

УДК 616.831-092.9:576.7:615.214
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>

Морфологические изменения нейронов и глии коры головного мозга крыс в условиях глобальной церебральной ишемии-реперфузии и их коррекция п-тирозолом

Жданкина А.А.¹, Осипенко А.Н.¹, Чернышева Г.А.², Смольякова В.И.²,
Логвинов С.В.¹, Потапов А.В.¹, Герасимов А.В.¹, Ласукова Т.В.¹, Геренг Е.А.¹,
Акбашева О.Е.¹, Тихоновская О.А.¹, Плотников М.Б.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФРМ)
Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634028, г. Томск. пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить морфологические изменения нейронов и глии коры больших полушарий на модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга (ТТИГМ) у крыс и на фоне коррекции п-тирозолом.

Материалы и методы. Опыты проведены на крысах линии Вистар ($n = 30$). Животные были разделены случайным образом на три группы – ложнооперированные, контрольные с воспроизведением ТТИГМ, опытные с моделью ТТИГМ и введением п-тирозола. Глионейрональный комплекс коры больших полушарий изучали при помощи световой и электронной микроскопии с применением морфоколичественного анализа.

Результаты. В группе животных с ТТИГМ отмечено значимое снижение численной плотности нейронов. В сохранившихся нейронах происходило значительное уменьшение удельного объема мембранных оргanelл, а также повышение удельного объема липофусцина, лизосом и вакуолей. У животных, получавших п-тирозол после ТТИГМ, отмечалось усиление выживаемости нейронов.

Заключение. Впервые на данной модели ТТИГМ охарактеризованы структурные и ультраструктурные изменения нейронов и глии коры больших полушарий у крыс, которые свидетельствуют о состоятельности модели. В условиях ТТИГМ впервые продемонстрированы нейропротективные эффекты п-тирозола на светомикроскопическом и ультраструктурном уровнях.

Ключевые слова: головной мозг, ишемия, световая микроскопия, электронная микроскопия, п-тирозол, нейропротекция

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комиссией по биоэтике СибГМУ (протокол № 2203201 от 22.12.2014).

Для цитирования: Жданкина А.А., Осипенко А.Н., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В., Ласукова Т.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Тихоновская О.А., Плотников М.Б. Морфологические изменения нейронов и глии коры головного мозга крыс в условиях глобальной церебральной ишемии-реперфузии и их коррекция п-тирозолом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>.

Morphological changes in cortical neurons and glia of rats in the context of global cerebral ischemia – reperfusion injury and its treatment with p-tyrosol

Zhdankina A.A.¹, Osipenko A.N.¹, Chernysheva G.A.², Smolyakova V.I.², Logvinov S.V.¹, Potapov A.V.¹, Gerasimov A.V.¹, Lasukova T.V.¹, Gereng E.A.¹, Akbasheva O.E.¹, Tikhonovskaya O.A.¹, Plotnikov M.B.²

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) of the Russian Academy of Sciences

3 Lenin Ave., 634028 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate morphological alterations in neurons and glial cells in the cerebral cortex using a rat model of total transient global cerebral ischemia (GCI) and to evaluate the neuroprotective effects of p-tyrosol.

Materials and methods. Experiments were performed on Wistar rats ($n = 30$), randomly divided into three groups: sham-operated, GCI control, and GCI with p-tyrosol treatment. The glioneuronal elements of the cerebral cortex were analyzed by light and transmission electron microscopy combined with a quantitative morphometric assessment.

Results. In the GCI group, a significant reduction in neuron density was observed. Surviving neurons showed a marked decrease in the relative volume of membrane-bound organelles, accompanied by an increase in lipofuscin, lysosomes, and vacuoles. Administration of p-tyrosol after GCI enhanced neuronal survival.

Conclusion. For the first time in this rat model of GCI, structural and ultrastructural changes of cortical neurons and glial cells in rats were characterized, confirming the validity of the model. Neuroprotective effects of p-tyrosol in the context of GCI were demonstrated at both the light-microscopic and ultrastructural levels.

Keywords: brain, ischemia, light microscopy, electron microscopy, p-tyrosol, neuroprotection

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

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at SSMU (Minutes No. 2203201 dated 22.12.2014).

For citation: Zhdankina A.A., Osipenko A.N., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V., Lasukova T.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Tikhonovskaya O.A., Plotnikov M.B. Morphological changes in cortical neurons and glia of rats in the context of global cerebral ischemia – reperfusion injury and its treatment with p-tyrosol. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в России и большинстве других стран в структуре общей смертности населения инсульт занимает второе место [1] с преобладанием ишемических типов. Острая ишемия-реперфузия головного мозга вызывает массовую гибель нервных и глиальных клеток и приводит к тяжелому неврологическому дефициту [2], что создает потребность в нейропро-

текции [3]. В связи с ведущей ролью окислительного стресса при ишемии-реперфузии патогенетически оправдано использование нейропротекторов с антиоксидантным эффектом [4]. Одним из них является фенол природного происхождения – п-тирозол, имеющий высокую биодоступность для тканей мозга [5].

Для изучения патогенеза ишемии-реперфузии и доклинической оценки нейропротекции используется модель тотальной транзиторной ишемии головного мозга (ТТИГМ) у крыс [6]. Нами была разра-

ботана модификация одного варианта такой модели, предложенной Н.С. Щербак и соавт., с преимуществами низкой травматичности и смертности животных [7]. Фармацевтическая субстанция п-тирозола (99,5%-й чистоты) была предоставлена Институтом проблем химико-энергетических технологий СОРАН (г. Бийск).

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений нейронов и глиии коры больших полушарий на модели ТТИГМ у крыс линии Вистар и на фоне коррекции п-тирозолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 30 аутбредных самцов крыс линии Вистар массой 220–240 г. Животные были разделены на три группы (по 10 в каждой): группа ложнооперированных животных (интактный контроль), группа с воспроизведением ТТИГМ (контроль) и группа с воспроизведением ТТИГМ с введением п-тирозола (опыт). Модель ТТИГМ воспроизводили по методу трехсосудистой окклюзии [7].

У ложнооперированных животных проводили аналогичное оперативное вмешательство, но без наложения окклюдеров на артерии. Крысам опытной группы вводили п-тирозол внутривентриально в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 5 сут с момента воспроизведения ТТИГМ. Крысы контрольной группы получали дистиллированную воду по той же схеме.

По завершении эксперимента проводили эвтаназию изофлураном с изъятием мозга. Все процедуры соответствовали Директиве 2010/63/EU; исследование одобрено комиссией по биоэтике СибГМУ (протокол № 2203201 от 22.12.2014).

Для морфологических исследований мозг экспериментальных животных фиксировали путем транскраниальной перфузии смеси 4%-го раствора параформальдегида, 1%-го раствора глутарового альдегида в течение 15–20 мин под давлением 90 мм рт. ст. После фиксации мозг извлекали и дофиксировали в аналогичной смеси фиксатора. Для световой микроскопии материал заливали в парафин и изготавливали тонкие парафиновые серийные фронтальные срезы всего мозга на уровне сенсомоторной коры с последующей окраской их гематоксилином и эозином, а также крезильным фиолетовым по Нислю. Просмотр и фотографирование срезов проводили на микроскопе Carl Zeiss Axiostar plus (Германия).

Для электронномикроскопического исследования выделяли сенсомоторную область коры большого мозга (поля Fpa и Fpp) с использованием стереотаксических атласов. Затем кусочки сенсомоторной коры (по пять из каждого полушария) постфиксировали в 2%-м растворе OsO_4 , дегидратировали в

спиртах восходящей концентрации, заливали в смесь эпон-аралдит и резали на ультратоме LKB-4 (Швеция) на полутонкие срезы с последующей окраской 0,1%-м толудиновым синим и ультратонкие срезы, которые помещали на медные сетки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

На парафиновых срезах, окрашенных крезильным фиолетовым, подсчитывали процент нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, гиперхромных и пикноморфных нейронов в слоях II, IV, V коры большого мозга на 500 нервных клеток каждого слоя от каждого животного, численную плотность нейронов в единице плоскости среза (N_s), среднее количество нейронов, общей суммарной глиии и перинейроглии в окулярной рамке $0,029 \text{ мкм}^2$ и высчитывали глионейрональный индекс (ГНИ). На электронных микрофотографиях с помощью программы ImageJ (NIH, США) высчитывали удельную суммарную площадь митохондрий, эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи (КГ), вакуолей и липофусцина нейронов V слоя.

Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующими парными сравнениями при помощи критерия Манна – Уитни. Для учета множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, скорректированный уровень значимости составил 0,01 при исходном уровне значимости 0,05. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате ишемии численная плотность нейронов в IV и V слоях коры снижалась на 29 и 22% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с ложнооперированными животными. При этом также значительно снижается численная плотность общей глиии, однако показатель численной плотности перинейроглии остается на уровне контрольных значений, что говорит о выраженности прогрессивно-пролиферативных глиальных реакций. Исследование глионейрональных взаимодействий показало, что у животных контрольной группы в IV и V слоях коры больших полушарий происходит статистически значимое увеличение ГНИ на 19 и 35% соответственно ($p < 0,05$; табл. 1).

Нормализации цитоархитектоники исследуемых областей мозга способствовал п-тирозол (20 мг/кг), о чем свидетельствовала сохранность численной плотности нейронов и глиии IV и V слоя коры на уровне значений ложнооперированных крыс, при этом наблюдалась нормализация показателя ГНИ (см. табл. 1).

Таблица 1

Количественная характеристика глионейронального комплекса слоев II, IV и V затылочной доли коры большого мозга крыс с экспериментальной тотальной ишемией и реперфузией головного мозга на фоне введения п-тирозолов, Me (Q_1-Q_3)					
Группа животных		Численная плотность нейронов (на 1 мм ² среза)	Численная плотность обшей глии (на 1 мм ² среза)	Численная плотность перинейроглии (на 1 мм ² среза)	Глионейрональный индекс
Ложно-оперированные	II слой коры	2142,39 (2095,67–2151,71)	1040,54 (1025,03–1133,89)	385,24 (377,46–409,11)	0,18 (0,18–0,19)
	IV слой коры	2149,61 (2140,12–2171,22)	1195,64 (1195,58–1208,57)	352,37 (348,87–371,53)	0,17 (0,16–0,17)
	V слой коры	1972,8 (1872,8–2041,46)	975,17 (969,45–982,54)	294,44 (259,73–316,58)	0,13 (0,13–0,19)
Контроль	II слой коры	2028,16 (1916,77–2132,14)	922,28* (902,26–944,47)	373,29 (351,54–374,49)	0,18 (0,17–0,20)
	IV слой коры	1506,50 (1449,76–1675,83)*	844,18* (827,38–881,27)	329,14 (311,58–331,59)	0,21 (0,19–0,24)*
	V слой коры	1338,67 (1330,65–1338,81)*	976,68 (793,98–893,59)	276,30 (221,87–278,91)	0,20 (0,17–0,21)*
п-Тирозол	II слой коры	1992,51 (1991,98–2132,18)	999,29 (914,94–1171,46)	396,22 (373,93–429,14)	0,19 (0,18–0,22)
	IV слой коры	2116,55 (2092,19–2126,80)^	931,87 (931,53–966,87)	338,84 (325,37–369,45)	0,17 (0,15–0,18)
	V слой коры	1743,45 (1642,22–1748,28)^	1071,07 (1007,17–1078,49)	316,44 (316,43–316,45)	0,18*^ (0,18–0,19)

Здесь и в табл. 2, 3: * $p < 0,01$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных; ^ – $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Среди сохранившихся нейронов II, IV и V слоев изучаемой области коры больших полушарий крыс с ТТИГМ значительная часть подвергалась хроматолиту различной выраженности, а также изменениям по темному типу с пикнозом ядра и уменьшением объема цитоплазмы.

Количественный анализ показал, что во II и IV слоях коры контрольной группы животных были сильнее выражены хроматолитические повреждения нейронов, тогда как в V слое преобладает темный тип деструкции с пикнозом ядра и повышением ос-

миофлии цитоплазмы (табл. 2). Введение п-тирозолов после ишемии ослабляло развитие обратимых и необратимых изменений нейронов коры больших полушарий по сравнению с соответствующими величинами у крыс контрольной группы. Причем сохранность нейронов во всех исследуемых слоях была примерно одинакова, изучаемые показатели деструкции были в 1,5–2 раза ниже группы контроля ($p < 0,05$), но все же оставались значимо выше таковых значений в группе ложнооперированных животных (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические изменения нейронов коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп, %, Me (Q_1-Q_3)					
Группа животных		Нейроны с очаговым хроматолитом	Нейроны с тотальным хроматолитом	Гиперхромные нейроны без сморщивания	Гиперхромные нейроны со сморщиванием
Ложно-оперированные	II слой коры	0,82 (0,82–0,88)	0,97 (0,83–1,11)	1,23 (0,94–1,34)	1,40 (1,02–1,57)
	IV слой коры	1,2 (0,39–1,26)	0,78 (0,42–0,88)	1,39 (1,32–1,41)	1,34 (1,31–1,62)
	V слой коры	2,23 (2,15–2,29)	0,47 (0,45–0,57)	10,06 (9,82–10,23)	4,66 (3,31–5,10)
Контроль	II слой коры	58,22* (54,27–59,36)	7,84* (7,17–10,23)	7,15* (6,88–8,91)	3,43* (2,57–3,85)
	IV слой коры	58,21* (58,11–58,40)	10,67* (9,15–11,81)	7,04* (6,94–8,45)	2,78* (2,36–3,04)
	V слой коры	12,91* (11,42–15,16)	3,36* (3,31–4,44)	13,88 (12,40–14,21)	7,41* (7,41–7,54)
п-Тирозол	II слой коры	42,57*^ (27,44–43,98)	3,45*^ (3,13–3,81)	7,77 (7,31–8,70)	2,67 (2,53–2,69)
	IV слой коры	35,02*^ (34,43–37,42)	4,94* (4,18–5,16)	9,11 (8,07–9,64)	1,90^ (1,65–2,12)
	V слой коры	10,63*^ (10,62–11,29)	2,55*^ (2,41–2,86)	6,59*^ (6,50–6,90)	4,94^ (4,53–5,76)

При электронномикроскопическом исследовании образцов животных с ТТИГМ наблюдается резкое уменьшение количества цистерн гРЭПС по всей площади, при этом встречаются единичные полисомы и

свободные рибосомы. Отмечается заметное уменьшение количества митохондрий, сохранившиеся митохондрии набухают, в них наблюдается просветление матрикса, деструкция крист. В значительной части

нейронов отмечается усиление процессов вакуолизации. Ядра сохранившихся нейронов нередко имеют неровный контур, отмечаются глубокие инвагинации кариолеммы, локальные расширения перинуклеарно-

го пространства. В части нейронов ядрышко увеличивается в размерах, что можно расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейронов в ответ на повреждение (рис. 1, *a*).

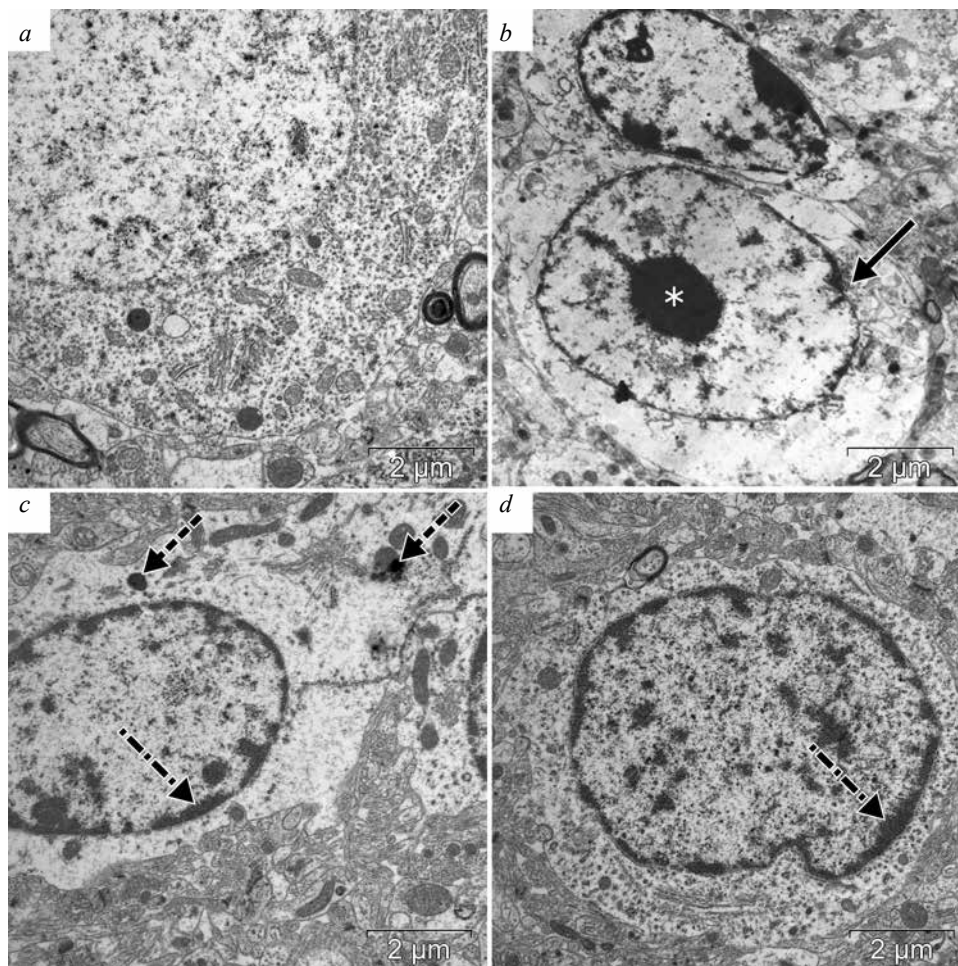


Рис. 1. IV слой коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп: *a* – неизменный нейрон коры большого мозга крысы ложнооперированной группы; *b*, *c* – нейроны коры большого мозга крыс контрольной группы. Распад гранулярной ЭС, единичные ее фрагменты в цитоплазме (черные стрелки), появление гранул липофусцина (пунктирная стрелка), уплотнение ядрышка нейрона (звездочка), прикраевая фрагментация хроматина в ядре (стрелки точка-пунктир); *d* – нейрон коры большого мозга крыс опытной группы. Сохранность органелл, прикраевая конденсация хроматина в ядре (стрелки точка-пунктир). Электронограммы; $\times 4\,500$

Количественно в группе животных с ишемией-реперфузией наблюдается уменьшение удельного объема грЭПС в 4,4 раза, митохондрий – в 1,9 раза, КГ – на 21,4% от показателей ложнооперированных

животных ($p < 0,05$). В то же время было выявлено десятикратное повышение удельного объема липофусцина и лизосом, а также пятикратное увеличение удельного объема вакуолей ($p < 0,05$; табл. 3).

Таблица 3

Удельная площадь органелл в цитоплазме пирамидных нейронов V слоя коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп, %, $Me (Q_1-Q_3)$					
Группа животных	грЭПС	Митохондрии	Лизосомы	КГ	Вакуоли
Ложнооперированные	24,33 (19,52–27,21)	9,67 (8,72–11,51)	1,38 (1,12–1,72)	2,34 (2,15–3,29)	1,8 (1,6–2,3)
Контроль	5,48* (4,97–5,86)	5,09* (4,089–5,14)	13,9* (12,15–15,02)	1,84* (1,7–2,05)	8,82* (8,12–9,91)
п-Тирозол	10,15*^ (9,58–11,51)	6,85*^ (6,15–7,71)	7,1*^ (6,88–7,65)	1,86* (1,85–2,52)	8,9* (8,1–9,65)

Введение п-тирозола крысам после ТТИГМ в значительной степени препятствует развитию описанных выше ультраструктурных нарушений нейронов. Удельный объем органелл остается выше, чем в группе контроля в 1,9 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), но в 1,6 раза ниже, чем в группе ложнооперированных животных. Так, п-тирозол препятствует накоплению в перикарионах липофусцина и лизосом, удельный объем которых почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 3, $p < 0,05$).

Гибель нейронов при ТТИГМ способствует активации перинеуроглии, в цитоплазме которой отмечается появление многочисленных вакуолей и фагосом, миелиноподобных телец. Часто на препаратах можно увидеть погружение в нейроны глиальных клеток-сателлитов, что указывает на начало нейронофагии. Отмечается активация микроглии: клетки теряют свои отростки, округляются, в ядре хорошо различимо ядрышко, в цитоплазме отмечается сильное развитие комплекса Гольджи и, следовательно, вакуолярного аппарата (рис. 2).

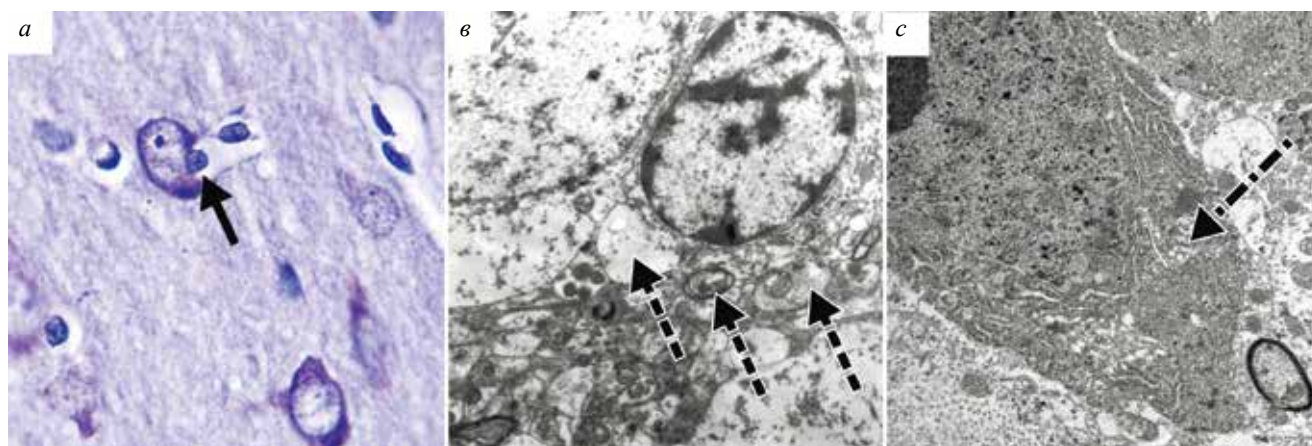


Рис. 2. Нейроглиальные взаимодействия в коре больших полушарий крыс с тотальной транзиторной ишемией головного мозга: а – нейронофагия – погружение сателлитного глиоцита в цитоплазму нейрона (стрелка). Окраска метиленовым синим по методу Ниссля, $\times 1\,000$; б – вакуоли, фагосомы, миелиноподобные тельца в цитоплазме глиоцита (пунктирные стрелки); в – активированный микроглиоцит (стрелка точка-пунктир). Электронограммы; $\times 5\,000$

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное исследование II, IV и V слоев сенсомоторной коры крыс на модели ТТИГМ выявило существенные изменения структуры и численности нейронов и глии при расстройстве гемодинамики. В нейронах обнаружены гиперхромия, хроматолиз разной степени, отмечена постишемическая гибель нейронов. Очаговый хроматолиз к пятым суткам проявлялся периферическим и сегментарным растворением хроматофильной субстанции, что является наиболее типичной реакцией на гипоксию [8]. Тотальный хроматолиз характеризовался равномерным растворением глыбок по перикариону и дендритам, а крайняя стадия («клетки-тени») расценивается как необратимая деструкция [9]. По данным различных авторов, гиперхромия может быть как следствием усиления ядерно-цитоплазматического транспорта РНК, так и признаком подавления синтеза белка, что совпадает с развитием гидролитических процессов и свидетельствует о необратимом повреждении нейронов [8].

Электронная микроскопия подтвердила данные морфометрии: после ТТИГМ в нейронах V слоя про-

исходила дегрануляция грЭПС, наблюдалось расширение цистерн ЭПР и КГ, деструкция мембранных органелл с формированием вакуолей, что количественно выражалось в снижении удельного объема грЭПС, митохондрий и КГ, увеличении удельного объема липофусцина, лизосом и вакуолей. Цистерны КГ в сохранившихся нейронах были расширены и фрагментированы, возрастало число лизосом, липидных включений и липофусцина, что подтверждается и на других моделях ТТИГМ [10–12].

Глионейрональное взаимодействие в норме поддерживает аксональную проводимость и синаптическую передачу [13]. В исследовании выявлена прогрессивная реакция нейроглии: рост ГНИ, усиление контактов нейронов с телами и отростками глиальных клеток, увеличение числа клеток-сателлитов, что характерно для начальной стадии постишемического состояния [8]. При этом численная плотность глии у крыс контрольной группы снижалась, что отражает гибель, прежде всего, астроглиоцитов.

Окислительный стресс при ишемии-реперфузии повреждает мембраны эритроцитов и эндотелия, нарушая микроциркуляцию и доступность кислорода

для тканей [14]. Описанные ранее антиоксидантные эффекты п-тирозола при ишемии головного мозга [5] могут объяснять нейропротекцию и в условиях ТТИГМ. Введение п-тирозола уменьшало численные потери нейронов во всех слоях, снижало очаговый и тотальный хроматолиз во II и IV слоях и долю пикноморфных нейронов в V слое. Аналогично при фокальной ишемии п-тирозол снижал уровень свободных радикалов, препятствовал некрозу и апоптозу, уменьшал размер «инсультного ядра» и увеличивал выживаемость нейронов в префронтальной коре и гиппокампе [15].

На ультраструктурном уровне отмечалась сохранность грЭПС, митохондрий и меньшее количество лизосом по сравнению с контрольной группой. Помимо антиоксидантного действия, важны гемореологические свойства п-тирозола: повышение деформируемости и снижение агрегации эритроцитов, уменьшение вязкости крови и плазмы [16], что, вероятно, улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода, снижая деструкцию нейронов и глиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, п-тирозол обладает нейропротективной активностью, уменьшая численные потери нейронов коры больших полушарий, а также снижая долю нейронов с патоморфологическими изменениями после глобальной церебральной ишемии-реперфузии благодаря сохранности мембранных оргanelл в нейронах, нормализации глио-нейрональных взаимоотношений и улучшению микроциркуляции. Продemonстрированная нами в доклинических испытаниях эффективность п-тирозола при ишемии-реперфузии головного мозга является важной предпосылкой для проведения клинического исследования препарата в терапии ишемических поражений ЦНС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;17;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Sekhon M.S., Ainslie P.N., Griesdale D.E. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit. Care*. 2017;21(1):90. DOI: 10.1186/s13054-017-1670-9.
- Dammavalam V., Lin S., Nessa S., Daksla N., Stefanowski K., Costa A., Bergese S. Neuroprotection during thrombectomy for acute ischemic stroke: a review of future therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):891. DOI: 10.3390/ijms25020891.
- George P.M., Steinberg G.K. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron*. 2015;87(2):297–309. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.041.
- Plotnikov M.B., Plotnikova T.M. Tyrosol as a neuroprotector: strong effects of a “weak” antioxidant. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(4):434–448. DOI: 10.2174/1570159X18666200507082311.
- Neuhaus A.A., Couch Y., Hadley G., Buchan A.M. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain*. 2017;140(8):2079–2092. DOI: 10.1093/brain/awx126.
- Atochin D.N., Chernysheva G.A., Aliev O.I., Smol'yakova V.I., Osipenko A.N., Logvinov S.V. et al. An improved three-vessel occlusion model of global cerebral ischemia in rats. *Brain Res. Bull.* 2017;132:213–221. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.06.005.
- Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М.: Медицина, 1979:167.
- Ярыгин Н.Е. Патологические и приспособительные изменения нейрона. М.: Медицина, 1973:190.
- Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 2004;29(11):1943–1949. DOI: 10.1007/s11064-004-6869-x.
- Rafols J.A., Daya A.M., O'Neil B.J., Krause G.S., Neumar R.W., White B.C. Global brain ischemia and reperfusion: Golgi apparatus ultrastructure in neurons selectively vulnerable to death. *Acta Neuropathologica*. 1995;90(1):17–30. DOI: 10.1007/BF00294455.
- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические изменения в теменной коре крыс после субтотальной ишемии головного мозга и на фоне введения L-NAME. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(1):14–20. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.1.14.
- Hatton G.I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in Physiology Education*. 2002;26(4):225–237. DOI: 10.1152/advan.00038.2002.
- Stoltz J.F., Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* 1991;43:41–49.
- Bu Y., Rho S., Kim J., Kim M.Y., Lee D.H., Kim S.Y. et al. Neuroprotective effect of tyrosol on transient focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 2007;414(3):218–221. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.094.
- Осипенко А.Н., Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. Механизмы нейропротективного действия п-тирозола в условиях тотальной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):65–72. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.03.015.

Вклад авторов

Жданкина А.А., Плотников М.Б. – разработка концепции и дизайна. Геренг Е.А., Акбашева О.Е. – методология исследования. Чернышева Г.А., Смольякова В.И. – постановка эксперимента. Осипенко А.Н. – анализ и интерпретация данных. Ласукова Т.В. – валидизация. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Тихоновская О.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Потапов А.В., Акбашева О.Е. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Жданкина Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, annazhdank@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-7416>

Осипенко Антон Николаевич – ассистент, кафедра фармакологии, СибГМУ, г. Томск, osipenko-an@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4763-3214>

Чернышева Галина Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, bona2711@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6438-5734>

Смольякова Вера Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, light061265@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9501-4664>

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, logvinov.sv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Потапов Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, potapov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0468-3959>

Герасимов Александр Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, gerasimov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>

Ласукова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, lasukova.tv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>

Геренг Елена Андреевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, gereng.ea@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>

Акбашева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, akbasheva.oe@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

Тихоновская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya.oa@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Плотников Марк Борисович – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, mbr2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0548-6586>

(✉) Жданкина Анна Александровна, annazhdank@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.08.2025;
одобрена после рецензирования 16.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025