

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

¹Зимушкина Н.А., ¹Логинова Н.П., ²Лазутина Г.С., ¹Торсунова Ю.П.,
¹Пономаренко Е.В., ¹Гаряев П.А.

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, ²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия, e-mail: lazutinagalina@mail.ru

Для цитирования:

Зимушкина Н.А., Логинова Н.П., Лазутина Г.С., Торсунова Ю.П., Пономаренко Е.В., Гаряев П.А. Морфологические особенности строения пирамидных нейронов гиппокампа в разные возрастные периоды жизни. Морфологические ведомости. 2024; 32(1):811. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(1\).811](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(1).811)

Резюме. Проявлением возрастных когнитивных нарушений является снижение памяти, механизм которой связан с деятельностью головного мозга в целом, но особенное значение для процесса запоминания текущих событий имеют структуры гиппокампа. Расстройство познавательных функций может быть результатом как физиологических инволютивных изменений, так и признаком нейродегенеративных процессов. Цель исследования - оценка структурных особенностей пирамидных нейронов гиппокампа у лиц разных возрастных групп. С помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследован аутопсийный материал (100 образцов), полученный от лиц обоего пола 4-х возрастных категорий 22-35 лет (n=16), 36-55(60) лет (n=30), 56(60)-74 года (n=26) и 75-90 лет (n=28). Результаты исследования показали наличие дистрофических изменений нейронов гиппокампа у лиц разных возрастных категорий со значительным преобладанием таких клеток у лиц старшей (пожилой и старческой) возрастной групп, о чем свидетельствуют статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие средние размеры тел нейронов во всех полях гиппокампа, по сравнению с аналогичными в группе лиц первого зрелого возраста ($p < 0,05$), а также в полях СА1 и СА3 по сравнению с лицами второго зрелого возраста. В зрелом возрасте изменения в структуре нейронов носили преимущественно функциональный (реактивный) характер. Выраженные структурные изменения необратимого характера наблюдались преимущественно в старшей (пожилой и старческой) возрастной группе. Таким образом, проведенное исследование выявило наличие признаков дистрофических изменений в пирамидных нейронах гиппокампа у лиц старших возрастных групп. С возрастом максимальная площадь сечения всех желудочков мозга увеличивается, относительный объем сосудистых сплетений уменьшается, относительный объем соединительной ткани растет, она, вероятнее всего, замещает клетки сосудистых сплетений. Накопление Тау-белка в цитоплазме клеток полей СА1 и СА3 гиппокампа у лиц этой возрастной категории косвенно свидетельствует о наличии структурной основы определенной степени когнитивного дефицита и высокого риска нейродегенеративной патологии.

Ключевые слова: гиппокамп, возраст, нейродегенерация, старение, Тау-белок, морфометрия

Статья поступила в редакцию 06 июня 2023

Статья принята к публикации 18 июня 2024

MORPHOLOGICAL FEATURES OF HIPPOCAMPUS PYRAMIDAL NEURONS STRUCTURE IN DIFFERENT AGE PERIODS OF LIFE

¹Zimushkina NA, ¹Loginova NP, ²Lazutina GS, ¹Torsunova YuP, ¹Ponomarenko EV,
¹Garyaev PA

¹Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, ²Academician Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: lazutinagalina@mail.ru

For the citation:

Zimushkina NA, Loginova NP, Lazutina GS, Torsunova YuP, Ponomarenko EV, Garyaev PA. Morphological features of hippocampus pyramidal neurons structure in different age periods of life. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(1):811. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(1\).811](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(1).811)

Summary. Manifestation of age-related cognitive impairment is memory decline, the mechanism of which is associated with the activity of the brain as a whole, but the structures of the hippocampus are of particular importance for the process of memorizing current events. Cognitive impairment can be a result of both physiological involutional changes and a sign of neurodegenerative processes. The aim of the study was to evaluate the structural features of the pyramidal neurons of the hippocampus in individuals of different age groups. Using histological, immunohistochemical and morphometric methods, we examined autopsy material (100 samples) obtained from individuals of both sexes of 4 age categories: 22-35 years (n=16), 36-55(60) years (n=30), 56(60)-74 years (n=26) and 75-90 years (n=28). The results of the study showed the presence of dystrophic changes in the hippocampal neurons in individuals of different age categories with a significant predominance of such cells in individuals of the older (elderly and senile) age groups, as evidenced by statistically significantly ($p < 0.05$) smaller average sizes of neuron bodies in all fields of the hippocampus, compared with similar ones in the group of individuals of the first mature age ($p < 0.05$), as well as in the CA1 and CA3 fields compared with individuals of the second mature age. In mature age, changes in the structure of neurons were mainly reactive in nature. Expressed structural changes of an irreversible nature were observed mainly in the older (elderly and senile) age group. Thus, the conducted study revealed the presence of signs of dystrophic changes in the pyramidal neurons of the hippocampus in individuals of older age groups. With age, the maximum cross-sectional area of all cerebral ventricles increases, the relative volume of vascular plexuses decreases, the relative volume of connective tissue grows, it most likely replaces the cells of the vascular plexuses. The accumulation of Tau protein in the cytoplasm of cells in the CA1 and CA3 fields of the hippocampus in individuals of this age category indirectly indicates the presence of a structural basis for a certain degree of cognitive deficit and a high risk of neurodegenerative pathology.

Keywords: hippocampus, age, neurodegeneration, aging, Tau protein, morphometry

Article received 06 June 2023

Article accepted 18 June 2024

Введение. По данным ВОЗ продолжительность жизни и уровень здоровья людей повысились, что свидетельствует о стремительном улучшении качества жизни населения. В связи с этим происходит постоянное увеличение в популяции доли пожилых и старых людей [1]. Старение является значительным независимым фактором риска развития нарушений высших мозговых (когнитивных) функций [2-3]. Проявлением возрастных когнитивных нарушений, прежде всего, является снижение памяти, реализация механизма которой связана с деятельностью всего головного мозга в целом, но особое значение для процессов запоминания текущих событий имеют структуры гиппокампа [4]. Расстройство познавательных функций может быть результатом как физиологических инволютивных изменений, так и признаком нейродегенеративного процесса.

Ранее полагали, что возрастное уменьшение мозгового субстрата, в первую очередь гиппокампа, обусловлено главным образом гибелью нейронов, но в последние годы показано, что причиной этого процесса может быть и уменьшение объема тел нейронов, истончение их отростков, в первую очередь - дендритов, потеря синапсов, утрата глиальных клеток, уменьшение сосудистой сети [5]. Вместе с тем, ключевым звеном развития нейродегенерации считается нарушение метаболизма трансмембранного белка-предшественника бета-амилоидного пептида (APP – Amyloid precursor protein), вовлеченного в процессы нейропластичности, образования новых синапсов и в целом, определяющих жизнеспособность нейрона [6]. В настоящее время полагают, что токсичные олигомерные формы бета-амилоида порождают токсичные олигомерные формы белка Tau [7-8]. Изменение биохимических свойств Тау-протеина, стабилизирующего в физиологических условиях микротрубочки цитоскелета аксона [9] способствует формированию нейрофибриллярных сплетений с последующим повреждением внутренней мембраны нейрона, что в конечном счете вызывает гибель клетки [8-10].

Таким образом, в настоящее время все еще остается важной задачей исследование морфологических процессов, сопровождающих старение в гиппокампе. Целостное понимание этой картины будет способствовать появлению новых методов профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования: оценить морфофункциональное состояние пирамидных нейронов гиппокампа у лиц разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужил аутопсийный материал – образцы гиппокампа (правого и левого, n=100), полученные от 50 трупов мужчин (68%) и женщин (32%) погибших от причин, не связанных с повреждениями или патологией головного мозга. Согласно возрастной периодизации человека, изучаемый контингент был отнесен к 4-м возрастным группам: I-й зрелый возраст - 22-35 лет (n=16), II-й зрелый возраст – 36-55(60) лет (n=30), III-й пожилой возраст – 56(60)-74 года (n=26) и IV-й старческий – 75-90 лет (n=28) [11]. Вскрытия проведены на базе патологоанатомического отделения Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомического отделения № 2 Патологоанатомического бюро г. Перми. Исследование проводилось на серии фронтальных срезов гиппокампа толщиной 2-3 мкм, находящихся на одном уровне, в области его пальцев [12]. От каждого исследуемого образца было взято по 5 серийных срезов. Образцы ткани мозга фиксировали в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH-7,2), заливали в парафин «Гистамикс». Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей морфологической картины. Для анализа функционального состояния нейронов применяли окраску толудиновым синим в модификации Ниссля [13]. При анализе гиппокампа выделяли 4 поля – CA1, CA2, CA3, CA4, ориентированных в медиолатеральном направлении [14]. Количественный анализ исследуемых образцов гиппокампа осуществляли при помощи специализированного программного обеспечения BioVision, version 4,0 (Австрия). Определяли площадь тел

пирамидных нейронов ($\mu\text{км}^2$), тех, что соответствовали правилу центрального сечения [15]. Измерения выполняли при увеличении микроскопа в 400 раз в пределах тестовой единицы площади препарата ($0,041943 \text{ мм}^2$) в 10 полях зрения каждого среза (функция «Сетка») [16]. В каждом срезе проводили не менее 10 измерений, после чего вычисляли средние величины и стандартные отклонения для каждого случая и средние величины по возрастным группам. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Micros 50 (Австрия) с использованием цифровой фотокамеры для микроскопа CAMV200, Vision (Австрия), а также на микроскопе Olympus (Япония) в программе ScopePhoto. Анализ изображений проводили в программе ImageJ.

Для определения качественного состава клеточных структур ткани мозга использовали моноклональные антитела к Тау-белку (Clone Tau-5 Mob 283-05 DBS, USA) для его выявления внутри нейронов. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось аппаратным способом с использованием автостейнера Autostainer-360 (Thermo, Великобритания) и полного диагностического набора реагентов для иммуногистохимии, предназначенного для проведения экспериментальных изысканий («DiagnosticBioSystems», USA), включая систему визуализации антигенов.

Для оценки качества реакции использовали препараты с позитивным контролем. Специфическое окрашивание цитоплазмы клеток при выявлении антигена Тау расценивали как положительный результат. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Biostat. Данные представлены в виде $M \pm m$. Оценку статистической значимости различий в сравниваемых выборках проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента после проверки распределения на соответствие предположению о его нормальности с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследованиях принимали равным $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании строения гиппокампа было установлено, что в III-й и IV-й возрастных группах имелись однотипные изменения во всех функциональных полях гиппокампа. Так, на фоне нейронов, сохраняющих признаки нормального строения, наблюдались клетки с признаками дистрофии в виде изменения формы ядер, эксцентричного их положение, отсутствия ядрышка, явления пикноза в цитоплазме пирамидных нейронов в перинуклеарной области наличие хроматолиза, а также тотального хроматолиза с появлением клеток-теней (рис. 1).

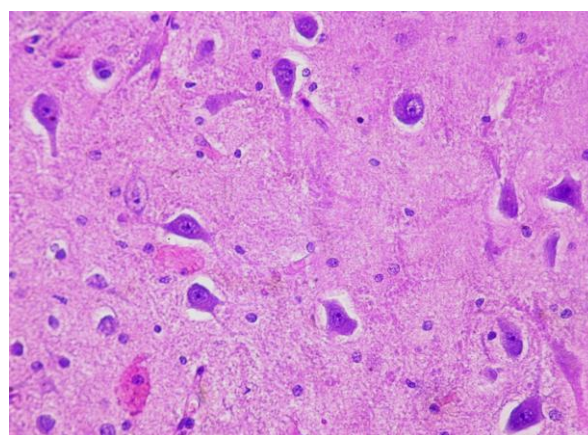


Рис. 1. Микрофото гистологического препарата гиппокампа III возрастной группы. Дистрофические изменения пирамидных нейронов (клетки-тени) поля СА4. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: $\times 400$

В препаратах наблюдались нейроны с насыщенно эозинофильной цитоплазмой и с резко выраженной базофилией гранул хроматофильного вещества по периферии клетки. Плотность нейронов была разной. В поле СА3 определялись участки низкой плотности клеток, вокруг пирамидных нейронов имелось скопление сателлитной глиии или псевдонеуронофагия (рис. 2). Эти изменения также встречались и в зрелом возрасте (II группа), но реже, при этом преобладали реактивные изменения: перинуклеарный хроматолиз, интенсивное окрашивание гранул хроматофильной субстанции по периферии цитоплазмы и гиперхромные нейроны без сморщивания [17].

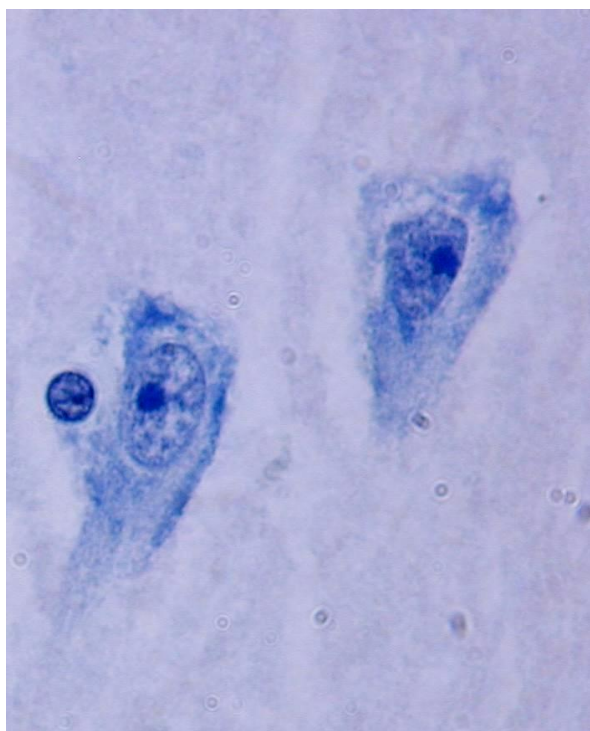


Рис. 2. Микрофото гистологического препарата гиппокампа III возрастной группы. Пирамидные клетки с проявлениями дистрофии в поле СА3, перинуклеарный хроматолиз, очаговая псевдонеурофагия. Окр. толуидиновым синим по Нисслю. Ув.: x1000

Оценка площади тел нейронов гиппокампа не выявила статистически значимых различий между III-й и IV-ой возрастными группами, аналогичные результаты получены при сравнении групп зрелого возраста между собой. В то же время показатели размеров пирамидных клеток у лиц старшей возрастной группы (старческий и пожилой возраст) демонстрировали статистически значимые различия при их сравнении с показателями лиц зрелого возраста ($p \leq 0,05$). В частности, во всех полях гиппокампа, у лиц III-й и IV-ой группы пирамидные нейроны имели значимо меньшие размеры в сравнении с таковыми у лиц в первом зрелом возрасте. Аналогичные результаты получены при сравнении IV-ой и II-ой групп по полям СА1 и СА3 ($p \leq 0,05$). При сопоставлении площади пирамидных клеток пожилых лиц и лиц второго зрелого возраста различия установлены в поле СА3 ($p \leq 0,05$), во II-м зрелом возрасте размеры клеток в

этом поле были статистически значимо больше (табл. 1).

Оценивая полученные данные по структуре пирамидных нейронов, было интересно изучить состояние фибриллярных структур в клетках по экспрессии в них Тау-белка. Согласно так называемой «тау-гипотезе» структурные изменения в нервных клетках способствуют отклонениям в структуре Тау-белка с последующим образованием нейрофибриллярных клубков. Нами в группах лиц пожилого и старческого возраста в цитоплазме пирамидных клеток гиппокампа выявлена экспрессия Тау-белка (рис. 3). У лиц I-го зрелого возраста Тау-белок практически не определялся, а в группе II-го зрелого возраста – экспрессию этого маркера выявили в цитоплазме немногочисленных пирамидных нейронов гиппокампа и только в одном случае (табл. 2).

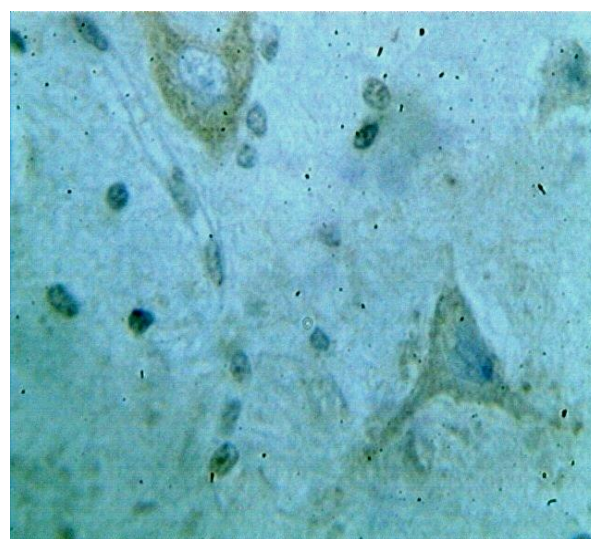


Рис. 3. Экспрессия Тау в цитоплазме пирамидных клеток гиппокампа в регионе СА4 у пациента IV-й возрастной группы (старческий возраст). Ув.: x600

Максимальная площадь сечения всех желудочков с возрастом увеличивается. Относительный объем сосудистых сплетений уменьшается в связи со значительным снижением объемной фракции клеток без признаков развития воспалительной реакции. Встречаются сморщенные мелкие клетки с конденсацией и фрагментацией ядра, что является морфологическим признаком апоптоза, цито-

и ангио-архитектоника сосудистых сплетений нарушена. Относительный объем соединительной ткани также растет с возрастом, и она, вероятнее всего, замещает утраченные клетки сосудистых сплетений. Эпендимная выстилка желудочков истончена и отслаивается от прилегающей ткани мозга.

В рамках проведенного морфологического исследования гиппокампа во II-м зрелом и старших возрастных группах во всех полях органа были установлены признаки дистрофических изменений пи-

рамидных нейронов. Морфологические изменения носили как обратимый, так и необратимый характер. Нейроны с явлением тотального хроматолиза и последующим формированием клеток-теней, а также сморщенные гиперхромные указывают на необратимость дегенеративного процесса [15] и дальнейшую индукцию апоптоза. Такие клетки в нашем исследовании определялись преимущественно у лиц старших (пожилой и старческой) возрастных групп.

Таблица 1

Площадь тел пирамидных нейронов гиппокампа человека ($M \pm m$, μm^2)

Группа	Поля гиппокампа			
	CA1	CA2	CA3	CA4
I группа (22-35 лет), n=16	249,9 $\pm$ 11,2 p#=0,000 p°=0,002 p*=0,090	252,5 $\pm$ 13,2 p#=0,021 p°=0,028 p*=0,268	254,1 $\pm$ 12,2 p#=0,010 p°=0,006 p*=0,421	258,4 $\pm$ 13,8 p#=0,010 p°=0,026 p*=0,383
II группа (36-56 лет), n=30	219,8 $\pm$ 10,1 p#=0,021 p°=0,086	227,1 $\pm$ 14,6 p#=0,219 p°=0,374	238,1 $\pm$ 12,6 p#=0,048 p°=0,035	237,8 $\pm$ 15,1 p#=0,074 p°=0,158
III группа (56-74 лет), n=26	194,7 $\pm$ 9,6 p#=0,452	209,9 $\pm$ 11,5 p#=0,669	199,8 $\pm$ 11,4 p#=0,890	207,4 $\pm$ 14,2 p#=0,714
IV группа (75-90 лет), n=28	183,6 $\pm$ 10,8	202,3 $\pm$ 13,1	202,1 $\pm$ 11,9	200,2 $\pm$ 13,3

Примечание: отличия статистически значимы по отношению к размерам пирамидных клеток в соответствующем поле гиппокампа: p# $\leq$ 0,05 - с IV-ой возрастной группой; p° $\leq$ 0,05 - с III-ей возрастной группой; p* $\leq$ 0,05 со II-й возрастной группой

Таблица 2

Результаты оценки экспрессии белка Тау в структурах гиппокампа (%; $P \pm p_m$)

Группа	%
I группа (22-35 лет), n=16	0,18 $\pm$ 0,07
II группа (36-56 лет), n=30	7,4 $\pm$ 0,9**
III группа (56-74 лет), n=26	18,6 $\pm$ 2,2
IV группа (75-90 лет), n=28	42,9 $\pm$ 5,1
значение p	p=0,001

Примечание: значимые различия (p<0,05) по отношению к количеству Тау-позитивных клеток при сравнении исследуемых групп. Метод статистического анализа – ANOVA; ** - результаты относятся к одному пациенту из группы (см. комментарии в тексте)

Во II-й возрастной группе изменения в структуре нейронов носили преимущественно функционально (реактивный) характер, отражающий нарушение метаболизма на фоне действия различных факторов [17-19]. При измерении площади тел нейронов в данном исследовании установили, что размеры клеток гиппокампа во всех полях у лиц первого зрелого возраста значимо превосходили параметры таковых в старшей возрастной группе (старческий и пожилой возраст). Больше количество клеток с признаками дистрофических изменений визуально определяются у лиц старческого и пожилого возраста в полях CA1 и CA3 гиппокампа, а средние размеры тел нейронов в этих регионах были меньше в сравнении с таковыми в категории зрелый возраст. Кроме этого, морфофункциональная дисфунк-

ция подтвердилась методом оценки Тау-белка, у большинства лиц пожилого и старческого возраста в цитоплазме пирамидных клеток гиппокампа ($p=0,001$) было обнаружено нарушение структуры Тау-белка. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями других авторов [19], утверждающих, что при нейродегенерации в первую очередь страдают нейроны полей СА1 и СА3, как ключевые звенья трисинаптического пути [20], обеспечивающего процессы обучения и памяти.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование выявило наличие признаков дистрофических изменений в пирамидных нейронах гиппокампа у лиц

II-IV возрастных групп. Однако в пожилом и старческом возрасте отмечается статистически значимое уменьшение площади тел пирамидных нейронов, что подтверждено морфометрией. А накопление в цитоплазме Тау-белка в клетках полей СА1 и СА3 гиппокампа лиц этой возрастной категории косвенно свидетельствуют о наличии у этой группы лиц определенной степени когнитивного дефицита и высокого риска распространенности нейродегенеративной патологии.

Литература References

1. Barsukov VN. Demograficheskoe starenie naseleniya: metody otsenki. Voprosy territorial'nogo razvitiya. 2014;4(14):1-9. In Russian
2. Levin OS. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu smeshannoy dementsii. Trudny patsient. 2014;12(5):40-46. In Russian
3. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2015;85(19):1712-1721. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002100>
4. Nadel L, Samsonovich A, Ryan L. Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. Hippocampus. 2000;10(4):352-368. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<352](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<352)
5. Polikanova IS, Balan PV, Martynova OV. Kognitivny i biologichesky vozrast cheloveka: aktual'nye voprosy i novye perspektivy v issledovanii stareniya. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya. 2022;15(4):106-120. In Russian. <https://doi.org/10.24412/2073-0861-2022-4-106-120>
6. Tatarnikova OG, Orlov MA, Bobkova NV. Beta-Amyloid and Tau-Protein: Structure, Interaction, and Prion-Like Properties. Biochemistry (Moscow). 2015;80:1800-1819. <https://doi.org/10.1134/S000629791513012X>
7. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgeniev MB. Beta-amyloid, tau protein and neuroinflammation: an attempt to combine different hypotheses of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Molecular biology. 2021;55(5):734-747. <https://doi.org/10.31857/S0026898421050049>
8. Klenyazova AN, Chuprov-Netochin RN, Marusich EI et al. Development of mouse fibroblast cell line expressing human tau protein and evaluation of tau-dependent cytotoxicity. Biochemistry (Moscow). 2014;8(3):232-239. <https://doi.org/10.1134/S1990747814020111>
9. Ke YAD, Suchowerska AK, van der Hoven J. Lessons from Tau-Deficient Mice. Intern J of Alzheimer's Disease. 2012;1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/873270>
10. Vasenina EE, Levin OS. Sovremennye podkhody k klinicheskoy diagnostike i lecheniyu mul'tisistemnykh degeneratsiy, svyazannykh s nakopleniem tau-proteina. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(10-2):22-30. In Russian. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010222>
11. Nikityuk BA, Chetsov VP. Morfologiya cheloveka. M.: Izd-vo MGU, 1983.- 180s. In Russian
12. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1909.- 156pp
13. Sarkisov DS, Perov L, Mikroskopicheskaya tekhnika: rukovodstvo dlya vrachey i laborantov. M.: Meditsina, 1996.- 544s. In Russian
14. Knierim JJ. The hippocampus. Current biology. 2015;25(23):1116-1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>
15. Hudoerko RM. Metody komp'yuternoy morfometrii v nejmorfologii: uchebnoe posobie (bazovy kurs). M.: FGBU «NCN» RAMN, 2014.- 53s. In Russian
16. Zaidel DW. Quantitative Morphology of Human Hippocampus Early Neuron Development. The Anatomical Record. 1999;254:87-91. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(19990101\)254:1<87::AID-AR11>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(19990101)254:1<87::AID-AR11>3.0.CO;2-T)
17. Maksimova KYu. Morfologicheskie izmeneniya neyronov v gippokampe kryis pri prezhdvremennom starenii. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2014;13(1):56-61. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-56-61>
18. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. BioMed Res Intern. 2015;2015(1):1-13. <https://doi.org/10.1155/2015/549412>
19. Medvedeva YV, Ji SG, Yin HZ. Differential Vulnerability of CA1 versus CA3 Pyramidal Neurons After Ischemia: Possible Relationship to Sources of Zn²⁺ Accumulation and Its Entry into and Prolonged Effects on Mitochondria. J of Neurosci. 2017;37(3):726-737. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3270-16.2016>
20. Stepan J, Dine J, Eder M. Functional optical probing of the hippocampal trisynaptic circuit in vitro: network dynamics, filter properties, and polysynaptic induction of CA1LTP. Front Neurosci. 2015;9:160. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00160>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зимушкина Нина Александровна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
e-mail: zimushkina59@mail.ru

Логина Наталья Павловна, доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
e-mail: natalitsa@yandex.ru

Лазутина Галина Степановна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Ярославль, Россия;
e-mail: lazutinagalina@mail.ru

Торсунова Юлия Петровна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
e-mail: torsunova79@mail.ru

Пonomarenko Елена Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
e-mail: 1912ponomarenko@mail.ru

Гаряев Павел Аркадьевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
e-mail: garyaevp@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nina A. Zimushkina, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;
e-mail: zimushkina59@mail.ru

Natal'ya P. Loginova, Docent, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;
e-mail: natalitsa@yandex.ru

Galina S. Lazutina, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anatomy, Academician Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;
e-mail: lazutinagalina@mail.ru

Juliya P. Torsunova, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;
e-mail: torsunova79@mail.ru

Elena V. Ponomarenko, Candidate of Biology Sciences, Associate Professor of the Department of the of Pathological Physiology, Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;
e-mail: 1912ponomarenko@mail.ru

Pavel A. Garyaev, Docent, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Academician Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;
e-mail: garyaevp@mail.ru