanisms remain unclear.

Aim. To investigate histological hippocampal changes in both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under the chronic cerebral hypoperfusion conditions.

Materials and methods. The experiments were carried out on male Wistar and SHR rats (6 weeks old, weight 95–100 g), which underwent occlusion of left common carotid artery to model ChCH. All manipulations were carried out in anesthetized with ketamine (60 mg/kg, i.p.) animals. In 8 weeks, the features of the hippocampal structure damage were studied.

Results. An interhemispheric difference in the level of hippocampal cells with the signs of nuclear fragmentation in the control Wistar and SHR rats with more pronounced indices in the latter on the left was shown. ChCH modeling caused hippocampal damage in both cerebral hemispheres. Under these conditions, the number of damaged hippocampal cells was higher in SHR than in Wistar rats on the left by 34.7 % ($P < 0.05$), and in the right hippocampus of both lines' rats the increase in such cells was almost the same.

Conclusion. Taken together, these data showed that an increase in the number of neurons with the signs of nuclear fragmentation under ChCH was observed in both rat lines, and the severity of changes was greater in SHR animals, which indicates an increased risk of structural brain damage in the presence of hypertension.

Гистологические изменения гиппокампа обоих полушарий головного мозга крыс линий Wistar и SHR при экспериментальной хронической церебральной гипоперфузии

О. Ю. Гарматина, Е. В. Розова, А. Г. Портниченко

Хроническую церебральную гипоперфузию и артериальную гипертензию считают факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний, и лежащие в их основе патофизиологические механизмы остаются неясными.

Цель работы – исследовать гистологические изменения гиппокампа обоих полушарий головного мозга крыс линий Wistar и SHR в условиях хронической церебральной гипоперфузии.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах линий Wistar и SHR (6 недель, масса 95–100 г), которым перевязывали левую общую сонную артерию для моделирования хронической гипоперфузии головного мозга (ХГГМ). Все манипуляции выполняли на анестезированных кетамин (60 мг/кг, i.p.) животными. Через 8 недель изучали особенности повреждения гиппокампа обоих полушарий головного мозга.

Результаты. Показана межполушарная разница по уровню клеток гиппокампа с признаками фрагментации ядра у контрольных крыс линий Wistar и SHR с более выраженными показателями у последних слева. Моделирование ХГГМ вызывало повреждение гиппокампа обоих полушарий головного мозга. В данных условиях количество поврежденных клеток гиппокампа больше у SHR крыс по сравнению с крысами линии Wistar слева на 34,7 % ($p < 0,05$), а в правом гиппокампе крыс обеих линий прирост таких клеток практически одинаковый.

Выводы. Результаты показали, что увеличение количества нейронов гиппокампа с признаками фрагментации ядра при ХГГМ отмечено у крыс обеих линий, и выраженность изменений больше именно у животных линии SHR. Это свидетельствует об увеличении риска структурных повреждений мозга при наличии гипертензии.

Ключевые слова: хроническая церебральная гипоперфузия, окклюзия общей сонной артерии, артериальная гипертензия.

Патология. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 378-383

Хронічна гіперперфузія головного мозку (ХГГМ) – важливий механізм розвитку захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Судинні фактори ризику розвитку цереброваскулярної патології спричиняють передусім інсульт, хронічну ішемію головного мозку (ГМ), дегенеративні захворювання та судинні когнітивні порушення, що асоційовані з ними [1]. З-поміж них гіпертонія має найбільше значення, оскільки головний мозок являє собою ранню мішень для пошкодження органів унаслідок змін артеріального тиску (АТ).

Артеріальна гіпертензія – важливий фактор порушення мозкового кровотоку. Показано, що в разі розвитку цереброваскулярної патології на тлі підвищеного АТ виявляють зони гіперперфузії, що більше виражена в пацієнтів зі стенооклюзуювальними ураженнями магістральних судин голови та шиї [2]. Патологічні процеси, викликані гіпертензією, можуть зумовлювати порушення когнітивних функцій людини, викликаючи ушкодження тканини головного мозку, впливаючи на мікроструктуру білої речовини [3].

Майже відсутні відомості про структурні зміни гіпокампа, який дуже чутливий до ішемії, за умов хронічної цереброваскулярної патології, зокрема ХГГМ та хронічно підвищеного артеріального тиску.

Мета роботи

Дослідити гістологічні зміни гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів ліній Wistar і SHR за умов хронічної церебральної гіперперфузії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на самцях щурах ліній Wistar і SHR (6 тижнів, вага 95–100 г на початку експерименту). Тварин утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології імені О. О. Богомольця при стандартному світловому режимі (12 годин – день, 12 годин – ніч). Дослідження виконали згідно з міжнародними конвенціями щодо захисту тварин, яких застосовують з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1985), а також згідно з положеннями комітету з біоетики Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Тварин поділили на 4 групи: 1 – контрольна, несправжньооперовані (sham-operated) щури лінії Wistar

($n = 10$); 2 – контрольна, несправжньооперовані (sham-operated) щури лінії SHR ($n = 10$); 3 – щури лінії Wistar, яким моделювали ХГГМ шляхом створення хронічної оклюзії загальної сонної артерії (ХОЗСА) ($n = 10$); 4 – щури лінії SHR, яким моделювали ХГГМ ($n = 10$). Під час моделювання ХОЗСА щурам під кетаміновим наркозом (1 мл/300 г) перев'язували ліву загальну сонну артерію на рівні середньої третини судини двома лігатурами, після цього рану ушивали. У контрольній групі виконували аналогічні дії без перев'язки артерії.

Через 8 тижнів після накладання лігатури у тварин вивчали особливості пошкодження гіпокампа в обох півкулях ГМ (ліва – ЛП, права – ПП). Після декапітації ГМ швидко видаляли, тричі промивали охолодженим розчином PBS (PBS: NaCl 8,0 г, KCl 0,2 г, Na₂HPO₄·12H₂O 2,8 г, KH₂PO₄ 0,2 г, pH 7,4, 4 °C) та фіксували у формальдегіді.

Для верифікації пошкодження головного мозку під час моделювання ХГГМ здійснили гістологічне дослідження структури тканини головного мозку тварин до та після експерименту в фіксованих формальдегідом (10 % розчин нейтрального формаліну) зразках. Тканини для гістологічних досліджень готували за допомогою апарата для автоматичної проводки гістологічних препаратів (Leica TP 1020, КНП), насичували парафіном у комбінованому модулі для заливки в парафінові блоки гістологічних препаратів (Leica EG 1150 H+C, КНП). Зрізи для мікроскопічного дослідження готували за допомогою мікротому (Microm HM325, Thermo Scientific, КНП), який дає змогу отримати зрізи завтовшки до 2 мкм. Після цього їх забарвлювали гематоксиліном та еозином, фіксували бальзамом і накривали покривним склом. Оцінювали загальну структуру мозкової тканини (структуру поля CA1 гіпокампа) під світловим мікроскопом ($\times 400$). Зображення поля CA1 гіпокампа фіксували за допомогою цифрової камери (Levenhuk M1400 PLUS, USA).

Кількість і співвідношення нормальних і пошкоджених нейронів у гіпокампі обраховували на фотографіях, що отримали, за методом [4], використовуючи комп'ютерну програму ImageJ (USA) [5]. У CA1 обох гіпокампів обрали три окремих поля розміром 500 × 300 μm при збільшенні $\times 20$, у кожному підраховували кількість нормальних і пошкоджених нейронів, наводили як суму нейронів на трьох вибраних зображеннях. Кількість

Таблиця 1. Кількість нейронів з ознаками фрагментації ядра в гіпокампі щурів ліній Wistar і SHR при ХГГМ ($M \pm m$)

Групи тварин	Кількість на 100 клітин, од.	
	Лівий гіпокамп	Правий гіпокамп
Щури лінії Wistar		
Контроль	24,7 ± 1,1 [#]	19,7 ± 1,2
Оклюзія	32,6 ± 1,4 ^{*#}	26,7 ± 0,8 [*]
SHR щури		
Контроль – SHR	33,1 ± 2,1 [#]	19,4 ± 1,5
Оклюзія – SHR	43,9 ± 1,8 ^{*#}	25,1 ± 1,1 [*]

*: порівняно з контролем $p < 0,05$; #: $p < 0,05$ між правим і лівим гіпокампом.

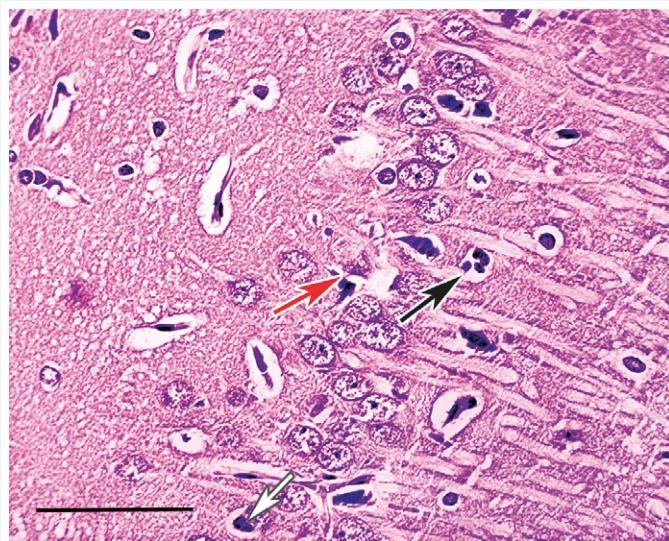


Рис. 1. Структурні зміни в нейронах CA1 поля лівого гіпокампа. Клітини з різними ознаками пошкодження: онкоз (червона стрілка), фрагментація ядра (біла стрілка), фрагментація ядра та наявність аутофагосом (чорна стрілка). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Об'єктив $\times 40$, шкала 50 мкм.

життєздатних і пошкоджених нейронів із трьох полів кожної тварини усереднювали та використовували під час наступного статистичного аналізу. Дані наведені як кількість життєздатних нейронів, пошкоджених нейронів і відсоток пошкоджених нейронів на площу. Останні розраховували за формулою: $[\text{пошкоджені нейрони} / (\text{життєздатні нейрони} + \text{пошкоджені нейрони})] \times 100$.

Статистично результати опрацювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програм GraphPad Prism version 8.1.0.325 for Windows (GraphPad Software, США, ліцензійний № GPS-1461670-TEQH-6AC22), використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) і *post hoc* аналіз за Бонферроні. Результати наведені як середнє значення \pm стандартна похибка середнього. За критерієм Шапіро–Уїлка результати відповідали нормальному закону розподілу. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Гістологічні характеристики гіпокампа щурів у контролі. Морфометричне дослідження показало вірогідні кількісні відмінності гіпокамлів щурів обох

ліній Wistar і SHR. Середня кількість нейронів у щурів контрольної групи лінії Wistar, що визначена для зони CA1 правого гіпокампа, становила $21,5 \pm 1,8$ од. у полі зору ($\times 400$), для лівого – $21,4 \pm 2,4$ од. у полі зору ($\times 400$). У гіпокампі контрольних тварин містилася певна кількість структурно змінених нейронів, за морфологічними характеристиками, здебільшого з різним ступенем фрагментації ядра, що може бути ознакою апоптозу [6].

Варто звернути увагу, що в щурів лінії Wistar наявна вірогідна різниця за кількістю пошкоджених клітин у правому та лівому гіпокампі.

Щодо спонтанно гіпертензивних щурів, то в контролі середня кількість нейронів у правому та лівому гіпокампі більша, ніж у контрольних щурів лінії Wistar: у правому гіпокампі – $37,7 \pm 3,2$ од. у полі зору ($\times 400$), у лівому – $33,3 \pm 2,1$ од. у полі зору ($\times 400$). Перевищення становило від 55,6 % до 72,5 % залежно від півкулі.

У CA1 полі лівого гіпокампа спонтанно гіпертензивних тварин кількість клітин з ознаками фрагментації ядра на 34 % більша, ніж у щурів лінії Wistar (табл. 1).

Гістологічні характеристики гіпокампа щурів у разі моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку. У щурів лінії Wistar у разі ХГГМ виявили істотне збільшення кількості клітин з ознаками фрагментації ядра (табл. 1): у правому гіпокампі зростання становило 35,5 %; у лівому – 32,0 % (майже однаково з контролем). Різниця кількості змінених клітин на 100 нейронів між правим і лівим гіпокампом становила 22,1 % на користь лівої півкулі. Отже, при ХГГМ міжпівкульова асиметрія зберігалася.

У спонтанно гіпертензивних щурів ХГГМ також супроводжувалася збільшенням кількості пошкоджених нейронів (табл. 1): у правому гіпокампі – на 32,2 %; у лівому – на 29,4 % щодо контролю. Різниця між півкулями становила 74,9 %, тобто у SHR у гіпокампі лівої півкулі більше пошкоджених клітин. Слід звернути увагу, що у тканині лівої півкулі наявні ділянки, що майже не мали нативних нейронів, а містили клітини з різними порушеннями структури (рис. 1).

Треба підкреслити, що структура нейронів гіпокампа майже завжди гірша з боку оклюзії.

Обговорення

Результати морфологічного дослідження гіпокампа обох півкуль ГМ у контролі та при ХГГМ вказують, що хронічні патологічні процеси у ЦНС супроводжуються загибеллю клітин. Гіпокамп контрольних тварин містить певну кількість нейронів з ознаками фрагментації ядра, що може бути свідченням наявності апоптозу, який вважають нормальним активним клітинним процесом, оскільки він є комплементарним проліферації, сприяє контролюваності клітинної популяції [6]. Слід звернути увагу, що в щурів лінії Wistar у контролі виявлена вірогідна різниця між кількістю подібних клітин у правому та лівому гіпокампі.

У спонтанно гіпертензивних щурів у контролі середня кількість пошкоджених нейронів у гіпокампі правої та лівої півкулі виявлялася більшою, ніж у контрольних щурів лінії Wistar. Такі кількісні відмінності за умов

артеріальної гіпертензії можна пояснити так. Останнім часом отримали неспростовні докази можливості та наявності нейрогенезу в гіпокампі, зокрема субвентрикулярній і субгранулярній, а можливо, й в інших зонах гіпокампа свавців [7]. Мікрооточення цих ділянок, так звана нейрогенна ніша, має специфічні фактори, що необхідні для поділу клітин-попередників нейронів, диференціювання, інтеграції новоутворених нейронів [8]. Нейрогенез у дорослих організмах – один із механізмів пластичності мозку у відповідь на стресогенні фактори, до яких належить і підвищення тиску [9,10].

У CA1 полі гіпокампа лівої півкулі ГМ спонтанно гіпертензивних тварин кількість клітин із фрагментацією ядра більша, ніж у щурів лінії Wistar. Це може бути зумовлено саме гіпертензією, яка є різновидом патології. Встановлено, що гіпертонія викликає активацію мікроглії та астроцитів, нейрозапалення та порушує нейрогенез гіпокампа, ймовірно, в такий спосіб зумовлюючи збільшення апоптотичних змін нейронів [11]. Показано також, що експресія лектиноподібного окисленого рецептора ліпопротеїдів низької щільності (LOX-1) при пошкодженнях мозку, що спричинені гіпертонією, залучена до клітинного апоптозу. Результати свідчать, що експресія LOX-1 у SHR щурів регульована, а її зростання впливає на апоптоз нейронів. До цього процесу може бути також залучене підвищення співвідношення $\text{Bax} / \text{Bcl-2}$ [12]. У симетричній ділянці правого гіпокампа в контролі не встановили різниці за кількістю пошкоджених нейронів у щурів лінії SHR і Wistar.

Не унікальною є наявність морфофункціональної (біохімічної, функціональної) різниці в гіпокампі обох півкуль не тільки за умов спонтанної гіпертензії, але і в цілком нормальному (здоровому) організмі, зокрема при різних впливах. Крім того, що виявляють асиметрію в білатеральній взаємодії в полі CA1 гіпокампа при стресових ситуаціях залежно від рівня активності стратегії поведінки щурів [13], встановили різницю за зміною концентрації дофаміну, серотоніну та їхніх метаболітів, наприклад, під час соціальної ізоляції [14,15]. Нейрогенез, перебіг якого відбувається в ангиогенній ніші, пов'язаний із процесом активного судинного рекрутингу та ремоделюванням надалі локальної судинної мережі, зумовлений асиметричними білок-білковими взаємодіями, індуктором котрих можуть бути навіть фізичні навантаження, а не тільки патологічні стани, що супроводжує чи/або призводить до латералізації в асиметричному розподілі різних типів нейронів і синапсів полів CA3-CA1 у гіпокампі свавців [16]. Тому виявлена кількісна та структурна асиметрія нейронів у контрольних тварин є очікуваною та зрозумілою.

У щурів лінії Wistar під час ХГГМ встановили значуще збільшення кількості пошкоджених клітин в обох півкулях ГМ на користь лівої півкулі зі збереженням міжпівкульової асиметрії. У спонтанно гіпертензивних щурів ХГГМ також викликала збільшення кількості нейронів з ознаками фрагментації ядра в обох півкулях ГМ із більшою міжпівкульовою різницею. Тобто у SHR-щурів у гіпокампі лівої півкулі більше пошкоджених клітин.

Як відомо, активація апоптозу може відбуватися двома шляхами – мітохондріальним і каспазним [17,18]. Як свідчать результати дослідження з ви-

вчення функціонального стану мітохондрій (MX) щурів при ХГГМ, зміни більшості основних показників енергетичної потужності MX, особливо у SHR-щурів, менші у відсотковому вираженні, ніж апоптотичні зміни [19]. Отже, можна припустити, що у формуванні апоптотичних змін при ХГГМ беруть участь обидва шляхи.

Висновки

1. У контрольних щурів лінії Wistar встановлена кількісна асиметрія за вмістом нейронів з ознаками фрагментації ядра між гіпокампами правої та лівої півкуль головного мозку з переважанням показників зліва. У SHR-тварин кількість таких клітин також вірогідно більша саме в лівій півкулі гіпокампа.

2. У разі моделювання хронічної гіперперфузії головного мозку, що викликана односторонньою оклюзією загальної сонної артерії, морфологічні зміни відбуваються в обох півкулях головного мозку. Загальна кількість пошкоджених нейронів обох гіпокампів істотно зростає зі збереженням міжпівкульової різниці на користь боку оклюзії.

3. Артеріальна гіпертензія може бути фактором, який обтяжує перебіг хронічної недостатності мозкового кровообігу. Попри те, що зростання кількості нейронів з ознаками фрагментації ядра при хронічній гіперперфузії головного мозку спостерігали в щурів обох ліній, вираженість змін більша саме у тварин лінії SHR. Це свідчить про збільшення ступеня ризику структурних ушкоджень мозку за наявності гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні патофізіологічних механізмів пошкодження нейронів головного мозку при хронічному порушенні мозкового кровообігу за умов артеріальної гіпертензії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 13.11.2020

Відомості про авторів:

Гарматіна О. Ю., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1443-4411](https://orcid.org/0000-0002-1443-4411)

Розова К. В., д-р біол. наук, провідний науковий співробітник відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6266-4617](https://orcid.org/0000-0002-6266-4617)

Портниченко А. Г., д-р мед. наук, зав. відділу гіпоксії, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2509-101X](https://orcid.org/0000-0003-2509-101X)

Information about authors:

Harmatina O. Yu., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rozova K. V., PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.
Portnychenko A. H., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hypoxia, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Гарматина О. Ю., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.
Розова Е. В., д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.
Портниченко А. Г., д-р мед. наук, зав. отделом гипоксии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Daulatzai M. A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*. 2017. Vol. 95, Iss. 4. P. 943-972. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
- [2] Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati et al. *Lancet*. 2006. Vol. 367, Iss. 9524. P. 1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)
- [3] Luo, D. H., Tseng, W. I., Chang, Y. L. White matter microstructure disruptions mediate the adverse relationships between hypertension and multiple cognitive functions in cognitively intact older adults. *NeuroImage*. 2019. Vol. 197. P. 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.063>
- [4] Thong-Asa W, Tilokskulchai K. Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2014. Vol. 17, Iss. 3. P. 220-226.
- [5] ImageJ :[software]. URL : <https://imagej.nih.gov/ij/download.html> (дата звернення: 27.09.2020).
- [6] Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S. Aaronson et al. *Cell death and differentiation*. 2018. Vol. 25, Iss. 3. P. 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [7] Ming, G. L., Song, H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions *Neuron*, 2011. Vol. 70, Iss. 4. P. 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- [8] Conover J. C. The neural stem cell niche. *Cell and tissue research*. 2008. Vol. 331, Iss. 1. P. 211-224. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0503-6>
- [9] Differential response of hippocampal subregions to stress and learning / D. F. Hawley, K. Morch, B. R. Christie, J. L. Leasure. *PLoS one*. 2012. Vol. 7, Iss. 12. P. e53126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053126>
- [10] Морфологические изменения в вентральных отделах гиппокампа взрослых крыс при длительном воздействии комбинированного стресса / А. В. Смирнов, М. В. Шмидт, М. Р. Экова и др. *Вологодский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 4. – С. 14-17.
- [11] Angiotensin Receptor Blockade by Inhibiting Glial Activation Promotes Hippocampal Neurogenesis Via Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in Hypertension / S. A. Bhat, R. Goel, S. Shukla et al. *Molecular neurobiology*. 2018. Vol. 55, Iss. 6. P. 5282-5298. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0754-5>
- [12] LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1) Deletion Has Protective Effects on Stroke in the Genetic Background of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat / Y. Q. Liang, A. Kakino, Y. Matsuzaka et al. *Stroke*. 2020. Vol. 51, Iss. 6. P. 1835-1843. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029421>
- [13] Зяблицева Е. А., Рысакова М. П., Павлова И. В. Межполушарная асимметрия гиппокампа и неокортекса как коррелят активной и пассивной стратегии поведения в эмоционально-негативных ситуациях. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2010. № 12. С. 1156-1169.
- [14] Асимметрия в уровнях моноаминов в головном мозге мышей линии Balb/c, выращенных в условиях социальной изоляции / И. В. Карпова, В. В. Михеев, Е. Р. Быхков и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10, № 4. С. 42-48.
- [15] Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia / K. Fabricius, B. Steiniger-Brach, L. Helboe et al. *International journal of developmental neuroscience*. 2011. Vol. 29, Iss. 3. P. 347-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.09.003>
- [16] Влияние физической активности на структурную асимметрию гиппокампа мыши / Т. А. Запара, А. В. Ромашенко, А. Л. Прокура, А. С. Ратушняк. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018. Т. 22, № 8. С. 1084-1089. <https://doi.org/10.18699/VJ18.454>
- [17] Савицкая М. А. Онищенко Г. Е. Механизмы апоптоза. *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 11. С. 1613-1627.
- [18] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*. 2007. Vol. 35, Iss. 4. P. 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- [19] Особенности митохондриальной дисфункции нейронов крыс линий Wistar и SHR в условиях моделирования хронической ишемии головного мозга / О. Ю. Гарматина, В. И. Носарь, Е. Э. Колесникова и др. *Патология, реабилитация, адаптация*. 2017. Т. 15, № 2. С. 76-86.

References

- [1] Daulatzai M. A. (2017). Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 95(4), 943-972. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
- [2] Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367(9524), 1747-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)
- [3] Luo, D. H., Tseng, W. I., & Chang, Y. L. (2019). White matter microstructure disruptions mediate the adverse relationships between hypertension and multiple cognitive functions in cognitively intact older adults. *NeuroImage*, 197, 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.063>
- [4] Thong-Asa, W., & Tilokskulchai, K. (2014). Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(3), 220-226.
- [5] ImageJ (Software). <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>
- [6] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, 25(3), 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [7] Ming, G. L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 70(4), 687-702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- [8] Conover, J. C., & Notti, R. Q. (2008). The neural stem cell niche. *Cell and tissue research*, 331(1), 211-224. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0503-6>
- [9] Hawley, D. F., Morch, K., Christie, B. R., & Leasure, J. L. (2012). Differential response of hippocampal subregions to stress and learning. *PLoS one*, 7(12), e53126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053126>
- [10] Sмирнов, А. В., Шмидт, М. В., Экова, М. Р., Медников, Д. С., Бородин, Д. Д., & Тюренок, И. Н. (2013). Морфологические изменения в вентральных отделах гиппокампа взрослых крыс при длительном воздействии комбинированного стресса [Morphological changes in ventral hippocampus of adult rats upon prolonged exposure to combined stress]. *Вологодский научно-медицинский журнал*, (4), 14-17. [in Russian].
- [11] Bhat, S. A., Goel, R., Shukla, S., Shukla, R., & Hanif, K. (2018). Angiotensin Receptor Blockade by Inhibiting Glial Activation Promotes Hippocampal Neurogenesis Via Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in Hypertension. *Molecular neurobiology*, 55(6), 5282-5298. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0754-5>
- [12] Liang, Y. Q., Kakino, A., Matsuzaka, Y., Mashimo, T., Isono, M., Akamatsu, T., Shimizu, H., Tajima, M., Kaneko, T., Li, L., Takeuchi, F., Sawamura, T., & Kato, N. (2020). LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1) Deletion Has Protective Effects on Stroke in the Genetic Background of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat. *Stroke*, 51(6), 1835-1843. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029421>
- [13] Pavlova, I. P., Rysakova, M. P., Ziablitseva, E. A. (2010). Mezhpolusharnaya asimetriya gippokampa i neokorteksa kak korrelyat aktivnoi i passivnoi strategii povedeniya v emotsional'no-negativnykh situatsiyakh [Interhemisphere asymmetry of hippocampus and neocortex correlates of active and passive behavioural strategy in negative emotional situations]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*, 96(12), 1156-1169. [in Russian].
- [14] Karpova, I. V., Mikheyev, V. V., Bыхков, Ye. R., Lebedev, A. A., & Shabanov, P. D. (2012). Asimetriya v urovnyakh monoaminov v golovnom mozge myshel linii Balb/c, vyrashchennykh v usloviyakh

- sotsial'noi izolyatsii [Asymmetry in the content of brain monoamines of BALB /c mice reared in social isolation conditions]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 10(4), 42-48. [in Russian].
- [15] Fabricius, K., Steiniger-Brach, B., Helboe, L., Fink-Jensen, A., & Wörtwein, G. (2011). Socially isolated rats exhibit changes in dopamine homeostasis pertinent to schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience*, 29(3), 347-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.09.003>
- [16] Zapara, T. A., Romashchenko, A. V., Proskura, A. L., & Ratushnyak, A. S. (2018). Vliyaniye fizicheskoi aktivnosti na strukturnuyu asimetriyu gippokampa myshi [Effect of physical activity on structural asymmetry of mouse hippocampus]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 22(8), 1084-1089. [in Russian]. <https://doi.org/10.18699/VJ18.454>
- [17] Savitskaya, M. A., Onishchenko, G. E. (2015). Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry*, 80(11), 1393-1405.
- [18] Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- [19] Harmatina, O. Yu., Nosar, V. I., Kolesnikova, E. E., Lapikova-Bryhinska, T. Yu., Gavenauskas, B. L., Bratus, L. V., Mankovska, I. M., & Portnychenko, A. G. (2017). Osobennosti mitokhondrialnoi disfunktsii neironov krysi linii Wistar i SHR v usloviyakh modelirovaniya khronicheskoi ishemii golovnogo mozga [Peculiarities of neuron mitochondrial dysfunction in Wistar and SHR rats under modeling of chronic brain ischemia]. *Patolohiia, reabilitatsiia, adaptatsiia*, 2017. 15(2), 76-86. [in Russian].