

УДК [612.825+616.831.31+616.89-008.48]-009-07-08+159.922+159.9.072
DOI: 10.56871/8132.2022.26.86.002

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

© Владимир Владимирович Криштоп¹, Татьяна Анатольевна Румянцева²,
Варвара Геннадьевна Никонорова¹

¹ Университет ИТМО. 191024, Санкт-Петербург, Ломоносова ул., 9

² Ярославский государственный медицинский университет. 153000, Ярославль, Революционная ул., 5

Контактная информация: Варвара Геннадьевна Никонорова — факультет биотехнологий, преподаватель. E-mail: bgnikon@gmail.com

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. Показано, что при разработке реабилитационных мероприятий при церебральной гипоперфузии с использованием физических нагрузок необходимо учитывать пол и стрессоустойчивость индивида. В связи с этим мы поставили цель — оценить клеточную динамику нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс в зависимости от пола и стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии и ее сочетании с кратковременной физической нагрузкой. Исследование было проведено на 280 крысах Wistar обоего пола. Животные разделены на группы: группа контроля (n = 24), «чистая» церебральная гипоперфузия (n = 144) и церебральная гипоперфузия в комбинации с кратковременной физической нагрузкой (n = 112). Крысы были разделены на подгруппы: по полу — самцы и самки, по результатам предварительного теста «Открытое поле» — с высоким (ВУС) и низким уровнем стрессоустойчивости (НУС). Животных выводили из эксперимента на 1, 6, 8, 14, 21, 35, 60 и 90-е сутки после операции. Гистологические срезы моторной коры головного мозга окрашивали по Нисслю. Были получены данные о снижении численной плотности нейронов без необратимых изменений на 1–6 и 8-е сутки (в большей степени у самцов и ВУС и в меньшей степени у самок и НУС). Это сочеталось с ростом численной плотности нейронов с необратимыми изменениями у самцов на 8-, 14- и 21-е сутки после операции и животных с НУС на 6, 8, 14, 21 и 28-е сутки, и с ростом плотности постклеточных, резорбирующихся структур. Таким образом, мужской пол и НУС являются факторами риска в развитии церебральной гипоперфузии. При моделировании реабилитационных мероприятий при помощи кратковременной физической нагрузки мужской пол и ВУС ассоциированы с ростом численной плотности нейронов без признаков повреждения в двигательной коре больших полушарий головного мозга животных.

Ключевые слова: кора головного мозга; церебральная гипоперфузия; кратковременная физическая нагрузка; стрессоустойчивость.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT CORTICAL CELLS DURING CEREBRAL HYPOPERFUSION WITH SHORT-TERM PHYSICAL EXERCISE AS A FUNCTION OF SEX AND STRESS TOLERANCE

© Vladimir V. Chrishtop¹, Tatiana A. Rumyantseva², Varvara G. Nikonorova¹

¹ ITMO University. 191024, Saint-Petersburg, Lomonosova str., 9

² Yaroslavl State Medical University. 153000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Contact information: Varvara G. Nikonorova — Department of Biotechnology, teacher. E-mail: bgnikon@gmail.com

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. It has been shown that when developing rehabilitation measures for cerebral hypoperfusion using physical activity, it is necessary to take into account the gender and stress tolerance of the individual. In this regard, we set out to evaluate the cellular dynamics of neurons and glia of the motor cortex in rats as a function of sex and stress

tolerance during cerebral hypoperfusion and its combination with short-term physical exercise. The study was performed on 280 Wistar rats, both sexes. The animals were divided into groups: control group ($n = 24$), «pure» cerebral hypoperfusion ($n = 144$), and cerebral hypoperfusion in combination with short-term exercise ($n = 112$). The rats were divided into subgroups: by sex — males and females, by the results of the preliminary «open field» test — with high (HLSR) and low level of stress resistance (LLSR). The animals were eliminated from the experiment at 1, 6, 8, 14, 21, 35, 60 and 90-days postoperatively. Histological sections of the motor cortex were stained by Nissl. We obtained data on the decrease of the neuronal number density without irreversible changes on the 1st-6th and 8th days, more in males and HLSR, and less in females and LLSR. This was combined with an increase in the number of neurons with irreversible changes in males on day 8, 14 and 21 after surgery and in animals with LLSR on day 6, 8, 14, 21 and 28, and with an increase in the number of postcellular, resorbable structures. Thus, male sex and HLSR are risk factors in the development of cerebral hypoperfusion. When rehabilitation measures were modeled with short-term physical activity, male gender and HLSR were associated with an increase in the numerical density of neurons without signs of damage in the motor cortex of the large cerebral hemispheres of animals.

Key words: cerebral cortex; cerebral hypoperfusion; short-term physical activity; stress tolerance.

ВВЕДЕНИЕ

Стрессоустойчивость является мультикомпонентной типологической особенностью, присущей как человеку, так и лабораторным животным, формирующей индивидуальность реакций при воздействии экзогенных и эндогенных факторов. Стрессоустойчивые крысы характеризуются более быстрым восстановлением неврологического статуса после геморрагического инсульта и более быстрым исчезновением двигательных нарушений [2], что обусловлено большей реактивностью антиоксидантной системы по сравнению со стресс-неустойчивыми животными [3]. Динамика восстановления после геморрагического инсульта также отличается: 6 суток спустя после геморрагического инсульта у пассивных крыс более выражены парасимпатические влияния на сердце. В процессе восстановления у них отмечался рост симпатических влияний. У стрессоустойчивых крыс, наоборот, в начале стресса преобладали симпатические влияния на сердце, однако в процессе восстановления уровень симпатических влияний у них снижался [4].

Стрессоустойчивость так же, как и нейропротекторный эффект физических нагрузок, опосредуется секрецией BDNF [8], которая в условиях церебральной гипоперфузии обуславливает улучшение когнитивных функций [10]. Это способствовало широкому внедрению ранних физических нагрузок в составе реабилитационных мероприятий после нарушения мозгового кровообращения, в связи с чем будущие исследования должны быть направлены на варьирование лечения в зависимости от индивидуальности пациента [21].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить динамику морфологических изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс в зависимости от пола и стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии и ее сочетании с кратковременной физической нагрузкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.) и выполнен в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-EEC) и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными.

Исследование выполнено на 280 аутбредных крысах Wistar обоего пола, массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Церебральная гипоперфузия моделировалась при помощи необратимой одномоментной билатеральной перевязки обеих общих сонных артерий, которая является «золотым стандартом» долговременной церебральной гипоперфузии у животных [14]. До операции, перед включением животных в эксперимент, для разделения животных на подгруппы по уровню стрессоустойчивости проводили поведенческое тестирование по методике «Открытое поле». На основании теста делили животных на стрессоустойчивых (ВУС) и животных с низким уровнем стрессоустойчивости (НУС). Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на три группы. Первую, контрольную, группу составляли 12 самцов и 12 самок ($n = 24$, из которых 12 крыс с ВУС и 12 с НУС). Вторая группа ($n = 144$) — «чистая» церебральная гипоперфузия. В третьей группе оперированных животных ($n = 112$, 56 самцов и 56 самок) на протяжении 35 суток подвергали кратковременной физической нагрузке в виде свободного ежедневного плавания, начиная с 7-го дня после операции. Продолжительность плавания составляла 15 минут.

Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила на 8, 14, 21, 35, 60 и 90-е сутки после операции, по 16 животных на каждый срок (по 8 самцов и 8 самок), а также одинаковое количество животных обоего пола с НУС ($n = 8$) и ВУС ($n = 8$). Полученный материал для окраски по Нисслю фиксировали в 96% этиловом спирте. Дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик.

Фронтальные срезы толщиной 5 мкм на расстоянии 1 мм впереди от bregma (область, соответствующая у крыс Wistar моторной коре [20]) изготавливали с помощью HM 450 Sliding Microtome. На микропрепаратах определяли численную плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений (NN), ядросодержащих нейронов с необратимыми изменениями (Nn), постклеточных структур (Nd) (включая клетки-тени и апоптотически измененные нейроны) на 1 мм², клеток макроглии на 1 мм² среза (Ng), макроглиоцитов рядом с гемокapилляром на расстоянии, не превышающем 25 мкм (Nh-g) (по Ю.Г. Васильеву) [1].

Морфометрическое исследование осуществлялось на цифровых изображениях 50 случайно выбранных полей зрения (об. × 40) на каждый срок исследования с использованием программы ImageJ 1.45s. Проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента). Материал представлен как среднее арифметическое значение и ошибка среднего. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

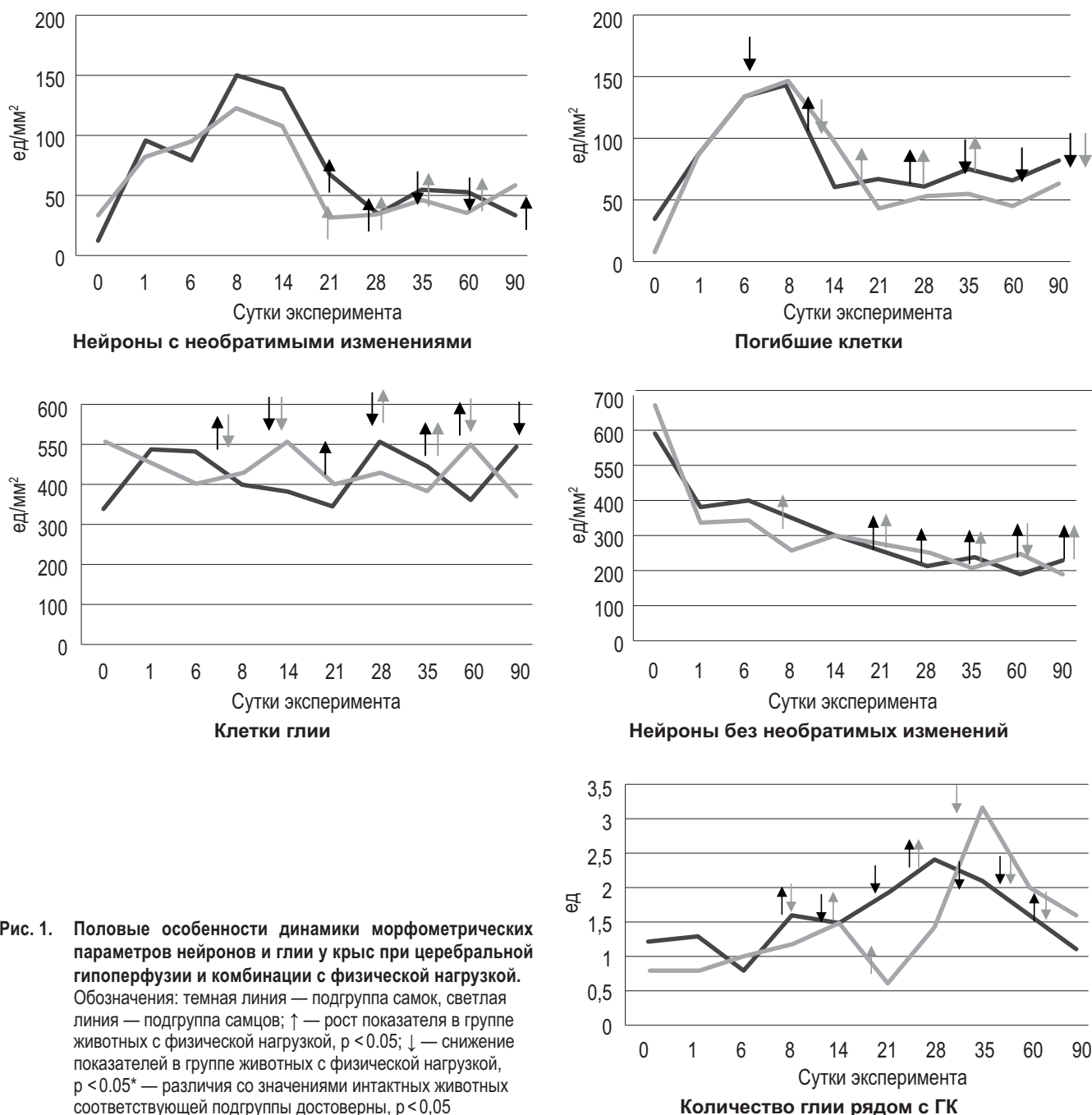
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение численной плотности нейронов без необратимых изменений на 1–6 и 8-е сутки после операции в большей степени выражено у самцов (680 ± 33 на 1-е сутки и 347 ± 9 ед./мм² на 6-е сутки) и животных с НУС ($639 \pm 25 \pm 15$ 422 ± 16) и в меньшей степени у самок (596 ± 21 389 ± 11 399 ± 19) и животных с ВУС (637 ± 17 в контроле и 61%, 389 ± 10 на 1-е сутки и 325 ± 10 на 6-е сутки).

Это сочетается, во-первых, с ростом численной плотности нейронов с необратимыми изменениями, что в большей степени выражено на 6-е сутки после операции у самцов (до 96 ± 4 , в то время как у самок на 17 меньше) и животных с НУС (до 116 ± 4 , у ВУС на 58 меньше), и, во-вторых, с ростом плотности постклеточных, резорбирующихся структур, что на 14-е сутки после операции достоверно больше выражено у самцов (98 ± 4 , у самок на 30 меньше) и у животных с НУС (105 ± 5 , у животных с ВУС на 51 меньше). Во вторую половину исследования большая численная плотность поврежденных нейронов и постклеточных структур была характерна для самок: на 21-е сутки 68 ± 2 и 68 ± 2 соответственно (у самцов на 35 и 24 меньше), на 35-е сутки 56 ± 2 и 76 ± 3 (у самцов на 9 и на 20 меньше), на 60-е сутки 53 ± 1 и 65 ± 2 соответственно (у самцов на 16 и на 18 меньше). О более высоком уровне оксидантного стресса у животных с НУС и самцов на ранних этапах адаптации в используемой модели церебральной гипоперфузии свидетельствовали и наши предшествующие исследования [11], что может быть обусловлено не только локальными факторами, но и межсистемными коррелятами, поскольку для рассматриваемых подгрупп характерно более выраженное гиподисфункциональное состояние щитовидной железы [7], которое может способствовать снижению нейропротекторных свойств тиреоидных гормонов. Численная плотность глиальных клеток в течение эксперимента не пре-

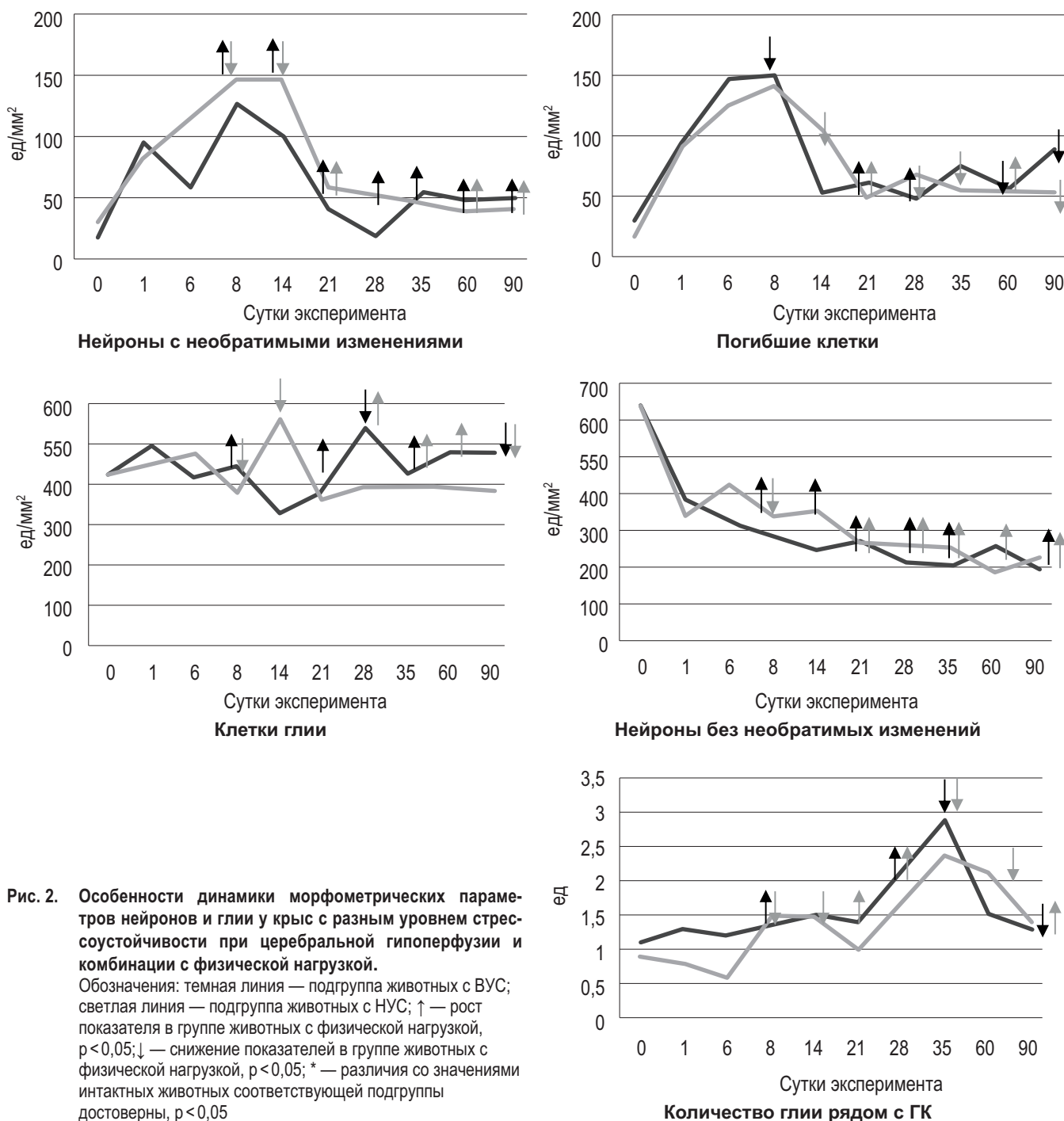
терпевает значительной динамики, однако у животных с ВУС она достоверно возрастает по отношению к показателям альтернативной подгруппы в конце исследования, спустя 28, 35, 60, 90 суток, составляет 540 ± 17 , 427 ± 19 , 477 ± 12 , 479 ± 16 . В ранние и средние сроки эксперимента в подгруппах животных с ВУС (1-е сутки — $1,3 \pm 0,06$ ед., 6-е сутки — $1,25$ ед., 14-е сутки — $1,56$ ед., 21-е сутки — $1,49$ ед., 28-е сутки — $2,12$ ед., 35-е сутки — $2,94$ ед.) и самок (на 8-е сутки — $1,65$ ед., на 21-е сутки — $1,52$ ед., на 21-е сутки — $1,92$ ед., на 28-е сутки — $2,49$ ед.) наблюдается большее скопление глиоцитов в непосредственной близости от гемокapилляров. В поздние сроки эксперимента большее количество глиоцитов в непосредственной близости от гемокapилляров характерно для самцов (35-е сутки — $3,26 \pm 0,11$ ед., 60-е сутки — $2,05 \pm 0,07$ ед., 90-е сутки — $1,69 \pm 0,04$ ед.).

В группе животных, испытывающих влияние физической нагрузки с 7-го дня эксперимента, в отличие от группы животных с изолированной церебральной гипоперфузией, отмечался рост численной плотности нейронов без необратимых изменений. В подгруппах самцов и животных с ВУС он отмечался, начиная с 8-х суток эксперимента, а у самок и животных с НУС — позже, начиная с 21-х суток и до конца эксперимента (рис. 1). При церебральной гипоперфузии развивается микроциркуляторная гетерогенность на уровне гемокapилляров, это сопровождается значительным замедлением кровотока по одним капиллярам, в результате чего формируются микроочаги ишемии, и ускоренным движением эритроцитов по другим [13]. В нашем исследовании этот механизм сопровождался формированием участков коры головного мозга, обедненных телами клеток [6]. Физическая нагрузка выравнивает кровоток в сосудах головного мозга в используемой модели церебральной гипоперфузии [17], а также способствует росту функциональной активности щитовидной железы спустя 5 суток [5], что обеспечивает рост нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов. Вместе с тем животные с ВУС и НУС обладают разной реактивностью [3]. Показано, что по мере прогрессирования заболевания женщины по сравнению с мужчинами подвергаются более высокому риску развития дискинезий и осложнений, связанных с лечением, также у женщин эффективность терапии, как правило, ниже [16]. Вероятно, эти типологические и половые особенности обуславливают более ранний положительный эффект у подгрупп самцов и животных с ВУС. Начиная с 21-х суток эксперимента, под влиянием физической нагрузки, парадоксально возрастала численная плотность нейронов с необратимыми изменениями и погибших клеток (рис. 1, 2). Было обнаружено, что апоптоз нейронов при нейродегенеративных заболеваниях избирательно устраняет поврежденные нейроны. Такая выбраковка тормозит развитие функциональных нарушений при распространении импульсов по нейронным сетям, в частности, предупреждает снижение когнитивных и моторных функций, тем самым формируя положительный эффект нейронального апоптоза [12], что может быть объяснением выявленного нами парадокса.



Плотность глиоцитов под влиянием физической нагрузки снижается в подгруппах самцов и животных с НУС на 8-е и 14-е сутки эксперимента, у самцов на 21 и 155 соответственно, а у НУС на 91 и 217 соответственно. В последующем у животных с НУС она увеличивается от 28 до 60 суток: на 84 — на 28 суток, на 120 на 35 суток, на 20 на 6 до 357 ± 11 . У самцов численная плотность глиоцитов возрастает на 28 суток на 79 до 506 ± 14 и 35 суток и на 175 до 555 ± 17 . Под влиянием физической нагрузки на интервале от 8 до 28 суток отмечается преимущественное увеличение количества глиоцитов, расположенных в непосредственной близости

у гемокapилляров коры головного мозга: у самцов на 14-, 21- и 28-е сутки исследования (до $2,0 \pm 0,09$ ед., $1,5 \pm 0,04$ ед. и $3,58 \pm 0,12$ ед. соответственно), а у животных с НУС позже, на 21-е и 28-е сутки (до $1,46 \pm 0,04$ и $2,84 \pm 0,08$ соответственно). В более поздние сроки влияние физической нагрузки, как правило, имеет обратный характер — происходит снижение численной плотности глиоцитов около гемокapилляров: на 35-е сутки — у всех подгрупп, на 60-е сутки — у животных с НУС, самцов и самок, на 90-е сутки эксперимента — у животных с ВУС и самцов. Миграция к месту гипоксического повреждения клеток предшественников нейронов и глии [14] осуществля-



ется вдоль сосудов и опосредуется секреторной активностью эндотелия и тонким слоем отростков астроцитов, обхватывающих сосуд [15]. Однако выживаемость клеток-предшественниц значительно снижается при церебральной гипоперфузии, что приводит к нарушению реминерализации локусов гипоксии [19]. Рост числа глиоцитов в непосредственной близости от гемокapилляров, наблюдаемый в нашем исследовании до 28-х суток, может быть обусловлен уменьшением микроциркуляторной гетерогенности под влиянием физической нагрузки и, как следствие, большей выживаемостью мигрирующих кле-

ток-предшественниц, для которых время, необходимое для миграции и дифференцировки от нейрогенной ниши к коре, составляет около 4 недель [9]. Вследствие этого снижение численной плотности глиоцитов возле сосудов, наблюдаемое в группе с физической нагрузкой после 35-х суток (5 недель), можно рассматривать как снижение миграции клеток-предшественниц из-за их большего выживания на предшествующих сроках. Литературные данные также демонстрируют, что физические нагрузки в модели церебральной гипоперфузии способны восстанавливать сниженный нейрогенез [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мужской пол и низкий уровень стрессоустойчивости являются факторами риска в развитии церебральной гипоперфузии. Ежедневная 15-минутная физическая нагрузка в виде свободного плавания способствует росту нейропротекторных, саногенетических эффектов. Мужской пол и высокий уровень стрессоустойчивости ассоциированы с большей эффективностью физических нагрузок, что проявляется в росте численной плотности нейронов без признаков повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.Г., Чучков В.М. Нейро-глиососудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и математического анализа). Ижевск: АНК; 2003.
2. Иванникова Н.О., Коплик Е.В., Попова Э.Н. и др. Эмоциональный стресс в развитии экспериментального геморрагического инсульта у крыс с различной стресс-устойчивостью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 10(2): 39.
3. Коплик Е.В. Особенности перекисного окисления липидов в коре головного мозга при экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс с различной поведенческой активностью. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11(1): 69.
4. Коплик Е.В., Классина С.Я. Параметры ЭКГ в динамике восстановления после постстрессорного инсульта у крыс с разными поведенческими характеристиками. Академический журнал Западной Сибири. 2016; 12(1): 107.
5. Криштоп В.В. Оценка морфометрических характеристик структурно-функциональных элементов щитовидной железы при влиянии динамической и статической физических нагрузок с применением комплекса статистических методик. Успехи современного естествознания. 2006; 5: 26–30.
6. 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. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(4): 22–9. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29.
7. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9(4): 30–8.
8. Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга — BDNF. Патогенез. 2019; 17(3): 83–8.
9. Aimone J.B., Li Y., Lee S.W. et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014; 94(4): 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014.
10. Borrer A. Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. *Med Hypotheses.* 2017; 106: 1–5.
11. Chrisstop V.V., Tomilova I.K., Rummyantseva T.A. et al. 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): 3014–26. DOI: 10.1007/s12035-020-01930-5.
12. Coelho D.S., Schwartz S., Merino M.M. et al. Culling Less Fit Neurons Protects against Amyloid- β -Induced Brain Damage and Cognitive and Motor Decline. *Cell Rep.* 2018; 25(13): 3661–73.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.098.
13. Erdener Ş.E., Dalkara T. Small Vessels Are a Big Problem in Neurodegeneration and Neuroprotection. *Front Neurol.* 2019; 10: 889. DOI: 10.3389/fneur.2019.00889.
14. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018; 13(6): 612–32. DOI: 10.1177/1747493018778713.
15. Fujioka T., Kaneko N., Sawamoto K. Blood vessels as a scaffold for neuronal migration. *Neurochem Int.* 2019; 126: 69–73. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.03.001.
16. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., et al. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Exp Neurol.* 2014; 73(7): 640–57.
17. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F. et al. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Res.* 2017; 1657: 43–51. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.030.
18. Lee S.J. Effects of exercise on neurogenesis and 5-HT in rats with vascular dementia. *한국체육과학회지* 2021; 30(6): 739–50.
19. Miyamoto N., Magami S., Inaba T. et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion. *Glia.* 2020; 68(9): 1910–24. DOI: 10.1002/glia.23814.
20. Servais S., Couturier K., Koubi H. et al. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal, and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine.* 2003; 35(1): 24–32. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00177-1.
21. Wang Q., Wills M., Han Z. et al. Mini Review (Part I): An Experimental Concept on Exercise and Ischemic Conditioning in Stroke Rehabilitation. *Brain Circ.* 2020; 6(4): 242–7. DOI: 10.4103/bc.bc_63_20.

REFERENCES

1. Vasil'yev Yu.G., Chuchkov V.M. Neyro-gliososudistyye otnosheniya v tsentral'noy nervnoy sisteme (morfologicheskoye issledovaniye s elementami morfometricheskogo i matematicheskogo analiza). [Neuro-gliovascular relations in the central nervous system (morphological study with elements of morphometric and mathematical analysis)]. Izhevsk: ANK Publ.; 2003. (in Russian)
2. Ivannikova N.O., Koplik Ye.V., Popova E.N. i dr. Emotsional'nyy stress v razvitiy eksperimental'nogo gemorragicheskogo insul'ta u krys s razlichnoy stress-ustoychivost'yu. [Emotional stress in the development of experimental hemorrhagic stroke in rats with different stress resistance]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Kor-sakova. 2009; 10(2): 39. (in Russian)
3. Koplik Ye.V. Osobennosti perekisnogo okisleniya lipidov v kore golovnogo mozga pri eksperimental'nom gemorragicheskom insul'te

- u krys s razlichnoy povedencheskoy aktivnost'yu. [Features of lipid peroxidation in the cerebral cortex in experimental hemorrhagic stroke in rats with different behavioral activity]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2015; 11(1): 69. (in Russian)
4. Koplik Ye.V., Klassina S.Ya. Parametry EKG v dinamike vostanovleniya posle poststressornogo insulta u krys s raznymi povedencheskimi kharakteristikami. [ECG parameters in the dynamics of recovery after post-stress stroke in rats with different behavioral characteristics]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2016; 12(1): 107. (in Russian)
 5. Krishtop V.V. Otsenka morfometricheskikh kharakteristik strukturno-funktsional'nykh elementov shchitovidnoy zhelezy pri vliyaniy dinamicheskoy i staticheskoy fizicheskikh nagruzok s primeneniye kompleksa statisticheskikh metodik. [Evaluation of morphometric characteristics of structural and functional elements of the thyroid gland under the influence of dynamic and static physical loads using a set of statistical methods]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2006; 5: 26–30. (in Russian)
 6. Krishtop V.V., Nikonorova V.G., Rumyantseva T.A. Izmeneniya kletchnogo sostava kory golovnog mozga u krys s raznym urovnem kognitivnykh funktsiy pri tserebral'noy gipoperfuzii. [Changes in the cellular composition of the cerebral cortex in rats with different levels of cognitive functions during cerebral hypoperfusion]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019; 8(4): 22–9. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29. (in Russian)
 7. Krishtop V.V., Rumyantseva T.A., Nikonorova V.G. Tipologicheskiye i polovyye osobennosti morfologii shchitovidnoy zhelezy pri dlitel'noy subtotal'noy gipoksii golovnog mozga u krys. [Typological and sexual features of the morphology of the thyroid gland during prolonged subtotal hypoxia of the brain in rats]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2019; 9(4): 30–8. (in Russian)
 8. Pal'tsyn A.A. Neyrotroficheskiy faktor mozga — BDNF. Patogenez. [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pathogenesis]. 2019; 17(3): 83–8. (in Russian)
 9. Aimone J.B., Li Y., Lee S.W. et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014.
 10. Borror A. Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. *Med Hypotheses*. 2017; 106: 1–5.
 11. Chrishtop V.V., Tomilova I.K., Rumyantseva T.A. et al. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. *MolNeurobiol*. 2020; 57(7): 3014–26. DOI: 10.1007/s12035-020-01930-5.
 12. Coelho D.S., Schwartz S., Merino M.M., et al. Culling Less Fit Neurons Protects against Amyloid- β -Induced Brain Damage and Cognitive and Motor Decline. *CellRep*. 2018; 25(13): 3661–73.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.098.
 13. Erdener Ş.E., Dalkara T. Small Vessels Are a Big Problem in Neurodegeneration and Neuroprotection. *Front Neurol*. 2019; 10: 889. DOI: 10.3389/fneur.2019.00889.
 14. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018; 13(6): 612–32. DOI: 10.1177/1747493018778713.
 15. Fujioka T., Kaneko N., Sawamoto K. Blood vessels as a scaffold for neuronal migration. *Neurochem Int*. 2019; 126: 69–73. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.03.001.
 16. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., et al. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Exp Neurol*. 2014; 73(7): 640–57.
 17. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F. et al. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Res*. 2017; 1657: 43–51. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.030.
 18. Lee S.J. Effects of exercise on neurogenesis and 5-HT in rats with vascular dementia. *한국체육과학회지*. 2021; 30(6): 739–50.
 19. Miyamoto N., Magami S., Inaba T. et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion. *Glia*. 2020; 68(9): 1910–24. DOI: 10.1002/glia.23814.
 20. Servais S., Couturier K., Koubi H. et al. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal, and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003; 35(1): 24–32. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00177-1.
 21. Wang Q., Wills M., Han Z. et al. Mini Review (Part I): An Experimental Concept on Exercise and Ischemic Conditioning in Stroke Rehabilitation. *Brain Circ*. 2020; 6(4): 242–7. DOI:10.4103/bc.bc_63_20.