

**ВЛИЯНИЕ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ  
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОЛА КРЫС  
НА РАЗВИТИЕ У НИХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*В.В. Криштоп\**, *О.А. Пахрова\**, *Т.А. Румянцева\*\**

\*Ивановская государственная медицинская академия  
(г. Иваново)

\*\*Ярославский государственный медицинский университет  
(г. Ярославль)

Проанализирована динамика смертности и неврологического дефицита при церебральной гипоперфузии у 197 крыс, разделенных на группы по полу, уровню стрессоустойчивости (тест «Открытое поле») и уровню развития когнитивных функций (тест «Водный лабиринт Морриса»). Хроническая гипоксия головного мозга моделировалась путем двусторонней перманентной окклюзии сонных артерий. Доля летальных исходов определялась на протяжении 4 недель после операции. Неврологический дефицит у выживших животных 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. В более поздние сроки у животных с высоким уровнем развития когнитивных процессов наблюдался второй пик смертности – на 8–28-е сутки после операции. Неврологический дефицит был сильнее выражен в группах самцов и стрессонеустойчивых животных. В группе крыс с высоким уровнем когнитивных способностей статистически значимо более выраженные неврологические нарушения определялись лишь в тесте Garcia на 1-е сутки эксперимента. Факторами, связанными с высоким уровнем неврологического дефицита на 6-е сутки эксперимента, были: мужской пол и низкая стрессоустойчивость животных. При сравнении результатов использованных неврологических тестов выявлено, что церебральная гипоперфузия сопровождается более выраженным повреждением двигательных структур в группах самок и стрессонеустойчивых крыс, а чувствительных структур – в группах самцов и животных с низким уровнем развития когнитивных процессов.

**Ключевые слова:** *летальность, неврологический дефицит, пол, стрессоустойчивость, когнитивные функции, церебральная гипоперфузия.*

---

**Ответственный за переписку:** Криштоп Владимир Владимирович, *адрес:* 153012, г. Иваново, просп. Шереметевский, д. 8; *e-mail:* chrishtop@mail.ru

**Для цитирования:** Криштоп В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Влияние типологических особенностей высшей нервной деятельности и пола крыс на развитие у них церебральной гипоперфузии в эксперименте // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 397–406. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.397

Профессия, социальный статус, особенности высшей нервной деятельности и стрессоустойчивость лиц, перенесших инсульт, определяют нейропластичность и реабилитационный резерв организма, 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 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 крыс, обладающих низкой стрессоустойчивостью, приводит к неблагоприятному исходу [1]. Внедрение персонифицированных подходов к ведению пациентов в раннем и позднем постинсультном периоде позволило бы существенно сократить доли 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.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводился на 197 3-месячных крысах линии Wistar обоего пола (97 самцов и 100 самок) массой 180–200 г, содержащихся группами по 5 особей в стандартных условиях вивария.

Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, (Страсбург, 18.03.1986, в редакции 2006 года), а также в соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ от 1 апреля 2016 года № 199н.

В качестве модели острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта в работе использована двухсторонняя перевязка обеих общих сонных артерий. Операция проводилась под кратковременным внутривенным наркозом золетилом, который вводили из расчета 20–40 мг на 1 кг массы подопытного животного за 40 мин до начала моделирования. Перед моделированием все крысы для прогностической оценки индивидуальной эмоциональной резистентности тестировались в новой обстановке «открытого поля». По соотношению паттернов поведения рассчитывался интегральный индекс активности [4]  $IИА = GA / (ЛП + ЛПц)$ , где  $GA$  – горизонтальная активность;  $ЛП$  – латентный период первого перемещения;  $ЛПц$  – латентный период выхода в центр поля. В зависимости от значений  $IИА$  крысы были разделены на активных и пассивных: активные (94 крысы) – прогностически более устойчивы к действию стрессорных нагрузок, пассивные (103 крысы) – обладают низкой резистентностью функций организма к стрессорным нагрузкам. 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 группы: с высоким (106 крыс) и низким (91 крыса) уровнем развития когнитивных функций.

Уровень неврологического дефицита на протяжении первых 6 сут после моделирования тотальной гипоксии головного мозга определялся при помощи шкалы McGraw (stroke-index) [5]. Тяжесть состояния устанавливалась по сумме соответствующих баллов: от 0 (неврологический дефицит отсутствует) до 10 (тяжелые проявления неврологических нарушений). Также использовалась шкала Garcia [6], с помощью

которой, в отличие от шкалы McGraw, кроме моторных нарушений и координации движений можно 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 при помощи программного пакета StatSoft Statistica 6.0. Значимость различий измеряемых параметров устанавливалась с применением непараметрического критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для оценки двух зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Для оценки значимости различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов использовался непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона. Отличия при  $p < 0,05$  рассматривались как значимые.

**Результаты.** Всего в эксперименте погибло 53 (26,9 %) крысы. 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. Крысы, умершие после выхода из постнаркозного сна, были включены в финальную структуру смертности. После операции погибло 36 (18,3 %) крыс, максимальное число павших животных отмечалось в первые 3 сут после моделирования поражения головного мозга (66,7 % смертей крыс, перенесших операцию), в более поздние постоперационные сроки смертность снижалась.

Половых особенностей общей смертности животных не обнаружено (погибло 17 самцов и 19 самок). Не было выявлено статистически значимых половых 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).

В результате анализа смертности животных в зависимости от устойчивости их к стрессовым нагрузкам (рис. 1, см с. 400) установлено, что количество погибших стрессоустойчивых

крыс было значительно больше, чем стрессоустойчивых (23 животных против 13;  $p < 0,01$ ). В первые 3 сут после операции число погибших животных, неустойчивых к стрессу, было в 3 раза больше, чем устойчивых (18 против 6;  $p < 0,001$ ). В дальнейшем различия по показателю летальности между группами устойчивых и неустойчивых к стрессу животных нивелировались. Оценка влияния уровня развития когнитивных функций на выживаемость крыс показала, что в острейший период (1-е сутки) развития ишемического инсульта погибло почти в 5 раз больше особей с высоким уровнем развития когнитивных функций (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-е по 28-е сутки) снова была отмечена статистически значимо ( $p < 0,02$ ) более высокая летальность в группе с высокими когнитивными способностями.

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 сут после операции. На 1-е сутки неврологический дефицит в среднем составлял  $10,4 \pm 1,3$  балла, на 3-и –  $13,6 \pm 1,1$  балла, а на 6-е –  $13,8 \pm 0,9$  балла. Данные теста McGraw в среднем для всех лабораторных животных были аналогичны результатам, полученным по методике Garcia: на 1-е сутки неврологический дефицит составлял  $4,1 \pm 0,5$  балла, на 3-и –  $2,8 \pm 0,4$  балла, а на 6-е –  $2,0 \pm 0,2$  балла. Таким образом, к 7-м суткам после окклюзии общих сонных артерий наблюдалось уменьшение неврологического дефицита.

При изучении средних значений неврологического дефицита, рассчитанных для групп, обращает на себя внимание наличие половых особенностей, а также отличий в зависимости от стрессоустойчивости и уровня развития

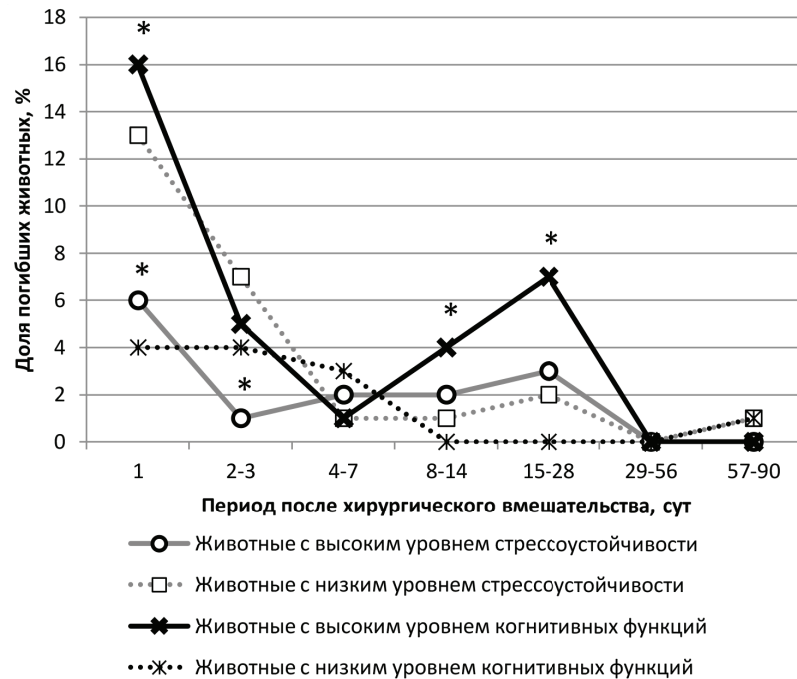


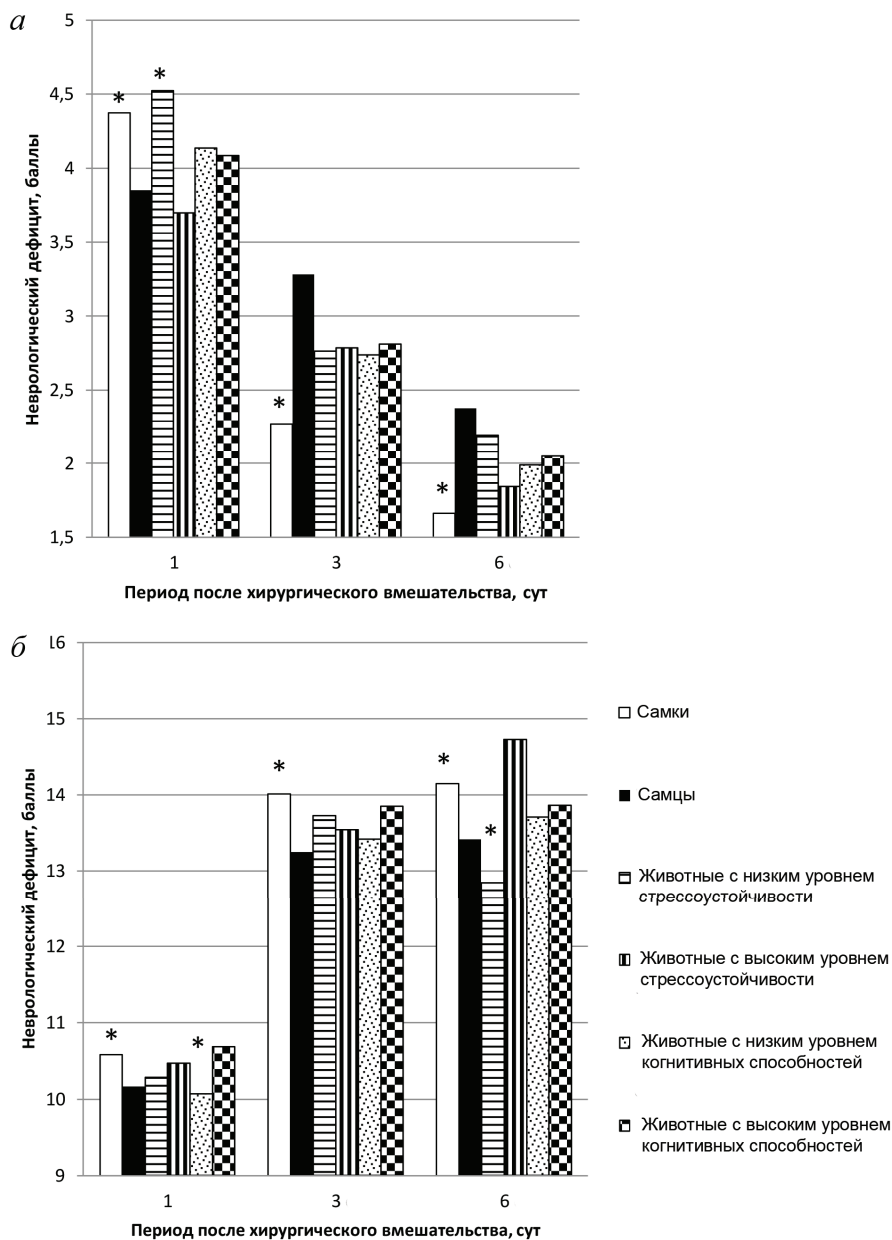
Рис. 1. Летальность у крыс с тотальной перманентной гипоксией головного мозга в зависимости от устойчивости к действию стрессорных нагрузок и уровня развития когнитивных функций (доля погибших от общего количества животных на текущий срок; \* – различия с альтернативной группой статистически значимы,  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона))

когнитивных функций. Так, на 1-е сутки после операции тест McGraw выявил более высокий уровень неврологического дефицита в группе самок ( $4,4 \pm 0,6$  балла против  $3,8 \pm 0,4$  балла у самцов;  $p < 0,05$ ), в то время как в тесте Garcia в группе самок неврологические расстройства были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем у самцов (рис. 2). Однако уже на 3–6-е сутки эксперимента тест McGraw демонстрировал статистически более высокие показатели неврологического дефицита в группе самцов по сравнению с самками, у которых неврологическая симптоматика была самой незначительной в сравнении с другими группами ( $3,3 \pm 0,5$  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 также зависела и от исходного уровня стрессоустойчивости животных (рис. 2). Оба теста демонстрировали меньшие нарушения и статистически значимо лучшую динамику восстановления неврологических функций в группе животных с высокой стрессоустойчивостью. В тесте McGraw у животных с низким уровнем стрессоустойчивости на 1-е сутки наблюдались 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;  $p < 0,05$ ).

Уровень развития когнитивных функций оказал наименьшее влияние на выраженность неврологических отклонений (рис. 2). В тесте

McGraw существенных различий неврологических нарушений у крыс с высоким и низким уровнем когнитивных функций не было



**Рис. 2.** Динамика неврологического дефицита у крыс с тотальной перманентной гипоксией головного мозга по результатам тестирования: *а* – по шкале McGraw; *б* – по шкале Garcia (\* – различия с альтернативной группой статистически значимы,  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона))

обнаружено. Статистически значимые отличия наблюдались лишь по шкале Garcia, где на 1-е сутки неврологический дефицит был более выражен в группе животных с низким уровнем когнитивных способностей ( $10,2 \pm 0,4$  балла, при  $10,6 \pm 0,4$  балла у животных с высоким уровнем когнитивных способностей;  $p < 0,05$ ); это можно объяснить эффектом элиминации, вызванным значительной смертностью в группе животных с высоким уровнем когнитивных способностей. В дальнейшем (на 3–6-е сутки после операции) была отмечена сходная динамика неврологического статуса в обеих группах.

**Обсуждение.** Смертельный исход при обширных поражениях головного мозга чаще наступает в первую неделю, что в основном связано с церебральной патологией: выраженным отеком мозга, смещением и сдавлением мозговых структур (84 % летальных случаев). В поздние сроки причиной летальности становятся экстрацеребральные нарушения [7].

В первые 3 дня при ишемии мозга развивается каскад патобиохимических 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, и развивается феномен глутаматной эксайтотоксичности (через 3–6 ч) [8]. Перевозбуждение глутаматных рецепторов вызывает дополнительный приток  $Ca^{2+}$  в нейроны, что влечет за собой перегрузку митохондрий, лактоацидоз и активацию ряда внутриклеточных ферментов: протеинкиназ, липаз и эндонуклеаз. Параллельно протекают реакции образования оксида азота, свободнорадикального окисления, местного воспаления, что через 12–36 ч приводит к развитию оксидантного стресса, микрососудистым нарушениям и повреждению гематоэнцефалического барьера [9]. Далее, на 2-3-и сутки, запускается каскадный механизм ферментативных реакций, приводящих как к некрозу, так и к апоптозу нейронов [10]. Это сопровождается нарастанием общемозговой симптоматики, углу-

блением неврологических симптомов и может привести к летальному исходу.

Доказано тесное взаимодействие дофамин-, ГАМК- и глутаматергических систем в когнитивных процессах, баланс которых нарушается при церебральной гипоперфузии [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 между потоками метаболитов зависит степень повреждающего действия ишемии на мозг разных групп. 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], могут быть причинами достоверно более высокой смертности животных с высоким уровнем развития когнитивных функций в ранние сроки эксперимента.

В более поздние сроки (на 4–7-е сутки) соотношение церебральных и экстрацеребральных причин смерти меняется в сторону экстрацеребральных, доля которых достигает 79 % после 21-х суток [7]. Именно на это время приходится 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 преобладании экстрацеребральных причин смертности в группе 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 [14]. Именно этим можно объяснить взаимосвязь между успеваемостью, IQ, а также другими проявлениями когнитивных процессов и состоянием сердечно-сосудистой системы [15, 16].

В литературе присутствуют данные, указывающие на влияние состояния высшей нервной

деятельности на нейросоматические проявления неврологического дефицита в тестах, что побуждает авторов 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 [18]. В свою очередь, лучшая динамика восстановления неврологических функций в группе самок в обоих тестах может быть связана с уровнем половых гормонов, т. к. 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 постишемической ткани [20].

Таким образом, летальность животных при церебральной гипоперфузии составляет 18,3 %,

максимальная – на 1–3-е сутки, затем она логарифмически снижается, достигая нуля к 90-м суткам эксперимента. Низкая стрессоустойчивость оказывает влияние на летальность в первые 3 сут, повышая ее в 3 раза. Высокий уровень развития когнитивных функций изменяет динамику смертности, повышая ее на 1-е сутки и формируя второй дополнительный пик на 8–28-е сутки после операции. Гипоперфузия головного мозга вызывает возникновение у выживших животных выраженного неврологического дефицита, который линейно снижается на протяжении первой недели эксперимента. Церебральная гипоперфузия сопровождается более выраженным повреждением двигательных структур в группах самок и стрессоустойчивых крыс, а чувствительных структур – в группах самцов и животных с низким уровнем развития когнитивных процессов. Наблюдается лучшая динамика восстановления неврологических функций в группе самок, по сравнению с самцами, и животных с высоким уровнем стрессоустойчивости независимо от пола.

## Список литературы

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 // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 153, № 5. С. 631–634.
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. Vol. 97, № 4. P. 690–699.
3. Алферова В.В., Узбеков М.Г., Миссионжик Э.Ю., Гехт А.Б. Клиническое значение гуморальных компенсаторных реакций в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 8. С. 36–40.
4. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // Вестн. новых мед. технологий. 2002. Т. 9, № 1. С. 16–18.
5. Гафарова М.Э., Наумова Г.М., Гуляев М.В., Кошелев В.Б., Соколова И.А., Домашенко М.А. Агрегация-дезагрегация и деформируемость эритроцитов при моделировании ишемического инсульта у крыс // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14, № 2(54). С. 63–69.
6. Дайнеко А.С., Шмонин А.А., Шумеева А.В., Коваленко Е.А., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 1(49). С. 68–78.
7. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности // Журн. неврол. им. Б.М. Маньковского. 2013. № 1. С. 26–30.
8. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and Stroke: Identifying Novel Targets for Neuroprotection // Prog. Neurobiol. 2014. Vol. 115. P. 157–188.

9. Barber P.A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit // *Sensors* (Basel). 2013. Vol. 13, № 6. P. 6981–7003.
10. Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug Therapy in Stroke: From Preclinical to Clinical Studies // *Pharmacology*. 2013. Vol. 92, № 5-6. P. 324–334.
11. Редькина А.В. Роль ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга крыс в модуляции латентного торможения: значение эмоционального и генетического факторов: автореф. дис... канд. биол. наук. Томск, 2014. 18 с.
12. Lyon L., Burnet P.W., Kew J.N., Corti C., Rawlins J.N., Lane T., De Filippis B., Harrison P.J., Bannerman D.M. 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. Vol. 36, № 13. P. 2616–2628.
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. Vol. 128, № 6. P. 938–949.
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 // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2013. Vol. 110, № 15. P. 6223–6228.
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. Vol. 12, № 5. P. 489–493.
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. Vol. 53, № 12. P. 1843–1851.
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 Науч. центра экспертизы средств мед. применения*. 2014. № 4. С. 39–45.
18. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Аганов П.А. Гендерные особенности строения префронтальной коры мозга мужчин и женщин // *Морфол. ведомости*. 2016. № 1. С. 9–15.
19. Ishihara Y., Fujitani N., Sakurai H., Takemoto T., Ikeda-Ishihara N., Mori-Yasumoto K., Nehira T., Ishida A., Yamazaki T. Effects of Sex Steroid Hormones and Their Metabolites on Neuronal Injury Caused by Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation in Organotypic Hippocampal Slice Cultures // *Steroids*. 2016. Vol. 113. P. 71–77.
20. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Шимановский Н.Л., Скворцова В.И. Эстрогены и головной мозг // *Вестн. РАМН*. 2012. № 2. С. 48–59.

## References

1. Ivannikova N.O., Pertsov S.S., Krylin V.V. Specific Features of Biogenic Amine Content in the Cerebral Cortex During Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats with Various Behavioral Characteristics. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2012, vol. 153, no. 5, pp. 677–679.
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, vol. 97, no. 4, pp. 690–699.
3. Alferova V.V., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gekht A.B. Klinicheskoe znachenie gumoral'nykh kompensatornykh reaktsiy v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta [Clinical Significance of Humoral Compensatory Reactions in the Acute Period of Ischemic Stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2011, no. 8, pp. 36–40.
4. Koplík E.V. Metod opredeleniya kriteriya ustoychivosti krysa k emotsional'nomu stressu [Method for Determining the Criterion of Resistance to Emotional Stress in Rats]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2002, vol. 9, no. 1, pp. 16–18.
5. Gafarova M.E., Naumova G.M., Gulyaev M.V., Koshelev V.B., Sokolova I.A., Domashenko M.A. Agregatsiya-dezagregatsiya i deformiruemost' eritrotsitov pri modelirovanii ishemicheskogo insul'ta u krysa [Erythrocyte (Dis)aggregation in Stroke Model in Rats]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 63–69.



6. Dayneko A.S., Shmonin A.A., Shumeeva A.V., Kovalenko E.A., Mel'nikova E.V., Vlasov T.D. Metody otsenki nevrologicheskogo defitsita u kryss posle 30-minutnoy fokal'noy ishemii mozga na rannikh i pozdnykh srokakh postishemicheskogo perioda [Methods for Assessing Neurological Deficit in Rats After a 30-Minute Focal Cerebral Ischemia at the Early and Late Stages of the Post-Ischemic Period]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 68–78.
7. Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Ryabinkina Yu.V., Gnedovskaya E.V. Tyazhelyy insul't i sindrom poliorgannoy nedostatochnosti [Severe Stroke and Multiple Organ Dysfunction Syndrome]. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kova*, 2013, no. 1, pp. 26–30.
8. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and Stroke: Identifying Novel Targets for Neuroprotection. *Prog. Neurobiol.*, 2014, vol. 115, pp. 157–188.
9. Barber P.A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit. *Sensors (Basel)*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 6981–7003.
10. Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug Therapy in Stroke: From Preclinical to Clinical Studies. *Pharmacology*, 2013, vol. 92, no. 5-6, pp. 324–334.
11. Red'kina A.V. Rol' GAMK- i NMDA-retseptorov mozga kryss v modulyatsii latentnogo tormozheniya: znachenie emotsional'nogo i geneticheskogo faktorov [The Role of GABA- and NMDA-Receptors in Rat Brain in the Modulation of Latent Inhibition: Significance of Emotional and Genetic Factors]. Tomsk, 2014. 18 p.
12. Lyon L., Burnet P.W., Kew J.N., Corti C., Rawlins J.N., Lane T., De Filippis B., Harrison P.J., Bannerman D.M. 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, vol. 36, no. 13, pp. 2616–2628.
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)<sub>2A</sub> and DA D<sub>2</sub> Antagonism and 5-HT<sub>1A</sub> Partial Agonism. *J. Neurochem.*, 2014, vol. 128, no. 6, pp. 938–949.
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. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2013, vol. 110, no. 15, pp. 6223–6228.
15. Okruszek Ł., 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, vol. 12, no. 5, pp. 489–493.
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, vol. 53, no. 12, pp. 1843–1851.
17. Spasov A.A., Fedorchuk V.Yu., Gurova N.A., Cheplyaeva N.I., Reznikov E.V. Metodologicheskii podkhod dlya izucheniya neyroprotektornoy aktivnosti v eksperimente [Methodological Approach to Researching Neuroprotective Activity in Experiment]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*, 2014, no. 4, pp. 39–45.
18. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Agapov P.A. Gendernye osobennosti stroeniya prefrontal'noy kory mozga muzhchin i zhenshchin [Gender-Related Features of Prefrontal Cortex Structure in Men and Women]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2016, no. 1, pp. 9–15.
19. Ishihara Y., Fujitani N., Sakurai H., Takemoto T., Ikeda-Ishihara N., Mori-Yasumoto K., Nehira T., Ishida A., Yamazaki T. Effects of Sex Steroid Hormones and Their Metabolites on Neuronal Injury Caused by Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation in Organotypic Hippocampal Slice Cultures. *Steroids*, 2016, vol. 113, pp. 71–77.
20. Kareva E.N., Oleynikova O.M., Panov V.O., Shimanovskiy N.L., Skvortsova V.I. Estrogeny i golovnoy mozg [Oestrogens and the Brain]. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 2, pp. 48–59.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.397

*Vladimir V. Krishtop\**, *Ol'ga A. Pakhrova\**, *Tat'yana A. Rummyantseva\*\**

\*Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russian Federation)

\*\*Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation)

## **INFLUENCE OF TYPOLOGICAL FEATURES OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND SEX ON THE PROGRESSION OF CEREBRAL HYPOPERFUSION IN RATS IN EXPERIMENT**

The dynamics of mortality and neurological deficit in cerebral hypoperfusion was analysed in 197 rats divided into groups according to sex, level of stress tolerance (open field test) and level of development of cognitive functions using the Morris water navigation task. Chronic cerebral hypoxia was modelled by permanent bilateral occlusion of carotid arteries. The proportion of deaths was determined during four weeks after the operation. Neurological deficit in the surviving animals was assessed using the McGraw Stroke Index Scale and the Garcia Test. It was found that high mortality in rats in the acute period is associated with a high initial level of development of cognitive functions and low stress tolerance. In later periods, animals with a high level of development of cognitive processes showed a second peak of mortality on days 8–28 after the operation. Neurological deficit was more pronounced in the groups of males and stress-intolerant animals. In the group of rats with a high level of cognitive abilities, significantly more pronounced neurological disorders were detected only in the Garcia Test on the first day of the experiment. The following factors were associated with a high level of neurological deficit on the 6th day of the experiment: male sex and low stress tolerance. Having compared the results of the aforementioned neurological tests, we found that cerebral hypoperfusion is accompanied by a more pronounced damage to motor structures in the groups of females and stress-intolerant rats, and to sensory structures in the groups of males and rats with a low level of development of cognitive processes.

**Keywords:** *mortality, neurological deficit, sex, stress tolerance, cognitive functions, cerebral hypoperfusion.*

Поступила 14.06.2018

Received 14 June 2018

---

**Corresponding author:** Vladimir Krishtop, *address:* prosp. Sheremetevskiy 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation; *e-mail:* chrishtop@mail.ru

**For citation:** Krishtop V.V., Pakhrova O.A., Rummyantseva T.A. Influence of Typological Features of Higher Nervous Activity and Sex on the Progression of Cerebral Hypoperfusion in Rats in Experiment. *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 397–406. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.397