- клиническая фармакология. 2010;73(10):14-16. [Tjurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliecani A. A., Petrova E. V., Dorkina E. G. Relationship between the antioxidant effect of flavonoids and their effect on the vasodilating function of endothelium under endothelial dysfunction conditions. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):14-16. (In Russ.)].
3. Онбыш Т. Е., Погорелый В. Е., Макарова Л. М., Слюнькова Н. Е. Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при гипоперфузионных нарушениях мозгового кровообращения. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск: Пятигорская ГФА. 2005;(60):401-402. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24222177>. Ссылка активна на 10.09.2018. [Onbysh T. E., Pogorely V. E., Makarova L. M., Slunkova N. E. Vlijanie nicergolina na avtoreguljatornye reakcii sosudov mozga pri gipoperfuzionnyh narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii*. Pjatigorsk: Pjatigorskaja GFA. 2005;60:401-402. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24222177>. Accessed September 10, 2018. (In Russ.)].
4. Воронков А. В., Лысенко А. С. Влияние хронической гемической гипоксии на функцию эндотелия и показатели ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;4(46):85-88. [Voronkov A. V., Lysenko A. S. Influence of chronic hemic hypoxia on endothelial function and indicators of autoregulation of cerebral hemodynamics in rats *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. – *International Research Journal*. 2016;4(46):85-88. (In Russ.)].
5. Лысенко А. С. Оценка ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Волгоград. 2015:26-27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30038923>. Ссылка активна на 10.09.2018. [Lysenko A. S. Ocenka avtoreguljacji cerebral'noj gemodinamiki u krys prij eksperimental'no vyzvannoj nedostatochnosti polovyh gormonov. *Aktual'nye problemy eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny*. Volgograd, 2015:26-27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30038923>. Accessed September 10, 2018. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; тел.: 89624273555; e-mail: prohor.77@mail.ru

Лысенко Александр Сергеевич, аспирант; тел.: 89624242161; e-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Бандура Александр Феликсович, кандидат фармацевтических наук, преподаватель; тел.: 89188243407; e-mail: alex_paris@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 57.084.1:616.8-005

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129>

ISSN – 2073-8137

РАЗВИТИЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОЛА

В. В. Криштоп¹, О. А. Пахрова¹, Т. А. Румянцева²

¹ Ивановская государственная медицинская академия, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Россия

DYNAMICS OF PERMANENT CEREBRAL HYPOXIA OF RATS DEPENDING ON INDIVIDUAL FEATURES OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND SEX

Chrishtop V. V.¹, Pakhrova O. A.¹, Rumyantseva T. A.²

¹ Ivanovo State Medical Academy, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Russia

Проанализирована динамика смертности и неврологического дефицита при перманентной гипоксии головного мозга у 197 крыс, разделенных на основании уровня стрессоустойчивости, развития когнитивных функций и пола на подгруппы с помощью теста «открытое поле» и водного лабиринта Морриса. Неврологический дефицит оценивался с помощью тестов McGraw и Garcia. Установлено, что высокая летальность в острый период у крыс ассоциирована с высоким исходным уровнем развития когнитивных функций и низкой стрессоустойчивостью. Неврологический дефицит был сильнее выражен в подгруппах самцов и стрессонеустойчивых животных. В подгруппе крыс с высоким уровнем когнитивных способностей достоверно более выраженные неврологические нарушения определялись лишь в тесте Garcia на 1 сутки эксперимента. В более поздние сроки у животных с высоким уровнем развития когнитивных процессов наблюдался второй пик смертности на 8–28 сутки после операции. Факторами, связанными с высоким уровнем неврологического дефицита на 6 сутки эксперимента, были: мужской пол и низкая стрессоустойчивость животных.

Ключевые слова: летальность, неврологический дефицит, пол, стрессоустойчивость, когнитивные функции, гипоксия

The dynamics of lethality and neurological deficit in permanent cerebral hypoxia was analyzed in 197 rats divided on the basis of the level of stress resistance, development of cognitive functions and sex in subgroups using the «open field» test and the «Morris water labyrinth». The neurological deficit was assessed using the tests of McGraw and Garcia. It was found that high lethality in an acute period in rats is associated with a high initial level of development of cognitive functions and low stress tolerance. The neurological deficit was more pronounced in the subgroups of males and stress-nonresistant animals. In a subgroup of rats with a high level of cognitive abilities, significantly more pronounced neurologic disorders were detected only in the Garcia test on the first day of the experiment. In later periods, in animals with a high level of development of cognitive processes, a second peak of lethality was observed on the 8–28 days after the operation. Factors associated with a high level of neurological deficit on the 6th day of the experiment were: male sex and low stress resistance of animals.

Keywords: lethality, neurological deficit, sex, stress resistance, cognitive functions, hypoxia

Для цитирования: Криштоп В. В., Пахрова О. А., Румянцева Т. А. РАЗВИТИЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОЛА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):654-659. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129>

For citation: Chrishtop V. V., Pakhrova O. A., Rumyantseva T. A. DYNAMICS OF PERMANENT CEREBRAL HYPOXIA OF RATS DEPENDING ON INDIVIDUAL FEATURES OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND SEX. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):654-659. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129> (In Russ.)

ВНД – вегетативная нервная деятельность
ГА – горизонтальная активность
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ИИА – интегральный индекс активности

ЛП – латентный период первого перемещения
ЛПц – латентный период выхода в центр поля
ЦНС – центральная нервная система

Профессия, социальный статус, особенности высшей нервной деятельности и стрессоустойчивость лиц, перенесших инсульт, определяют нейропластичность и реабилитационный резерв, а следовательно, тяжесть повреждений и эффективность саногенетических механизмов. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению индивидуальной устойчивости млекопитающих к развитию отрицательных последствий стресса [1, 2], остается нерешенным ряд вопросов о специфике динамики неврологической симптоматики у животных с разной прогностической устойчивостью к стрессорным нагрузкам на различных стадиях постинсультного периода. Одним из факторов, определяющих характер этих нарушений, является уровень компенсаторных возможностей и стрессоустойчивости организма. В работе В. В. Алферовой с соавторами (2011) доказывается необходимость оценки индивидуальных компенсаторных возможностей организма в остром и восстановительном периодах инсульта. При этом подчеркивается ведущая роль нейрогуморальных механизмов в реализации компенсаторно-приспособительных реакций [3]. В то же время снижение эффективности центральных механизмов регуляции артериального давления и реактивности крупных артерий мозга у обладающих низкой стрессоустойчивостью крыс приводит к неблагоприятному исходу [1]. Внедрение персонализированных подходов к ведению пациентов в раннем и позднем постинсультном периоде позволило бы существенно сократить процент инвалидизации и летальности при этом заболевании.

Цель исследования: выявить частоту смертельных исходов и оценить выраженность неврологической симптоматики при моделировании тотальной перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от пола, стрессоустойчивости и уровня развития когнитивных функций.

Материал и методы. Эксперимент проводился на 197 крысах обоего пола (97 самцов и 100 самок),

массой 180–200 г, линии Wistar, возраст 3 месяца, содержавшихся в группах по 5 особей в стандартных условиях вивария. Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 2006), а также в соответствии с требованиями приказа № 267 МЗ РФ.

В качестве модели острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта использована двухсторонняя перевязка обеих общих сонных артерий. Операция проводилась под кратковременным внутривенным наркозом зоолетилем, который вводили из расчета 20–40 мг на кг массы подопытного животного за 40 минут до начала моделирования. Перед моделированием всех животных для прогностической оценки индивидуальной эмоциональной резистентности тестировали в новой обстановке «открытого поля». По соотношению паттернов поведения рассчитывали интегральный индекс активности (ИИА) [4] по формуле

$$\text{ИИА} = \text{ГА} / (\text{ЛП} + \text{ЛПц}),$$

где ГА – горизонтальная активность, ЛП – латентный период первого перемещения и ЛПц – латентный период выхода в центр поля. На основе показателей поведения в «открытом поле» крысы были разделены на активных и пассивных в зависимости от значений ИИА. Активные животные прогностически более устойчивы к действию стрессорных нагрузок (94 крысы), пассивные обладают низкой резистентностью функций организма к стрессорным нагрузкам (103 крысы). Для оценки состояния когнитивных функций головного мозга (способности к обучению и пространственной памяти) использовался тест «водный лабиринт Морриса». По результатам тестирования животные были разделены на две подгруппы: с высоким (106 крыс) и низким (91 крыса) уровнем развития когнитивных функций.

Уровень неврологического дефицита на протяжении первых шести суток после моделирования тотальной гипоксии головного мозга определяли при помощи шкалы McGraw (Stroke-index) [5]. Тяжесть состояния определяли по сумме соответствующих баллов от 0 баллов – неврологический дефицит от-

сутствует – до 10 баллов – тяжелые проявления неврологических нарушений, а также при помощи шкалы Garcia [6]. В отличие от шкалы McGraw она позволяет, кроме моторных нарушений и координации движений, дополнительно оценить расстройства чувствительной сферы. Качество выполнения каждого параметра выражалось в баллах от 0 до 3. Максимальное количество баллов (здоровое животное) – 18, минимальное – 3.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета «StatSoft Statistica v6.0». Значимость различий измеряемых параметров оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для оценки двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Эти тесты были использованы только в случае различия в группе выбранных параметров с помощью непараметрических критериев для нескольких связанных и несвязанных показателей. Для оценки значимости различий между фактическими (выявленным в результате исследования) количеством исходов использовался непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые.

Результаты и обсуждение. Всего в эксперименте погибло 53 (26,9 %) животных. Во время операции от осложнений, вызванных наркозом (остановка дыхания и сердцебиения), умерло 17 животных (32,1% от всех смертельных исходов), которые в дальнейшем анализе не рассматривались. Животные, умершие после выхода из постнаркозного сна, были включены в финальную структуру смертности животных. После операции погибло 36 (18,3 %) крыс, максимальное число павших животных отмечалось в первые трое суток после моделирования поражения головного мозга (66,7 % смертей животных, перенесших операцию), в более поздние постоперационные сроки смертность снижалась.

Мы не обнаружили половых особенностей общей смертности животных (погибло 17 самцов и 19 самок). Не было выявлено достоверных отличий и по количеству летальных исходов как в острый постинсультный период (11 самцов и 13 самок), так и в отдаленные сроки после операции (6 самцов и 6 самок).

Проанализировав смертность животных в зависимости от устойчивости их к стрессовым нагрузкам, мы установили, что количество погибших стрессоустойчивых крыс было значительно больше, чем стрессоустойчивых (23 животных против 13, $p < 0,01$). В первые трое суток после операции число погибших неустойчивых к стрессу животных было в 3 раза больше, чем устойчивых (18 против 6, $p < 0,001$). В дальнейшем различия летальности между группами устойчивых и неустойчивых к стрессу животных нивелировались (рис. 1). Оценка влияния уровня развития когнитивных функций на выживаемость крыс показала, что в острейший период (1 сутки) развития ишемического инсульта у крыс с высоким уровнем развития когнитивных функций погибло почти в 5 раз больше особей (14 против 3, $p < 0,001$). В острый период и последующую неделю значимых отличий числа летальных исходов у животных с высокими и низкими когнитивными функциями не наблюдалось. Однако в более отдаленные сроки (с 8 по 28 сутки) снова была отмечена достоверно ($p < 0,02$) более высокая летальность в группе с высокими когнитивными способностями (рис. 1).

Рис. 1. Летальность животных с тотальной перманентной гипоксией головного мозга в зависимости от устойчивости к действию стрессорных нагрузок и уровня развития когнитивных функций (процент погибших от общего количества животных на текущий срок).

* – различия с альтернативной подгруппой достоверны ($p < 0,05$), критерий χ^2 Пирсона

У выживших животных неврологические нарушения регрессировали параллельно со снижением летальности. Шкала Garcia позволила выявить двигательные и чувствительные расстройства, а также нарушения координации движений на протяжении первых 6 суток после операции. На первые сутки неврологический дефицит в среднем составлял $10,4 \pm 1,3$ балла, на третьи сутки – $13,6 \pm 1,1$ балла, а на шестые сутки эксперимента – $13,8 \pm 0,9$ балла. Данные теста McGraw в среднем для всех лабораторных животных были аналогичны результатам, полученным по методике Garcia: на первые сутки неврологический дефицит в среднем составлял $4,1 \pm 0,5$ балла, на третьи сутки $2,8 \pm 0,4$ балла, а на шестые сутки эксперимента $2,0 \pm 0,2$ балла. Таким образом, к седьмым суткам после окклюзии общих сонных артерий наблюдалось уменьшение неврологического дефицита.

При изучении средних, рассчитанных для подгрупп, обращает на себя внимание наличие половых особенностей, а также отличий в зависимости от стрессоустойчивости и развития когнитивных функций. Так, на первые сутки после операции тест McGraw выявлял более высокий уровень неврологического дефицита в подгруппе самок ($4,4 \pm 0,6$ балла в группе самок и $3,8 \pm 0,4$ балла в группе самцов, $p < 0,05$), в то время как в тесте Garcia в подгруппе самок неврологические расстройства были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у самцов (рис. 2, 3). Однако уже на третьи-шестые сутки эксперимента тест McGraw демонстрировал статистически более высокие показатели неврологического дефицита в подгруппе самцов по сравнению с самками, у которых неврологическая симптоматика была самой незначительной в сравнении с другими подгруппами ($3,3 \pm 0,5$ и $2,3 \pm 0,4$ балла ($p < 0,02$); $2,4 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$) соответственно). Динамика неврологических нарушений в тесте Garcia была аналогичной.

Выраженность неврологического дефицита зависела также и от исходного уровня стрессоустойчивости животных (рис. 2, 3). Оба теста демонстрировали менее значимые нарушения и достоверно лучшую динамику восстановления неврологических функций в группе животных с высокой стрессоустойчивостью. В тесте McGraw у животных с низким уровнем стрессоустойчивости на первые сутки на-

блюдались наиболее выраженные неврологические нарушения ($4,1 \pm 0,3$ балла при $3,7 \pm 0,4$ в группе устойчивых к стрессу крыс, $p < 0,01$), а тест Garcia показал наибольшее снижение неврологического дефицита у крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости ($14,7 \pm 0,5$ балла при $12,8 \pm 0,5$ балла в группе животных с низкой стрессоустойчивостью, $p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика неврологического дефицита в тесте McGraw (* – различия с альтернативной подгруппой достоверны ($p < 0,05$), критерий χ^2 Пирсона)

Рис. 3. Динамика неврологического дефицита по результатам тестирования по шкале Garcia (* – различия с альтернативной подгруппой достоверны ($p < 0,05$), критерий χ^2 Пирсона)

Уровень развития когнитивных функций оказал наименьшее влияние на выраженность неврологических отклонений (рис. 2, 3). В тесте McGraw существенных различий неврологических нарушений у крыс с высоким и низким уровнем когнитивных функций не было обнаружено. Достоверные отличия наблюдались лишь по шкале Garcia, где на первые сутки неврологический дефицит был более выражен в подгруппе животных с низким уровнем когнитивных способностей ($10,2 \pm 0,4$ балла при $10,6 \pm 0,4$ балла в группе животных с высоким уровнем когнитивных способностей, $p < 0,05$). Это можно объяснить эффектом элиминации, вызванным высокой смертностью в подгруппе животных с высоким уровнем когнитивных способностей. В дальнейшем (на 3–6 сутки после операции) была отмечена сходная динамика неврологического статуса в обеих подгруппах.

Смертельный исход при обширных поражениях головного мозга чаще наступает в первую неделю,

что в основном связано с церебральной патологией: выраженным отёком мозга, смещением и сдавлением мозговых структур (84 % летальных случаев). В поздние сроки причинной летального исхода становятся экстрацеребральные нарушения [7].

В первые три дня при ишемии мозга развивается каскад патофизиохимических изменений: вследствие недостатка кислорода в астроцитах активизируется анаэробный путь расщепления глюкозы, формируется энергетическая недостаточность, что приводит к аноксической деполяризации нейрональной мембраны и избыточному выбросу возбуждающих нейромедиаторов. Развивается феномен глутаматной «эксайтотоксичности» (через 3–6 часов) [8]. Пере-возбуждение глутаматных рецепторов приводит к дополнительному притоку Ca^{2+} в нейроны, что вызывает перегрузку митохондрий, к лактоацидозу и активации ряда внутриклеточных ферментов: протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз. Параллельно протекают реакции образования оксида азота, свободнорадикального окисления, местного воспаления, что через 12–36 часов способствует развитию оксидантного стресса, микрососудистых нарушений и повреждению гематоэнцефалического барьера [9]. Далее, на 2–3 сутки запускается каскадный механизм ферментативных реакций, приводящих как к некрозу, так и к апоптозу нейронов [15]. Это сопровождается нарастающим общемозговой симптоматикой, углублением неврологических симптомов и может привести к летальному исходу.

Сегодня доказано тесное взаимодействие дофамин-, ГАМК- и глутаматергических систем в когнитивных процессах, баланс которых нарушается при ишемии головного мозга [11]. Через стимуляцию ионо- и метаболитных рецепторов эти медиаторы эффективно участвуют в компенсаторных механизмах распределения пулов субстратов в процессе метаболизма в мозговой ткани [12]. По-видимому, от соотношения потоков метаболитов зависит степень повреждающего действия ишемии на мозг разных подгрупп. Возможно, «включенность» ГАМК-, дофамин и глутаматергических нейронов в системы, распределение и исходная активность ГАМК- и NMDA-рецепторов по отделам мозга, обеспечивающих когнитивные способности животных [13], может быть причиной достоверно более высокой смертности животных с высоким уровнем развития когнитивных функций в ранние сроки эксперимента.

В более поздние сроки (на 4–7 сутки) соотношение церебральных и экстрацеребральных причин смерти меняется в сторону экстрацеребральных, достигая 79 % после 21 суток [7]. Именно на это время приходился второй пик смертности в нашем эксперименте. У пациентов такое развитие событий интерпретируется как ремиттирующий тип течения ишемического инсульта, среди основных причин летальных исходов которого отмечается сердечно-сосудистая патология. Большое значение в экстрацеребральных причинах смертности в подгруппе животных с высоким уровнем когнитивных функций может играть состояние передней поясной коры, которая обеспечивает как выполнение когнитивных функций, так и регулирование кровяного давления и сердечного ритма [11]. Именно этим можно объяснить взаимосвязь между успеваемостью, IQ, а также другими проявлениями когнитивных процессов и состоянием сердечно-сосудистой системы [15, 16].

В литературе существуют указания на влияние состояния ВНД на нейросоматические проявления неврологического дефицита в тестах, что побудило ав-

торов дополнять тест McGrow шкалой Garcia [6, 17]. Выявленные нами половые особенности неврологического дефицита на следующий день после моделирования, по-видимому, определяются конституциональными особенностями нейронов и глии моторной и сенсорной коры [2]. В свою очередь, лучшая динамика восстановления неврологических функций в подгруппе самок в обоих тестах может быть связана с уровнем половых гормонов. Так, эстрогены играют важную роль не только в тонкой «настройке» функций структур ЦНС (влияние на высвобождение, захват и метаболизм нейромедиаторов — дофамина, ГАМК и т. д.), но и обладают репаративным действием [19]. Эстрогены также способны ингибировать апоптоз через стимуляцию антиапоптотических протеинов в постшемической ткани [6, 20].

Заключение. Летальность животных после моделирования перманентной гипоксии головного мозга составила 18,3 %, максимальная — в 1–3 сутки. Затем летальность логарифмически снижается, достигая

нуля к 90 суткам эксперимента. Низкая стрессоустойчивость оказывает влияние на летальность в первые трое суток, повышая ее в 3 раза. Высокий уровень развития когнитивных функций изменяет динамику смертности: повышая ее на 1 сутки и формируя второй дополнительный пик на 8–28 сутки после операции. Перманентная гипоксия головного мозга среди выживших животных вызывает возникновение у них выраженного неврологического дефицита, который линейно снижается на протяжении первой недели эксперимента. Перманентная гипоксия головного мозга характеризуется более выраженным повреждением двигательных структур в подгруппах самок и стрессонеустойчивых крыс, а чувствительных структур — в подгруппах самцов и животных с низким уровнем развития когнитивных процессов. Наблюдается лучшая динамика восстановления неврологических функций в подгруппе самок по сравнению с самцами и у животных с высоким уровнем стрессоустойчивости независимо от пола.

Литература/References

1. Иванникова Н. О., Перцов С. С., Крылин В. В. Особенности содержания биогенных аминов в коре головного мозга при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии у крыс с различной поведенческой активностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;153(5):653-658. [Ivannikova N. O., Pertsov S. S., Krylin V. V. Features of the content of biogenic amines in the cerebral cortex during experimental intracerebral hemorrhage in rats with different behavioral activity. *Byulleten' ehkspperimental'noj biologii i meditsiny. — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;153(5):653-658. (In Russ.).]
2. O'Mahony C. M., Clarke G., Gibney S., Dinan T. G., Cryan J. F. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011;97(4):690-699.
3. Алферова В. В., Узбеков М. Г., Мисионщик Э. Ю., Гехт А. Б. Клиническое значение гуморальных компенсаторных реакций в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011;(8):36-40. [Alferova V. V., Uzbekov M. G., Misionzhnik E. Yu., Gekht A. B. The clinical significance of humoral compensatory reactions in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. — Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. 2011;(8):36-40. (In Russ.).]
4. Коплик Е. В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестник новых медицинских технологий*. 2002;IX(1):16-18. [Koplik E. V. Method for determining the criterion for the resistance of rats to emotional stress. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. — Bulletin of new medical technologies*. 2002;IX(1):16-18. (In Russ.).]
5. Гафарова М. Э., Наумова Г. М., Гуляев М. В., Кошелев В. Б., Соколова И. А., Домашенко М. А. Агрегация-деагрегация и деформируемость эритроцитов при моделировании ишемического инсульта у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(2,54):63-69. [Gafarova M. E., Naumova G. M., Gulyaev M. V., Koshelev V. B., Sokolova I. A., Domashenko M. A. Aggregation-disaggregation and deformability of erythrocytes in modeling ischemic stroke in rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(2,54):63-69. (In Russ.).]
6. Дайнеко А. С., Шмонин А. А., Шумеева А. В., Коваленко А. Е., Мельникова Е. В., Власова Т. Д. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(1,49):68-78. [Dajneko A. S., Shmonin A. A., Shumeeva A. V., Kovalenko A. E., Mel'nikova E. V., Vlasova T. D. Methods for assessing neurological deficits in rats after a 30-minute focal cerebral ischemia in the early and late stages of the postischemic period. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrotsirkulyatsiy. — Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1,49):68-78. (In Russ.).]
7. Пирадов М. А., Гулевская Т. С., Рябинкина Ю. В., Гнедовская Е. В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности. *Журнал неврологии им. Б. М. Маньковского*. 2013;(1):26-30. [Piradov M. A., Gulevskaya T. S., Ryabinkina Yu. V., Gnedovskaya E. V. Severe stroke and multiple organ failure syndrome. *Zhurnal neurologii im. B. M. Man'kovskogo. — Journal of Neurology of B. M. Mankovsky*. 2013;(1):26-30. (In Russ.).]
8. Lai T. W., Zhang S., Wang Y. T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. 2014;(115):157-188.
9. Barber P. A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit. *Sensors*. 2013;(13):6981-7003. <https://doi.org/10.3390/s130606981>
10. Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies. *Pharmacology*. 2013;92(5-6):324-334.
11. Редькина А. В. Роль ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга крыс в модуляции латентного торможения: значение эмоционального и генетического факторов: аттест. дис... канд. биол. наук. Томск, 2014. [Red'kina A. V. Role of GABA- and NMDA-peptide receptors in rat brain in modulation of latent inhibition: the importance of emotional and genetic factors. Tomsk, 2014. (In Russ.).]
12. Lyon L., Burnet P. W., Kew J. N., Corti C., Rawlins J. N. [et al.]. Fractionation of spatial memory in GRM2/3 (mGlu2/mGlu3) double knockout mice reveals a role for group II metabotropic glutamate receptors at the interface between arousal and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(13):2616-2628. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.145>
13. Huang M., Panos J. J., Kwon S., Oyamada Y., Rajagopal L., Meltzer H. Y. Comparative effect of lurasidone and blonanserin on cortical glutamate, dopamine, and acetylcholine efflux: role of relative serotonin (5-HT)2A and DA D2 antagonism and 5-HT1A partial agonism. *J. Neurochem*. 2014;128(6):938-949. <https://doi.org/10.1111/jnc.12512>
14. Aharoni E., Vincent G. M., Harenski C. L., Calhoun V. D., Sinnott-Armstrong W., Gazzaniga M. S., Kiehl K. A. Neuroprediction of future rearrest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(15):6223-6228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219302110>
15. Okruszek L., Dolan K., Lawrence M., Cella M. The beat of social cognition: Exploring the role of heart rate variability as marker of mentalizing abilities. *Soc. Neurosci.* 2017;12(5):489-493. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1244113>
16. Williams D. P., Thayer J. F., Koenig J. Resting cardiac vagal tone predicts intraindividual reaction time variability during an attention task in a sample of young and healthy adults. *Psychophysiology*. 2016;53(12):1843-1851. <https://doi.org/10.1111/psyp.1273>

17. Спасов А. А., Федорчук В. Ю., Гурова Н. А., Чепляева Н. И., Резников Е. В. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. *Ведомости НЦЭСМП*. 2014;(4):39-45. [Spasov A. A., Fedorchuk V. Yu., Gurova N. A., Cheplyaeva N. I., Reznikov E. V. Methodological approach for the study of neuroprotective activity in the experiment. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia*. – *Statements of the scientific center for the examination of medical devices*. 2014;(4):39-45. (In Russ.)].
18. Боголепова И. Н., Медведева Л. И., Агапов П. А. Гендерные особенности строения префронтальной коры мозга мужчин и женщин. *Морфологические ведомости*. 2016;(1):9-15. [Bogolepova I. N., Medvedeva L. I., Agapov P. A. Gender peculiarities of the structure of the prefrontal cortex of the brain of men and women. *Morfologicheskie vedomosti*. – *Morphological sheets*. 2016;(1):9-15. (In Russ.)].
19. Ishihara Y., Fujitani N., Sakurai H., Takemoto T., Ikeda-Ishihara N. [et al.]. Effects of sex steroid hormones and their metabolites on neuronal injury caused by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation in organotypic hippocampal slice cultures. *Steroids*. 2016;(113):71-77. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.004>
20. Карева Е. Н., Олейникова О. М., Панов В. О., Шимановский Н. Л., Скворцова В. И. Эстрогены и головной мозг. *Вестник РАМН, Актуальные вопросы эндокринологии*. 2012;(2):48-59. [Kareva E. N., Olejnikova O. M., Panov V. O., Shimanovskij N. L., Skvortsova V. I. Estrogens and the brain. *Vestnik RAMN, Aktual'nye voprosy ehndokrinologii*. – *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences, Actual questions of endocrinology*. 2012;(2):48-59. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Криштоп Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского центра; тел.: 89969188395; e-mail: chrishtop@mail.ru

Пахрова Ольга Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89109907182; e-mail: oa_pakhrova@bk.ru

Румянцева Татьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии; тел.: 89065277612; e-mail: rum-yar@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.716.8:034

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13130>

ISSN – 2073-8137

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОТВЕРДОСТИ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

С. В. Сирак, Е. В. Щетинин, Г. Г. Петросян, А. А. Андреев, Г. Д. Вафиади, О. А. Терещенко

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

INDICATORS OF JAWBONE MICROHARDNESS IN STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Sirak S. V., Shchetinin E. V., Petrosyan G. G., Andreev A. A., Vafiadi G. D., Tereshchenko O. A.

Stavropol State Medical University, Russia

Проведена оценка микротвердости различных участков костной ткани челюстей при разных стадиях пародонтита у экспериментальных животных в условиях хронического стресса. Исследование проведено путем использования стресс-индуцирующего устройства собственной конструкции на 60 белых лабораторных крысах. Продолжительность эксперимента составила 120 суток. По результатам проведенного исследования, показатели микротвердости костной ткани напрямую зависят от интенсивности воспалительного процесса при пародонтите. Полученные данные об изменении микротвердости костной ткани альвеолярного отростка будут полезны при расчете нагрузок на зубы при дентальной имплантации, протезировании, наложении на зубных шин для фиксации переломов челюстей и других формах патологии челюстей, сопровождающихся резорбцией костной ткани.

Ключевые слова: стресс, пародонт, эксперимент, микротвердость, челюсть

The article deals with the evaluation of microhardness of various parts of the jaw bone tissue at different stages of periodontitis in experimental animals under chronic stress. The study was carried out by using a stress-inducing device of our own design for 60 white laboratory rats. The duration of the experiment was 120 days. The results of the study showed that the microhardness of bone tissue depends on the intensity of the inflammatory process in periodontitis. The obtained data on the change in the microhardness of the bone tissue of the alveolar process in periodontitis will be useful in the calculation of loads on the teeth at dental implantation, prosthetics, the imposition of dental splints to fix jaw fractures and other forms of jaw pathology, accompanied by bone resorption.

Keywords: stress, periodontium, experiment, microhardness, jaw