



УДК: 611.018.46:611-018.74:611.06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗЖЕЧКА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СТРЕССА

Акрамова Шахзодабону Бахтиёр кизи

магистрант 2-го курса по специальности «Морфология»

*Кафедра анатомии человека и оперативной хирургии с топографической
анатомией,*

*Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент,
Узбекистан*

Е-mail: Shakhzoda2806@gmail.com ; тел.: +998 91 402 98 04

Научный руководитель: профессор Миришаронов У.М.

Аннотация. *Цель* — определить характер и последовательность морфологических изменений мозжечка крыс в разные сроки после однократного острого иммобилизационного стресса. *Материал и методы.* Исследование выполнено на 30 белых беспородных крысах-самцах: контрольная группа ($n = 10$) и опытная группа ($n = 20$), подвергнутая 2-часовой фиксации на спине; животных исследовали через 1 ч, 24 ч, 72 ч и 7 сут после стресса. На срезах червя мозжечка, окрашенных гематоксилином и эозином, толудиновым синим и по Нисслию, проводили балльную оценку гистопатологических признаков и морфометрию сосудистого русла и глиальных элементов. *Результаты.* Острый стресс вызывает фазные изменения: сосудисто-отёчную реакцию в первые сутки (увеличение диаметра капилляров на 52,1%, ширины периваскулярных пространств — в 2,6 раза), дистрофию клеток Пуркинье и нарастание глиальной реакции к 72 ч (плотность глиоцитов +49,8%, доля микроглиоцитов $21,8 \pm 2,0\%$) и частичное восстановление к 7 сут. Интегральный индекс повреждения достигал максимума через 24 ч ($9,0 \pm 0,2$ балла против $1,5 \pm 0,2$ в контроле). *Заключение.* Предложенный алгоритм позволяет определить фазу и степень изменений мозжечка при остром стрессе.

Ключевые слова: острый стресс, мозжечок, клетки Пуркинье, отёк, микроциркуляция, глиоз, дистрофия нейронов, крысы.





O‘TKIR STRESS SHAROITIDA MIYACHANING MORFOLOGIK O‘ZGARISHLARI

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi — bir martalik o‘tkir immobilizatsion stressdan keyin turli muddatlarda kalamush miyachasidagi morfologik o‘zgarishlarning xususiyati va ketma-ketligini aniqlash. Tajriba 30 ta oq zotsiz erkak kalamushda o‘tkazildi: nazorat guruhi ($n = 10$) va 2 soat davomida chalqancha fiksatsiya qilingan tajriba guruhi ($n = 20$); hayvonlar stressdan 1 soat, 24 soat, 72 soat va 7 kundan keyin tekshirildi. Gematoksilin-eozin, toluidin ko‘ki va Nissl usulida bo‘yalgan kesmalarda gistopatologik belgilar ballarda baholandi, qon tomirlari va gliya ko‘rsatkichlari o‘lchandi. O‘tkir stress miyachada bosqichli o‘zgarishlarni keltirib chiqarishi aniqlandi: birinchi sutkada tomir-shish reaksiyasi, 24–72 soatda Purkinje hujayralarining distrofiyasi va gliyaning faollashuvi, 7-kunga kelib qisman tiklanish. Integral shikastlanish indeksi 24 soatda eng yuqori (9,0 ball) bo‘ldi. Taklif etilgan algoritm o‘zgarishlar bosqichi va darajasini aniqlash imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: o‘tkir stress, miyacha, Purkinje hujayralari, shish, mikrotsirkulyatsiya, glioz, kalamushlar.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE CEREBELLUM UNDER ACUTE STRESS

Abstract. In 30 male rats (control, $n = 10$; 2-hour supine immobilization, $n = 20$, examined after 1 h, 24 h, 72 h and 7 days) the cerebellar vermis was studied by histological scoring and morphometry of vessels and glia. Acute stress produced a vascular-oedematous reaction during the first day, Purkinje cell dystrophy with an increasing glial reaction by 72 h and partial recovery by day 7; the integral damage index peaked at 24 h (9,0 points). An algorithm for determining the phase and severity of cerebellar changes is proposed.

Keywords: acute stress, cerebellum, Purkinje cells, oedema, microcirculation, gliosis, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Современный мир характеризуется постоянным воздействием стрессовых факторов различной природы — эмоциональных, физических, химических и





социальных. Возрастающий темп жизни, перегрузки и неблагоприятные экологические условия делают стресс неотъемлемым элементом существования человека. В умеренных дозах стресс выполняет адаптационную функцию и мобилизует защитные системы организма, однако чрезмерная или продолжительная нагрузка приводит к структурно-функциональным нарушениям, прежде всего со стороны центральной нервной системы [1, 2].

При остром стрессе активируются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы, что сопровождается выбросом глюкокортикоидов, адреналина и норадреналина [3, 4]. При кратковременном воздействии эти гормоны способствуют адаптации, однако их избыток нарушает энергетический обмен и ионный гомеостаз нейронов, усиливает их чувствительность к эксайтотоксическому повреждению и оказывает влияние на тонус и проницаемость сосудов мозга [5].

Мозжечок, традиционно рассматриваемый как центр координации движений, поддержания равновесия и мышечного тонуса, в последние десятилетия признан важным участником когнитивных и эмоциональных процессов: его поражение сопровождается когнитивно-аффективным синдромом [6]. Благодаря связям с гипоталамусом, лимбической системой, стволовыми структурами и префронтальной корой мозжечок вовлечён в формирование стресс-ответа и сам подвергается изменениям под действием стресса [7]. Кора мозжечка отличается высоким содержанием глюкокортикоидных рецепторов [8], а клетки Пуркинье — крупные нейроны с высокой метаболической активностью — особенно чувствительны к действию стресс-гормонов.

Важную роль в реализации повреждающего действия стресса играет сосудистый компонент. Показано, что острый стресс повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счёт активации тучных клеток мозга [9], а уже однократная иммобилизация вызывает ультраструктурные повреждения эндотелия капилляров и отёк концевых ножек астроцитов [10]. Астроциты и микроглия, тесно связанные с микрососудами, участвуют как в поддержании барьерной функции, так и в реакции ткани на повреждение [11, 12]. Вместе с тем морфологические данные о мозжечке при стрессе получены преимущественно в моделях хронического воздействия, где описано уменьшение числа и размеров





клеток Пуркинье [13], тогда как последовательность сосудистых, нейрональных и глиальных реакций в динамике после однократного острого стресса изучена недостаточно. Между тем такие данные необходимы для понимания патогенеза стресс-индуцированных нарушений нервной системы, выявления ранних структурных признаков повреждения нейронов и обоснования сроков нейропротекторной терапии.

Цель исследования — изучить морфологические изменения мозжечка при воздействии острого стрессового фактора и определить характер и последовательность клеточных и сосудисто-тканевых реакций в нервной и глиальной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования. Работа выполнена на 30 белых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 180–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Ташкентского государственного медицинского университета (температура 22 ± 2 °C, относительная влажность $60 \pm 5\%$, 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и корму). Перед началом эксперимента животные проходили 7-дневную адаптацию. Животные были разделены на контрольную группу ($n = 10$), не подвергавшуюся стрессовому воздействию, и опытную группу ($n = 20$).

Модель острого стресса. Острый стресс воспроизводили методом иммобилизации — фиксацией животного на спине в ограниченном пространстве в течение 2 ч. Метод широко применяется для моделирования стрессовой реакции и сопровождается выраженной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [14]. Для минимизации циркадных колебаний гормонального фона процедуру проводили в утренние часы (09:00–11:00). В зависимости от срока после окончания иммобилизации опытная группа была разделена на четыре подгруппы по 5 животных: 1 ч, 24 ч, 72 ч и 7 сут.

Гистологическая техника. В назначенные сроки животных подвергали эвтаназии декапитацией под лёгким эфирным наркозом, мозжечок извлекали сразу после декапитации. Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин [15, 16]. Срезы червя мозжечка толщиной 5–7 мкм в сагиттальной





плоскости окрашивали гематоксилином и эозином (общая оценка структуры), толуидиновым синим (нейроны и глия) и по методу Ниссля (состояние тигроидного вещества). Исследовали IV–VI дольки червя.

Полуколичественная оценка. Выраженность пяти признаков — периваскулярного и перицеллюлярного отёка, полнокровия сосудов, диапедезных микрокровоизлияний, дистрофических изменений клеток Пуркинье и глиальной реакции — оценивали по шкале: 0 баллов — признак отсутствует; 1 балл — слабо выражен (единичные очаги); 2 балла — умеренно выражен (несколько очагов, до половины полей зрения); 3 балла — резко выражен (диффузные изменения). Для каждого животного оценивали три среза; сумма баллов по пяти признакам составляла интегральный индекс повреждения (от 0 до 15 баллов). Оценку проводили «вслепую», без знания принадлежности препарата к группе.

Морфометрия. Изучение и фотографирование препаратов проводили с помощью светового микроскопа с цифровой системой анализа изображений (ImageJ, NIH, США — укажите своё оборудование) при увеличении $\times 100$ и $\times 400$, по 10 полей зрения на срез, с соблюдением принципов медицинской морфометрии [17]. Определяли диаметр капилляров молекулярного слоя, ширину периваскулярных пространств, объёмную долю сосудистого русла (методом точечного счёта), долю клеток Пуркинье с перицеллюлярным отёком, плотность глиоцитов молекулярного слоя на $0,01 \text{ мм}^2$, глиальный индекс (число сателлитных глиоцитов на одну клетку Пуркинье), долю микроглиоцитов среди глиальных клеток и число фигур нейронофагии на 100 клеток Пуркинье. Типы глиоцитов на срезах, окрашенных толуидиновым синим, различали по морфологии ядер: астроциты — крупные светлые округлые ядра, олигодендроциты — мелкие округлые гиперхромные ядра с перинуклеарным ободком, микроглиоциты — вытянутые палочковидные или неправильной формы плотные ядра.

Статистическая обработка. Единицей анализа служило животное. Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка; различия между каждой опытной подгруппой и контролем





оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, для балльных показателей — U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Этические аспекты. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) [18], Директивой 2010/63/EU [19] и национальными правилами обращения с лабораторными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы кора мозжечка имела типичное трёхслойное строение. Сосуды мягкой мозговой оболочки и коры были умеренного кровенаполнения, периваскулярные и перичеселлюлярные пространства — узкими. Клетки Пуркинье располагались правильным рядом, имели грушевидную форму, светлое ядро с чётким ядрышком и равномерно распределённые глыбки тигроидного вещества; вокруг их тел определялись единичные сателлитные глиоциты.

Через 1 ч после стресса на первый план выступали сосудистые нарушения: венозное полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки и коры, расширение капилляров молекулярного слоя, расширение периваскулярных и перичеселлюлярных пространств, стаз эритроцитов в отдельных капиллярах. Встречались единичные диапедезные кровоизлияния, часть клеток Пуркинье была набухшей, с периферическим хроматолизом; глиальная реакция не была выражена.

Через 24 ч изменения достигали максимума. Отёк молекулярного слоя и слоя клеток Пуркинье был наиболее выражен, число мелкоочаговых диапедезных кровоизлияний увеличивалось. Среди клеток Пуркинье преобладали набухшие клетки с тотальным хроматолизом и эксцентрично смещённым ядром; одновременно выявлялись сморщенные гиперхромные нейроны с пикнотичными ядрами и клетки-«тени». Вокруг повреждённых нейронов увеличивалось число сателлитных глиоцитов, появлялись первые фигуры нейронофагии.

Через 72 ч отёк и полнокровие уменьшались, однако дистрофические и некробиотические изменения клеток Пуркинье сохранялись: в их ряду





определялись участки выпадения нейронов («пустые ложа»). Глиальная реакция становилась ведущей: возрастала плотность глиоцитов в молекулярном слое, отмечалась гиперплазия бергмановской глии, увеличивалось число микроглиоцитов с палочковидными ядрами и фигур нейронофагии. К 7-м суткам отёк и полнокровие в основном регрессировали, большинство клеток Пуркинье имело нормальное строение, но сохранялись «пустые ложа» и умеренный очаговый глиоз.

Таблица 1

**Полуколичественная оценка гистопатологических признаков в коре
мозжечка после острого стресса, баллы ($M \pm m$)**

Показатель	Контроль (n = 10)	Опытные подгруппы: срок после стресса (n = 5 в каждой)			
		1 ч	24 ч	72 ч	7 сут
Периваскулярный и перицеллюлярный отёк	0,3±0,1	1,5±0,2**	2,4±0,1**	1,5±0,2**	0,7±0,2*
Полнокровие сосудов	0,5±0,1	2,1±0,1**	1,9±0,2**	1,6±0,2**	0,6±0,2
Диапедезные кровоизлияния	0,0±0,0	0,7±0,2** *	1,2±0,1** *	0,7±0,1** *	0,2±0,1*
Дистрофия клеток Пуркинье	0,4±0,1	1,1±0,1**	2,2±0,2**	1,9±0,2**	1,1±0,1* *
Глиальная реакция	0,3±0,1	0,5±0,2	1,3±0,1**	2,1±0,1**	1,3±0,1* *
Интегральный индекс повреждения	1,5±0,2	5,9±0,4**	9,0±0,2**	7,9±0,2**	3,9±0,2* *

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни).



Балльная оценка подтвердила фазный характер изменений (табл. 1, рис. 1). Отёк и полнокровие достигали наибольшей выраженности в первые сутки (отёк — 2,4 балла через 24 ч, полнокровие — 2,1 балла уже через 1 ч), дистрофия клеток Пуркинье — через 24–72 ч (2,2 и 1,9 балла), а глиальная реакция — через 72 ч (2,1 балла). Интегральный индекс повреждения возрастал с $1,5 \pm 0,2$ балла в контроле до $5,9 \pm 0,4$ балла через 1 ч и $9,0 \pm 0,2$ балла через 24 ч, снижался до $7,9 \pm 0,2$ через 72 ч и $3,9 \pm 0,2$ балла к 7-м суткам, оставаясь достоверно выше контроля ($p < 0,01$). Таким образом, в первые сутки в структуре повреждения преобладал сосудистый компонент, а в последующем — нейрональный и глиальный.

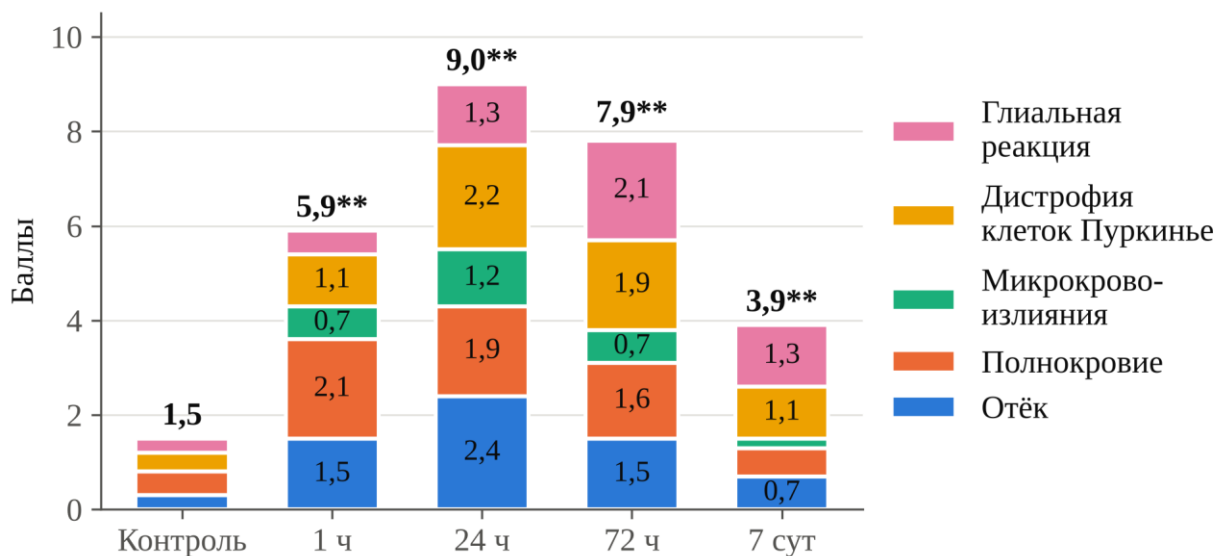


Рис. 1. Структура интегрального индекса повреждения коры мозжечка в разные сроки после острого стресса, баллы (над столбцами — суммарный индекс; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем).

Морфометрия сосудистого русла (табл. 2, рис. 2) показала, что диаметр капилляров молекулярного слоя увеличивался уже через 1 ч (+45,0%, $p < 0,001$) и достигал максимума через 24 ч ($8,1 \pm 0,3$ мкм против $5,3 \pm 0,2$ мкм в контроле). Ширина периваскулярных пространств через 24 ч превышала контрольный уровень в 2,6 раза, объёмная доля сосудистого русла увеличивалась на 60,0%. Доля клеток Пуркинье с перицеллюлярным отёком возрастала с $2,4 \pm 0,6\%$ до $21,0 \pm 3,7\%$ через 24 ч. Через 72 ч сосудистые показатели снижались, однако



оставались выше контроля; к 7-м суткам диаметр капилляров и объёмная доля сосудистого русла нормализовались, тогда как расширение периваскулярных пространств (+30,2%, $p < 0,05$) и перицеллюлярный отёк ($8,4 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$) сохранялись в остаточной форме.

Таблица 2

Показатели сосудистого русла и отёка в коре мозжечка после острого стресса ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 10)	Опытные подгруппы: срок после стресса (n = 5 в каждой)			
		1 ч	24 ч	72 ч	7 сут
Диаметр капилляров молекулярного слоя, мкм	$5,3 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,5^{***}$	$8,1 \pm 0,3^{***}$	$6,9 \pm 0,2^{***}$	$6,0 \pm 0,1$
Ширина периваскулярных пространств, мкм	$1,7 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3^{***}$	$4,5 \pm 0,3^{***}$	$3,2 \pm 0,3^{***}$	$2,3 \pm 0,2^*$
Объёмная доля сосудистого русла, %	$3,4 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2^{***}$	$5,4 \pm 0,2^{***}$	$4,4 \pm 0,1^{***}$	$3,5 \pm 0,2$
Клетки Пуркинье с перицеллюлярным отёком, %	$2,4 \pm 0,6$	$15,2 \pm 2,1^{**}$ *	$21,0 \pm 3,7^{**}$ *	$18,5 \pm 0,5^{**}$ *	$8,4 \pm 2,3^*$ *

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента).

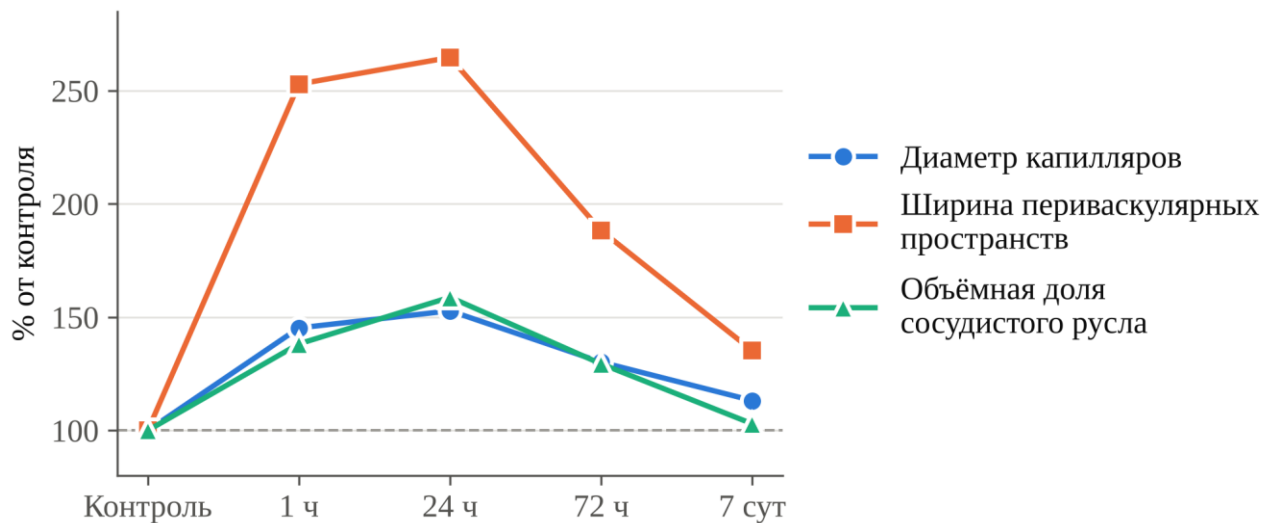


Рис. 2. Динамика показателей сосудистого русла коры мозжечка после острого стресса, % от контроля (пунктир — уровень контроля). (namuna raqamlar — o'z natijalaringizga almashtiring)

Глиальная реакция развивалась с запаздыванием относительно сосудистой (табл. 3, рис. 3). Через 1 ч плотность глиоцитов, глиальный индекс и доля микроглиоцитов достоверно не отличались от контроля. Через 24 ч плотность глиоцитов молекулярного слоя увеличивалась на 40,2% ($p < 0,001$), а через 72 ч — на 49,8%; глиальный индекс возрастал с $1,6 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,2$, доля микроглиоцитов — с $11,9 \pm 1,0\%$ до $21,8 \pm 2,0\%$, число фигур нейронофагии — до $2,5 \pm 0,6$ на 100 клеток Пуркинье. К 7-м суткам показатели глиальной реакции снижались, но оставались достоверно выше контрольных, что соответствует формированию умеренного репаративного глиоза.

Таблица 3

Показатели глиальной реакции в коре мозжечка после острого стресса ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 10)	Опытные подгруппы: срок после стресса (n = 5 в каждой)			
		1 ч	24 ч	72 ч	7 сут
Плотность глиоцитов	11,7±0,5	12,6±0,3	16,5±0,6** *	17,6±0,8** *	15,1±0,8* *



молекулярного слоя, на 0,01 мм ²					
Глиальный индекс (сателлиты на 1 клетку Пуркинье)	1,6±0,1	1,9±0,1	2,4±0,1**	2,9±0,2***	2,4±0,1**
Доля микроглиоцитов , %	11,9±1,0	13,9±1, 2	17,5±0,9**	21,8±2,0** *	17,4±1,9*
Фигуры нейронофагии, на 100 клеток Пуркинье	0,2±0,1	0,3±0,1	1,8±0,2***	2,5±0,6***	1,2±0,3**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (t-критерий Стьюдента).

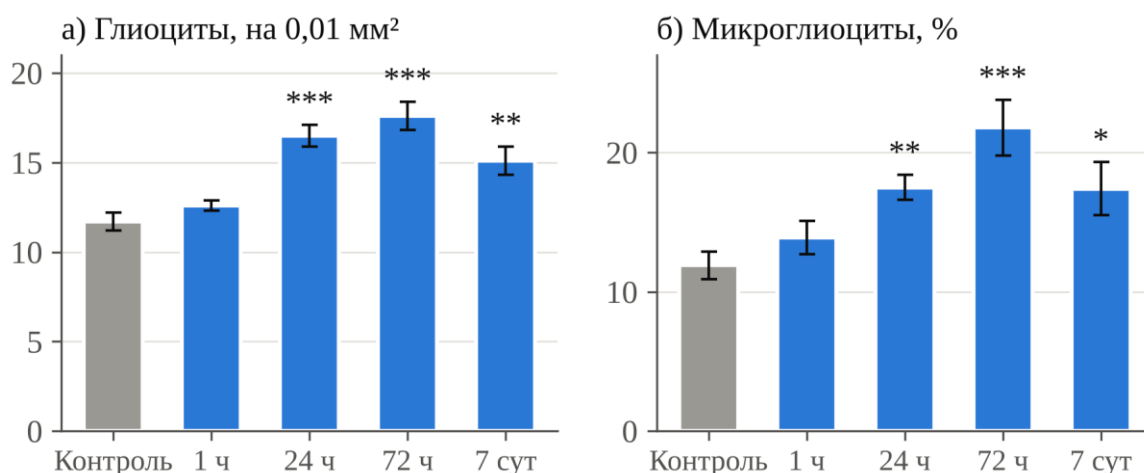


Рис. 3. Плотность глиоцитов молекулярного слоя (а) и доля микроглиоцитов (б) в коре мозжечка после острого стресса ($M \pm m$). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Полученные данные позволяют выделить три фазы морфологических изменений мозжечка после однократного острого стресса. *Первая фаза* —



сосудисто-отёчная (реактивная), 1–24 ч: полнокровие, расширение капилляров, отёк, диапедез эритроцитов, набухание клеток Пуркинье с хроматолизом. Вторая фаза — деструктивная, 24–72 ч: максимальные дистрофические и некробиотические изменения клеток Пуркинье, нарастание глиальной реакции и нейронофагии. Третья фаза — репаративно-компенсаторная, к 7-м суткам: регресс отёка, восстановление большинства нейронов, умеренный очаговый глиоз. Критерии разграничения фаз представлены в виде алгоритма (рис. 4).



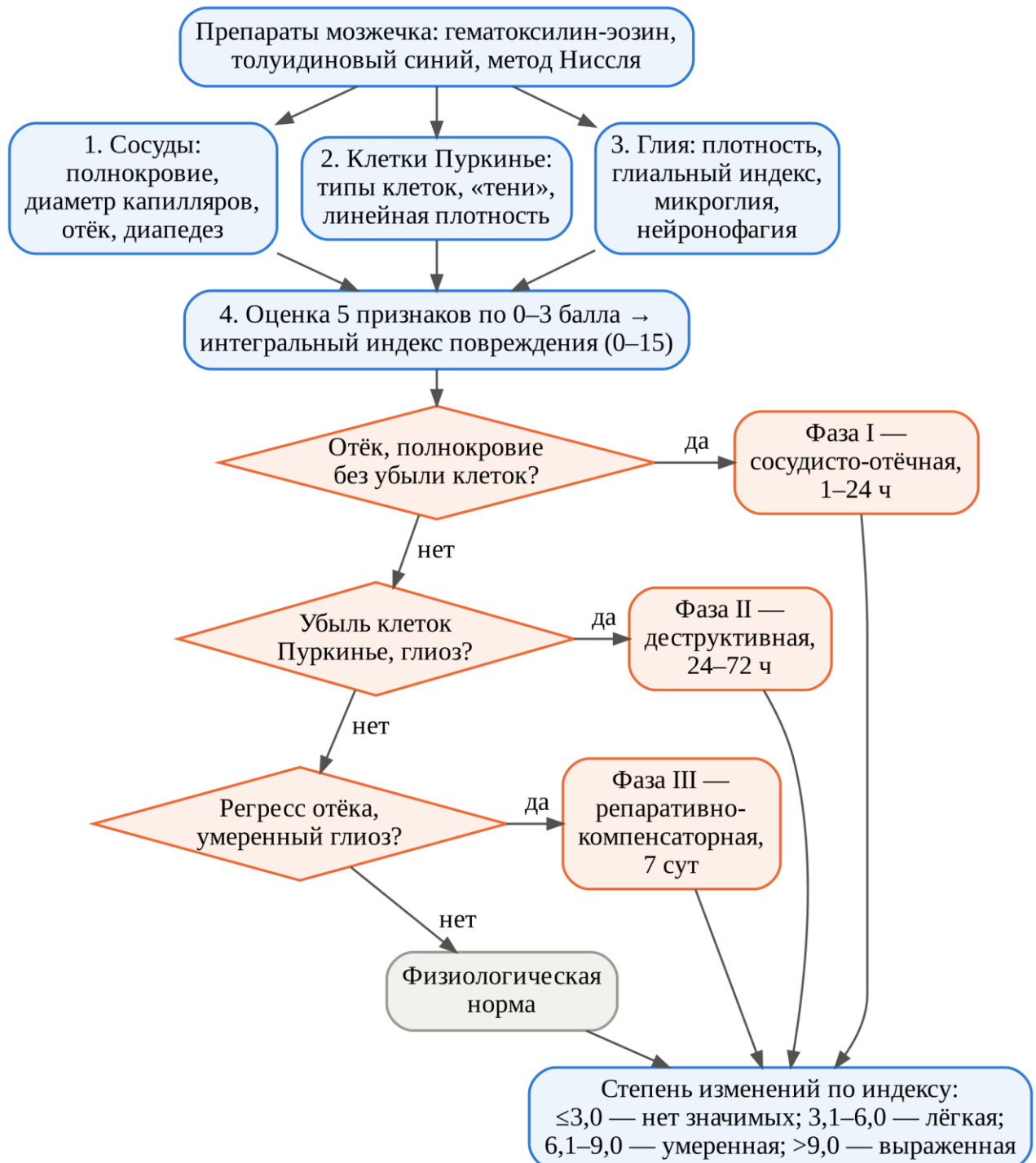


Рис. 4. Алгоритм морфологической оценки и определения фазы изменений мозжечка при остром стрессе.



Ранние сосудистые изменения, вероятно, связаны с действием катехоламинов, вызывающих кратковременный спазм с последующим расширением микрососудов и замедлением кровотока, а также с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера [9, 10]. Расширение периваскулярных пространств и диапедез эритроцитов свидетельствуют о вазогенном компоненте отёка, тогда как набухание клеток Пуркинье и перицеллюлярное просветление — о цитотоксическом компоненте, обусловленном энергодефицитом и нарушением работы ионных насосов. Регресс большей части сосудистых и отёчных изменений к 72 ч — 7 сут указывает на их преимущественно обратимый характер.

Повышенная уязвимость клеток Пуркинье объясняется сочетанием высокой плотности глюкокортикоидных рецепторов [8], высокой энергетической потребности и мощного глутаматергического входа. В условиях избытка стресс-гормонов и нарушенной микроциркуляции это создаёт предпосылки для хроматолиза, а в наиболее повреждённых клетках — для необратимой конденсации цитоплазмы и ядра. Детальная морфометрическая характеристика клеток Пуркинье будет представлена в отдельном сообщении.

Глиальная реакция развивалась вслед за сосудистой и нейрональной: ранняя активация микроглии (увеличение доли клеток с палочковидными ядрами, нейронофагия) сменялась пролиферацией астроцитов и бергмановской глии. Такая последовательность соответствует современным представлениям о роли микроглии в элиминации погибших нейронов и о роли астроцитов в восстановлении гематоэнцефалического барьера и ограничении зоны повреждения [11, 12, 20]. Сохранение умеренного глиоза к 7-м суткам можно рассматривать как морфологический след перенесённого острого стресса.

Интегральный индекс повреждения позволяет количественно определить степень изменений (шкала приведена на рис. 4): через 1 ч и 7 сут изменения соответствовали лёгкой, а через 24–72 ч — умеренной степени. Ограничениями работы являются небольшой объём подгрупп ($n = 5$) и оценка глии только гистологическими методами; на следующем этапе диссертационного исследования планируется иммуногистохимическое (GFAP, Iba-1) и электронно-микроскопическое исследование.





ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Однократный 2-часовой иммобилизационный стресс вызывает в мозжечке крыс фазные морфологические изменения: сосудисто-отёчную (1–24 ч), деструктивную (24–72 ч) и репаративно-компенсаторную (к 7-м суткам) фазы.

2. Ведущими ранними изменениями являются нарушения микроциркуляции: расширение капилляров (на 52,1% через 24 ч), периваскулярный и перицеллюлярный отёк, диапедезные микрокровоизлияния; эти изменения в основном обратимы.

3. Клетки Пуркинье — наиболее уязвимый элемент коры мозжечка: их дистрофические изменения максимальны через 24–72 ч и сопровождаются нейронофагией и образованием «пустых лож».

4. Глиальная реакция развивается с запаздыванием, достигает максимума через 72 ч и сохраняется к 7-м суткам в виде умеренного глиоза.

5. Интегральный индекс повреждения (0–15 баллов) и предложенный алгоритм позволяют объективно определить фазу и степень изменений мозжечка при остром стрессе.

Рекомендации. При экспериментальном изучении острого стресса морфологическую оценку мозжечка целесообразно проводить в сроки 1, 24, 72 ч и 7 сут с обязательным анализом сосудистого русла и глии. Интервал 24–72 ч является наиболее рациональным периодом для применения и оценки эффективности антиоксидантов, нейропротекторов и адаптогенов. Предложенные балльная шкала и алгоритм могут использоваться в экспериментальных исследованиях, в патоморфологической диагностике последствий стрессовых воздействий и в учебном процессе по морфологии, нормальной и патологической физиологии.

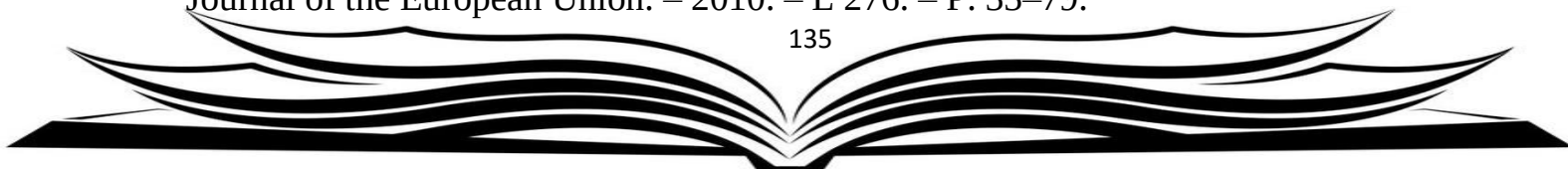
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960.
2. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, № 3. – P. 873–904.
4. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 397–409.





5. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 55–89.
6. Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // *Brain.* – 1998. – Vol. 121, № 4. – P. 561–579.
7. Moreno-Rius J. The cerebellum under stress // *Front. Neuroendocrinol.* – 2019. – Vol. 54. – Art. 100774.
8. Pavlík A., Buresová M. The neonatal cerebellum: the highest level of glucocorticoid receptors in the brain // *Brain Res.* – 1984. – Vol. 314, № 1. – P. 13–20.
9. Esposito P., Gheorghe D., Kandere K. et al. Acute stress increases permeability of the blood–brain barrier through activation of brain mast cells // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 888, № 1. – P. 117–127.
10. Sántha P., Veszélka S., Hoyk Z. et al. Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats // *Front. Mol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 8. – Art. 88.
11. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 41–53.
12. Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 461–553.
13. Rajaei F., Akhavan Tavakkoli M., Azhdari-Zarmehri H. Studying of chronic multiple sequential stress effects on microscopic structure of cerebellar cortex in male rat // *J. Birjand Univ. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 355–361.
14. Buynitsky T., Mostofsky D.I. Restraint stress in biobehavioral research: recent developments // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 1089–1098.
15. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969.
16. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996.
17. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
18. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). – Strasbourg: Council of Europe, 1986.
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Union.* – 2010. – L 276. – P. 33–79.





20. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology // Acta Neuropathol. – 2010. – Vol. 119, № 1. – P. 7–35.

