

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСОМОТОРНОГО ОТДЕЛА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чистякова О. В., Сухов И. Б., Парамонова Н. М., Деркач К. В., Шпаков А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им.
И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Чистякова Оксана Викторовна,
ИЭФБ РАН,
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,
194223.
E-mail: chiosana@yandex.ru

*Статья поступила 17.07.2019 и принята
к печати 27.08.2019.*

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) характеризуется рядом патогенетических факторов, негативно влияющих на функции центральной нервной системы (ЦНС). Исследование ранних стадий ультраструктурных повреждений в ЦНС при МС важно для компенсации и предупреждения патологических состояний, приводящих к гипоксии головного мозга и когнитивным расстройствам. **Цель.** Изучить морфологические характеристики тканей мозга и состояние церебральных капилляров сенсомоторного отдела неокортекса (I–VI слои) у крыс с МС, индуцированным длительной (15 недель) высокоуглеводной/высокожировой (ВУ/ВЖ) диетой. **Материалы и методы.** Ультраструктурные исследования неокортекса проводили методом электронной микроскопии. **Результаты.** У МС-крыс выявлены умеренные деструктивные изменения компонентов нейроваскулярных единиц сенсомоторной области коры головного мозга. Независимо от реактивного ответа церебральных капилляров (вазодилатация/вазоконстрикция) на системную инсулиновую резистентность и гипергликемию у МС-крыс отмечали признаки дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ): увеличение толщины и нарушение целостности базальной мембраны, микроклазматоз эндотелия, отек и деструкцию периваскулярной глии. Деструктивные изменения в церебральных капиллярах сочетались с увеличением в 2,3 раза числа нейроваскулярных контактов, возрастанием в 5 раз доли нейронов с признаками апоптоза и достоверным уменьшением на 13 % доли нормохромных нейронов. **Заключение.** У крыс с МС, индуцированным ВУ/ВЖ диетой, в сенсомоторном отделе неокортекса отмечены умеренная дисфункция ГЭБ и реактивные изменения нейронов и нейроваскулярных контактов, причиной которых могут являться характерные для МС гипергликемия, дислипидемия и системная инсулиновая резистентность.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, нейроваскулярная единица, вазоконстрикция, вазодилатация.

Для цитирования: Чистякова О.В., Сухов И.Б., Парамонова Н.М. и др. Ультраструктурные особенности сенсомоторного отдела коры головного мозга крыс с метаболическим синдромом. Трансляционная медицина. 2019;6(4):42–49.

THE ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF SENSORIMOTOR CEREBRAL CORTEX OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Chistyakova O. V., Sukhov I. B., Paramonova N. M., Derkach K. V., Shpakov A. O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chistyakova Oxana V.,
IEPhB RAS,
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,
194223.
E-mail: chiosana@yandex.ru

Received 17 July 2019; accepted 28 August 2019.

Abstract

Background. Metabolic syndrome (MS) is characterized by a number of pathogenetic factors that adversely affect the function of the central nervous system (CNS). The study of early stages of ultrastructural damages in the CNS in the conditions of MS is important for compensation and prevention of pathological states leading to the brain hypoxia and cognitive disorders. **Objective.** The aim was to investigate the morphological characteristics of the brain tissue and the cerebral capillaries in neocortex (the I–VI layers) sensorimotor region of rats with MS induced by a long-term (15 weeks) high-carbohydrate/high-fat (HC/HF) diet. **Design and methods.** The neocortex ultrastructure was investigated using an electron microscopy. **Results.** The moderate destructive changes in the components of the neurovascular units of the sensorimotor region of the cerebral cortex were detected in MS rats. Regardless of the functional response of brain capillaries (vasodilatation / vasoconstriction) to systemic insulin resistance and hyperglycemia, the signs of blood-brain barrier (BBB) dysfunctions were detected in MS-rats, such as an increase in the thickness and the impaired integrity of the basement membrane, endothelial microclasmosis, edema, and the destruction of perivascular glia. The destructive changes in cerebral capillaries were combined with neuro-vasal contacts increased 2,3 times, the proportion of apoptotic neurons increased 5 times and the proportion of normochromic neurons accurately reduced by 13 %. **Conclusion.** In neocortex sensorimotor region of rats with MS induced by the HC/HF diet, the moderate dysfunction of the BBB and the reactive changes in neurons and neuro-vasal contacts were shown, and the cause of which may be hyperglycemia, dyslipidemia, and systemic insulin resistance typical for MS.

Key words: metabolic syndrome, neocortex sensorimotor region, hyperglycemia, neurovascular unit, vasoconstriction, vasodilation.

For citation: Chistyakova OV, Sukhov IB, Paramonova NM et al. The ultrastructural features of sensorimotor cerebral cortex of rats with metabolic syndrome. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(4):42–49. (In Russ.)

Список сокращений: БМ — базальная мембрана, ВУ/ВЖ диета — высокоуглеводная / высокожировая диета, ГрХрН — гиперхромный нейрон, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МС — метаболический синдром, НрХрН — нормохромный нейрон, УмГрХрН — умеренно гиперхромный нейрон, Х-ЛПНП — комплекс холестерина с липопротеидами низкой плотности, Х-ЛПВП — комплекс холестерина с липопротеидами высокой плотности, ЦНС — центральная нервная система.

Введение

Основной структурной и функциональной единицей мозга является нейрососудистая единица — морфофункциональный микроанатомический комплекс, включающий компоненты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроны [1, 2]. Метаболический синдром (МС) патогенетически связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), включая бо-

лезнь Альцгеймера [3, 4]. Пагубное воздействие МС на функции мозга обусловлено нарастанием окислительного стресса, нейровоспалением, ухудшением реактивности сосудов с прогрессивным снижением плотности сети капилляров [5]. Эта патологическая адаптация нарушает цереброваскулярную саморегуляцию, вызывая нарушение функций нейрососудистых единиц [1, 6, 7]. В этой связи исследование ранних этапов ультраструктурных повреждений в ЦНС при МС важно для своевременной компенсации патологических состояний, приводящих к гипоксии головного мозга и развитию когнитивных расстройств. Широко применяемой практикой экспериментального моделирования МС является перевод грызунов на диету, обогащенную насыщенными жирами и легко усваиваемыми углеводами. В этих условиях у животных развиваются метаболические нарушения, соответствующие основным критериям МС у человека [5, 8].

Цель работы — изучить морфологические характеристики тканей мозга и состояние церебральных капилляров сенсомоторного отдела неокортекса (I–VI слои) крыс с МС, индуцированным длительной высокоуглеводной/высокожировой (ВУ/ВЖ) диетой.

Материалы и методы

Эксперименты проводили в соответствии с правилами, утвержденными Этическим комитетом ИЭФБ РАН (30.12.2015 г.), а также согласно правилам и требованиям Директивы Европейского парламента 1986 г.

Моделирование МС. Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar, содержащихся в условиях свето-темнового режима 12 ч/12 ч в виварии ИЭФБ РАН. На 26-й день после рождения крысят рандомизировали на две группы: контрольную (К, $n = 10$), получавшую экструдированный сухой комбикорм П-120 (ООО «Лабораторкорм», Россия), и опытную (МС, $n = 10$), получавшую ВУ/ВЖ диету, которая помимо стандартного рациона включала 30 %-й раствор сахарозы (вместо питьевой воды) и маргарин (5–7 г на крысу).

Биохимический анализ крови. Уровень глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены крыс, определяли с помощью тест-полосок «One Touch Ultra» («LifeScan», США) и глюкометра («LifeScan», США). Концентрацию инсулина в сыворотке измеряли с помощью набора «Rat Insulin ELISA» («Mercodia AB», Швеция) и планшетного спектрофотометра «Anthos 2020» («Labtec Instruments», Австрия). Уровни триглицеридов, общего холестерина и его комплексов с липопротеидами низ-

кой (Х-ЛПНП) и высокой (Х-ЛПВП) плотности определяли с помощью наборов фирмы «Olvex Diagnosticum» (Россия). За неделю до окончания эксперимента для оценки чувствительности к инсулину проводили инсулиноглюкозотолерантный тест, в ходе которого крысам одновременно вводили глюкозу (внутрибрюшинно, 2 г/кг) и инсулин («Хумалог», подкожно, 0,8 МЕ/кг), после чего на протяжении 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови. За два дня до окончания эксперимента для оценки чувствительности к глюкозе проводили глюкозотолерантный тест, для чего крысам вводили глюкозу (внутрибрюшинно, 2 г/кг), и в течение 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови и инсулина в сыворотке.

Электронная микроскопия. После 15-недельной ВУ/ВЖ диеты крыс (возраст 130 дней) наркотизировали (хлоралгидрат, 400 мг/кг) и транкардиально перфузировали фиксирующей смесью, содержащей 0,5 % глутаральдегида и 4 % параформальдегида (4 °С). Участки мозга, иссеченные из сенсомоторного отдела неокортекса, которые соответствовали стереотаксическому атласу головного мозга крысы (AP = –3,3 мм, L = 1–4, V = 2,5 мм) [9], дополнительно фиксировали в 1 %-ом растворе охлажденного тетраоксида осмия. После дегидратации образцы заключали в смесь аралдитов. Ультратонкие срезы толщиной 50–60 нм получали с помощью ультратома «LKB-III» («LKB», Швеция). Исследование и фотосъемку проводили на трансмиссионном электронном микроскопе «FEI Tecnai G2 Spirit BioTWIN» («FEI», Нидерланды) при ускоряющем напряжении 80 кВ. На фронтальных срезах, включавших с I по VI слои неокортекса, исследовали ультраструктурные изменения нейронов, глиоцитов, элементов микрососудистого русла, проводили структурный анализ нейрональной популяции и подсчитывали число прямых нейровазальных контактов.

Статистическая обработка. Результаты обрабатывали с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007» (надстройка «AtteStat 12.5») и «GraphPad Prism 7 software» (GraphPad Software, LaJolla, США). Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Д'Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. Для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента. Для обработки данных, не удовлетворяющих критериям нормального распределения и не прошедших тест на равенство дисперсий, использовали U -критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

У МС-крыс по сравнению с контролем отмечали повышение массы тела (397 ± 25 против 315 ± 17 г; $p < 0,05$), абдоминального жира ($9,8 \pm 2,2$ против $4,2 \pm 1,2$ г; $p < 0,05$), умеренную гипергликемию (концентрация глюкозы $5,2 \pm 0,5$ против $3,4 \pm 0,4$ мМ; $p < 0,05$), повышение уровней триглицеридов ($1,52 \pm 0,30$ против $0,96 \pm 0,15$ мМ; $p < 0,05$), общего холестерина ($5,67 \pm 0,49$ против $4,07 \pm 0,35$ мМ; $p < 0,05$), атерогенного Х-ЛПНП ($2,90 \pm 0,35$ против $1,27 \pm 0,16$ мМ; $p < 0,05$), в то время как уровень Х-ЛПВП существенно не менялся. По данным глюкозотолерантного теста толерантность к глюкозе у МС-крыс была в значительной степени нарушена. Так у МС-крыс уровень глюкозы через 120 мин после нагрузки был выше, чем в контроле ($7,7 \pm 0,7$ против $4,0 \pm 0,5$ мМ, $p < 0,05$). Значения AUC_{0-120} для концентрационной глюкозной кривой у МС-крыс также были повышены в сравнении с группой К (1312 ± 127 против 887 ± 76 усл. ед.; $p < 0,05$). При этом у МС-крыс по сравнению с контрольной группой обнаружен достоверный подъем содержания инсулина в сыворотке через 60 ($1,63 \pm 0,24$ против $0,87 \pm 0,13$ нг/мл) и 120 мин ($1,31 \pm 0,22$ против $0,63 \pm 0,08$ нг/мл) после глюкозной нагрузки и достоверное повышение значения AUC_{30-120} (временной диапазон 30–120 мин) для инсулиновой концентрационной кривой (139 ± 21 против 84 ± 19 усл. ед.). По данным инсулиноглюкозотолерантного теста у МС-крыс в значительной степени ослабевала индуцированная инсулином утилизация глюкозы. Значение AUC_{30-120} для глюкозной кривой у МС-крыс было на 60 % выше, чем в К-группе (485 ± 56 против 303 ± 29 усл. ед.; $p < 0,05$).

Анализ ультраструктурных особенностей неокортекса у контрольных и у МС-крыс позволил выделить различные типы нейронов по состоянию их цито- и кариоплазмы. У МС-крыс по сравнению с контролем доля нормохромных нейронов (НрХрН) от общего числа одиночных нейронов снижалась на 13 % ($p < 0,05$). У МС-крыс доля умеренно гиперхромных нейронов (УмГрХрН), представляющих собой реактивно измененные клетки с признаками гипертрофии по насыщенности органелл и плотности цитоплазматического матрикса, и гиперхромных нейронов (ГрХрН) с необратимыми дегенеративными изменениями и плохо различимым ядром имела тенденцию к повышению. Доля нейронов с морфологическими признаками апоптоза, представляющими собой фрагментацию ДНК в виде конденсированных глыбок хроматина, распределенных по всей кариоплазме, при МС повышалась в 5 раз.

Ультраструктурные исследования микрососудистого русла выявили в неокортексе контрольных и МС-крыс сосуды в различном физиологическом состоянии. В контрольной группе помимо капилляров нормального строения наблюдали капилляры с умеренно выраженными локальными вазоспазмами и капилляростазми, а также с незначительной вазодилатацией — с расширенным просветом, истонченным эндотелием и растянутой базальной мембраной (БМ) (табл. 1). У МС-группы по сравнению с К-группой количество интактных сосудов снижалось на 48 % (рис. 1, а), при этом значительно возрастало число спазмированных и растянутых сосудов (табл. 1). Вазоконстрикция часто сопровождалась отеком периваскулярной глии и ее фиброзом со стороны БМ (рис. 1, в). Гипертрофированный эндотелий, нередко с микроклазматозом (рис. 1, д), и спазмированная БМ, имеющая увеличенную толщину, в значительной степени сокращали просвет капилляров (рис. 1, з). Вазодилатация капилляров у МС-крыс характеризовалась выраженным растяжением БМ и эндотелия, истончением сосудистой стенки, нередко с нарушением ее целостности (рис. 1, б). В нейропиле вокруг таких капилляров часто наблюдали протяженные щелевые контакты (gap junctions) как результат критического сближения мембран в зоне ишемии. Число нейронов, стремящихся к прямому контакту с БМ, возрастало так же, как и при вазоконстрикции (рис. 1, д, е), но, как правило, без признаков нейрональной деструкции (рис. 1, б). В целом у МС-крыс число прямых нейровазальных контактов возрастало в 2,3 раза (табл. 2). При этом доля ГрХрН и УмГрХрН, контактирующих с БМ, возрастала в 2,2 и 4,5 раза соответственно, тогда как доля НрХрН сокращалась в 2 раза.

В качестве общих патологических изменений в неокортексе у МС-крыс наблюдали отложения в виде липофусцина вблизи сосудов (рис. 1, з), а также в нейронах, удаленных от капилляров, и в олигодендроцитах. Также у МС-крыс отмечали изменения агрегационных свойств клеток крови, в том числе адгезию эритроцитов на люминальной поверхности сосудов (рис. 2, а, б).

Обсуждение полученных результатов

Согласно полученным в работе результатам биохимических и функциональных тестов, у крыс после ВУ/ВЖ диеты продолжительностью 15 недель развиваются основные признаки МС — умеренная гипергликемия, дислипидемия, отчетливо нарушается толерантность к глюкозе и ее утилизация под действием экзогенного инсулина, т. е. развивается инсулиновая резистентность, а также повышается

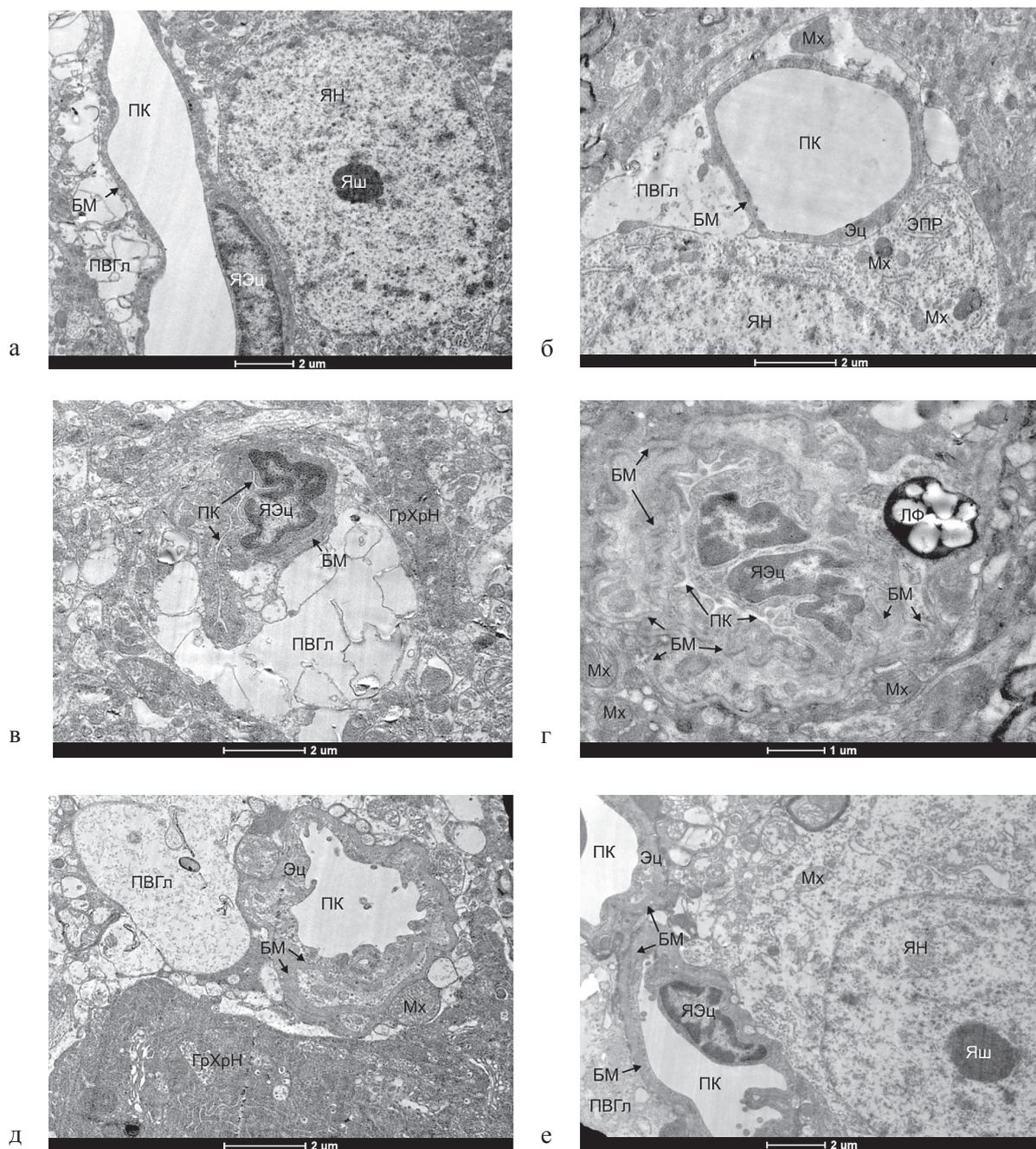


Рис. 1. Реактивные состояния капилляров и нейроваскулярные контакты в неокортексе МС-крыс:

а — просвет (ПК) нормального капилляра сформирован гладкой люминальной поверхностью эндотелиоцитов (Эц) (III слой). Базальная мембрана (БМ) и периваскулярная глия (ПВГл) без структурно-функциональных изменений. Нейроваскулярный контакт с нормохромным нейроном (НрХрН). ЯЭц — ядро эндотелиоцита, ЯН — ядро нейрона, Яш — ядрышко. Ув. 6000;

б — умеренная вазодилатация капилляра с умеренным отеком ПВГл (III слой). Нейроваскулярный контакт с НрХрН. МХ — митохондрия, ЭПР — эндоплазматический ретикулум. Ув. 8200;

в — вазоконстрикция капилляра (IV слой). Просвет капилляра (ПК) критически сужен. Набухание БМ. Отек ПВГл. Ув. 8200;

г — вазоконстрикция капилляра (IV слой). Набухание и деструкция БМ. Отложения по типу липофусцина (ЛФ). Ув. 11500;

д — умеренная вазоконстрикция капилляра с отеком ПВГл (III слой). Увеличение толщины и микроклазматоз эндотелиоцитов (Эц). Нейроваскулярный контакт с гиперхромным нейроном (ГрХрН). Ув. 8200;

е — умеренно-спазмированный капилляр с отеком ПВГл (V слой). Утолщение и образование выростов Эц. Нейроваскулярный контакт с НрХрН. В верхнем левом углу — умеренно-спазмированный капилляр. Ув. 6000

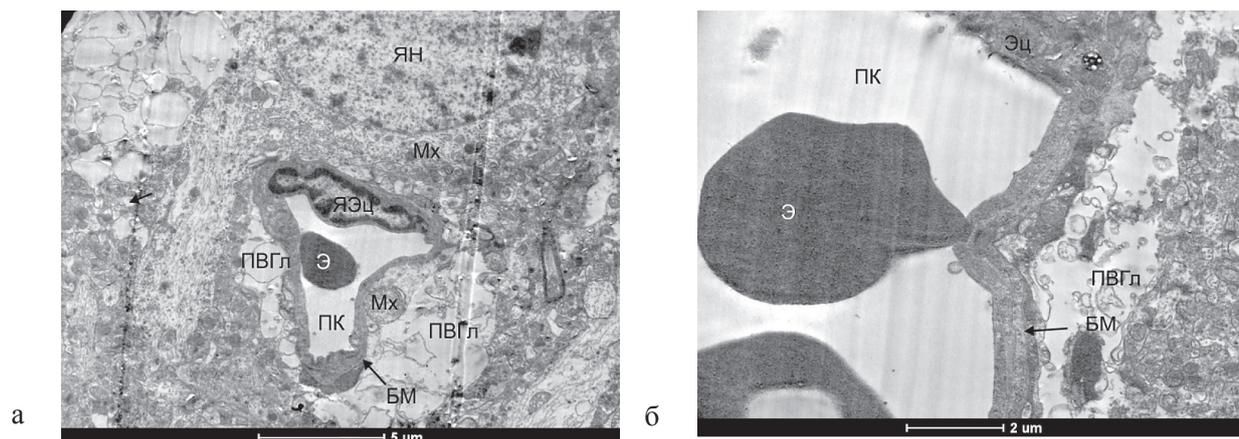


Рис. 2. Адгезия эритроцитов к люминальной поверхности сосудов сенсомоторной области неокортекса у МС-крыс:

а — адгезия эритроцита (Э) в капилляре с умеренным отеком ПВГл (III слой). Прямой нейровасальный контакт с НрХрН. Ув. 4200;

б — адгезия эритроцита (Э) в капилляре (V слой). Ув. 8200

секреция инсулина в ответ на глюкозную нагрузку. Все эти факторы негативно влияют на компоненты микрососудистого русла сенсомоторной области неокортекса, такие как эндотелий сосудов, БМ, отростки периваскулярной астроглии, а также на нейроны. Одним из предполагаемых механизмов негативного влияния гипергликемии на микроциркуляцию крови в ЦНС является нарушение баланса вазорегулирующих агентов, одним из которых является оксид азота (NO), мощный вазодилататор, который играет исключительно важную роль в нейроваскулярном сопряжении, регулируя кровоток в зависимости от нейрональной активности. Образование NO катализируют различные изоформы NO-синтазы, в первую очередь ее нейрональная и эндотелиальная изоформы. В условиях воспаления и травм мозга существенный вклад в синтез общего пула NO в ЦНС вносит индуцибельная изоформа NO-синтазы, которая экспрессируется в основном астроцитами [10]. Избыток NO негативно влияет на функции ГЭБ, повышая его проницаемость путем нарушения структуры плотных контактов между клетками эндотелия. Функциональным антагонистом NO является эндотелин-1, мощный эндогенный вазоконстриктор, который экспрессируется в различных типах клеток в ЦНС. Патогенетическая роль эндотелина-1 в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении проницаемости ГЭБ показана на многих экспериментальных моделях [10]. Повышение экспрессии эндотелина-1 в астроцитах усиливает отек мозга, индуцирует нейродегенеративные процессы и окислительный стресс, вызывает когнитивный дефицит.

Патогенетические связи, которые обуславливают выявленные нами морфологические изменения цереброваскулярного русла у МС-крыс, могут быть представлены следующим образом. На начальной стадии гипергликемии в эндотелиоцитах активируются компенсаторно-приспособительные процессы, среди которых гипертрофия и гиперплазия митохондрий в цитоплазме с повышением АТФазной активности, что приводит к гипертрофии эндотелия, сужению и деформации просвета капилляров. При нарастании дистрофических изменений в эндотелиоцитах происходит выход из просвета капилляров триглицеридов, гликопротеидов, гликозаминогликанов и их отложение в БМ, что способствует ее утолщению и расслоению. В условиях гипергликемии изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в пользу последних меняет состав белков внеклеточного матрикса, приводит к их деградации, сшиванию коллагена, что снижает эластичность и фильтрационные свойства БМ [6]. Результатом этого является отек периваскулярного пространства, геморрагические проявления. Другой мишенью повреждающего действия гипергликемии, а также гиперхолестеринемии, является гликокаликс, покрывающий люминальную поверхность эндотелиоцитов. Нарушение структуры белков гликокаликса под непосредственным воздействием гликирующих агентов или под действием ферментов, активируемых в условиях повышенного образования активных форм кислорода, и последующая стимуляция коагулянтных каскадов вызывают нарушение взаимодействия клеток крови с сосудистой стенкой, что наблюдалось нами у МС-крыс. Модулирующее действие на эти процессы оказы-

Таблица 1. Состояние сосудов в неокортексе контрольных и МС-крыс (M ± SEM)

Состояние сосудов	Контроль (%)*	МС (%)*
Норма	74,9 ± 6,5	26,2 ± 3,8**
Вазоконстрикция	24,1 ± 6,3	43,7 ± 10,2
Вазодилатация	1,0 ± 0,5	30,1 ± 12,1**

Примечания: * — значения приведены в процентах от общего числа сосудов на мм², принятого за 100 %; ** — различия статистически значимые по сравнению с контролем при p < 0,05.

Таблица 2. Характеристика нейронов, образующих нейровазальные контакты в сенсомоторном отделе неокортекса контрольных и МС-крыс (M ± SEM)

Характеристика нейронов	Контроль (%)*	МС (%)*
Нормохромные	79 ± 11	39 ± 5**
Умеренно гиперхромные	6 ± 2	29 ± 12**
Гиперхромные	15 ± 5	32 ± 10**

Примечания: * — значения приведены в процентах от общего числа нейровазальных контактов на мм², принятого за 100 % (в К-группе — 26 ± 4, в МС-группе — 57 ± 14); ** — различия статистически значимы по сравнению с контролем при p < 0,05.

вают секретлируемые астроцитами факторы, потенциально ответственные как за разрушение, так и за восстановление ГЭБ [10].

Выявленная у МС-крыс тенденция к увеличению числа нейровазальных контактов указывает на возрастание потребности нейронов в питательных веществах и кислороде, что особенно критично для УмГрХрН с высокой метаболической активностью. Усиление проницаемости ГЭБ при МС со временем приводит к дегидратации нейронов, образующих нейровазальные контакты, и переходу деструктивных изменений в дегенеративные изменения, что иллюстрируется переходом УмГрХрН в ГрХрН. Таким образом, адаптивная реакция на гипоксию, умеренную на начальных стадиях МС, со временем усугубляет процессы нейродегенерации и способствует развитию цереброваскулярных осложнений МС.

Заключение

У крыс МС, индуцированным ВУ/ВЖ диетой, выявлены умеренные деструктивные изменения компонентов нейрососудистых единиц сенсомоторного отдела коры головного мозга, ассоциированные с нарушением проницаемости ГЭБ. Причиной выявленных морфофункциональных нарушений может являться хроническая ангиопатическая гипоксия как следствие негативного влияния на структуры мозга гипергликемии, дислипидемии и системной инсулиновой резистентности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ АААА-А18-118012290427). Электронный микроскоп предоставлен центром коллективного пользования ИЭФБ РАН.

Список литературы / References

1. del Zoppo GJ. The Neurovascular Unit in the Setting of Stroke. *J Intern Med.* 2010;267(2):156–171.
2. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C et al. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell.* 2015;163(5):1064–1078.
3. Chistyakova OV, Sukhov IB, Shpakov AO. Metabolic Syndrome: Relationship Between Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova=Sechenov Russian Physiological Journal.* 2018;104(2):138–155. In Russian [Чистякова О. В., Сухов И. Б., Шпаков А. О. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2018;104(2):138–155].
4. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378–400.

5. Obadia N, Lessa MA, Daliry A et al. Cerebral Microvascular Dysfunction in Metabolic Syndrome is Exacerbated by Ischemia-Reperfusion Injury. *BMC Neurosci.* 2017;18(1):67.

6. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(4):593–601.

7. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:823525.

8. Derkach KV, Bondareva VM, Trashkov AP et al. Metabolic and Hormonal Indices in Rats with Prolonged Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate and High-Fat Diet. *Uspekhi gerontologii=Advances in Gerontology.* 2017;30(1):31–38. In Russian [Деркач К. В., Бондарева В. М., Трашков А. П. и др. Метаболические и гормональные показатели у крыс с пролонгированной моделью метаболического синдрома, индуцированной высокоуглеводной и высокожировой диетой. *Успехи геронтологии.* 2017;30(1):31–38].

9. Paxinos G, Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* 6th Edition. Academic Press, 2007. p. 456.

10. Michinaga S, Koyama Y. Dual Roles of Astrocyte-Derived Factors in Regulation of Blood-Brain Barrier Function after Brain Damage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3). pii:E571.

Информация об авторах:

Чистякова Оксана Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Сухов Иван Борисович, к.б.н., научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Парамонова Наталья Михайловна, научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, ИЭФБ РАН;

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ИЭФБ РАН.

Author information:

Chistyakova Oxana V., PhD, Senior Researcher, IEPHB RAS;

Sukhov Ivan B., PhD, Researcher, IEPHB RAS;

Paramonova Natalia M., Researcher, IEPHB RAS;

Derkach Kira V., PhD, Leading Researcher, IEPHB RAS;

Shpakov Alexander O., PhD, Dr. Sc., Head of Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, IEPHB RAS.