

УДК 611.813.1/.814.4:611.13/.14.08]:616-001.15-08-092.9:599.323.4  
DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ИХ ОКРУЖЕНИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЕ 3- И 18-МЕСЯЧНЫХ КРЫС ПРИ ФОТОПОВРЕЖДЕНИИ СЕТЧАТКИ, ИХ КОРРЕКЦИЯ

Ю.О. Бахарева<sup>1</sup>, Е.Ю. Варакута<sup>1</sup>, С.В. Логвинов<sup>1</sup>,  
А.В. Потапов<sup>1</sup>, А.А. Жданкина<sup>1</sup>, М.Б. Плотников<sup>2</sup>, А.В. Солонский<sup>1</sup>,  
А.В. Герасимов<sup>1</sup>, М.А. Сагнаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», г. Томск, Россия

*Морфофункциональные изменения микроциркуляторного русла играют важную роль в пластичности нервных клеток, их способности менять свое функциональное состояние при воздействии различных факторов.*

*Целью исследования являлось изучение морфологии сосудов микроциркуляторного русла и окружающих их нейронов и глиоцитов в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс в норме и при стрессе, вызванном высокоинтенсивным круглосуточным световым воздействием, а также в условиях коррекции.*

*Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 60 крысах-самцах линии «Вистар». Возраст – 3 и 18 мес. Методами световой и электронной микроскопии, морфометрии оценивали удельную площадь и численную плотность капилляров, удельную площадь измененных (со стазом, сладжем форменных элементов и тромбозом) и неизмененных сосудов, а также морфологию клеток, их окружающих. Для множественных сравнений внутри возрастных групп использовали критерий Крускала–Уоллиса, для парных – Манна–Уитни.*

*Результаты. У 3- и 18-месячных крыс обнаружена различная реакция капилляров на световое воздействие, что выражалось в увеличении численной плотности капилляров у 3-месячных крыс и снижении – у 18-месячных ( $p \leq 0,05$ ). Деструктивные изменения нейронов и глиоцитов более выражены у 18-месячных крыс. Коррекция *n*-тирозолом у 3- и 18-месячных крыс со световым воздействием приводила к увеличению численной плотности капилляров ( $p \leq 0,05$ ). У молодых крыс при коррекции также отмечалось увеличение удельной площади капилляров, количества глиоцитов и капилляров на 1 нейрон ( $p \leq 0,05$ ).*

*Заключение. Применение *n*-тирозола улучшало состояние микровазкуляризации в первичной зрительной коре в условиях высокоинтенсивного длительного светового воздействия.*

**Ключевые слова:** микроциркуляция, *n*-тирозол, стресс, первичная зрительная кора.

**Введение.** Высокоинтенсивное длительное световое воздействие вызывает фотоповреждение нейронов и глиоцитов сетчатки, что приводит к дефициту афферентных импульсов и морфологическим изменениям клеток в центральном отделе зрительного анализатора [1]. Также в условиях круглосуточного светового воздействия наблюдается рассогласование околосуточных биоритмов, которое является мощным стрессирующим фактором для всех систем организма [2]. Известно, что чрезмерные стимулы и различные эндогенные

факторы, в т.ч. и старение, могут сопровождаться дезадаптивными реакциями в органах и тканях, что приводит к стрессиндуцированным патологическим состояниям или заболеваниям [3]. На данный момент имеется множество исследований, рассматривающих стрессиндуцированные изменения головного мозга, их связь со стрессом, старением и нейродегенеративными заболеваниями [4–7]. При этом данных о морфологических изменениях сосудистого русла в зрительной коре при стрессе и повреждении сетчатки недостаточно.

**Цель исследования.** Изучение морфологии сосудов микроциркуляторного русла и окружающих их нейронов и глиоцитов в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс в норме и при стрессе, вызванном высокоинтенсивным круглосуточным световым воздействием, а также в условиях коррекции.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 3- и 18-месячных крысах-самцах Вистар (n=60). Всех животных содержали на стандартном пищевом рационе с неограниченным доступом к воде. Крыс разделили на 2 группы (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

### Разделение животных по экспериментальным группам

#### Assignment of animals to experimental groups

Возраст Age	Контрольная группа (n=30) Control group (n=30)			Экспериментальная группа (n=30) (световое воздействие) Experimental group (n=30) (light exposure)		
	Интактные Intact	Коррекция Correction	Вода Water	Опыт Test	Коррекция Correction	Вода Water
3 месяца 3-month-old	5	5	5	5	5	5
18 месяцев 18-month-old	5	5	5	5	5	5

Крыс контрольной группы (n=30) содержали в стандартных условиях вивария с дневной освещенностью 25 лк, ночной – 4 лк. Крыс экспериментальной группы (n=30) помещали в специальную установку из пяти прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них люминесцентными лампами, уровень освещенности составил 3500 лк круглосуточно в течение 7 сут.

Для коррекции использовали активный компонент лекарственного растения *Rhodiola rosea* п-тирозол, обладающий гемореологическими и антиоксидантными свойствами, показавший нейропротективный эффект при транзиторной глобальной ишемии головного мозга [8–10]. Дозу 50 мг/кг массы разводили дистиллированной водой и вводили внутривенно через зонд 1 раз в сутки в течение 7 сут. По 5 крыс каждой возрастной и экспериментальной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды 1 раз в сутки в течение недели.

На 8-е сут эксперимента производили декапитацию под легким эфирным наркозом, выделяли затылочную область коры, для све-

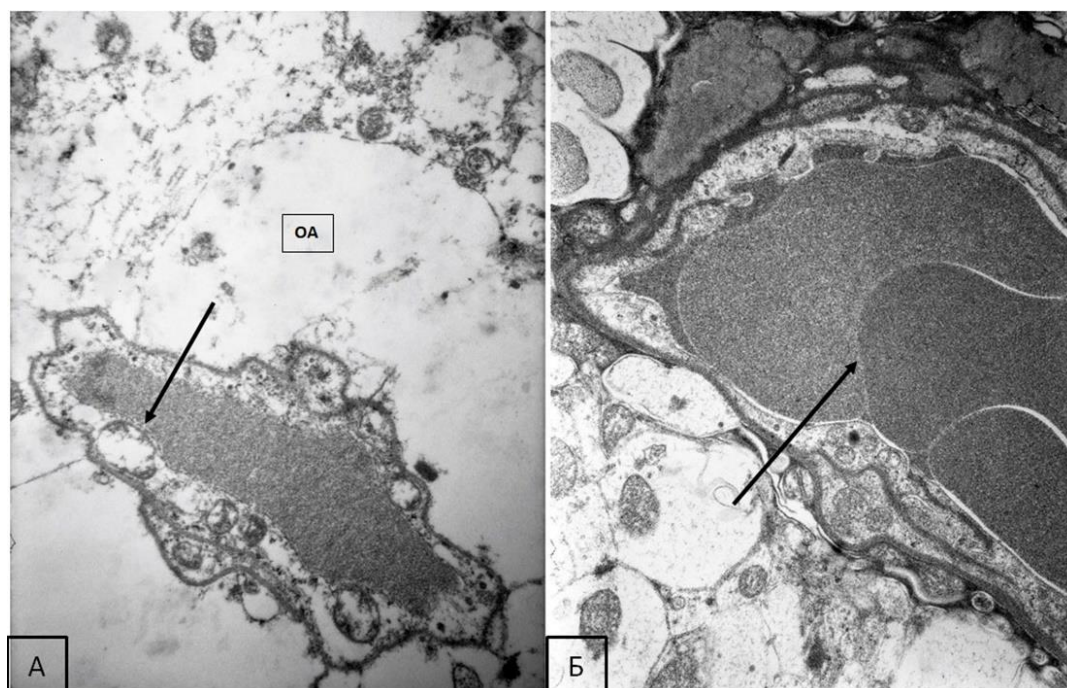
товой микроскопии фиксировали в 10 % формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике, дифференцировали первичную зрительную кору, подсчитывали удельную площадь неизмененных сосудов (венул и артериол), удельную площадь измененных сосудов (венул и артериол со сладжем, стазом и тромбозом), численную плотность и удельную площадь капилляров (расчеты производили на 56 600 мкм<sup>2</sup>), количество глиоцитов и капилляров на 1 нейрон в срезе (программное обеспечение ImageJ). Для электронной микроскопии (JEN-100 CX, Япония) материал фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (pH=7,4), далее производили постфиксацию в 2 % растворе четырехоксида осмия и заливали в смесь эпона и аралдита М. Полутонкие срезы окрашивали азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали ацетатом уранила и цитратом свинца.

Статистическую обработку проводили в программе SPSS Statistics, использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса для множественных сравнений внутри воз-

растных групп и критерий Манна–Уитни для парного сравнения показателей между 3- и 18-месячными животными. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . На работу получено одобрение регионального этического комитета (№ 4972 от 31.10.2016). Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации и в

соответствии с директивой Европейского сообщества (2010/63/EU).

**Результаты и обсуждение.** При световом воздействии в просвете капилляров 3-месячных крыс встречались явления сладжа и стаза эритроцитов, вокруг гемокапилляров обнаруживались отечные отростки астроцитов (рис. 1).



**Рис. 1.** Электронные микрофотографии первичной зрительной коры 3-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

- А) Разрушение органелл в цитоплазме эндотелиоцита (стрелка), вокруг капилляра отечные отростки астроцитов (ОА). Ув. 5000.  
Б) Сладж эритроцитов в просвете капилляра (стрелка). Ув. 6000

**Fig. 1.** Electron micrographs of the primary visual cortex of 3-month-old rats under light exposure. Contrast with uranyl acetate and lead citrate.

- А) Destruction of organelles in the cytoplasm of endothelial cells (arrow), edematous astrocyte branching around the capillary,  $\times 5000$ .  
Б) Erythrocyte sludge in the capillary lumen (arrow),  $\times 6000$

На ультраструктурном уровне в цитоплазме эндотелиоцитов и перицитов встречались набухшие митохондрии с частичной или полной деструкцией крист. Нередко цитоплазма эндотелиоцитов выбухала в просвет сосуда, сужая его. Морфологический анализ показал отсутствие значимых различий между подгруппами 3-месячных крыс по показателям удельной площади измененных и неизмененных сосудов. У крыс со световым воздей-

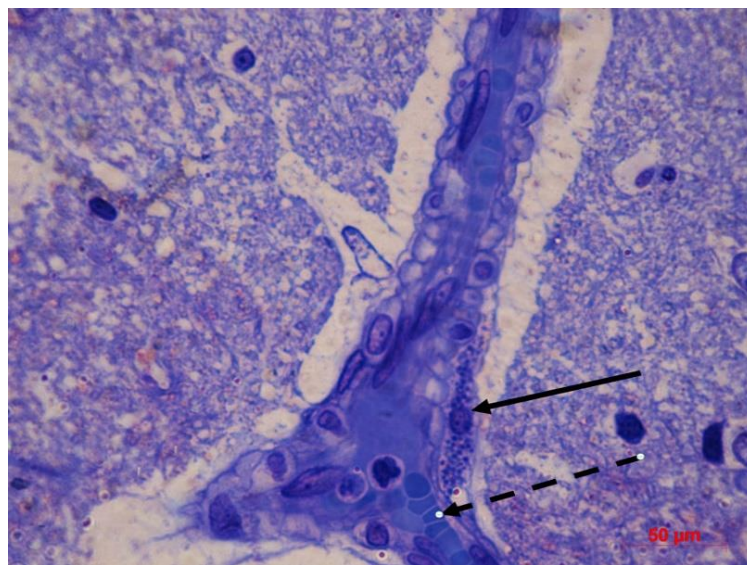
ствием выявлено увеличение численной плотности капилляров до 33 (29; 35) по сравнению с показателями интактных 3-месячных крыс – 29 (27; 31), что, вероятно, связано с их открытием, переходом в функционально активное состояние ( $p=0,04$  по критерию Крускала–Уоллиса).

При коррекции п-тирозолом у крыс 3-месячного возраста со световым воздействием обнаружено достоверное увеличение числен-

ной плотности капилляров до 40 (38; 43) и удельной площади капиллярного русла до 1,9 (1,4; 2) по сравнению с показателями крыс 3-месячного возраста со световым воздействием без коррекции – 33 (29; 35) и 0,9 (0,75; 0,9) соответственно, что, вероятно, отражало улучшение микроциркуляции в связи с повышением метаболического запроса нервных клеток при стрессе, вызванном световым воздействием ( $p=0,04$ ;  $p=0,00$  соответственно по критерию Крускала–Уоллиса). По-

хожие результаты обнаружены в экспериментах на спонтанно гипертензивных крысах, где п-тирозол также показал достоверное увеличение численной плотности капилляров [9].

При световом воздействии у 18-месячных крыс гемодинамические изменения были более выражены и, наряду с явлением сладжа и стаза форменных элементов в капиллярах, характеризовались появлением периваскулярного отека венул, стазом форменных элементов в их просвете (рис. 2).



**Рис. 2.** Микрофотография венулы первичной зрительной коры 18-месячной крысы при световом воздействии с периваскулярным отеком, стазом форменных элементов (пунктирная стрелка). Вдоль стенки сосуда – тучная клетка (стрелка). Полутонкий срез. Окраска азуром II. Ув. 1000

**Fig. 2.** Microphotograph of a venule in the primary visual cortex of an 18-month-old rat under light exposure with perivascular edema, and stasis of blood elements (dotted arrow). A mast cell (arrow) is along the vessel wall. Azure II staining,  $\times 1000$

Морфометрический анализ показал отсутствие различий в группах 18-месячных крыс по показателям удельной площади измененных и неизмененных сосудов. Световое воздействие приводило к значимому снижению удельной площади до 0,6 % (0,5; 0,7) и численной плотности капилляров до 23 (20; 26) у 18-месячных крыс по сравнению с показателями интактных 18-месячных крыс – 0,9 % (0,8; 1,2); 30 (28; 32) соответственно, что могло быть связано с перикапиллярным отеком отростков астроцитов и механической компрессией сосудов извне, а также со спазмом капилляров ( $p=0,00$  по критерию Кру-

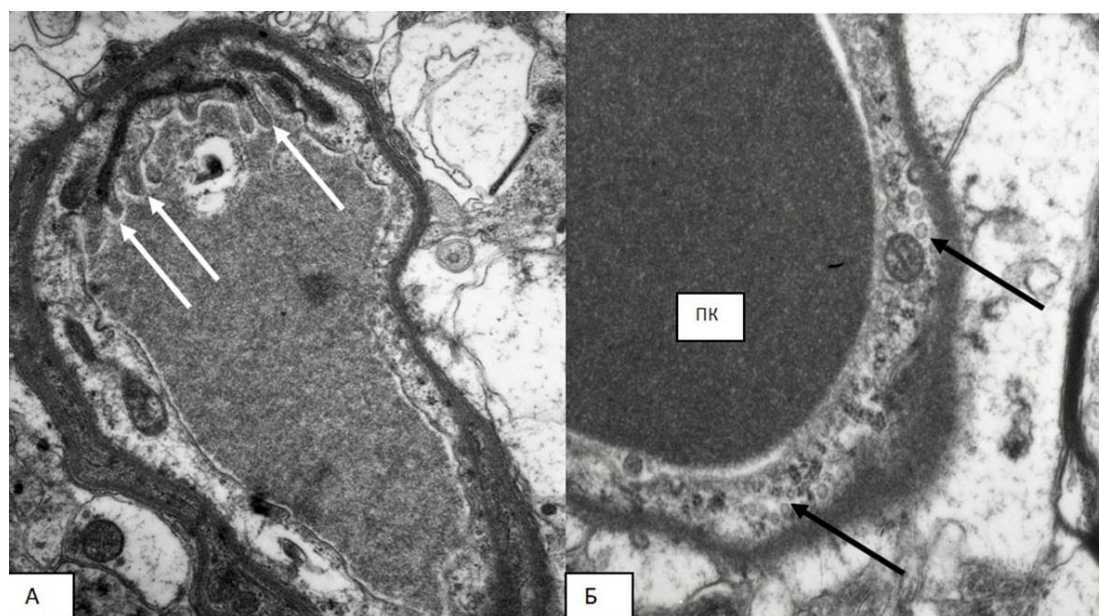
скала–Уоллиса). При сравнении численной плотности капилляров у молодых (33 (29; 35)) и 18-месячных (23 (20; 26)) крыс при световом воздействии также выявлены значимые различия, что отражает возрастные особенности реактивности микроциркуляторного русла ( $p=0,00$  по критерию Манна–Уитни). В экспериментах показано, что на фоне старения снижается способность сосудов головного мозга адекватно реагировать на изменение метаболической потребности нейронов. В итоге это приводит к их дисфункции и гипоксии [11]. При коррекции у 18-месячных крыс со световым воздействием выявлено достоверное уве-



личение численной плотности капилляров до 27 (26; 29) по сравнению с 18-месячными крысами без коррекции – 23 (20; 26), что, вероятно, улучшало микроциркуляцию ( $p=0,02$  по критерию Крускала–Уоллиса).

Люминарная поверхность эндотелия некоторых капилляров у 3- и 18-месячных крыс

при световом воздействии на фоне введения п-тирозола образовывала микроворсинки, увеличивающие контактную поверхность эндотелиоцитов (рис. 3А). Также в группах со световым воздействием наблюдались множественные пиноцитозные пузырьки, что нетипично для эндотелиоцитов головного мозга (рис. 3Б).



**Рис. 3.** Электронные микрофотографии капилляров первичной зрительной коры 18-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

А) Микроворсинки эндотелиоцита капилляра (стрелки). Ув. 6000.

Б) Скопление пиноцитозных пузырьков в цитоплазме эндотелиоцита (стрелки).

ПК – просвет капилляра. Ув. 10 000

**Fig. 3.** Electron micrographs of the capillaries in the primary visual cortex of 18-month-old rats under light exposure. Contrast with uranyl acetate and lead citrate.

А) Microvilli of capillary endothelial cells (arrows),  $\times 6000$ .

Б) Accumulation of pinocytotic vesicles in the endothelial cell cytoplasm (arrows).

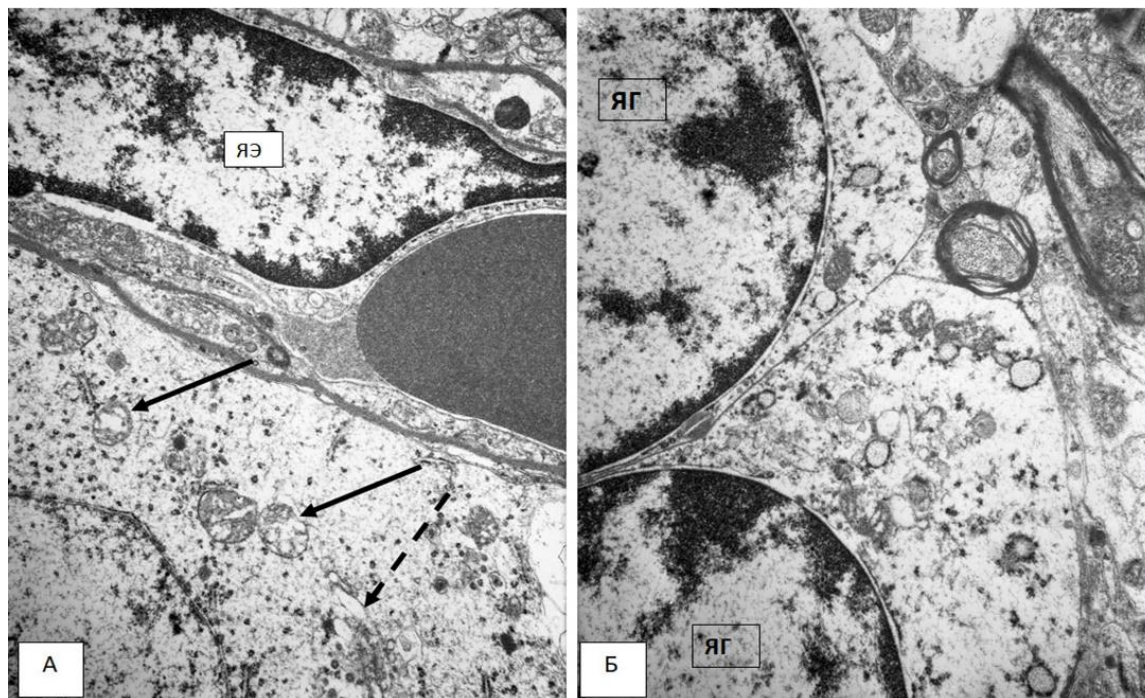
ПК – capillary lumen,  $\times 10\,000$

Похожие изменения в эндотелиоцитах головного мозга наблюдали при воздействии микроволнового излучения [12], ишемии головного мозга [13], на модели распространенной деполяризации [14]. Считается, что низкий уровень транскитоza играет существенную роль в поддержании гомеостаза межклеточной среды головного мозга [15, 16]. Изменение барьерных свойств эндотелия, вероятно, связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в центральной нервной системе при стрессе [17], что наряду с окислительным стрессом потенцирует повреждение нервных клеток.

При морфологическом исследовании нейронов 3- и 18-месячных крыс при световом воздействии обнаружены потенциально обратимые изменения в виде очагового хроматолиза и гиперхромных нейронов без сморщивания и деструктивные, необратимые: тотальный хроматолиз и пикноморфные сморщенные клетки. Нейроны с деструктивными изменениями встречались редко, в основном в группе 18-месячных крыс. Ультраструктурный анализ показал наличие фрагментов разрушенных органелл, мультивезикулярные, слоистые, миелоноподобные тельца в цитоплазме таких клеток. В нормохромных и обра-

тимо измененных нейронах преобладали реактивные изменения: набухание митохондрий и расширение цистерн эндоплазматической

сети (ЭПС), свидетельствующие, вероятно, о повышенной метаболической активности клеток (рис. 4А).



**Рис. 4.** Электронные микрофотографии первичной зрительной коры 3-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

А) В цитоплазме нейрона – набухшие митохондрии с частичной деструкцией крист (стрелка), расширение цистерн эндоплазматической сети (пунктирная стрелка);

ЯЭ – ядро эндотелиоцита. Ув 8000.

Б) Попарно расположенные глиоциты; ЯГ – ядро глиоцита. Ув. 5000

**Fig. 4.** Electron micrographs of the primary visual cortex of 3-month-old rats under light exposure. Contrast with uranium acetate and lead citrate.

A) Swollen mitochondria with partial cristae destruction (arrow), and expansion of cisterns in the endoplasmic reticulum (dotted arrow) are observed in the neuron cytoplasm.

ЯЭ – endothelial cell nucleus,  $\times 8000$ .

B) Paired glia cells, ЯГ – glia cel nucleus,  $\times 5000$

Другим важным компонентом нейро-глио-сосудистого ансамбля являются глиоциты, не только обеспечивающие структурную поддержку нейронов, но и регулирующие процессы восстановления нервной ткани после повреждения [18]. Глиоциты 3- и 18-месячных крыс при световом воздействии характеризовались набуханием, увеличением объема цитоплазмы и ядра. В цитоплазме таких глиоцитов обнаруживались реактивные изменения – набухшие митохондрии и цистерны ЭПС. Нередко наблюдались глиоциты, расположенные парами или группами, что, возможно, свидетельствовало об их пролифера-

ции и/или миграции (рис. 4Б). В группе 18-месячных крыс при световом воздействии встречались и деструктивно измененные гиперхромные сморщенные глиоциты.

Для оценки взаимоотношений между нейронами, глией и капиллярами использовали соотношение количества глиии и капилляров на 1 нейрон в срезе. У 3-месячных крыс при световом воздействии на фоне введения п-тирозола значительно повышалось количество глиоцитов на 1 нейрон – до 1,3 (0,9; 1,8) и количество капилляров – до 0,5 (0,4; 0,88), что значительно отличалось от показателей 3-месячных крыс со световым воздействием без кор-

рекции (0,8 (0,7; 1) и 0,29 (0,2; 0,46) соответственно) и, вероятно, способствовало лучшей адаптации нервных клеток при высокоинтенсивном световом воздействии ( $p=0,01$ ;  $p=0,03$  соответственно по критерию Крускала–Уоллиса).

**Заключение.** Таким образом, изменения сосудов первичной зрительной коры у 3-месячных крыс носили адаптивный характер, что выражалось в увеличении численной плотности капилляров в первичной зритель-

ной коре и реактивных изменениях нейронов и глиоцитов. У 18-месячных крыс световое воздействие, вероятно, приводило к срыву адаптации, о чем свидетельствовали снижение числа капилляров и деструктивные изменения нейронов и глиоцитов. N-тирозол был более эффективен у 18-месячных крыс при световом воздействии, препарат способствовал увеличению численной плотности капилляров первичной зрительной коры, что, вероятно, улучшало микроваскуляризацию.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Sverdeva Y.O., Varakuta E.Ju., Zhdankina A.A. Age-related structural changes in the cells of the primary visual cortex of rats under high-intensity light exposure. *Advances in gerontology*. 2018; 31 (3): 352–355.
2. Степанова С.И., Галиций В.А. Космическая биоритмология. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х; 2000. 239.
3. McEwen S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*. 1998; 840 (1): 33–44.
4. Смирнов А.В., Григорьева Н.В. Морфофункциональные изменения дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс при моделировании комбинированного стресса с учетом экспрессии CASPASE-3 и GFAP. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018; 1 (65). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-izmeneniya-dorsalnogo-i-ventralnogo-otdelov-gippokampa-krys-pri-modelirovanii-kom-binirovannogo-stressa-s-uchetom> (дата обращения: 24.02.2020).
5. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological psychiatry*. 2019; 85 (6): 443–453.
6. Волобуев А.Н., Романчук П.И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. *Бюллетень науки и практики*. 2019; 5 (4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofizika-krovoobrascheniya-pri-sosudistoy-dementsii-i-bolezni-altsgeymera> (дата обращения: 24.02.2020).
7. Sántha P. Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016; 8: 88.
8. Khanna K., Mishra K.P. Golden root: A wholesome treat of immunity. *Biomedicine. Pharmacotherapy*. 2017; 87: 496–502.
9. Plotnikov M.B., Aliev O.I. Effect of p-tyrosol on hemorheological parameters and cerebral capillary network in young spontaneously hypertensive rats. *Microvascular research*. 2018; 119: 91–97.
10. Khodanovich M.Y. P-Tyrosol Enhances the Production of New Neurons in the Hippocampal CA1 Field after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168 (2): 224–228.
11. Riddle D.R., Sonntag W.E., Lichtenwalner R.J. Microvascular plasticity in aging. *Ageing research reviews*. 2003; 2 (2): 149–168.
12. Логвинов С.В., Зуев В.Г., Ушаков И.Б. Очерки неионизирующей радиобиологии: структурно-функциональный анализ. Томск; 1994. 208.
13. Haley M.J., Lawrence C.B. The blood-brain barrier after stroke: structural studies and the role of transcytotic vesicles. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (2): 456–470.
14. Sadeghian H. Spreading depolarizations trigger caveolin 1-dependent endothelial transcytosis. *Annals of neurology*. 2018; 84 (3): 409–423.
15. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*. 2014; 509 (7501): 507–511.
16. Knowland D. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*. 2014; 82 (3): 603–617.

17. *Marsland A.L., Walsh C.* The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity.* 2017; 64: 208–219.
18. *Greenhalgh A.D., David S., Bennett F.C.* Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2020; 1–14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32042145> (дата обращения: 10.02.2020). DOI: 10.1038/s41583-020-0263-9.

*Поступила в редакцию 05.02.2020; принята 27.03.2020.*

#### **Авторский коллектив**

**Бахарева Юлия Олеговна** – аспирант кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [yul.sverdeva@yandex.ru](mailto:yul.sverdeva@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-8278>.

**Варакута Елена Юрьевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [varelen@rambler.ru](mailto:varelen@rambler.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3173-5336>.

**Логвинов Сергей Валентинович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [s\\_logvinov@mail.ru](mailto:s_logvinov@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>.

**Потапов Алексей Валерьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [potalex@mail.ru](mailto:potalex@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

**Жданкина Анна Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [annazhdank@yandex.ru](mailto:annazhdank@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4954-7416>.

**Плотников Марк Борисович** – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом фармакологии, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: [mbp2001@mail.ru](mailto:mbp2001@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0548-6586>.

**Солонский Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [anatsol@mail.ru](mailto:anatsol@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

**Герасимов Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [a\\_gerasimov@sibmail.com](mailto:a_gerasimov@sibmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

**Сагнаева Малика Айтгабуловна** – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: [malika\\_s\\_97@mail.ru](mailto:malika_s_97@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-0073>.



## Образец цитирования

Бахарева Ю.О., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Жданкина А.А., Плотников М.Б., Солонский А.В., Герасимов А.В., Сажнаева М.А. Структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла и их окружения в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс при фотоповреждении сетчатки, их коррекция. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 123–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133.

STRUCTURAL CHANGES IN MICROCIRCULATORY VESSELS  
AND THEIR SURROUNDINGS IN THE PRIMARY VISUAL CORTEX  
OF 3- AND 18-MONTH-OLD RATS WITH RETINAL PHOTODAMAGE  
AND STRUCTURAL CHANGE CORRECTION

Yu.O. Bakhareva<sup>1</sup>, E.Yu. Varakuta<sup>1</sup>, S.V. Logvinov<sup>1</sup>, A.V. Potapov<sup>1</sup>, A.A. Zhdankina<sup>1</sup>,  
M.B. Plotnikov<sup>2</sup>, A.V. Solonskiy<sup>1</sup>, A.V. Gerasimov<sup>1</sup>, M.A. Sagnaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

*Morphofunctional changes in microvasculature play an important role in the nerve cell plasticity, the ability to change their functional state under the influence of various factors.*

*The aim of the research was to study the morphology of the microvasculature vessels, surrounding neurons and glia cells in the primary visual cortex of 3- and 18-month-old rats in norm and under stress caused by high-intensity twenty-four-hour light exposure, as well as under correction.*

*Materials and Methods. The experiments were carried out on 60 Wistar male rats, aged 3- and 18-months. The authors used light and electron microscopy, and morphometry to evaluate: capillary surface area and density, surface area of altered vessels (due to stasis, sludge of formed elements and thrombosis) and unchanged ones, as well as the morphology of the surrounding cells. The Kruskal-Wallis test was used for multiple comparisons within age groups, while Mann-Whitney test was used for pair comparison.*

*Results. The authors observed different capillary reactions to light exposure in 3- and 18-month-old rats. It resulted in an increase of capillary density in 3-month-old rats and in a decrease of capillary density in 18-month-old rats ( $p \leq 0.05$ ). Destructive changes in neurons and glia cells were more evident in 18-month-old rats. P-tyrosol administration in 3- and 18-month-old rats with light exposure led to an increase in capillary density ( $p \leq 0.05$ ). Under correction, young rats also demonstrated an increase in the capillary surface area, and the number of glia cells and capillaries by 1 neuron ( $p \leq 0.05$ ).*

*Conclusion Thus, p-tyrosol improved microvascularization in the primary visual cortex under high-intensity long-term light exposure.*

**Keywords:** microcirculation, p-tyrosol, stress, primary visual cortex.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Sverdeva Y.O., Varakuta E.Ju., Zhdankina A.A. Age-related structural changes in the cells of the primary visual cortex of rats under high-intensity light exposure. *Advances in gerontology*. 2018; 31 (3): 352–355.
2. Stepanova S.I., Galichiy V.A. *Kosmicheskaya bioritmologiya. Khronobiologiya i khronomeditsina* [Space biorhythmology. Chronobiology and chronomedicine]. Moscow: Triada-Kh; 2000. 239 (in Russian).
3. McEwen S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*. 1998; 840 (1): 33–44.
4. Smirnov A.V., Grigor'eva N.V. Morfofunktsional'nye izmeneniya dorsal'nogo i ventral'nogo otdelov gippokampa krys pri modelirovanii kombinirovannogo stressa s uchetom ekspressii CASPASE-3 i GFAP [Morphofunctional changes in the dorsal and ventral hippocampus of rats in modeling the combined stress with CASPASE-3 and GFAP expression]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 1 (65). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-izmeneniya-dorsalnogo-i-ventralnogo-otdelov-gippokampa-krys-pri-modelirovanii-kombinirovannogo-stressa-s-uchetom> (accessed: 24.02.2020) (in Russian).

5. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological psychiatry*. 2019; 85 (6): 443–453.
6. Volobuev A.N., Romanchuk P.I. Biofizika krovoobrascheniya pri sosudistoy dementsii i bolezni Al'tsgeymera [Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2019; 5 (4). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofizika-krovoobrascheniya-pri-sosudistoy-dementsii-i-bolezni-altsgeymera> (accessed: 24.02.2020) (in Russian).
7. Sántha P. Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016; 8: 88.
8. Khanna K., Mishra K.P. Golden root: A wholesome treat of immunity. *Biomedicine. Pharmacotherapy*. 2017; 87: 496–502.
9. Plotnikov M.B., Aliev O.I. Effect of p-tyrosol on hemorheological parameters and cerebral capillary network in young spontaneously hypertensive rats. *Microvascular research*. 2018; 119: 91–97.
10. Khodanovich M.Y. P-Tyrosol Enhances the Production of New Neurons in the Hippocampal CA1 Field after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168 (2): 224–228.
11. Riddle D.R., Sonntag W.E., Lichtenwalner R.J. Microvascular plasticity in aging. *Ageing research reviews*. 2003; 2 (2): 149–168.
12. Logvinov S.V., Zuev V.G., Ushakov I.B. *Ocherki neioniziruyushchey radiobiologii: Strukturno-funktsional'nyy analiz* [Essays on non-ionizing radiobiology: Structural and functional analysis]. Tomsk; 1994. 208 (in Russian).
13. Haley M.J., Lawrence C.B. The blood-brain barrier after stroke: structural studies and the role of transcytotic vesicles. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (2): 456–470.
14. Sadeghian H. Spreading depolarizations trigger caveolin-1-dependent endothelial transcytosis. *Annals of neurology*. 2018; 84 (3): 409–423.
15. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*. 2014; 509 (7501): 507–511.
16. Knowland D. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*. 2014; 82 (3): 603–617.
17. Marsland A.L., Walsh C. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2017; 64: 208–219.
18. Greenhalgh A.D., David S., Bennett F.C. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 1–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32042145> (accessed: 10.02.2020). DOI: 10.1038/s41583-020-0263-9.

Received 05 February 2020; accepted 27 March 2020.

#### Information about the authors

**Bakhareva Yuliya Olegovna**, Postgraduate Student, Chair of Human Anatomy with a Course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: [yul.sverdeva@yandex.ru](mailto:yul.sverdeva@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-8278>.

**Varakuta Elena Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Human Anatomy with a Course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: [varelen@rambler.ru](mailto:varelen@rambler.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3173-5336>.

**Logvinov Sergey Valentinovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: [s\\_logvinov@mail.ru](mailto:s_logvinov@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>.

**Potapov Aleksey Valer'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: [potalex@mail.ru](mailto:potalex@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

**Zhdankina Anna Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: annazhdank@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4954-7416>.

**Plotnikov Mark Borisovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. 634009, Russia, Tomsk, Kooperativnaya Str., 5; e-mail: mbp2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0548-6586>.

**Solonskiy Anatoliy Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: anatsol@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

**Gerasimov Aleksandr Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: a\_gerasimov@sibmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

**Sagnaeva Malika Aytgabulovna**, Student of the Pediatric Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: malika\_s\_97@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-0073>.

#### For citation

Bakhareva Yu.O., Varakuta E.Yu., Logvinov S.V., Potapov A.V., Zhdankina A.A., Plotnikov M.B., Solonskiy A.V., Gerasimov A.V., Sagnaeva M.A. Strukturnye izmeneniya sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla i ikh okruzheniya v pervichnoy zritel'noy kore 3- i 18-mesyachnykh krys pri fotopovrezhdenii setchatki, ikh korrektsiya [Structural changes in microcirculatory vessels and their surroundings in the primary visual cortex of 3- and 18-month-old rats with retinal photodamage and structural change correction]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 2: 123–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133 (in Russian).