

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТЕМЕННОЙ КОРЕ КРЫС ПОСЛЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ L-NAME

БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н. Е., ЗИМАТКИН С.М.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 14-20.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RATS' PARIETAL CORTEX AFTER SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA AND ON THE BACKGROUND OF L-NAME ADMINISTRATION

BON L.I., MAKSIMOVICH N.Ye., ZIMATKIN S.M.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):14-20.

Резюме.

Ишемия головного мозга представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, приводящее к глубоким повреждениям центральной нервной системы. Нейроны неокортекса наиболее чувствительны к недостатку кислорода. Через активацию различных изоформ NO-синтазы оксид азота вовлекается в патогенез церебральной ишемии.

Цель исследования – изучение морфологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы – этилового эфира Nω-нитро-L-аргинина (L-NAME).

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс. При проведении экспериментов соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента о защите животных, использующихся для научных целей. Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные крысы. Субтотальную ишемию (группа 2) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях тиопенталового наркоза. Крысам второй опытной группы (группа 3) кроме перевязки общих сонных артерий вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME.

Результаты. У крыс после церебральной ишемии наблюдалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества патологических форм нейронов. У крыс 3 группы наблюдалось снижение количества гиперхромных несморщенных нейронов, увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов, по сравнению со 2-й группой. При морфометрии нейронов теменной коры у крыс после церебральной ишемии выявлено значительное снижение площади их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми. В группе 3 происходило еще более существенное уменьшение форм-фактора по сравнению с группой 2.

Заключение. Субтотальная ишемия головного мозга приводит к гистологическим нарушениям нейронов теменной коры крыс: уменьшению размеров клеток, снижению количества нормохромных нейронов и увеличению числа патологических форм нейронов, их массивному сморщиванию. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения.

Ключевые слова: церебральная ишемия, неокортекс, этиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина.

Abstract.

Cerebral ischemia is a severe neurodegenerative condition, resulting in deep damage to the central nervous system. Neurons of the neocortex are most sensitive to lack of oxygen. Through the activation of various isoforms of NO-synthase, nitric oxide is involved in the pathogenesis of cerebral ischemia.

Objectives. To study morphological changes in the parietal cortex of rats with subtotal cerebral ischemia on the background of the introduction of a nonselective NO-synthase inhibitor – Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME).

Material and methods. The experiments were performed on 20 female white rats. During the experiments, all the requirements of the Directive of the European Parliament on the protection of animals used for scientific purposes were observed. The

control group (group 1) consisted of false-operated rats. Subtotal cerebral ischemia (group 2) was modelled by ligation of both common carotid arteries under thiopental anesthesia. The rats of the second experimental group (group 3) in addition to ligation of both common carotid arteries, were administered a nonselective inhibitor of NO-synthase – L-NAME.

Results. In rats after cerebral ischemia, there was a decrease in the number of normochromic neurons and an increase in the number of pathological forms of neurons. In the rats of the 3rd group, a decrease in the number of hyperchromic unshortened neurons, an increase in the number of hyperchromic wrinkled neurons, compared to group 2 was observed. With morphometry of parietal cortex neurons in rats after cerebral ischemia, a significant decrease in the area of their perikaryons was revealed, they became more elongated and less rounded. In group 3, there was an even more significant decrease in the form factor compared to group 2.

Conclusions. Subtotal cerebral ischemia leads to histological disturbances of neurons in the parietal cortex of rats: a decrease in cell size, a decrease in the number of normochromic neurons and an increase in the number of pathological forms of neurons, and their massive wrinkling. The administration of a non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME aggravated the disorders in question.

Key words: cerebral ischemia, neocortex, Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester.

Церебральная ишемия является тяжелым нейродегенеративным состоянием, приводящим к нарушению сенсомоторных функций центральной нервной системы. Даже кратковременная церебральная ишемия ведет к ее глубоким повреждениям [1]. Нейроны коры головного мозга, и в особенности изокортекса, наиболее чувствительны к недостатку кислорода [2]. Теменная кора представляет собой часть изокортекса наряду с лобной, височной и затылочной корой. В теменной коре, занимающей среднюю часть поверхности больших полушарий головного мозга, находится центральная часть двигательного анализатора, регулирующего произвольные целенаправленные комбинированные движения, а также центральные отделы осязательных, болевых и температурных анализаторов. При повреждении теменной коры сохраняется способность к движению вообще, но исчезает возможность совершать целенаправленные движения [3, 4].

При детализации патогенеза церебральной ишемии возник вопрос об участии оксида азота (NO) в патогенезе ишемического повреждения. Было установлено, что NO образуется в головном мозге при участии нейрональных и экстранейрональных источников и образует «нитрергическую систему». Снайдером С.Х. и Бредтом Д.С. в 1989 г. были выявлены участки головного мозга, продуцирующие NO. Благодаря этому фермент NO-синтазы была выделена в чистом виде. Оказалось, что до 2% нейронов коры обладают NO-синтазной активностью, наибольшее же их количество отмечалось в коре мозжечка. В нервной системе NO принимает участие в синаптических связях в качестве нейромедиатора, обеспечивая эффективность синаптической передачи (синаптическую пластичность),

играет роль в регуляции синаптогенеза в период формирования нервной системы и системы церебрального кровотока [5, 6].

Через активацию различных изоформ NO-синтазы NO вовлекается в патогенез ишемических повреждений головного мозга, однако роль нейрональной, макрофагальной и эндотелиальной NO-синтаз в нейродегенерации до конца еще не изучена [7-9].

Цель работы – изучение морфологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы – этилового эфира Nω-нитро-L-аргинина (Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME)).

Материал и методы

Эксперименты были проведены на 20 самках беспородных белых крыс массой 230±20 г. В ходе исследования соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [10]. Животных содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°C при достаточном освещении. Крысы находились на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей. Использование крыс в качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и цитоархитектоники коры головного мозга у крыс и человека.

Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные крысы, которым производился разрез кожи и внутривенно вводили изотонический раствор NaCl. Субтоталь-

ную ишемию головного мозга (ИГМ) (группа 2, опыт 1) моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Крысам второй опытной группы (группа 3, опыт 2 (ИГМ+L-NAME)), кроме перевязки общих сонных артерий, вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME в дозе 5мг/кг. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

После декапитации производили извлечение головного мозга, стандартно выделенные участки коры больших полушарий, содержащие и теменную кору, фиксировали в жидкости Карнуа. Намикротомеизготавливали серийные парафиновые срезы и окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Расположение теменной коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [11]. В препарате, изготовленном из материала от одного животного, оценивали не менее 30, а в каждой экспериментальной группе – 150 нейронов пятого слоя париетальной коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа.

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США)). В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75) и интерквартильного диапазона (IQR). Количественные результаты представлены в виде Me – медиана, LQ – нижняя граница нижнего квартиля; UQ – верхняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test с поправкой Бонферони) [12].

Результаты

У крыс контрольной группы на гистологических препаратах, окрашенных по методу Ниссля, преобладали нормохромные нейроны.

У животных группы ИГМ во внутрен-

нем пирамидном слое теменной коры отмечалось снижение числа нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных и гипохромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней. Количество гиперхромных нейронов по сравнению с контролем возросло на 11% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 12% ($p < 0,05$), клеток-теней – на 6% ($p < 0,05$).

У животных группы (ИГМ+L-NAME) наблюдалось снижение количества гиперхромных несморщенных нейронов (на 13%, $p < 0,05$); увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 17%, $p < 0,05$), по сравнению с группой опыт 1 (ИГМ), а по сравнению с контролем – на 29% (рис. 1, 2, табл. 1).

При морфометрии нейронов внутреннего пирамидного слоя теменной коры у животных после церебральной ишемии наблюдалось значительное снижение размеров их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми (табл. 2). Вероятно, данные изменения площади и конфигурации тел нейронов связаны с их сморщиванием. Кроме того, в группе ИГМ+L-NAME происходило еще более существенное уменьшение форм-фактора на 12,5% ($p < 0,05$) по сравнению с группой опыт 1.

Обсуждение

В зоне ишемического повреждения головного мозга происходит накопление метаболизма, отмечается значительное снижение анаболических процессов (в основном синтеза белка). При этом развивается энергодифицит, потенцирующий развитие в нейронах дегенеративных и, впоследствии, некротических изменений. В патогенезе церебральной ишемии важную роль играет нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, а также эксайтотоксичность, дисбаланс нейромедиаторов, воспалительный процесс и гиперпродукция радикалов кислорода. Совместное их действие приводит к апоптозу нейронов [13-17].

На клеточном уровне происходят существенные морфологические изменения – снижение размеров перикарионов, деформация нейронов, появление дегенеративных форм (гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней), при микроскопии замечены явления сателлитоза и нейронофагии. В корковых структурах экранного типа происходит дезорганизация клеточных слоев.

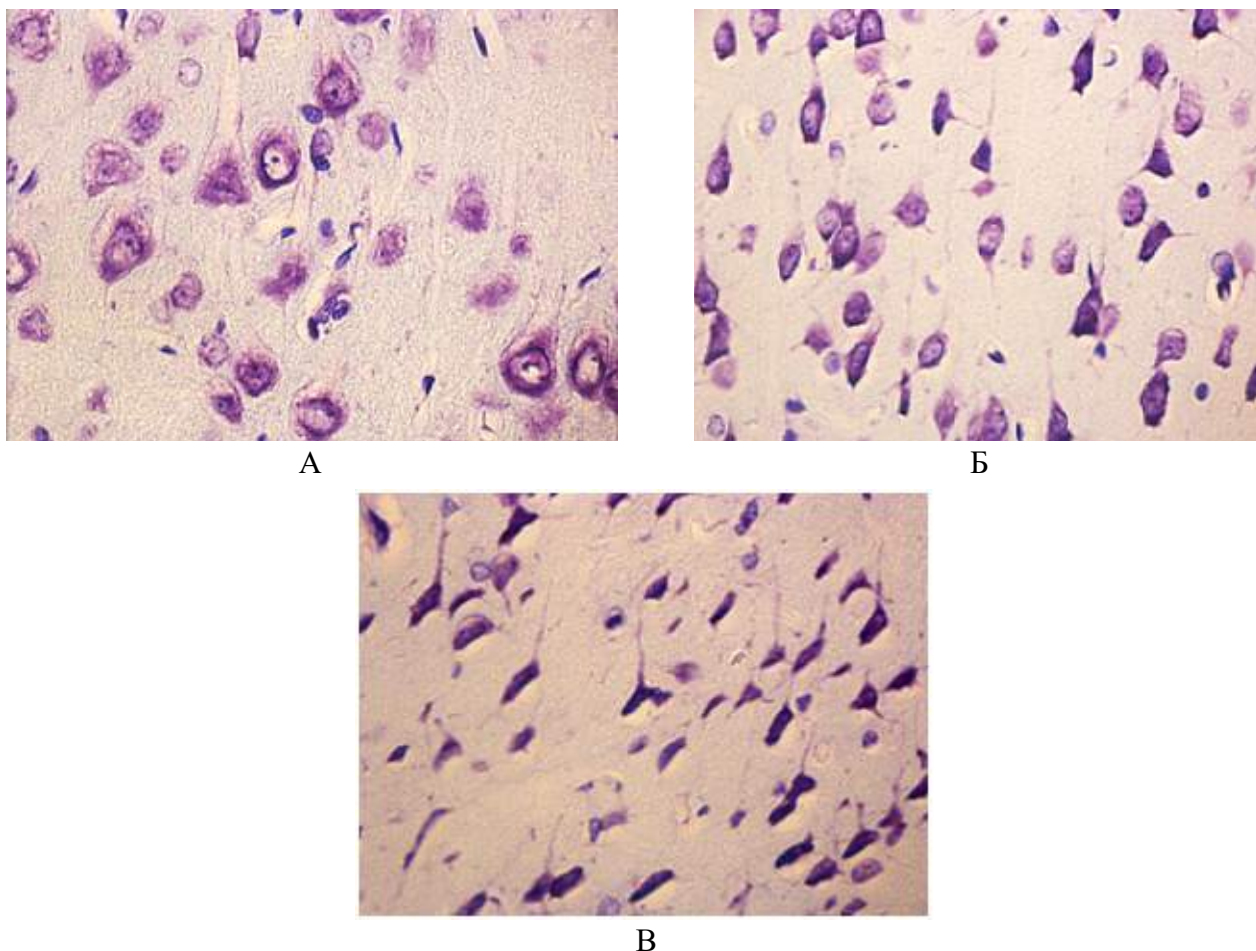


Рисунок 1 – Нейроны пятого слоя теменной коры: А – контроль (преобладают нормохромные нейроны); Б – ИГМ (преобладают гиперхромные нейроны); В – ИГМ+L-NAME (преобладают гиперхромные сморщенные нейроны). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. объектив х 40.

Таблица 1 – Размеры и форма перикарионов нейронов в теменной коре головного мозга крыс (Me (LQ; UQ))

| Группы животных | Показатели морфометрии | | |
|-----------------|---------------------------|-----------------------|------------------|
| | площадь, мкм ² | фактор элонгации, ед. | форм-фактор, ед. |
| контроль | 170(110;204) | 1,3(1,25;1,35) | 0,92(0,9;0,94) |
| ИГМ | 72,5(68;75)* | 1,5(1,4;1,6)* | 0,8(0,75;0,85)* |
| ИГМ+L-NAME | 69 (59;79)* | 1,7(1,6;1,8)* | 0,7(0,62;0,72)*# |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, # – $p < 0,05$ по сравнению с группой ИГМ.

При гистологическом исследовании при церебральной ишемии происходит значительное увеличение количества гиперхромных нейронов. Данные клетки часто расцениваются как маркеры ишемии. Повышенная хромотофилия цитоплазмы этих нейронов свидетельствует о преобладании синтеза белка над его расходом. Сморщивание гиперхромных нейронов происходит вследствие потери воды из-за энергетических и ионных нарушений [17].

При электронно-микроскопическом исследовании

установлено, что ядра гиперхромных сморщенных нейронов имеют извилистую кариолемму с признаками нарушения ее целостности. В кариоплазме присутствуют плотные интерхроматиновые гранулы, которые иногда образуют обширные скопления. Ядрышки часто расположены эксцентрично.

Митохондрии гиперхромных сморщенных нейронов распределены в цитоплазме неравномерно. Отмечается набухание митохондрий и разрушение крист, что свидетельствует о нарушении

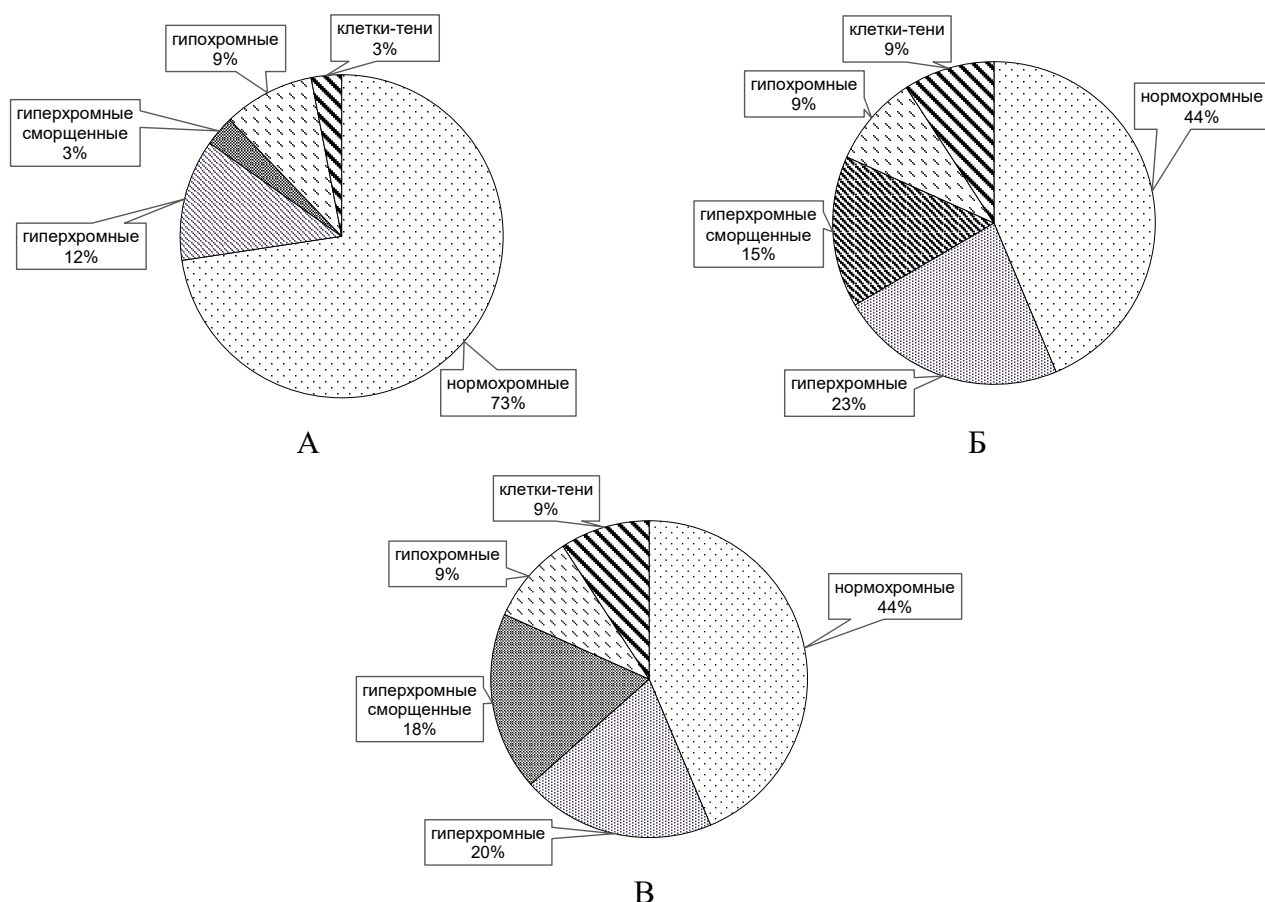


Рисунок 2 – Соотношение различных форм нейронов теменной коры мозга крыс по степени хромотофии цитоплазмы: А – контроль, Б – ИГМ, В – ИГМ+L-NAME.

Таблица 2 – Количество разных форм нейронов на площадь 1 мм² (Ме (LQ; UQ,))

| Теменная кора | |
|-----------------------------------|-------------------|
| Нормохромные нейроны | |
| контроль | 3208 (3178;3245) |
| ИГМ | 1932 (1920;1945)* |
| ИГМ+L-NAME | 1928 (1910;1960)* |
| Гиперхромные несморщенные нейроны | |
| контроль | 538 (404;538) |
| ИГМ | 1008 (941;1008)* |
| ИГМ+L-NAME | 874 (807;874)** |
| Гиперхромные сморщенные нейроны | |
| контроль | 134 (134;134) |
| ИГМ | 672 (538;673)* |
| ИГМ+L-NAME | 806 (806;806)** |
| Гипохромные нейроны | |
| контроль | 404 (269;404) |
| ИГМ | 404 (269;538) |
| ИГМ+L-NAME | 404 (269;538) |
| Клетки-тени | |
| контроль | 134 (0;134) |
| ИГМ | 404 (269;404)* |
| ИГМ+L-NAME | 404 (269;404)* |

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** – $p < 0,05$ по сравнению с контролем и ИГМ.

энергетического обеспечения нейронов. Дегенеративные изменения митохондрий вызваны нарушением целостности наружной и внутренней мембран вследствие повышенной проницаемости для ионов. Исходом данных процессов является отек и разрыв органелл [14, 16].

Наблюдается расширение канальцев гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, изменение их структуры, распад на мелкие гранулы, появление крупных вакуолей и петель. Свободные рибосомы преобладают, образуя в цитоплазме нейронов обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети – энергозависимый процесс, обеспечиваемый белком рибофорином. Поэтому дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергетическом дефиците. Экспорт белка при церебральной ишемии снижен, поэтому протеиновый синтез призван в первую очередь обеспечить собственные нужды клетки. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводят к накоплению синтезированных белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает и их денатурация.

В комплексе Гольджи наблюдается расширение цистерн из-за накопления воды и их частичная фрагментация.

Общее количество и их размеры лизосом возрастают. Наблюдается активация гидролитических ферментов: катепсина, рибонуклеазы, кислой фосфатазы, дезоксирибонуклеазы, гиалуронидазы и выход их в цитоплазму, следствием чего является аутолиз нейрона.

Существует теория, согласно которой сморщенные нейроны образуются из-за незапрограммированного фазового изменения гиалоплазмы. В случае, если ишемическое повреждение достаточно глубоко и превышает компенсаторные возможности организма, гиперхромные сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и их фагоцитирует микроглия [7].

Введение L-NAME приводит к уменьшению антигипоксической резистентности организма, повышению активности миелопероксидазы и перекисного окисления липидов [7, 8].

Заключение

Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга приводит к гистологическим нарушениям нейронов теменной коры крыс: умень-

шению размеров клеток, снижению количества нормохромных нейронов и увеличению числа патологических форм нейронов, их массивному сморщиванию. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения. Детализация эффектов NO на характер морфологических изменений может быть осуществлена путем использования селективных ингибиторов NO-синтазы.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект M18M-036).

Литература

1. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population / S. E. Sacco [et al.] // *Stroke*. – 1991 Oct. – Vol. 22, N 10. – P. 1236–1241.
2. Bon, L. I. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich, S. M. Zimatkin // *Bioprocess Engineering*. – 2018. – Vol. 2, N 1. – P. 1–5.
3. Бонь, Е. И. Анатомические особенности коры мозга крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // *Новости мед.-биол. наук*. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 49–54.
4. Бонь, Е. И. Микроскопическая организация изокортекса крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // *Новости мед.-биол. наук*. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 80–88.
5. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats / R. Prado [et al.] // *Stroke*. – 1992 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 1118–1124.
6. Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles / Y. Kcjita [et al.] // *Neurosurgery*. – 1998 Apr. – Vol. 42, N 4. – P. 834–842.
7. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидагической системе мозга (роль экстранейрональных источников) / Н. Е. Максимович // *Журн. ГрГМУ*. – 2004. – № 1. – С. 3–5.
8. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидагической системе мозга (роль нейрональных источников) / Н. Е. Максимович // *Журн. ГрГМУ*. – 2003. – № 4. – С. 7–10.
9. Максимович, Н. Е. Агрегация тромбоцитов при модуляции пути L-Аргинин-NO у крыс с ишемией головного мозга / Н. Е. Максимович // *Патофизиология и эксперим. терапия*. – 2005. – № 4. – С. 14–15.
10. 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 : (text with EEA relevance) // *Official Journal of the European Union*. – 2010. – Vol. 53. – P. 33–80.
11. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th ed. – London : Academic Press, 2007. – 448 p.
12. Батин, Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие / Н. В. Батин. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008. – 159 с.
13. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, четырехсосудистой моделях ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадалафилом в эксперименте / О. В. Мартынова [и др.] //

- Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 242–249.
14. Рукав, Т. А. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга в условиях его ишемии-реперфузии / Т. А. Рукав, Н. Е. Максимович, С. М. Зиматкин // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 4. – С. 35–38.
 15. Giffard, R. G. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes / R. G. Giffard, R. A. Swanson // *Glia*. – 2005. – Vol.

- 50, N 4. – P. 299–306.
16. Chan, P. H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia / P. H. Chan // *Neurochem. Res.* – 2004 Nov. – Vol. 29, N 11. – P. 1943–1949.
17. Chen, H. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia / H. Chen, D. Sun // *Neurol. Res.* – 2005 Apr. – Vol. 27, N 3. – P. 280–286.

Поступила 14.09.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke*. 1991 Oct;22(10):1236–41.
2. Bon LI, Maksimovich NYe, Zimatkin SM. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. *Bioprocess Engineering*. 2018;2(1):1–5. doi: 10.11648/j.be.20180201.11
3. Bon' EI, Zimatkin SM. Anatomical features of the rat brain cortex. *Novosti Med-biol Nauk*. 2016;14(4):49–54. (In Russ.)
4. Bon' EI, Zimatkin SM. Microscopic organization of rat isocortex. *Novosti Med-biol Nauk*. 2017;15(4):80–8. (In Russ.)
5. Prado R, Watson BD, Kuluz J, Dietrich WD. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats. *Stroke*. 1992 Aug;23(8):1118–24.
6. Kajita Y, Takayasu M, Dietrich HH, Dacey RG Jr. Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles. *Neurosurgery*. 1998 Apr;42(4):834–42.
7. Maksimovich NE. The concept of the brain's nitroxidergic system (the role of extraneuronal sources). *Zhurn GrGMU*. 2004;(1):3–5. (In Russ.)
8. Maksimovich NE. The concept of the brain's nitroxidergic system (the role of neuronal sources). *Zhurn GrGMU*. 2003;(4):7–10. (In Russ.)
9. Maksimovich NE. Platelet aggregation in L-Arginine-NO pathway modulation in rats with cerebral ischemia. *50, N 4. – P. 299–306.*
10. 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: (text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 2010;53:33–80.
11. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinate. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 448 p.
12. Batin NV. Computer statistical analysis of data: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: In-t podgot nauch kadrov NAN Belarusi; 2008. 159 p. (In Russ.)
13. Martynova OV, Tverskoy AV, Pokrovskiy MV, Martynov MA, Shkileva IYu, Shelyakina EV, i dr. Morphological changes of rat brain neurons in two-, four-vascular models of ischemic brain damage in rats and their correction by tadalafil in the experimen. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia*. 2016;(6):242–9. (In Russ.)
14. Rukan TA, Maksimovich NE, Zimatkin SM. Morphofunctional changes in neurons of the frontal cortex of the brain in conditions of its ischemia-reperfusion. *Zhurn GrGMU*. 2012;(4):35–8. (In Russ.)
15. Giffard RG, Swanson RA. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia*. 2005 Jun;50(4):299–306. doi: 10.1002/glia.20167
16. Chan PH. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem Res*. 2004 Nov;29(11):1943–9.
17. Chen H, Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res*. 2005 Apr;27(3):280–6.

Submitted 14.09.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Бонь Е.И. – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Зиматкин С.М. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bon L.I. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University; Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

Zimatkin S.M. – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: e_bon@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: e_bon@list.ru – Lizaveta I. Bon.