

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРАЛЬНЫХ И СОСУДИСТЫХ СТРУКТУР ГИППОКАМПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ИХ АНАЛИЗ В СВЯЗИ СО СТАРЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПАТОГЕНЕЗОМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© Должиков А.А.¹, Бобынцев И.И.^{3,4}, Белых А.Е.^{3,4}, Должикова И.Н.²

¹ Кафедра анатомии и гистологии человека, ² кафедра фармакологии
Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород;
³ кафедра патофизиологии, ⁴ НИИ общей патологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: ihcdaa@mail.ru

Целью работы являлось изучение изменений микрососудистого русла гиппокампа при стрессе у крыс-самцов в условиях хронического иммобилизационного стресса и хронического эмоционально-болевого стресса. Обнаружены поражения в полях СА1 и СА3 гиппокампа с дистрофическими изменениями нейронов, их гибелью. Одновременно показано развитие поражения микрососудов, в основном капилляров и посткапиллярно-венулярного звена с разрушением структур гематоэнцефалического барьера. В статье обсуждается роль стресса как одного из триггерных факторов в старении структур гиппокампа и его поражении при болезни Альцгеймера. Полученные данные дают основания рассматривать в едином комплексе проблемы связанных или не связанных с возрастом нейродегенеративных поражений, изменений церебральной микроциркуляции, состояния гематоэнцефалического барьера и участия в них стресс-обусловленных механизмов.

Ключевые слова: стресс, гиппокамп, болезнь Альцгеймера, старение, гематоэнцефалический барьер, микрососудистое русло, повреждение нейронов.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NEURAL AND VASCULAR STRUCTURES OF THE HIPPOCAMPUS DURING CHRONIC IMMOBILIZATION AND EMOTIONALLY PAINFUL STRESS IN THE EXPERIMENT AND THEIR ANALYSIS IN CONNECTION WITH THE AGING OF BRAIN AND PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Dolzhikov A.A.¹, Bobyntsev I.I.^{3,4}, Belykh A.E.^{3,4}, Dolzhikova I.N.²

¹ Department of Human Anatomy and Histology, ² Department of Pharmacology
of Belgorod State National Research University, Belgorod;

³ Department of Pathophysiology, ⁴ Research Institute of General Pathology of Kursk State Medical University, Kursk

The aim of the work was the studying of stress changes in the hippocampus microvascular bed in male rats under chronic immobilization and chronic emotionally painful stresses. Lesions were found in the hippocampus CA1 and CA3 fields accompanied by dystrophic changes in neurons and their death. Simultaneously, the development of microvascular involvement (mainly, capillaries and a postcapillary-venular part) with destruction of the blood-brain barrier structures is revealed. The article discusses the role of stress as one of the trigger factors in the aging of the hippocampus structures and its damage in Alzheimer's disease. The data obtained give reason to consider the problems of age-related neurodegenerative lesions, changes in cerebral microcirculation, the state of the blood-brain barrier and the participation of stress-related mechanisms in them as a single complex.

Keywords: stress, hippocampus, Alzheimer's disease, aging, blood-brain barrier, microvascular bed, neuronal damage.

Накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные данные по проблеме стресс-обусловленных изменений органов и систем, а также нейродегенеративных заболеваний и возрастных изменений головного мозга дают основания для их взаимосвязанного рассмотрения. Главные предпосылки для этого следующие. Во-первых, практически постулировано, что гиппокамп, относящийся к структурам головного мозга, участвующим в обеспечении механизмов долговременной памяти и поведенческих реакций, относится к кортикостероид-, а значит, и стресс-чувствительным структурам [26]. Во-вторых, наряду с фронтальной корой гиппокамп

рано подвергается структурным изменениям как при нормальном, так и патологическом старении, а также при болезни Альцгеймера (БА). В третьих, имеется достаточно большое количество данных, указывающих на кортикостероид-зависимые механизмы нормального и патологического старения головного мозга [30]. В понимании патогенеза БА к настоящему времени достигнут значительный прогресс, что отражено в целом ряде фундаментальных исследований [3, 18, 25]. При этом значительный интерес имеют представления о БА как следствии патологии гематоэнцефалического барьера [19], о чем свидетельствуют данные как морфологических [22], так и клинических иссле-

дований, полученных методами высокоразрешающей нейровизуализации [6, 9, 14]. В отечественной литературе имеются работы, демонстрирующие значимые изменения в гиппокампе, а также высокую чувствительность его нейронов к действию стресса у людей на фоне старения [1, 2]. Целью данного исследования являлось изучение изменений микрососудистого русла гиппокампа при стрессе с позиций современных представлений о механизмах нейродегенерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 40 крысах-самцах Вистар, разделенных на 3 группы: интактный контроль (20 особей), группы с моделированием хронического иммобилизационного стресса и хронического эмоционально-болевого стресса (по 10 животных в каждой).

Иммобилизационный стресс моделировали путем помещения животных в тесные индивидуальные боксы в положении на спине по два часа ежедневно пять суток подряд. Для создания эмоционально-болевого стресса использовали модификацию методики Matthews et al. [15]: в камеру с электрифицированным металлическим решетчатым полом помещали попарно сгруппированных животных, которым проводили электрокожное раздражение лап. С помощью программируемого электростимулятора на пол камеры в течение 30 минут подавались импульсы тока силой 0,2-0,3 мА и продолжительностью 5 сек с межимпульсным интервалом 15 сек. Данное воздействие выполняли ежедневно в течение 5 дней подряд.

Животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца. Головной мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов. Фиксированный мозг разрезали во фронтальной плоскости. Срез, содержащий гиппокамп, заливали в парафин стандартным способом. Корональные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по Нисслю и галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Готовые препараты сканировали с помощью системы для архивирования изображений «Mirax Desk» и в дальнейшем проводили морфометрию с помощью программы «Pannoramic Viewer 1.15.4». При этом измеряли линейные размеры и площади перикарионов нейронов, диаметры ядер, количество нейронов на 1000 мкм² площади среза. Количественные данные обработаны статистически с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (χ^2 Пирсона) методов оценки достоверности отличий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных нейрональные слои гиппокампа и расположенной рядом зубчатой извилины четко определяются при окрасках хромотофильного вещества в перикарионах (рис. 1). Преобладающие в полях СА1 и СА3 пирамидные нейроны (рис. 2) плотно расположены, имеют типичную форму, четкие контуры и хорошо различимые за счет хромотофильного вещества начальные участки боковых и апикального дендритов. В зубчатой извилине пирамидные нейроны аналогичного строения, нейроны зернистого слоя средних размеров, расположены плотно и нечетко отграничены от пирамидных. Среди пирамидных нейронов до не менее трети численности составляют двуядрышковые.

Кровеносное микрососудистое русло представлено артериолами, прекапиллярами, капиллярами, посткапиллярными, собирательными и мышечными венами (рис. 2). На наружной поверхности артериальных и венозных сосудов определяются округлые и овальные ядра клеток типа перичитарных. Характерно обилие в белом веществе узких капилляров диаметром менее 7 мкм, не содержащих форменных элементов (рис. 3). Наружные контуры стенок кровеносных сосудов непосредственно окружены гомогенным или мелкозернистым при обычных окрасках белым веществом. На отдельных участках вокруг сосудов заметны фибриллярные радиальные структуры по типу ножек астроцитов (рис. 4).

В экспериментальных группах при обоих видах стресса выявлены качественно сходные изменения нейрональных и сосудистых структур гиппокампа. В полях СА1 и СА3 выражены повреждения нейронов в виде дисхромии цитоплазмы, фокального хромотолиза, определяются очаги нейронального опустошения, разрежение структуры нейрональных слоев (рис. 5). При этом имеются признаки апоптотической гибели нейронов в виде кариопикноза и очагов со свободно расположенными в нейропиле пикнотичными ядрами. Наличие нейрональной гибели подтверждается достоверным уменьшением количества нейронов на 1000 мкм² площади среза, достоверно более выраженным в поле СА3 (14,7±7,7; в поле СА1 – 33,3±4,1). В перикарионах выражена дисхромия в виде сочетания очагов хромотолиза и, напротив, гиперхромотоза с формированием гомогенных гиперхромных веретеновидных и глобулярных структур. Уменьшены максимальные размеры перикарионов пирамидных нейронов, соответствующие линии их апикальных дендритов, и площади перикарионов. Видимые за счет хромотофильного вещества участки дендритов деформированы, часто имеют «ампутированный» вид.

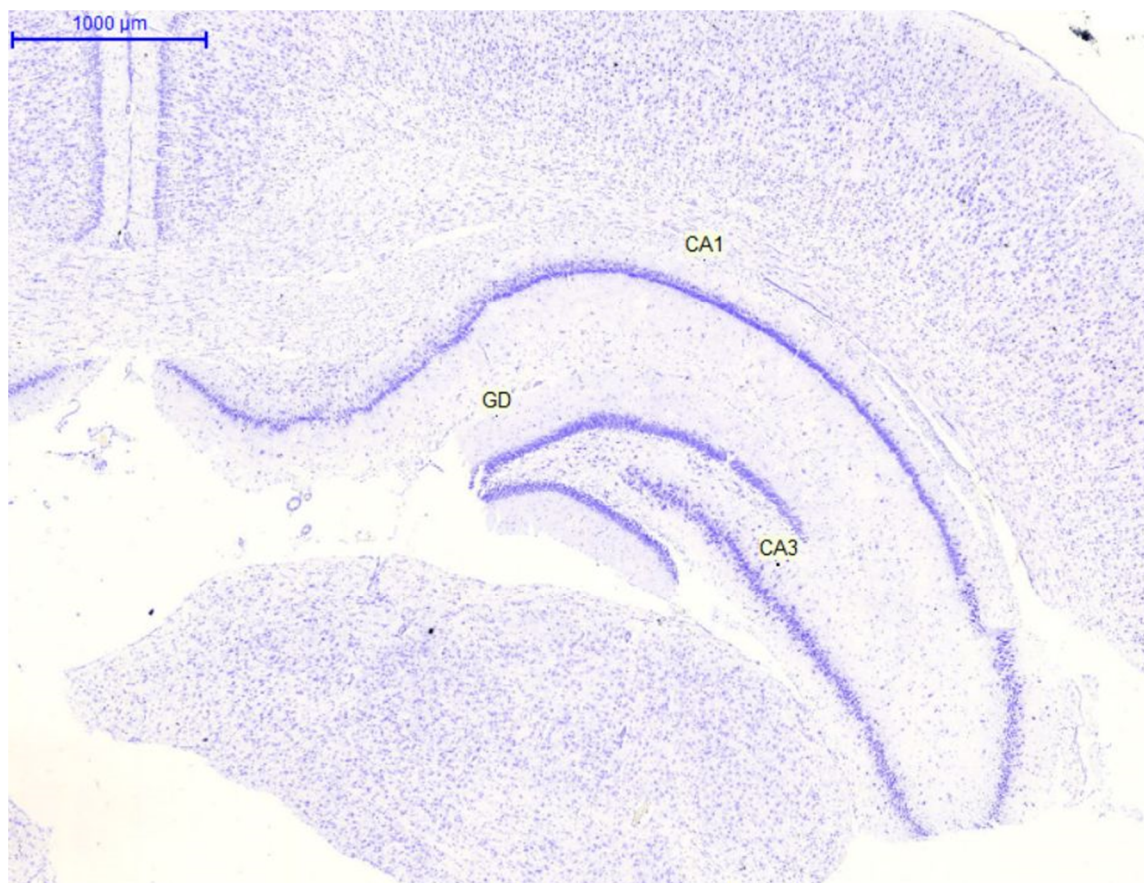


Рис. 1. Общая структура, топография полей изученных областей гиппокампа в норме: CA1 и CA3 – поля гиппокампа (Cornu Ammonis 1 и 3), GD – зубчатая извилина (Gyrus Dentatus), En – энториальная область коры. Окраска тионином по Нисслю. х 100.

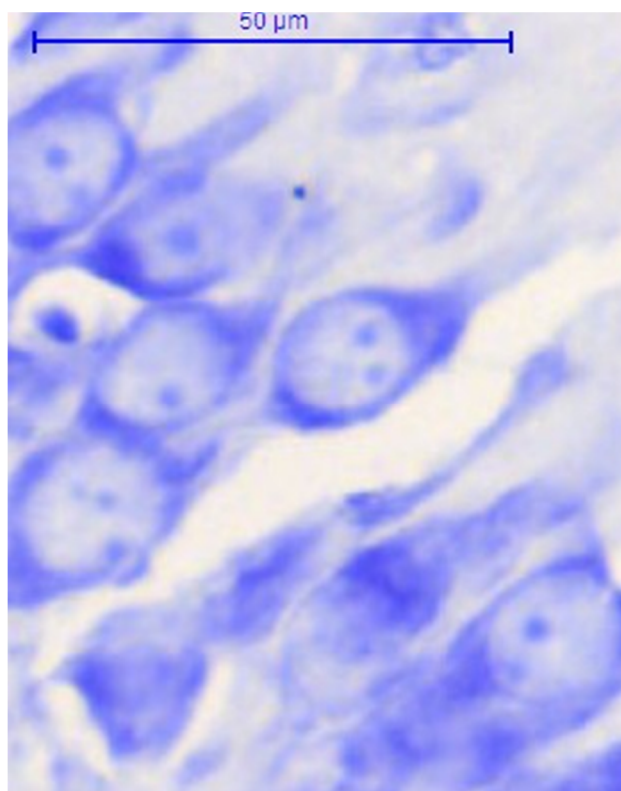


Рис. 2. Нейроны пирамидного слоя области CA3 гиппокампа в норме; большая часть нейронов в данном участке двуядрышковые. Окраска тионином по Нисслю. х 400.

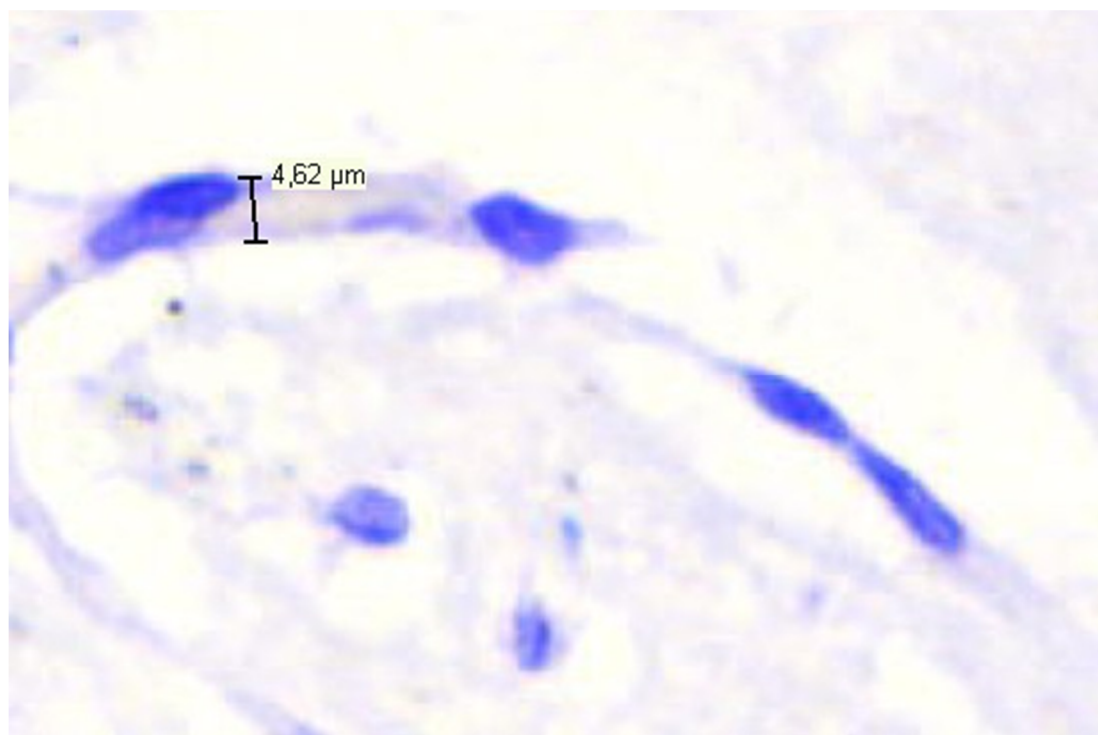


Рис. 3. Капилляры и перикапиллярные пространства в белом веществе гиппокампа в норме. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. $\times 400$.

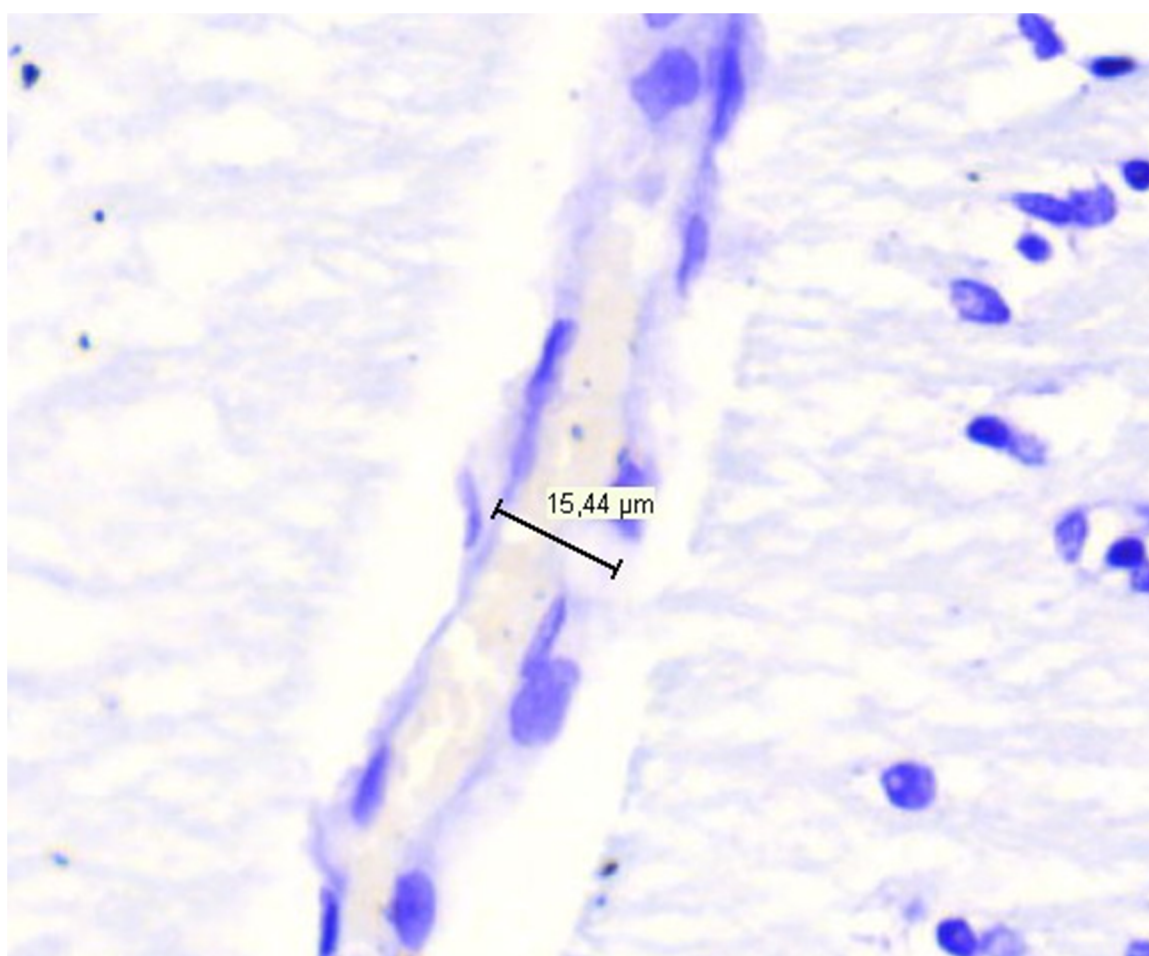


Рис. 4. Посткапиллярная венола и перивенулярное пространство в гиппокампе в норме; в перивенулярном пространстве по наружному контуру стенки венолы определяются фибриллярные структуры ножек астроцитов. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. $\times 400$.

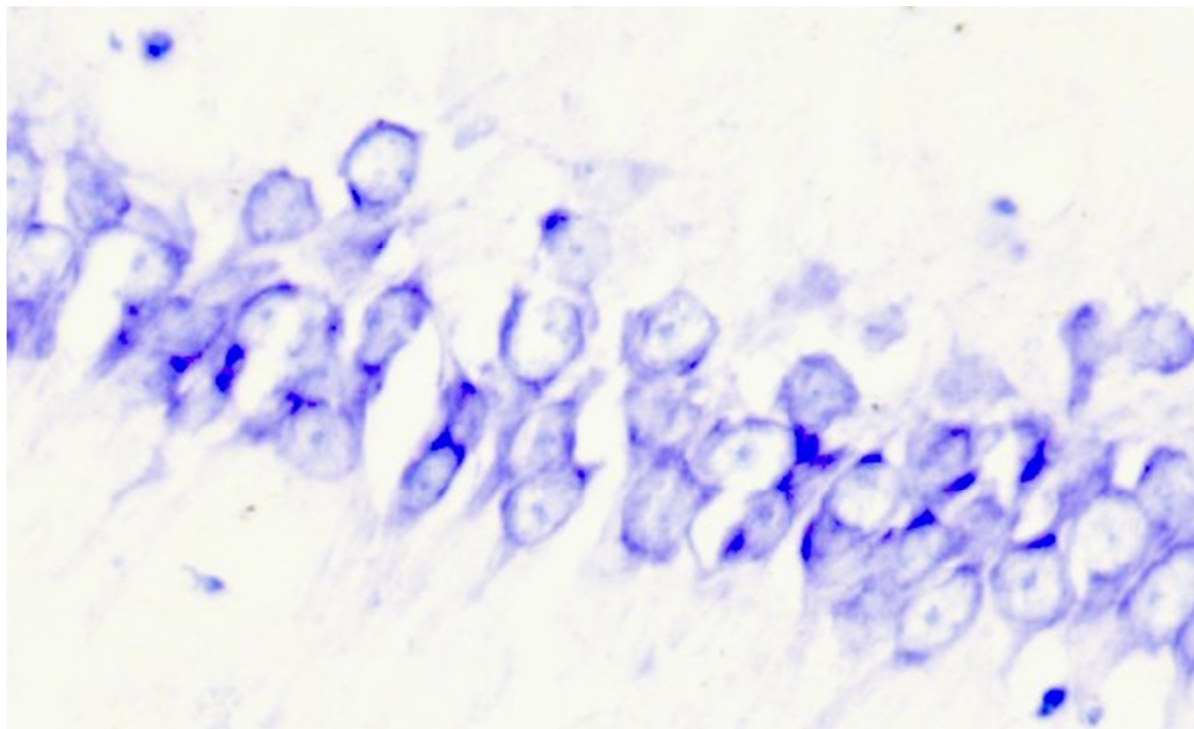


Рис. 5. Изменения нейронов при иммобилизационном стрессе: очаги нейронального опустошения, дисхромия, фокальный хроматолиз в перикарионах пирамидных нейронов в поле СА1. Окраска галлоцианином по Эйнарсону. х 400.

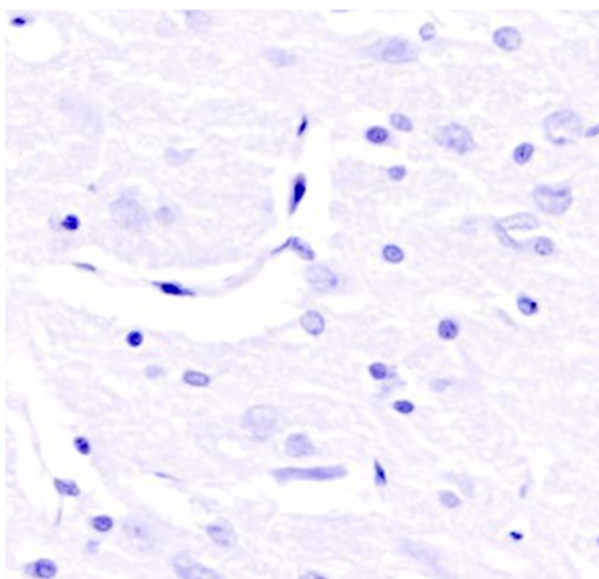


Рис. 6. Изменения микрососудов гиппокампа при стрессе: капилляры с десквамированным эндотелием, ядра которого свободно расположены в белом веществе и перикапиллярных пространствах. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

Значимые изменения выявлены и в микрососудистом русле (рис. 6, 7). Имеются признаки гемореологических нарушений в виде сладжей эритроцитов, в отдельных венулах выявлены пристеночные фибриновые тромбы. В капиллярах выражена десквамация эндотелия, за счет чего в отдельных участках поврежденные капилляры определялись в виде изолированно лежащих в белом веществе ядер эндотелиоцитов. Диссоциированы контакты стенок сосудов с прилежащим

белым веществом, что проявляется фрагментированностью, бахромчатым видом адвентициальной части стенок сосудов, наличием щелевидных и кривозонных периваскулярных пространств, особенно выраженных вокруг собирательных венул (рис. 7) и капилляров. В отдельных сегментах капилляров создается картина их компрессии и неравномерного сужения просвета.

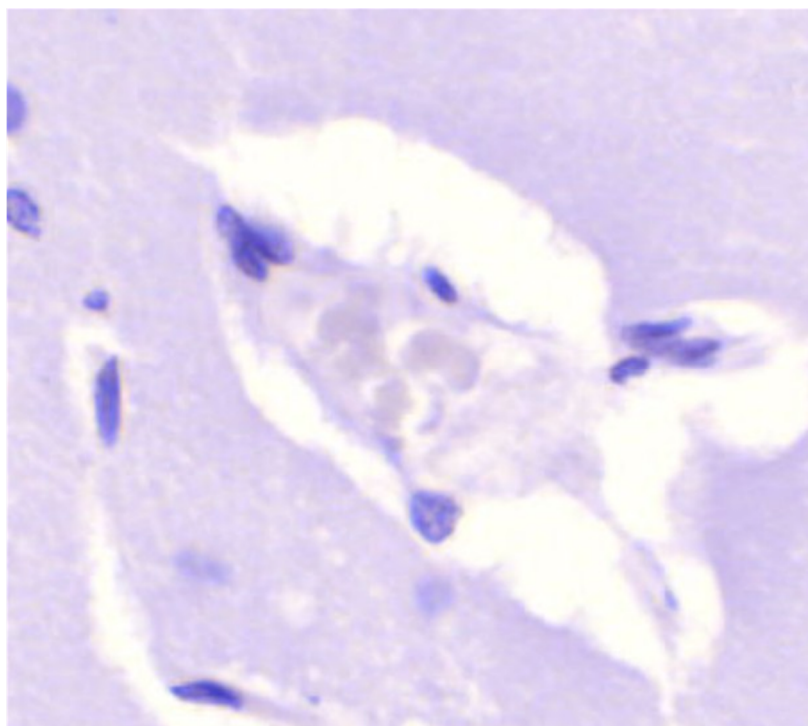


Рис. 7. Изменения микрососудов гиппокампа при стрессе: диссоциация перивенулярных глиальных структур, расширенные перивенулярные пространства, в просвете венулы сдвиг эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

Полученные нами данные свидетельствуют о развитии в гиппокампе значимых нейрональных повреждений как при иммобилизационном, так и эмоционально-болевым стрессе. При этом они качественно сходны, что отражает неспецифичность стрессовых воздействий и универсальность повреждающего фактора, в роли которого, с учетом данных литературы, наиболее вероятно выступает повышение уровня кортикостероидов.

В литературе в настоящее время в целом постулированы следующие факты. Во-первых, гиппокамп является областью мозга с наибольшей концентрацией кортикостероидных рецепторов. Во-вторых, хронический стресс вызывает нарушение когнитивных функций, ответственным за которые является гиппокамп, например, пространственное обучение [23, 26]. При этом адреналэктомия перед моделированием стресса предупреждает данный эффект. Повреждение гиппокампальных нейронов при стрессе доказано морфологическими исследованиями как отечественных [1, 2], так и зарубежных авторов [22]. Нами и другими отечественными авторами [2] выявлена наибольшая степень повреждений в поле СА3 гиппокампа с наличием признаков апоптотической гибели нейронов. При этом в основном повреждались пирамидные нейроны, их перикарионы и дендриты, что может быть основой нарушений интегративной функции гиппокампа на уровне известной межнейронной последовательности: зубчатая извилина – пирамидные нейроны поля СА3 – нейроны поля СА1 – энториальная

кора [26]. Выявленные нами морфологические картины дают основания предполагать в качестве основного механизма гибели нейронов апоптоз. На это указывают и данные других авторов [2], изучавших экспрессию в нейронах факторов апоптотического каскада. Наблюдавшиеся нами картины гиперхроматоза перикарионов с формированием глобулярных и веретеновидных структур с учетом использованных методов окраски соответствуют агрегатам гранулярной эндоплазматической сети, однако напоминают нейрофибрилярные агрегаты (клубки), формирующиеся в результате нейродегенерации при БА.

Отечественными авторами показано, что стресс-обусловленные повреждения гиппокампа более выражены на фоне возрастных изменений [2]. В связи с последним заслуживает внимания анализ экспериментальные данных и гипотезируемых в литературе теоретических положений относительно влияния стресса на механизмы старения мозга о значимых индивидуальных отличиях в этих процессах. Несмотря на тот факт, что экспериментальные животные в среднем демонстрируют ухудшение выполнения когнитивных тестов, выявлено, что некоторые животные сохраняют когнитивные способности, сопоставимые с таковыми у молодых особей, тогда как у других они резко нарушены. Этот феномен описан у приматов [21], грызунов [11, 17], наблюдается и у человека [7, 13]. Одним из факторов его проявления предполагаются индивидуальные отличия в стрессовой системе. Они могут быть свя-

заны как с естественными генетическими отличиями, так и с неодинаковой степенью действия стрессовых факторов среды обитания на протяжении жизни индивидов [23]. Гиппокамп является кортикостероид-чувствительной структурой и при этом обеспечивает ингибирующий контроль активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [9]. При старении он подвергается наиболее выраженным изменениям. Хронический стресс вызывает, как указано выше, нарушение когнитивных функций. Это же происходит и при старении.

Вышеизложенные факты способствовали обоснованию глюкокортикоидной гипотезы старения [11, 12, 13, 16, 23], согласно которой даже физиологический уровень кортикостероидов, но действующий в течение всей жизни индивида, приводит к их накоплению и повреждающему действию в стероид-чувствительных структурах мозга, таких как гиппокамп. В свою очередь повреждения гиппокампа обуславливают нарушение механизма отрицательной обратной связи.

Кроме нейрональных повреждений нами выявлены значимые изменения в микрососудистом русле гиппокампа. В частности, установлены признаки гемореологических нарушений с тромбообразованием в посткапиллярно-венулярном и венозном сегментах сосудистого русла. Наблюдаются признаки потери интегрированности сосудистой стенки в глиальном окружении белого вещества, повреждения эндотелиальной выстилки капилляров, что в конечном итоге является основной утраты функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Обусловленные гемореологическими нарушениями затруднения оттока в дренажном сегменте микроциркуляторного русла приводят к повышению внутривенулярного/венозного и внутрикапиллярного давления, транссудации жидких компонентов крови и формированию периваскулярных пространств, патогномоничных для разрушения ГЭБ. В свою очередь, накопление продуктов транссудации в перикапиллярных пространствах может приводить к компрессии капилляров, еще большему повышению сопротивления кровотоку в сегментах капиллярного ложа, вторичным прекапиллярно-артериолярным спастическим реакциям. Все это может приводить к локальным ишемическим повреждениям. В аспекте патогенеза БА и для сопоставления с полученными нами данными необходимо привести следующие сведения. О повреждениях ГЭБ как патогенетическом факторе БА свидетельствуют многие литературные данные [19]. Нейровизуализационные исследования у индивидов с умеренными когнитивными нарушениями и ранней болезнью Альцгеймера показали разрушение гемато-энцефалического

барьера в гиппокампе и многочисленных областях серого и белого вещества [6, 9, 27, 28, 29] перед развитием атрофии головного мозга и деменции. Эти исследования использовали высокоинформативные методы динамической контраст-усиленной магнитно-резонансной томографии для демонстрации нарушений проницаемости ГЭБ к контрастному веществу – гадолинию. Увеличение церебральных микрокровоизлияний, свидетельствующее о потере цереброваскулярной интеграции было также продемонстрировано при МРТ исследовании у 25% индивидов с умеренными когнитивными нарушениями и у 45-78% пациентов с ранней БА перед деменцией [6, 9, 31].

Разрушение ГЭБ при БА было доказано более чем в 20 независимых посмертных патоморфологических исследованиях [22], выявивших капиллярную экставазацию, периваскулярные скопления фибриногена, тромбина, альбумина и иммуноглобулина G (IgG), депозиты гемосидерина, дегенерацию перицитов и эндотелиоцитов, разрушение плотных контактов и диапедезные кровоизлияния. Кроме того, имеются данные о корреляции расширения периваскулярных пространств с когнитивными функциями у здоровых индивидов в старческом возрасте [14].

Таким образом, поражение кровеносных сосудов и ГЭБ являются важнейшими звеньями патогенеза БА, и не только в связи с развивающейся при ней амилоидной ангиопатией. В достаточной степени продемонстрированы повреждения гиппокампальных структур при стрессе и участие стресс-обусловленных механизмов в старении мозга. Полученные нами данные свидетельствуют о развитии значимых повреждений нейронов и микрососудистого русла гиппокампа. Генез повреждений нейронов, вероятно, является как первичным в силу их кортикостероид-чувствительности, так и вторичным в результате микроциркуляторных нарушений. В целом полученные нами данные дают основания рассматривать в едином комплексе проблемы связанных или не связанных с возрастом нейродегенеративных поражений, изменений церебральной микроциркуляции, состояния гематоэнцефалического барьера и участия в них стресс-обусловленных механизмов. Сходный подход реализуется в серии исследований, объединяемых под единым фундаментальным направлением и соответствующим изданием «Progress in the brain research» [3].

Одним из значимых и перспективных направлений исследований, которое осталось за рамками данной работы, является изучение возрастных когнитивных особенностей в связи с морфологическими изменениями гиппокампа и других

функционально ассоциированных с ним мозговых структур при стрессе, а также при различных методах профилактики вызываемых им повреждений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горелик Е.В., Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Шмидт М.В., Рогова Л.Н., Александрова Л.И., Гуров Д.Ю., Яковлев А.Т., Должиков А.А. Полуколичественная характеристика гиппокампа у людей пожилого возраста с церебральным атеросклерозом // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 65-65а. [Gorelik Ye.V., Smirnov A.V., Grigoriyeva N.V., Shmidt M.V., Rogova L.N., Aleksandrova L.I., Gurov D.Yu., Yakovlev A.T., Dolzhikov A.A. The semi-quantitative characterization of the hippocampus in the individuals of advanced age with cerebral atherosclerosis. *Morfologiya*. 2016; 149(3): 65-65a (in Russ.)].
2. Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Экова М.Р., Шмидт М.В., Медников Д.С., Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Замараев В.С. 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). – С. 82-85. – DOI: 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-82-86. [Smirnov A.V., Grigorieva N.V., Ekova M.R., Schmidt M.V., Mednikov D.S., Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Volotova E.V., Zamaraev V.S. Morphofunctional changes of the dorsaland ventral hippocampus of rats in modeling the combined stress with CASPASE-3 and GFAP expression. *Vestnik VolgGMU*. 2018; 65(1): 82-85 (in Russ.)].
3. Aging of the Brain and Alzheimer's Disease // Progress in the brain research / D.F. Swaab, E. Fliers, M. Mirmiran, W.A. Van Gool, F. Van Haaren, editors. – Elsevier, 1986. – Vol. 70. – 543 p.
4. Alzheimer's Disease: A Century of Scientific and Clinical Research / G. Perry, J. Avila, J. Kinoshita, M.A. Smith, editors. – IOS Press, 2006 – 468 p.
5. Bodnoff S.R., Humphreys A.G., Lehman J.C., Diamond D.M., Rose G.M., Meaney M.J. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats // *J Neurosci*. – 1995. – Vol. 15, N 1, Pt 1. – P. 61-69.
6. Brundel M., Heringa S.M., de Bresser J., Koek H.L., Zwanenburg J.J., Jaap Kappelle L., Luijten P.R., Biessels G.J. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 259-263. – DOI: 10.3233/JAD-2012-120364.
7. Cabeza R., Anderson N.D., Locantore J.K., McIntosh A.R. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17, N 3. – P. 1394-1402.
8. Conrad C.D., Galea L.A., Kuroda Y., McEwen B.S. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment // *Behav Neurosci*. – 1996. – Vol. 110, N 6. – P. 1321-1334.
9. Heringa S.M., Reijmer Y.D., Leemans A., Koek H.L., Kappelle L.J., Biessels G.J.; Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) Study Group. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2014. – Vol. 38, N 1. – P. 211-221. – DOI: 10.3233/JAD-130542.
10. Hranilovic D., Bucan M., Wang Y. Emotional response in dopamine D2L receptor-deficient mice // *Behav Brain Res*. – 2008. – Vol. 195, N 2. – P. 246-250. – DOI: 10.1016/j.bbr.2008.09.007.
11. Issa A.M., Rowe W., Gauthier S., Meaney M.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats // *J Neurosci*. – 1990. – Vol. 10, N 10. – P. 3247-3254.
12. Landfield P.W. An endocrine hypothesis of brain aging and studies on brain-endocrine correlations and monosynaptic neurophysiology during aging // *Adv Exp Med Biol*. – 1978. – Vol. 113. – P. 179-199.
13. Lehmann H.E. Successful cerebral aging: clinical and pharmacological approaches to the aging brain // *J Psychiatr Pract*. – 2000. – Vol. 6, N 1. – P. 33-38.
14. Machullich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J., Starr J.M., Seckl J.R., Deary I.J. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, N 11. – P. 1519-1523. – DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
15. Matthews D.B., Morrow A.L., O'Buckley T., Flanagan T.J., Berry R.B., Cook M.N., Mittleman G., Goldowitz D., Tokunaga S., Silvers J.M. Acute mild foot-shock alters ethanol drinking and plasma corticosterone levels in C57BL/6J male mice, but not DBA/2J or A/J male mice // *Alcohol*. – 2008. – Vol. 42, N 6. – P. 469-476. – DOI: 10.1016/j.alcohol.2008.05.001.
16. McEwen B.S., Weiss J.M., Schwartz L.S. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain // *Nature*. – 1968. – Vol. 220, N 5170. – P. 911-912.
17. Meaney M.J., O'Donnell D., Rowe W., Tannenbaum B., Steverman A., Walker M., Nair N.P., Lupien S. Individual differences in hypothalamic-pituitary-adrenal activity in later life and hippocampal aging // *Exp Gerontol*. – 1995. – Vol. 30, N 3-4. – P. 229-251.
18. Molecular neurobiology of Alzheimer disease and related disorders / M. Takeda, T. Tanaka, R. Cacabelos, editors. – Karger, 2004. – 312 p.
19. Montagne A., Zhao Z., Zlokovic B.V. Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction? // *J Exp Med*. – 2017. – Vol. 214, N 11. – P. 3151-3169. – DOI: 10.1084/jem.20171406.

20. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol. 1862, N 5. – P. 887-900. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.016.
21. Rapp P.R., Amaral D.G. Recognition memory deficits in a subpopulation of aged monkeys resemble the effects of medial temporal lobe damage // *Neurobiol Aging*. – 1991. – Vol. 12, N 5. – P. 481-486.
22. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging // *J Neurosci*. – 1985. – Vol. 5, N 5. – P. 1222-1227.
23. Sapolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis // *Endocr Rev*. – 1986. – Vol. 7, N 3. – P. 284-301. – DOI: 10.1210/edrv-7-3-284.
24. Song L., Che W., Min-Wei W., Murakami Y., Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2006. – Vol. 83, N 2. – P. 186-193. – DOI: 10.1016/j.pbb.2006.01.004.
25. The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias / A.E. Budson, N.W. Kowall, editors. – Wiley-Blackwell, 2011. – 648 p.
26. The hippocampal book / P. Andersen, R. Morris, Amaral D., Bliss T., J. O'Keefe, editors. – Oxford University Press, 2007. – 832 p.
27. van de Haar H.J., Burgmans S., Jansen J.F., van Osch M.J., van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A., Verhey F.R., Backes W.H. Blood-Brain Barrier Leakage in Patients with Early Alzheimer Disease // *Radiology*. – 2016. – Vol. 281, N 2. – P. 527-535. – DOI: 10.1148/radiol.2016152244.
28. van de Haar H.J., Jansen J.F.A., Jeukens C.R.L.P.N., Burgmans S., van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A.M., Verhey F.R.J., van Osch M.J.P., Backes W.H. Subtle blood-brain barrier leakage rate and spatial extent: Considerations for dynamic contrast-enhanced MRI // *Med Phys*. – 2017. – Vol. 44, N 8. – P. 4112-4125. – DOI: 10.1002/mp.12328.
29. van de Haar H.J., Jansen J.F.A., van Osch M.J.P., van Buchem M.A., Muller M., Wong S.M., Hofman P.A.M., Burgmans S., Verhey F.R.J., Backes W.H. Neurovascular unit impairment in early Alzheimer's disease measured with magnetic resonance imaging // *Neurobiol Aging*. – 2016. – Vol. 45. – P. 190-196. – DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.006.
30. Wisniewski H.M., Terry R.D. Morphology of the aging brain, human and animal // *Progress in Brain Research* / D.M. Ford, editor. – Amsterdam : Elsevier, 1973. – P. 167.
31. Yates P.A., Desmond P.M., Phal P.M., Steward C., Szoek C., Salvado O., Ellis K.A., Martins R.N., Masters C.L., Ames D., Villemagne V.L., Rowe C.C.; AIBL Research Group. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, N 14. – P. 1266-1273. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000285.

Поступила в редакцию 21.07.2018

Подписана в печать 20.12.2018