

УДК 616.831–005–092.9:616.12–008.331:612.824

В.С. Айдарова¹, В.Г. Бабийчук¹, О.В. Кудкоцева¹,
О.В. Наумова², И.И. Ломакин^{1*}, Е.С. Проценко³

Экспериментальное обоснование применения лечебной гипотермии и клеточной терапии при дисциркуляторной энцефалопатии у крыс линии SHR. Часть 1. Спонтанно гипертензивные крысы линии SHR в качестве модели дисциркуляторной энцефалопатии

UDC 616.831–005–092.9:616.12–008.331:612.824

V.S. Aidarova¹, V.G. Babiichuk¹, O.V. Kudokotseva¹,
O.V. Naumova², I.I. Lomakin^{1*}, E.S. Protsenko³

Experimental Substantiation of Therapeutic Hypothermia and Cell Therapy Application at Dyscirculatory Encephalopathy in SHR Rats. Part 1. Spontaneously Hypertensive SHR Rats as a Model of Dyscirculatory Encephalopathy

Реферат: В работе исследовалась возможность использования спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (*spontaneously hypertensive rats*) в качестве адекватной модели дисциркуляторной энцефалопатии. Была проведена сравнительная оценка морфологических, морфометрических показателей и интенсивности процессов перекисного окисления липидов (по уровню малонового диальдегида (МДА)) в ткани головного мозга (ГМ) белых беспородных крыс, принятых за нормотензивный контроль, и крыс линии SHR, а также показателей их артериального давления, вязкости крови и гематокрита. У крыс линии SHR отмечены изменения архитектоники сосудистого русла ГМ и дегенеративно-дистрофические поражения ткани мозга на фоне значимо высоких показателей артериального давления, повышенной вязкости крови, сниженного уровня доставки кислорода к тканям и высоких показателей МДА (по сравнению с нормотензивным контролем). Установлено, что крысы линии SHR могут быть использованы для разработки способов коррекции патологически измененных структур ГМ с помощью метода краниocereбральной гипотермии и введения криоконсервированных клеток кордовой крови.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, головной мозг, перекисное окисление липидов.

Реферат: У роботі досліджувалася можливість використання спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR (*spontaneously hypertensive rats*) в якості адекватної моделі дисциркуляторної енцефалопатії. Була проведена порівняльна оцінка морфологічних, морфометричних показників та інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (за рівнем малонового діальдегіду (МДА)) у тканинах головного мозку (ГМ) білих беспородних щурів, прийнятих за нормотензивний контроль, і щурів лінії SHR, а також показників їх артеріального тиску, в'язкості крові та гематокриту. У щурів лінії SHR зазначено зміни архітекtonіки судинного русла ГМ та дегенеративно-дистрофічні ураження тканин мозку на тлі значуще високих показників артеріального тиску, підвищеної в'язкості крові, зниженого рівня доставки кисню до тканин та високих показників МДА (порівняно з нормотензивним контролем). Встановлено, що щури лінії SHR можуть бути використані для розробки способів корекції патологічно змінених структур ГМ за допомогою методу краниocereбральної гіпотермії та введення криоконсервованих клітин кордової крові.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, головний мозок, перекисне окиснення ліпідів.

Abstract: The possibility of using spontaneously hypertensive rats (SHR) as an adequate of dyscirculatory encephalopathy model was investigated. Morphological, morphometric parameters and intensity of processes of lipid peroxidation (malonic dialdehyde (MDA) content) in the brain tissue of white outbred rats (assumed as a normotensive control) and SHR rats were assessed, as well as their blood pressure, blood viscosity and hematocrit were analyzed. In the SHR rats, the changes in architectonics of the brain vascular bed and degenerative-dystrophic lesions of the brain tissue were noted on the background of significantly high blood pressure, increased blood viscosity, reduced oxygen delivery to tissues, and high MDA content (compared with normotensive control). It has been established that SHR rats can be used for developing the ways of correction of pathologically changed brain structures using the methods of craniocerebral hypothermia as well as introduction of cryopreserved cells of cord blood.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, arterial hypertension, brain, lipid peroxidation.

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

²Харківський національний медичний університет, м. Харків

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:

вул. Переяславська, 23, м. Харків, Україна 61016;
тел.: (+38 057) 373-74-35, факс: (+38 057) 373-59-52
електронна пошта: journal@cryo.org.ua

*To whom correspondence should be addressed:

23, Pereyaslavska str., Kharkiv, Ukraine 61016;
tel.: +380 57 373 7435, fax: +380 57 373 5952
e-mail: journal@cryo.org.ua

Надійшла 30.01.2018

Прийнята до друку 11.09.2018

Received January, 30, 2018

Accepted September, 11, 2018

© 2018 I.I. Lomakin et al. Published by the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся ишемическим (многоочаговым или диффузным) поражением головного мозга (ГМ) с постепенным развитием комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств, приводящих к развитию когнитивных нарушений (сосудистая деменция). Основным этиологическим фактором ДЭ является хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия), от которых зависит кровоснабжение коры и подкорковых глубинных отделов мозга [2, 9, 11, 13]. Патологическая картина ишемии ГМ включает в себя также нарушения процессов свободно-радикального окисления, микрогемодикуляции и реологии крови, развитие дисфункции эндотелия, макро- и микроэлементного гомеостаза организма. Конечным итогом разнообразных сосудистых изменений ГМ является повреждение проводящих путей и нейронных кругов, связывающих корковые и подкорковые структуры, что приводит к их разобщению и развитию комплекса нейропсихологических, двигательных и вегетативных клинических проявлений [9, 14].

С целью изучения патогенеза, течения и последствий АГ, протекающих по сценарию, близкому к развитию этого заболевания у человека, в 1963 г. учеными К. Окамото и К. Аоки [3] была выведена линия крыс SHR (*spontaneously hypertensive rats*). У всех без исключения животных этой линии спонтанная гипертензия развивается в возрасте 7–15-ти недель [1, 3]. Формирование гипертензии связывают с полигенетическими изменениями – нарушением функции от одного до шести генов, участвующих в регуляции артериального давления (АД) [3, 15].

При исследовании влияния повышенного АД на ГМ человека и его гемодинамику были установлены следующие нарушения: ремоделирование сосудистого русла, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и поражение вещества ГМ [2, 11, 13]. Сходные изменения были выявлены и у спонтанно гипертензивных крыс. У этих животных значимо, по сравнению с нормотензивным контролем, снижены микроваскуляризация, микроциркуляция в коре ГМ и плотность всей микрососудистой сети, уменьшены средний диаметр капилляров, скорость тканевого кровотока и степень насыщения ткани ГМ кислородом [5–7, 10, 17, 18, 21]. В этой связи крысы линии SHR являются перспективной моделью для изучения неврологическо-поведенческих расстройств

Dyscirculatory encephalopathy (DE) is a chronic progressive form of cerebrovascular pathology, characterized with ischemic (either multifocal or diffuse) brain injury with a gradual development of a complex of neurological and neuropsychological dysfunctions, resulting in development of cognitive disorders (vascular dementia). The main etiological factor of DE is chronic uncontrolled arterial hypertension (AH), which causes arteriosclerosis (lipohyalinosis) of small penetrating arteries and arterioles (hypertonic arteriopathy), providing the blood supply of the cortex and subcortical deep divisions of the brain [3, 5, 9, 21]. The pathological pattern of the brain ischemia includes disorders in free radical oxidation, microhemocirculation and rheology of blood, development of endothelial dysfunction and macro- and microelement homeostasis of the body. The final result of a variety of vascular changes in brain is a damage to the conducting pathways and neural circles, connecting the cortical and subcortical structures, that leads to their uncoupling and development of a complex of neuropsychological, motor and vegetative clinical manifestations [6, 21].

To study the pathogenesis, course and consequences of AH proceeding similarly to the development of this disease in humans, in 1963 K. Okamoto and K. Aoki [23] bred a SHR strain (spontaneously hypertensive rats). In all the animals of this strain, without exception, spontaneous hypertension develops at the age of 7–15 weeks [2, 23]. The formation of hypertension is associated with polygenetic changes, *i. e.* an impaired function of one to six genes involved into regulation of blood pressure (BP) [7, 23].

Studying the effect of elevated BP on human brain and its hemodynamics showed the arousal of following abnormalities: vascular bed remodeling, autoregulation of cerebral blood flow and damage to the brain substance [3, 5, 9]. Similar changes were found for spontaneously hypertensive rats. In these animals, as compared to a normotensive control, microvascularization, microcirculation in the brain cortex, and the density of the entire microvascular network were significantly reduced, mean diameter of capillaries, tissue flow rate and degree of brain tissue oxygen saturation were decreased [1, 12, 13, 16–19]. In this regard, SHR rats are a promising model for the study of neurological-behavioral disorders (attention deficit hyperactivity disorder) [4, 14], a number of cerebrovascular diseases [6, 19, 20] and vascular dementia [6, 15], jointly called as DE.

Chronic ischemia of the brain, caused by a lack of oxygen, stimulates the transition of the energy metabolism of cells to anaerobic glycolysis due to

(синдром дефицита внимания и гиперактивности) [12, 19], целого ряда цереброваскулярных заболеваний [14, 21, 22] и сосудистой деменции [14, 20], объединяемых общим термином ДЭ.

Хроническая ишемия ГМ, вызванная недостатком кислорода, стимулирует переход энергетического метаболизма клеток на анаэробный гликолиз вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. В результате чего снижается синтез АТФ, накапливаются активные формы кислорода, истощаются запасы эндогенных антиоксидантов и активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, что вызывает гибель клеток мозга. Образующиеся в результате развития свободно радикальных реакций токсины приводят к нарушению функционирования систем, регулирующих сокращение гладкомышечных клеток сосудов и определяющих их тонус, периферическое сопротивление и, соответственно, системное АД [2, 23].

В ходе онтогенеза у спонтанно гипертензивных крыс SHR изменяются реологические показатели: увеличивается общее число эритроцитов, повышается уровень гемоглобина и гематокрита, что также может быть одной из причин повышения АД уже на начальных этапах формирования АГ [4, 16].

Таким образом, хроническая неконтролируемая АГ вызывает изменения микрососудистого русла и общей гемодинамики, приводя к развитию ишемического каскада метаболических реакций, характерных для цереброваскулярной патологии, ишемического поражения ГМ и, в конечном итоге, к ДЭ и сосудистой деменции. Традиционные методы лечения, имеющие многолетнюю историю, в большинстве случаев не могут изменить прогрессирующее течение цереброваскулярных нарушений [11, 13]. Поэтому важнейшей задачей медицины является разработка новых эффективных методов борьбы с прогрессирующей сосудистой деменцией при ДЭ.

Кордовая кровь как источник стволовых клеток и лечебная гипотермия, осуществляющая направленное терморегуляторное воздействие на активность нервных центров, нашли свое применение в терапии цереброваскулярных заболеваний [9].

Цель данной работы – изучение развития дисциркуляторной энцефалопатии у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR по морфологическим, морфометрическим показателям, интенсивности процесса перекисного окисления липидов в ткани головного мозга, а также гемореологическим показателям для обоснования использования животных данной линии в качестве модельного объекта.

the failure of the energy-synthesizing function of the mitochondrial respiratory chain. As a result, ATP synthesis is reduced, reactive oxygen species are accumulated, endogenous antioxidant stores are depleted and rate of lipid peroxidation (LPO) of cell membranes is enhanced, which causes the death of brain cells. The toxins formed as a result of the development of free radical reactions lead to a disfunction of the systems regulating the contraction of the smooth muscle cells of vessels and determining their tone, peripheral resistance and, accordingly, systemic blood pressure [9, 22].

In the course of ontogenesis, rheological parameters are changed in SHR rats, namely there is a rise in total number of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit, that can also be one of the reasons of elevated blood pressure at the initial stages of AH formation [10, 11].

Thus, chronic uncontrolled AH causes the changes in microvascular bed and general hemodynamics, leading to the development of an ischemic cascade of metabolic reactions characteristic of the progressive form of cerebrovascular pathology and ischemic damage to the brain. Therefore the searching of new effective methods of fighting against the developing and progressing vascular dementia at DE is the most important task of practical medicine.

Cord blood as the source of stem cells and therapeutic hypothermia, which has a directed thermoregulatory effect on the activity of nerve centers, have found their application in the therapy of cerebrovascular diseases [9].

The research aim was to study the development of dyscirculatory encephalopathy in SHR rats by morphological, morphometric indices, intensity of lipid peroxidation in brain tissue, and hemoreological indices to justify the use of this strain animals as a model object.

Materials and methods

Studies were carried out in 12–13-month-old males of white outbred and spontaneously hypertensive rats. The animals were kept in the Animal House of the IPC&C of the NAS of Ukraine (Kharkiv) on a standard diet.

The experiments were performed in accordance with the Law of Ukraine On the Protection of Animals Against Cruelty (№ 3447-IV dated of February 21st, 2006), in compliance with the requirements of the Committee in Bioethics of the Institute, coordinated with the statements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).



Материалы и методы

Исследования проводили на 12–13-месячных самцах белых беспородных и спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. Животных содержали в виварии ИПКиК НАН Украины (г. Харьков) на стандартном пищевом рационе.

Эксперименты были проведены в соответствии с Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения (№ 3447–IV от 21.02.2006 г.) при соблюдении требований Комитета по биоэтике Института, согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Крысы были разделены на две группы ($n = 14$ в каждой): 1 – белые беспородные крысы (нормотензивный контроль); 2 – крысы линии SHR.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации в один день.

Абсолютное количество эритроцитов в периферической крови определяли общепринятым методом в камере Горяева, относительную вязкость крови – с использованием капиллярного вискозиметра ВК-4 (Полтавский стекольный завод, Украина). Гематокрит оценивали методом центрифугирования в стеклянных капиллярах («Micromed») и выражали в процентах, уровень доставки кислорода к тканям – по расчетному показателю k (отношение гематокрита к вязкости крови). Интенсивность ПОЛ определяли спектрофотометрически по скорости накопления его конечного продукта, малонового диальдегида (МДА), в гомогенате мозговой ткани [8].

Материалом для микроскопического исследования служил ГМ крысы, фиксированный в 10%-м нейтральном формалине. Из области прецентральной извилины иссекали образцы толщиной 0,4 см, включающие мягкую мозговую оболочку, серое и белое вещество мозга, кору и подкорковые структуры. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для оценки общего состояния мягких мозговых оболочек и вещества ГМ. Окрашивание препаратов пикрофуксином по ван Гизону проводили для выявления и оценки степени развития коллагеновых волокон в строме мягких мозговых оболочек и стенке сосудов. Препараты, окрашенные толуидиновым синим по Нислю, служили объектом для изучения состояния нейронной популяции, глиального компонента клеточной популяции вещества мозга, глионейрональных взаимодействий. Микроскопический анализ препаратов выполняли на микроскопе «Olympus BX-41» («Olympus Corporation», Япония).

The rats were divided into two groups ($n = 14$ in each): 1 – white outbred rats (normotensive control); 2 – SHR rats.

The animals were sacrificed by decapitation in one day.

The absolute amount of red blood cells in peripheral blood was determined by the conventional method in the Goryaev's chamber, the relative viscosity of blood was measured using a VK-4 capillary viscometer (OJSC Poltava Medical Glass Factory, Ukraine). The hematocrit was assessed by centrifugation in glass capillaries («Micromed») and expressed as a percentage, the amount of oxygen delivery to the tissues was assessed using the calculated index k (ratio of hematocrit to blood viscosity). The intensity of LPO was determined spectrophotometrically by the rate of accumulation of its final product, malonic dialdehyde (MDA), in the homogenate of brain tissue [8].

The sample used for microscopic examination was a rat brain fixed in 10% neutral formalin. Samples of 0.4 cm thick were excised from the precentral gyrus, including the soft medulla, gray and white matter of the brain, cortex and subcortical structures. The sections stained with hematoxylin and eosin were used to assess the general state of the soft meninges and the brain substance. The other sections were stained with picrofuchsin according to van Gieson to identify and assess the degree of development of collagen fibers in the stroma of the soft meninges and in vessel wall. Sections stained with Toluidine blue according to Nissl served for studying the state of the neuron population, the glial cells of brain, and glial-neuronal interactions. The preparations were analyzed using a microscope Olympus BX-41 (Olympus Corporation, Japan).

To objectify the data obtained, a morphometric study was carried out in the preparations stained with Toluidine blue according to Nissl. We have determined the neuroglial index (number of glial cells per neuron), density of neurons, gliocytes and functioning (open) capillaries (in 1 mm^2) in the third to fifth layers of the brain cortex. All the morphometric and morphological studies were performed with the Olympus BX-41 microscope and the Olympus DP-Soft 3.1 software (Olympus Corporation, Japan).

For the statistical processing of morphometric data, Excel software (Microsoft, USA) was used. The obtained digital data were represented as the arithmetic mean (M) and the arithmetic mean error (m). The significance of differences between the groups was estimated according to the Mann-Whitney U test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Для объективизации полученных данных проводили морфометрическое исследование на препаратах, окрашенных толуидиновым синим по Нислю. Определяли значение нейроглиального индекса (количество глиальных клеток, приходящихся на один нейрон), плотность нейронов, глиоцитов и функционирующих (открытых) капилляров (в 1 мм²) в третьем–пятом слоях коры ГМ. Все морфометрические и морфологические исследования выполняли на микроскопе «Olympus BX-41» с использованием компьютерной программы «Olympus DP-Soft 3.1» («Olympus Corporation», Япония).

Для статистической обработки морфометрических данных использовали пакет прикладных программ фирмы «Excel» («Microsoft», США). Полученные цифровые данные представляли в виде средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической величины (m). Вероятность различий между группами рассчитывали по U-критерию Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нарушения в системе гемостаза являются неотъемлемым компонентом патогенеза АГ и ДЭ [11, 13]. В этой связи нами были изучены некоторые гемореологические показатели у крыс групп 1 и 2.

Мониторинг АД у беспородных белых крыс подтвердил стабильность регистрируемых показателей при АД 127 мм рт. ст., что соответствует усредненным данным литературы для нормотензивных животных [14] (табл. 1).

На модели чистой линии крыс SHR, спонтанно развивающей хроническую гипертензию без предшествующих первичных заболеваний, показано, что среднее значение АД, равное 221,1 мм рт. ст., на 75% ($p < 0,001$) превышает таковое у беспородных нормотензивных крыс (табл. 1).

Проведенные нами эксперименты показали значимое увеличение количества циркулирующих эритроцитов (на 41%), вязкости крови (на 81%) и показателей гематокрита (на 17%) у крыс группы 2 по сравнению с группой 1 (табл. 1).

Известно, что повышенное АД приводит к ускоренному развитию цереброваскулярных заболеваний, изменениям в системе микроциркуляции, скорости мозгового кровотока, степени насыщения кислородом коры ГМ и активации ПОЛ [23].

Результаты экспериментов показали, что в исходной реакции ПОЛ уровень МДА в гомогенате мозговой ткани крыс SHR на 160% выше, чем в нормотензивном контроле (табл. 1). Полученные

Results and discussion

Disorders in the hemostatic system are an integral component of the AH and DE pathogenesis [3, 5]. In this connection, we studied some hemorheological indices in rats of groups 1 and 2.

Monitoring of blood pressure in outbred white rats has confirmed the stability of the recorded indices at BP of 127 mm Hg, which corresponds to the averaged reported data for normotensive animals [6] (Table 1).

In the animals with only SHR, spontaneously developing a chronic hypertension without previous primary diseases, it has been shown that the average blood pressure of 221.1 mm Hg was 75% ($p < 0.001$) higher than that of the outbred normotensive rats (Table 1).

The experiments carried out by us showed a significant increase in the number of circulating red blood cells (by 41%), blood viscosity (by 81%) and hematocrit (by 17%) in the rats of group 2 compared with group 1 (Table 1).

An elevated blood pressure is known to result in an accelerated development of cerebrovascular diseases, changes in microcirculation system, rate of cerebral blood flow, degree of saturation with oxygen of the brain cortex, and activation of LPO [22].

The results of the experiments showed that in the initial reaction of LPO, the MDA level in brain tissue homogenate of SHR rats was 160% higher than in normotensive control (Table 1). The data obtained by us confirmed the assumption, that chronic AH in the brain tissue is accompanied with an significantly higher initial level of the final product of lipid peroxidation in the form of MDA if compared with the one in the brain tissue of normotensive rats.

The fact of the 'involvement' of blood rheology indices into the development of hypertension was confirmed by the results of numerous studies [10–13] and was demonstrated in our study in SHR rats with genetically determined hypertension. This strain of rats is also recognized as a successful model of the syndrome of increased blood viscosity [11], which develops due to elevated hematocrit, plasma viscosity and erythrocyte aggregation.

The rise in the hematocrit level in SHR rats can be associated with an increased amount of blood erythrocytes, which is a compensatory reaction of the body to developing (as a result of chronically high BP counts) hypoxia and is characterized with an enhanced bone marrow production of red blood cells. In turn, an increase in hematocrit is accompanied by a decrease in the level of oxygen delivery to tissues and leads to even greater increase in tissue hypoxia. According to our findings, the level of



Таблица 1. Показатели АД, ПОЛ и гемореологии у экспериментальных животных
Таблица 1. Indices of BP, LPO and hemorheology in experimental animals

Группа Group	АД, мм рт.ст. BP, mmHG.	ПОЛ, нмоль МДА/мг мозговой ткани (исход- ная реакция) LPO, nmol MDA/mg of brain tissue (initial reaction)	Гемореологические показатели Hemorheological indices			
			Количество эритроцитов в 1 мл крови ($\times 10^9$) Number of RBC in 1 ml of blood ($\times 10^9$)	Гематокрит, % Hematocrit, %	Вязкость крови Blood viscosity	Уровень доставки кислорода к тканям Level of oxygen supply to tissues
1	126,6 \pm 3,0	0,10 \pm 0,01	4,4 \pm 0,3	36,8 \pm 1,1	3,7 \pm 0,4	9,9
2	221,1 \pm 6,4*	0,26 \pm 0,2 *	6,2 \pm 0,3*	43,3 \pm 1,8*	6,7 \pm 0,2*	6,5*

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы 1, $p < 0,05$.

Note: * – differences are statistically significant with respect to group 1, $p < 0.05$.

нами данные подтвердили предположение: при хронической АГ в ткани ГМ исходный уровень конечного продукта липопероксидации в виде МДА значимо превосходит таковой в мозговой ткани нормотензивных крыс.

Факт «причастности» показателей реологии крови к развитию гипертонии подтвержден результатами многих исследований [4, 16–18] и показан нами на примере крыс линии SHR с генетически детерминированной АГ. Данная линия крыс признана также удачной моделью синдрома повышенной вязкости крови [16], который развивается вследствие увеличения гематокрита, вязкости плазмы и агрегации эритроцитов.

Возрастание уровня гематокрита у крыс линии SHR можно связать с повышенным количеством эритроцитов в крови, которое является компенсаторной реакцией организма на развивающуюся (в результате хронически высоких цифр АД) гипоксию и характеризуется усиленной продукцией костным мозгом красных кровяных клеток. В свою очередь, повышение показателей гематокрита сопровождается снижением уровня доставки кислорода к тканям и приводит к еще большему нарастанию тканевой гипоксии. По результатам наших исследований уровень доставки кислорода к тканям (отношение гематокрита к вязкости крови) у крыс группы 2 был значимо ниже, чем в группе 1 (табл. 1).

При микроскопическом исследовании препаратов ГМ крыс группы 1 установлено, что мягкие мозговые оболочки тонкие, с умеренным содержанием коллагеновых волокон, формирующих нежные фуксинофильные пучки, среди которых визуализировалось небольшое количество фибробластов и фиброцитов, малочисленные лимфоциты и гистиоциты. Артериальные и венозные сосуды у животных группы 1 имели хорошо выраженный просвет, выполненный форменными элементами крови, преимущественно эритроцитами. Эндотелиоциты сосудов были уплощенной формы с несколько вытянутым умеренно базофильным ядром и равномерно располагались на

oxygen delivery to tissues (the ratio of hematocrit to blood viscosity) in rats of group 2 was significantly lower than in group 1 (Table 1).

A microscopic study of brain of group 1 rats showed that the meninges were thin, with a moderate content of collagen fibers forming tender fuchsinophilic bundles among which a small number of fibroblasts and fibrocytes, small lymphocytes and histiocytes were visualized. Arterial and venous vessels in animals of group 1 had a well-manifested lumen, composed by the formed elements of blood, mainly red blood cells. The endotheliocytes of the vessels were flattened with a slightly elongated moderately basophilic nucleus and were evenly located on the vascular basement membrane. In the middle shell of the artery wall, a small number of spindle-shaped smooth muscle cells were found, between which thin weakly fuchsinophilic collagen fibers were visualized. For venous vessels, a slightly reduced tone was characteristic (Fig. 1).

In rats of group 2, thickening of the meninges was noted due to edema and excessive development of collagen fibers, which were grouped into fuchsinophilic bundles mainly around the vessels. The space between the fibrous structures due to accumulation of edematous fluid looked enlarged, optically empty. In the meninges, numerous fibroblasts, individual fibroblasts, lymphocytes and histiocytes were observed. During microscopic examination of arterial vessels of animals of group 2, the signs of uneven spasm were found, in the areas of which a typical accommodation of the endothelium as the 'palisade' and focal desquamation of cells were determined. In SHR rats, thickening of the arterial wall due to hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells and excessive development of intermuscular collagen fibers (Fig. 2) was noted if compared with normotensive control. The vein wall tone was reduced, their lumens were widened and filled with blood. In half of the observations, the veins had the signs of erythrodiapedesis and formation of focal perivascular hemorrhages. The endothelial cells of the veins were partially des-

сосудистой базальной мембране. В средней оболочке стенки артерий определялось небольшое количество гладкомышечных клеток веретеновидной формы, между которыми визуализировались тонкие слабофуксинофильные коллагеновые волокна. Для венозных сосудов характерен несколько сниженный тонус (рис. 1).

У крыс группы 2 отмечалось утолщение мягких мозговых оболочек за счет отека и избыточного развития коллагеновых волокон, которые были сгруппированы в фуксинофильные пучки преимущественно вокруг сосудов. Пространства между волокнистыми структурами вследствие накопления отечной жидкости выглядели расширенными, оптически пустыми. В мягких мозговых оболочках выявлялись многочисленные фибробласты, отдельные фиброциты, лимфоциты и гистиоциты. При микроскопическом исследовании артериальных сосудов животных группы 2 были обнаружены признаки неравномерно выраженного спазма, в участках которого определялись типичная аккомодация эндотелия в виде «частокола» и очаговая десквамация клеток. У крыс линии SHR по сравнению с нормотензивным контролем отмечалось утолщение стенки артерий вследствие гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток и избыточного развития межмышечных коллагеновых волокон (рис. 2). Тонус стенки вен снижен, просветы их расширены и переполнены кровью. В половине наблюдений вены имели признаки эритродиапедеза и формирования очаговых периваскулярных кровоизлияний. Эндотелиальные клетки вен частично десквамированы, пространства между оставшимися клетками расширены.

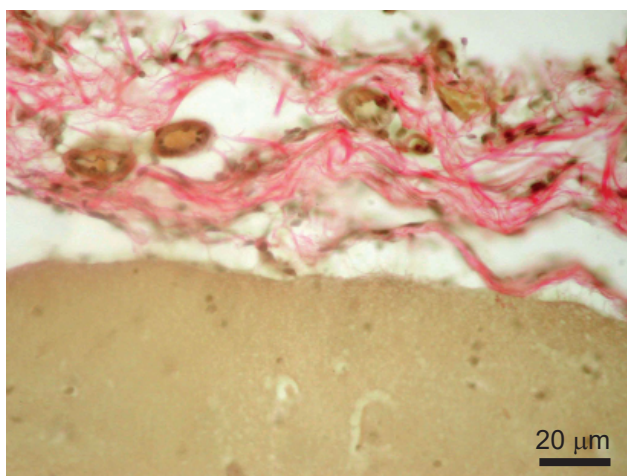


Рис. 1. Мягкие мозговые оболочки головного мозга крыс группы 1. Окраска пикрофуксином по ван Гизону.

Fig. 1. Soft cerebral membranes of brain of group 1 rats. Picrofuchsin staining according van Gieson.



Рис. 2. Артерии мягких мозговых оболочек у крыс группы 2: частичный спазм с расположением эндотелия в виде «частокола» (1), гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток (2), умеренный межмышечный (3) и периартериальный (4) склероз. Окраска пикрофуксином по ван Гизону.

Fig. 2. Arteries of soft cerebral membranes of group 2 rats: partial spasm with the endothelium location as «palisade» (1), hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells (2), moderate intermuscular (3) and periarterial (4) sclerosis. Picrofuchsin staining according van Gieson.

quated, the spaces between the remaining cells were enlarged.

In the brain structure of the rats of control group 1 we observed six layers smoothly passing into each other. Using the usual histological staining and the one according Nissl we revealed single small neurons in the first (molecular) layer. In the second (external granular) layer, a large number of neurons were found, among which small grain-shaped, star-shaped, and rarely pyramidal cells were present. The third (outer pyramidal) layer was wide, contained pyramidal neurons of medium and large sizes. In the fourth (internal granular) layer, we have found the same cells as in the second layer, *i. e.* small grain-shaped, stellate and pyramidal cells nevertheless their density was lower. In the fifth (internal pyramidal, ganglionic) layer, pyramidal cells of medium and large size were observed, as well as giant pyramids. In the sixth (polymorphic) layer the spindle-shaped cells dominated, occasionally the small- and medium sized pyramids were found (Fig. 3). The structure and size of the neurons corresponded to their localization. Nerve cells had centrally located rounded basophilic nuclei, which contained one and less often two nucleoli. The cytoplasm of neurons was moderately stained with acid dyes, while staining according to Nissl the grains and lumps of basophilic substance (Nissl's substance) were visualized. The density of neurons in the third-fifth layers of the cortex in group 1 averaged $(1,473.09 \pm 41.46)$ cells/mm² (Table 2).



В структуре коры ГМ крыс контрольной группы 1 визуализировалось шесть слоев, плавно переходящих друг в друга. При обычном гистологическом окрашивании и окрашивании по Ниссию в первом (молекулярном) слое выявлялись малочисленные мелкие нейроны. Во втором (наружном зернистом) слое определялось большое количество нейронов, среди которых встречались малые зерновидные, звездчатые и реже пирамидные клетки. Третий (наружный пирамидный) слой – широкий, содержит пирамидные нейроны средних и больших размеров. В четвертом (внутреннем зернистом) слое, как и во втором, визуализировались малые зерновидные, звездчатые и пирамидные клетки, однако плотность их была меньше. В пятом (внутреннем пирамидном, ганглионарном) слое наблюдались пирамидные клетки среднего и большого размера, а также гигантские пирамиды. В шестом (полиморфном) слое преобладали клетки веретеновидной формы, изредка встречались пирамиды малого и среднего размера (рис. 3). Строение и размеры нейронов соответствовали их локализации. Нервные клетки имели центрально расположенное округлое базофильное ядро, которое содержало одно и реже два ядрышка. Цитоплазма нейронов умеренно воспринимала кислые красители, при окраске по Ниссию в ней визуализировались зерна и глыбки базофильного вещества (субстанция Ниссля). Плотность нейронов в третьем–пятом слоях коры по группе 1 в среднем составляла $(1473,09 \pm 41,46)$ экз/мм² (табл. 2).

В коре ГМ крыс со спонтанной АГ во всех наблюдениях обнаруживались участки с нарушением ламинарного строения, что обусловлено наличием во всех слоях коры очагов ганглиозноклеточных разрежений и запустений с неравномерно выраженным снижением плотности нейронов. Подобные изменения зафиксированы и в подкорковых структурах. Наряду с нейронами обычного строения во всех слоях коры и подкорковых образований, в отличие от нормотензив-

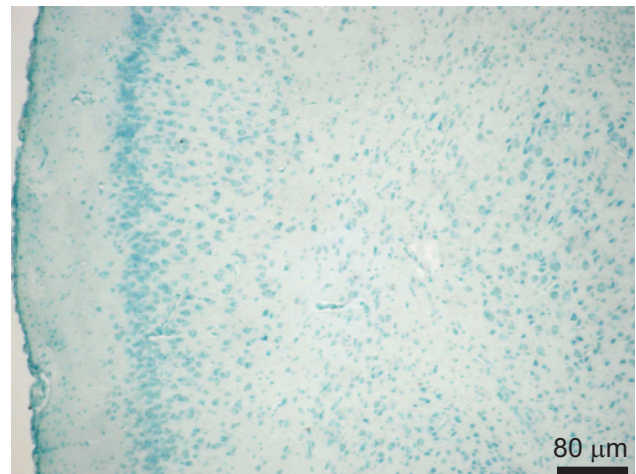


Рис. 3. Ламинарное строение коры ГМ крыс группы 1. Окраска толуидиновым синим по Ниссию.

Fig. 3. Laminar structure of brain cortex of group 1 rats. Staining with toluidine blue according to Nissl.

In the brain cortex of the rats with spontaneous hypertension in all the observations the sites with the disordered laminar structure were found, that was stipulated with the presence in all the cortical layers of the foci of ganglion cell thinning and desolation with unevenly pronounced decrease in neuronal density. Similar changes have been observed in subcortical structures. Unlike normotensive animals in all the layers of the cortex and subcortical structures we have found in addition to the neurons with normal structure the individual cells or groups of cells with ischemic changes (reduced in size, with a triangular or an elongated body shape, small, eccentrically located nuclei, homogeneous hyperchromic cytoplasm, wherein the Nissl substance was not determined). We have found numerous 'shadow' cells with a pale colored homogeneous cytoplasm, not contoured cell and nuclear membranes, sometimes with slightly shaping up very pale colored nucleolus. Some of them had the signs of neurophagy (Fig. 4). The density of neurons in the third and fifth layers of the cortex in group 2 was $(1,116.15 \pm 41.97)$ cells/mm², that was significantly lower compared with normotensive rats ($p < 0.05$) (Table. 2).

Neuropyle in the control group sections was fine-grained, and pale. Oligodendrogliaocytes were numerous, diffusely located in the gray matter of the cortex and subcortical structures, contained a large round basophilic nucleus. Around some neurons, one or two (rarely

Таблица 2. Показатели компенсаторных процессов в ГМ крыс групп 1 и 2
Таблица 2. Indices of compensatory processes in brain of rats of groups 1 and 2

Группа Group	Нейроглиальный индекс Neuroglial index	Плотность, экз/мм ² Density of, ex/mm ²		
		нейронов neurons	глиоцитов glyocytes	функционирующих капилляров functioning capillaries
1	0,85 ± 0,02	1473,09 ± 41,46	1253,43 ± 45,33	228,81 ± 9,61
2	1,48 ± 0,04*	1116,15 ± 41,97*	1655,68 ± 52,26*	170,23 ± 7,01*

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы 1, $p < 0,05$.

Note: * – differences are statistically significant with respect to group 1, $p < 0.05$.

ных животных, обнаруживались отдельные клетки или группы клеток с ишемическими изменениями (уменьшенные в размерах, с треугольной или вытянутой формой тела, мелким эксцентрически расположенным ядром, гомогенной, гиперхромной цитоплазмой, в которой не определялась субстанция Ниссля). Визуализировались многочисленные клетки-«тени» с бледно окрашенной гомогенной цитоплазмой, не контурирующейся клеточной и ядерной мембранами, иногда со слабо намечающимся очень бледно окрашенным ядрышком. У части из них отмечались явления нейрофагии (рис. 4). Плотность нейронов в третьем–пятом слоях коры в группе 2 составляла $(1116,15 \pm 41,97)$ экз/мм², что значительно ниже по сравнению с соответствующим показателем у нормотензивных крыс ($p < 0,05$) (табл. 2).

Нейропил на микропрепаратах группы контроля мелкозернистый, бледный. Олигодендроглиocyты были многочисленны, диффузно располагались в сером веществе коры и подкорковых структур, содержали крупное круглое базофильное ядро. Вокруг отдельных нейронов визуализировались один–два (реже три) олигодендроглиocyта (сателлитоз). В белом веществе олигодендроглиocyты располагались в виде цепочек из трех–шести клеток, которые лежали между однородного вида пучками миелиновых волокон. Астроциты серого и белого вещества мелкие, в основном возле стенки сосудов, содержали крупное базофильное ядро (рис. 5). Микроглиocyты мелкие, в коре и подкорковых структурах малочисленны, несколько чаще встречались в белом веществе. Плотность клеток нейроглии в третьем–пятом слоях коры по группе 1 в среднем составляла $(1253,43 \pm 45,33)$ экз/мм². Значение нейроглиального индекса соответствовало $0,85 \pm 0,02$ (табл. 2).

В мелкозернистом бледном нейропиле коры ГМ крыс линии SHR наблюдалось диффузное увеличение плотности глиocyтов с формированием периваскулярных очагов пролиферации гипертрофированных астроцитов в локусах ганглиозноклеточных разрежений и запусений (рис. 6). В подкорковых образованиях под эндимой желудочков имела место очаговая пролиферация амeboидных мелких астроцитов. Многочисленные олигодендроглиocyты коры визуализировались вблизи нейронов, вокруг нервных клеток с выраженными дегенеративными изменениями отмечалась пролиферация олигодендроглиocyтов (сателлитоз), количество сателлитов достигало четырех–пяти. В белом веществе были сформированы цепочки из трех–восьми олигодендроглиocyтов. Плотность клеток нейроглии

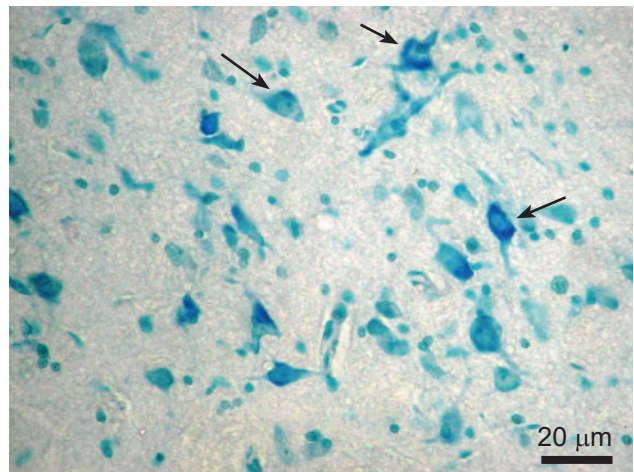


Рис. 4. Дегенеративные изменения нейронов (стрелки) ганглионарного слоя коры ГМ крыс группы 2. Окраска толуидиновым синим по Ниссля.

Fig. 4. Degenerative changes in neurons (arrows) of ganglionic layer of brain of group 2 rats. Staining with toluidine blue according to Nissl.

three) oligodendroglia cells (satellite) were visualized. In white matter, oligodendroglia cells were arranged as chains of three to six cells that were located between homogeneous bundles of myelin fibers. The gray and white matter astrocytes were small, mainly near the vessel wall, and contained a large basophilic nucleus (Fig. 5). Microglial cells were small, in the cortex and subcortical structures were few, more often found in white matter. The density of neuroglia cells in the third-fifth layer of the

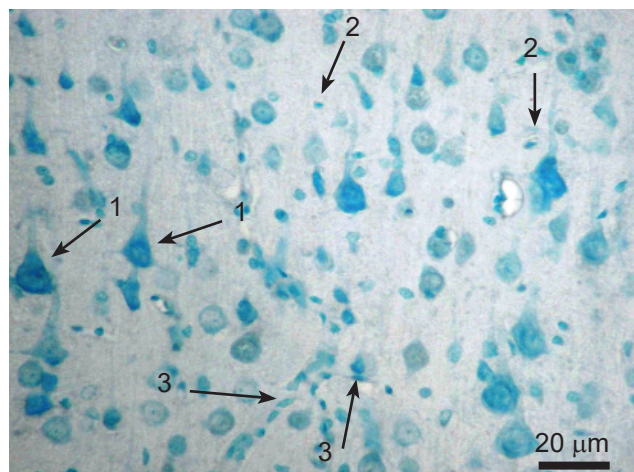


Рис. 5. Ганглионарный слой коры ГМ крыс группы 1. Гигантские пирамидные клетки (1); клетки нейроглии: олигодендроглиocyты (2), астроциты (3). Окраска толуидиновым синим по Ниссля.

Fig. 5. Ganglionic layer of brain cortex of group 1 rats. Giant pyramidal cells (1); cells of neuroglia: oligodendroglia cells (2), astrocytes (3). Staining with toluidine blue according to Nissl.



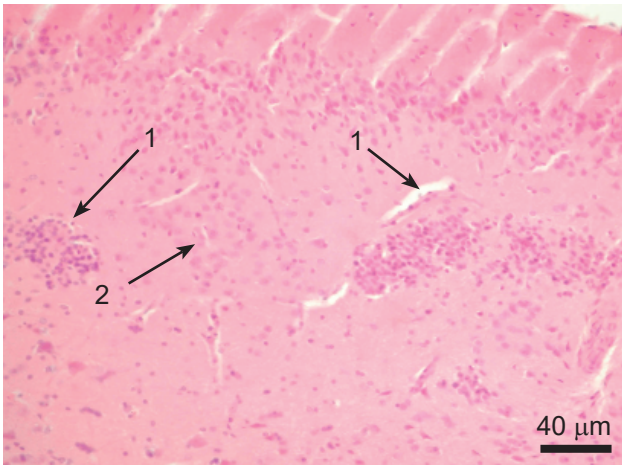


Рис. 6. Очаги ганглиозноклеточных запустений с очаговой пролиферацией астроцитов (1); группы клеток «теней» в коре ГМ крыс группы 2. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 6. Foci of ganglionic cell desolations with focal proliferation of astrocytes (1); group of «ghosts» cells in brain cortex of group 2 rats. Staining with hematoxylin and eosin.

в третьем–пятом слоях коры в среднем в данной группе SHR составляла $(1655,68 \pm 52,26)$ экз/мм², значение нейроглиального индекса соответствовало $(1,48 \pm 0,04)$, что значимо превышало аналогичные показатели у нормотензивных животных ($p < 0,05$) (табл. 2).

Просветы внутримозговых артерий ГМ крыс группы 1 хорошо выражены, вен – несколько расширены, содержали умеренное количество форменных элементов крови, преимущественно эритроцитов. Эндотелиоциты сосудов имели уплощенную форму с базофильным ядром и слабо эозинофильной цитоплазмой. На сосудистой базальной мембране эндотелиальные клетки располагались равномерно, были ориентированы горизонтально, в капиллярах тесно прилегали друг к другу. В средней оболочке артерий выявлялось умеренное количество гладкомышечных клеток веретеновидной формы с базофильным ядром, между ними определялось небольшое количество тонких умеренно фуксинофильных коллагеновых волокон.

Во внутримозговых артериях и артериолах крыс группы 2 определялись участки парциальной спазма с типичной аккомодацией эндотелиоцитов, неравномерно выраженным просветом и сниженным кровенаполнением. Стенки артерий неравномерно утолщены вследствие гиперплазии и гипертрофии гладких миоцитов с умеренным развитием межмышечных коллагеновых волокон, некоторые мелкие артерии и артериолы имели признаки гиалиноза стенки. Периваску-

cortex in group 1 averaged $(1,253.43 \pm 45.33)$ cells/mm². The neuroglial index value made (0.85 ± 0.02) (Table 2).

In the fine-grained pale neuropile of the brain cortex of SHR rats a diffuse increase in the density of gliocytes was observed with the formed perivascular foci of the proliferation of hypertrophied astrocytes at the loci of ganglion cell rarefactions and desolation (Fig. 6). In the subcortical formations under the ependyma of the ventricles, focal proliferation of amoeboid small astrocytes occurred. Numerous oligodendrogliaocytes of the cortex were visualized near the neurons, proliferation of oligodendrogliaocytes (satellites) was noted around the nerve cells with pronounced degenerative changes, the number of satellites reached four to five. In white matter, chains of three to eight oligodendrocytes were formed. The density of neuroglia cells in the third to fifth layers of the cortex in average in this SHR group was $(1,655.68 \pm 52.26)$ cells/mm², the value of the neuroglial index was (1.48 ± 0.04) , which significantly exceeded the similar parameters in normotensive animals ($p < 0.05$) (Table 2).

The lumens of intracerebral arteries of the brain of group 1 rats were well pronounced, the veins were slightly enlarged, they contained a moderate amount of the formed elements of blood, mainly the red blood cells. The vascular endotheliocytes had a flattened shape with a basophilic nucleus and a weakly eosinophilic cytoplasm. On the vascular basement membrane, the endothelial cells were evenly located, oriented horizontally, and closely adhered to each other in the capillaries. In the middle shell of the arteries, a moderate number of spindle-shaped smooth muscle cells with a basophilic nucleus were observed and a small number of thin, moderately fuchsinophilic collagen fibers were found between them.

In the intracerebral arteries and arterioles of group 2 rats, the sites of partial spasm with typical accommodation of endotheliocytes, unevenly expressed lumen and reduced blood filling were determined. The walls of the arteries were unevenly thickened because of hyperplasia and hypertrophy of smooth myocytes with a moderate development of intermuscular collagen fibers, some small arteries and arterioles showed the signs of wall hyalinosis. The perivascular spaces were enlarged, optically empty. The veins were characterized by a decrease in the tone of the wall, expanding, excessive blood filling. The endotheliocytes lining the venous vessels and capillaries were flattened, with an elongated basophilic nucleus and a moderately eosinophilic

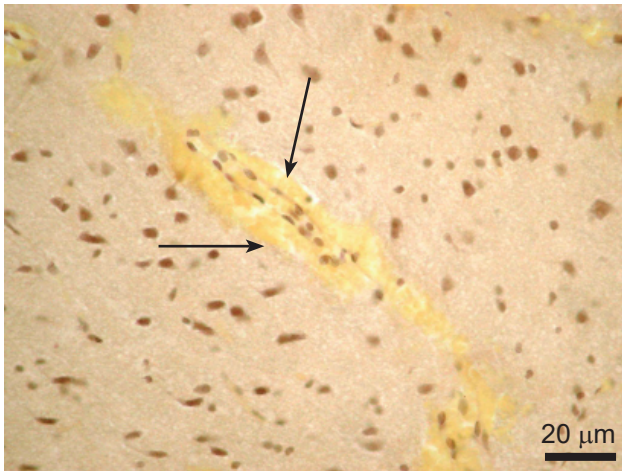


Рис. 7. Свежие мелкоочаговые кровоизлияния в подкорковом образовании ГМ (стрелки) крыс группы 2. Окраска пикрофуксином по ван Гизону.

Fig. 7. Fresh small-focal hemorrhages in subcortical formation of brain (arrows) of group 2 rats. Picrofuchsin staining by van Gieson.

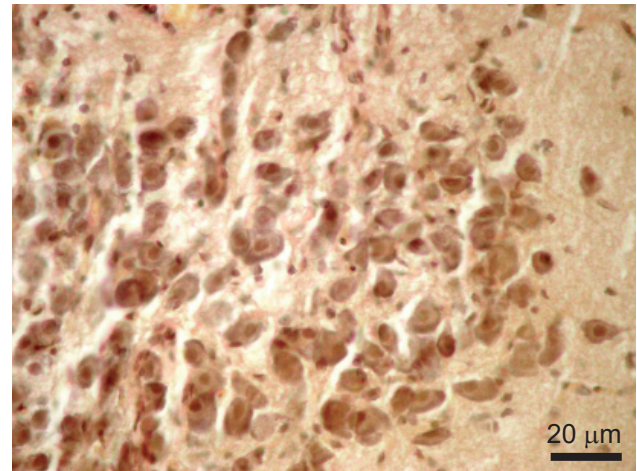


Рис. 8. Организующееся кровоизлияние с макрофагальной реакцией в подкорковой области ГМ крыс группы 2. Окраска пикрофуксином по ван Гизону.

Fig. 8. Forming hemorrhage with macrophagal reaction in subcortical area of the brain of group 2 rats. Picrofuchsin staining by van Gieson.

лярные пространства расширены, оптически пустые. Для вен характерны снижение тонуса стенки, растянутость, избыточное кровенаполнение. Эндотелиоциты, выстилающие венозные сосуды и капилляры, были уплощенной формы с вытянутым базофильным ядром и умеренно эозинофильной цитоплазмой. Отмечались разобщение пространств между эндотелиоцитами и очаговая десквамация последних. Часть капилляров была с хорошо выраженными заполненными кровью просветами, часть – в спавшемся состоянии и слаборазличимыми просветами, некоторые капилляры дилатированы с признаками стаза. Плотность функционирующих капилляров в группе 2 в среднем составляла $(170,23 \pm 7,01)$ экз/мм², что значимо ниже показателя у нормотензивных крыс ($p < 0,05$) (табл. 2).

У животных нормотензивного контроля все изучаемые структуры ГМ были без очаговых изменений. У спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в 40% наблюдений отмечались признаки плазматического пропитывания и фибриноидного некроза стенки артерий с образованием преимущественно в области подкорковых образований и белого вещества диапедезных и мелкоочаговых кровоизлияний (рис. 7), в 30% наблюдений в коре и подкорковых структурах – мелкие ишемические инфаркты, иногда с признаками организации (рис. 8).

Таким образом, на примере микроскопического исследования ткани ГМ крыс линии SHR с генетически детерминированной АГ показано, что стойкое повышение АД приводит к гипертрофии

cytoplasm. Separation of spaces between endothelial cells and focal desquamation of the latter were noted. Part of the capillaries had well-marked blood-filled lumens, another part was in a collapsed state and had poorly discernible lumens, some capillaries were dilated and had the signs of stasis. The density of functioning capillaries in group 2 was in average (170.23 ± 7.01) cells/mm², which was significantly lower than that in normotensive rats ($p < 0.05$) (Table 2).

In the animals of normotensive control, all brain structures studied were without focal changes. In spontaneously hypertensive SHR rats 40% of the observations showed the signs of plasma impregnation and fibrinoid necrosis of the arterial wall with formation mainly in the subcortical formations and white matter of diapedesis and small-focal hemorrhages (Fig.7), in 30% of observations in the cortex and subcortical structures there were small ischemic infarctions, sometimes with signs of organization (Fig. 8).

Thus, a microscopic study of the brain tissue of SHR rats with genetically determined hypertension allowed to show that a persistent increase in blood pressure led to hypertrophy of the middle (muscular) layer and moderate intermuscular sclerosis of the artery walls; morphofunctional changes in the intracerebral arteries, arterioles and veins; pronounced decrease in the density of neurons; the appearance of foci of the brain edema with the pathologically altered structure of the vessels, which could be regarded as a manifestation of a breakdown in the autoregulation.



средней (мышечной) оболочки и умеренному межмышечному склерозу стенок артерий; морфофункциональные изменения внутримозговых артерий, артериол и вен; выраженному снижению плотности нейронов; появлению очагов отека ГМ с патологически измененной структурой сосудов, что может быть расценено как проявление срыва ауторегуляции мозгового кровотока и признак развития сосудистой энцефалопатии.

Выводы

1. Морфологическая картина ГМ белых беспородных крыс из области прецентральной извилины, степень выраженности гистохимических реакций, результаты морфометрического исследования и процессов ПОЛ в ткани мозга, а также показатели АД и реологии крови подтвердили правильность выбора этих животных в качестве нормотензивного контроля.

2. Выявленные морфофункциональные изменения архитектоники сосудистого русла ГМ у крыс линии SHR и дегенеративно-дистрофические поражения ткани мозга являются следствием хронически высокого АД, повышенной вязкости крови, снижения уровня доставки кислорода к тканям и интенсификации процессов ПОЛ и приводят к развитию и прогрессированию сосудистой энцефалопатии.

3. Изучаемые нами крысы линии SHR могут использоваться как адекватная модель дисциркуляторной энцефалопатии.

Литература

1. Анищенко АМ, Алиев ОИ, Сидехменова АВ, и др. Динамика повышения артериального давления и эндотелиальная дисфункция у молодых крыс линии SHR в период развития артериальной гипертензии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 5: 541–4.
2. Головченко ЮИ, Трещинская МА. Патогенетические особенности развития циркуляторной гипоксии мозга при артериальной гипертензии. Медицина неотложных состояний. 2011; 35(4): 86–93.
3. Журавлев ДА. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно гипертензивные крысы. Артериальная гипертензия. 2009; 15(6): 721–2.
4. Плотников МБ, Алиев ОИ, Анищенко АМ, и др. Динамика артериального давления и количественных показателей эритроцитов у крыс SHR в ранние сроки формирования артериальной гипертензии. Российский физиологический журнал. 2015; 7: 822–8.
5. Соколова ИБ, Полинцев ДГ. Эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс. Цитология. 2017; 59(4): 279–84.
6. Соколова ИБ, Сергеев ИВ, Дворецкий ДП. Влияние повышенного артериального давления на микроциркуляцию в коре головного мозга молодых крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (9): 276–8.

tion of cerebral blood flow and the development of vascular encephalopathy.

Conclusions

1. Morphological picture of brain of white outbred rats observed in the precentral gyrus area, severity of histochemical reactions, results of morphometric research and LPO processes in brain tissue, and blood pressure and blood rheology indices confirmed the correct choice of these animals as normotensive control.

2. The revealed morphofunctional changes in architectonics of vascular bed of SHR rat brain and degenerative-dystrophic lesions of brain tissue were a consequence of chronically high blood pressure, increased blood viscosity, a decrease in the level of oxygen delivery to tissues and intensification of LPO processes led to the development and progression of vascular encephalopathy.

3. SHR rats studied by us can be used as an adequate model of dyscirculatory encephalopathy.

References

1. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review). Clin Exp Hypertens. 2003; 25(6): 359–80.
2. Anishchenko AM, Aliev OI, Sidekhenova AV, et al. Dynamics of blood pressure elevation and endothelial dysfunction in SHR rats during the development of arterial hypertension. Bull Exp Biol Med. 2015; 159(5): 591–3.
3. Bakris GL, Sorrentino M. Hypertension: A companion to braunwald's heart disease. Philadelphia: Elsevier, 2018. 520 p.
4. Cheng J, Liu A, Shi MY, Yan Z. Disrupted glutamatergic transmission in prefrontal cortex contributes to behavioral abnormality in an animal model of ADHD. Neuropsychopharmacology. 2017; 42: 2096–104.
5. Coca A. Hypertension and brain damage. NY: Springer International Publishing Switzerland, 2016. 329 p.
6. De Deyn PP, Dam DV, editors. Animal models of dementia. NY: Humana Press, 2011. 729 p.
7. Doris PA. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat. Physiol Genomic. 2017; 49(11): 601–17.
8. Fedorova TN, Korshunova TS, Larsky EG. [Reaction with TBA for determination of malonic dialdehyde of blood by fluorescence method]. Lab. Delo. 1983; (3): 25–7. Russian.
9. Golovchenko Yul, Treshchinskaya MA. [Pathogenetic features of the development of circulatory brain hypoxia in hypertension]. Meditsina Neotlozhnyh Sostoyaniy. 2011; 35(4): 86–93. Russian.
10. Plotnikov MB, Aliev OI, Anishchenko AM, et al. [Dynamics of blood pressure and quantity indices of erythrocytes in SHR in early period of arterial hypertension forming]. Ros Fiziol Zh. 2015; (7): 822–8. Russian.
11. Plotnikov MB, Aliev OI, Nosarev AV, et al. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. Biorheology. 2016 Jul 26; 53(2): 93–107.
12. Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY, et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHRs during arterial hypertension development. Clin Exp Hypertens. 2017; 39(6): 570–8.



7. Соколова ИБ, Сергеев ИВ, Федотова ОР, Дворецкий ДП. Возрастные изменения микроциркуляции в коре головного мозга у крыс-гипертоников. *Успехи геронтологии*. 2016; 29(4): 567–72.
8. Федорова ТН, Коршунова ТС, Ларский ЭГ. Реакция с ТБК для определения малонового диальдегида крови методом флуоресценции. *Лабораторное дело*. 1983; (3): 25–7.
9. Ярыгин ВН, редактор. Регенеративная биология и медицина. Книга II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы. Омск: Омская областная типография; 2015. 360 с.
10. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage-evidence from animal models (review). *Clin Exp Hypertens*. 2003; 25(6): 359–80.
11. Bakris GL, Sorrentino M. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2018. 520 p.
12. Cheng J, Liu A, Shi MY, Yan Z. Disrupted glutamatergic transmission in prefrontal cortex contributes to behavioral abnormality in an animal model of ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42: 2096–104.
13. Coca A. *Hypertension and Brain Damage*. NY: Springer International Publishing Switzerland; 2016. 329 p.
14. De Deyn PP, Dam DV, editors. *Animal Models of Dementia*. NY: Humana Press, 2011. 729 p.
15. Doris PA. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol Genomics*. 2017; 49(11): 601–17.
16. Plotnikov MB, Aliev OI, Nosarev AV, et al. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology*. 2016 Jul 26; 53(2): 93–107.
17. Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AY, et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39(6): 570–8.
18. Plotnikov MB, Aliev OI, Sidekhmenova AV, et al. Dihydroquercetin Improves microvascularization and microcirculation in the brain cortex of SHR rats during the development of arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2017 May; 163(1): 57–60.
19. Rostron CL, Gaeta V, Brace LR, Dommett EJ. Instrumental conditioning for food reinforcement in the spontaneously hypertensive rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [Cited 2018 Feb 4]; 10(1): 525. Available from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2857-5>.
20. Sabbatini M, Catalani A, Consoli C, et al. The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: an animal model of vascular dementia? *Mech Ageing Dev*. 2002; 123(5): 547–59.
21. Tayebati SK, Tomassoni D, Amenta F. Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior. *J Neurol Sci*. 2012; 322(1–2): 241–9.
22. Tomassoni D, Amenta F, Amantini C, et al. Brain activity of thioctic acid enantiomers: In vitro and in vivo studies in an animal model of cerebrovascular injury. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(3): 4580–95.
23. Yoshino F, Kobayashi K, Lee MC. Assessment of oxidative stress in the brain of spontaneously hypertensive rat and stroke-prone spontaneously hypertensive rat. Using by electron spin resonance spectroscopy. In: Basu S, Wiklund L, editors. *Studies on experimental models*. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. p. 91–103.
13. Plotnikov MB, Aliev OI, Sidekhmenova AV, et al. Dihydroquercetin improves microvascularization and microcirculation in the brain cortex of SHR rats during the development of arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2017 May; 163(1): 57–60.
14. Rostron CL, Gaeta V, Brace LR, Dommett EJ. Instrumental conditioning for food reinforcement in the spontaneously hypertensive rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb. 4]; 10(1): 525. Available from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2857-5>.
15. Sabbatini M, Catalani A, Consoli C, et al. The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: an animal model of vascular dementia? *Mech Ageing Dev*. 2002; 123(5): 547–59.
16. Sokolova IB, Polyntsev DG. [Efficacy of mesenchymal stem cells used for the improvement cerebral microcirculation in spontaneously hypertensive rats]. *Tsitologiya*. 2017; 59(4): 279–84. Russian.
17. Sokolova IB, Sergeev IV, Dvoretzky DP. Influence of high blood pressure on microcirculation in cerebral cortex of young rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Jan; 160(3): 298–9.
18. Sokolova IB, Sergeev IV, Fedotova OR, Dvoretzky DP. Age-related changes of microcirculation in pia mater of rats' sensorimotor cortex. *Advances Gerontol*. 2016; 29(4): 567–72.
19. Tayebati SK, Tomassoni D, Amenta F. Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior. *J Neurol Sci*. 2012; 322(1–2): 241–9.
20. Tomassoni D, Amenta F, Amantini C, et al. Brain activity of thioctic acid enantiomers: In vitro and in vivo studies in an animal model of cerebrovascular injury. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(3): 4580–95.
21. Yarygin VN, editors. [Regenerative biology and medicine. Book II. Cellular technologies in the treatment of diseases of the nervous system]. Омск: Омск Regional Printing House; 2015. 360 p. Russian.
22. Yoshino F, Kobayashi K, Lee MC. Assessment of oxidative stress in the brain of spontaneously hypertensive rat and stroke-prone spontaneously hypertensive rat. Using by electron spin resonance spectroscopy. In: Basu S, Wiklund L, editors. *Studies on experimental models*. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. p. 91–103.
23. Zhuravlev DA. Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats. *Arterial Hypertension*. 2009; 15(6): 721–2.