DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.42

Характеристика изменений ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин, О.Б. Островская, В.Ю. Смирнов, М.А. Носович, К.А. Храповицкая

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 42-47.

Characteristics of changes in the ultrastructure of neurons in the cerebral cortex of rats with cerebral ischemia of various severity degree

E.I. Bon, N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin, O.B. Ostrovskaya, V.Yu. Smirnov, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):42-47.

Резюме.
Ультраструктурные характеристики органелл нейронов являются важными показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обусловливает необходимость проведения изучения изменений ультраструктуры нейронов головного мозга. В настоящее время отсутствуют данные о степени выраженности данных нарушений в зависимости от вида ишемического повреждения и степени его тяжести. Данные исследования являются актуальными, так как позволяют изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне в зависимости от тяжести ишемии.
Цель – изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне.
Материал и методы. Эксперименты выполнены на 20 крысах-самцах массой 260±20 г. Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных, субтотальную – путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. Забор материала осуществляли спустя 1 час и 24 часа после операции. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичного пола и веса.
Результаты. Наблюдалось уменьшение размеров митохондрий, дезорганизация цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, увеличение числа свободных рибосом. При этом митохондрии становились более округлыми и менее вытянутыми. Происходило уменьшение плотности и длины их крист, что свидетельствует о снижении функциональной активности митохондрий и энергетического обеспечения нейронов коры головного мозга.
Заключение. Как при тотальной, так и субтотальной ишемии головного мозга происходит дезорганизация органелл в нейронах теменной коры и гиппокампа, являясь причиной глубоких нарушений энергопродукции и метаболизма.
Ключевые слова: нейроны, теменная кора, гиппокамп, ишемия, головной мозг.

Abstract.
The ultrastructural characteristics of neuron organellae are important indicators of the degree of brain damage during ischemic exposure, which necessitates the study of changes in the ultrastructure of brain neurons. Currently, there are no data on the severity degree of these disorders depending on the type of ischemic injury and its severity. These researches are relevant, as they allow us to study the nature of disorders of brain neurons at the ultrastructural level, depending on the severity of ischemia.
Objectives. To study the nature of disorders of brain neurons at the ultrastructural level.
Material and methods. Experiments were performed on 20 male rats weighing 260±20 g. Total cerebral ischemia was simulated by decapitation of animals, subtotal – by simultaneous ligation of both common carotid arteries. The material was taken 1 hour and 24 hours after the operation. The control group consisted of sham-operated rats of similar sex and weight.

Results. There was a decrease in the size of mitochondria, disorganization of the cisterns of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex, and an increase in the number of free ribosomes. At the same time, mitochondria became more rounded and less elongated. There was a decrease in the density and length of their cristae, which testifies to a decrease in the functional activity of mitochondria and the energy supply of neurons in the cerebral cortex.
Conclusions. Both in total and subtotal cerebral ischemia, organellae are disorganized in the neurons of the parietal cortex and hippocampus, causing profound disturbances in energy production and metabolism.
Keywords: neurons, parietal cortex, hippocampus, ischemia, brain.

Введение

При ишемии головного мозга (ИГМ) развивается цепь патогенетических нарушений в его структурах, среди которых одним из ведущих является энергодефицит, что приводит к развитию клеточной патологии из-за нарушений гомеостаза, активности ферментов, целостности мембран и работы энергетических насосов. В условиях ИГМ избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи, что способствует нарушению ауторегуляции местного кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и развитию внутрисосудистого стаза, усугубляя гипоксию и усиливая энергодефицит. Нарушается работа ферментов, в том числе натрий-калиевой АТФазы, приводя к дисбалансу ионов и отеку головного мозга [1-5].

Ультраструктурные характеристики органелл нейронов являются важными показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обусловливает необходимость проведения изучения изменений ультраструктуры нейронов головного мозга.

В настоящее время отсутствуют данные о степени выраженности данных нарушений в зависимости от вида ишемического повреждения и степени его тяжести. Данные исследования являются актуальными, так как позволяют изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне в зависимости от тяжести ишемии.

Целью исследования является изучение характера нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с тотальной церебральной ишемией.

2. Оценить изменение ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 20 самцах беспородных белых крыс массой 260±20 г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.

Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

В исследованиях использованы модели тотальной (ТИГМ) и субтотальной (СИГМ) ишемии головного мозга. В контрольную группу вошли 4 самца, в группу СИГМ И ТИГМ по 8 самцов.

Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных. Забор головного мозга осуществляли спустя 1 час и 24 часа после декапитации. Субтотальную ишемию головного мозга или СИГМ моделировали путем одномоментной перевязки обеих ОСА (общих сонных артерий). Забор материала осуществляли спустя 1 час и 24 часа после операции. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса. Электронно-микроскопические исследования были выполнены в теменной коре и гиппокампе головного мозга крыс.

Сразу после декапитации и быстрого извлечения головного мозга лезвием вырезали участки теменной коры и гиппокампа и поместили их в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (pH=7,4) на 2 часа при температуре 4°С.

Далее срезы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона, чистом ацетоне; проводили через смесь смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат+ДМР-30) и ацетона и заключали в смесь смол.

Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме МТ-7000

(RMC, США), окрашивали метиленовым синим и вырезали лезвием необходимые для изучения участки внутреннего пирамидного слоя теменной коры и пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа.

Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) изготавливали на том же ультрамикротоме, собирали на опорные сеточки, контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Для этого сеточки со срезами опускали в каплю уранилацетата и выдерживали 20 минут в темноте при комнатной температуре, затем промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд и контрастировали цитратом свинца в течение 8 минут, промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд.

Полученные препараты изучали под электронным микроскопом JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Морфометрию ультраструктур проводили с помощью программы Image Warp (Bit Flow, США). Измерялись плотность, размеры, форма органелл, плотность и длина крист митохондрий, размеры лизосом и их плотность, количество связанных с эндоплазматической сетью и свободных рибосом, высчитывали коэффициент их отношения.

Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты

При изучении ультраструктуры нейронов изменения количества митохондрий в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при 1-часовой ТИГМ не отмечалось ($p>0,05$), однако имело место изменение их размера и формы.

При 1-часовой ТИГМ по сравнению с показателями в группе «контроль» в теменной коре площадь митохондрий уменьшилась на 58%, ($p<0,05$), фактор элонгации (вытянутость органеллы) – на 63%, ($p<0,05$), а форм-фактор (округлость органеллы) увеличился на 28%, ($p<0,05$). В гиппокампе отмечались аналогичные изменения: уменьшение площади и фактора элонгации на 52%, ($p<0,05$) и на 29% ($p<0,05$) соответственно и увеличение форм-фактора на 14%, ($p<0,05$), что свидетельствует об округлении митохондрий в обоих изучаемых структурах.

Плотность крист митохондрий и их длина уменьшились в теменной коре на 40%, ($p<0,05$) и на 58%, ($p<0,05$) соответственно. В гиппокампе данные показатели уменьшились на 27%, ($p<0,05$) и на 54%, ($p<0,05$), соответственно.

При ТИГМ продолжительностью ишемического периода 1 сутки происходило уменьшение плотности митохондрий: на 33% в теменной коре ($p<0,05$), и на 38% в гиппокампе ($p<0,05$) по сравнению с группой «контроль» и на 25%, ($p<0,05$), и 24%, ($p<0,05$) соответственно, по сравнению с группой «ТИГМ 1 час».

При этом в теменной коре площадь митохондрий уменьшилась на 59%, ($p<0,05$), фактор элонгации – на 63%, ($p<0,05$), а форм-фактор, напротив, увеличился на 32%, ($p<0,05$). В гиппокампе площадь уменьшилась на 53%, ($p<0,05$), фактор элонгации – на 33%, ($p<0,05$), в то время как форм-фактор увеличился на 20%, ($p<0,05$).

Плотность крист митохондрий и их длина были меньше в теменной коре на 47%, ($p<0,05$) и на 67%, ($p<0,05$), соответственно. В гиппокампе данные показатели уменьшились на 35%, ($p<0,05$) и на 62%, ($p<0,05$) соответственно. Различий в данных показателях между группами «ТИГМ 1 час» и «ТИГМ 1 сутки» не было ($p>0,05$).

По сравнению с показателями в группе «контроль» количество свободных рибосом при 1-часовой ТИГМ, в теменной коре возросло на 71%, ($p<0,05$), а в гиппокампе – на 57%, ($p<0,05$). Коэффициент отношения количества связанных и свободных рибосом уменьшился от 3,43 в контрольной группе до 0,11 в теменной коре, ($p<0,05$) и от 2,33 до 0,12 – в гиппокампе, ($p<0,05$).

При 1-суточной ТИГМ количество свободных рибосом в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа по сравнению с показателями в группе «контроль» возросло на 72%, ($p<0,05$) и на 58% ($p<0,05$), что не отличалось от изменений при ТИГМ продолжительностью 1 час ($p>0,05$). Коэффициент отношения количества связанных и свободных рибосом уменьшился от 3,4 в контрольной группе до 0,05 – в теменной коре, ($p<0,05$) и от 2,33 до 0,05 – в гиппокампе, ($p<0,05$).

Происходило значительное уменьшение плотности лизосом. При 1-часовой ТИГМ в цитоплазме нейронов как теменной коры, так и гиппокампа наблюдались только единичные лизосомы ($p<0,05$). При 1-суточной ТИГМ в обоих изуча-

емых отделах головного мозга лизосомы отсутствовали (p<0,05).

При 1-часовой СИГМ изменения плотности митохондрий в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампе крыс не происходило (p>0,05).

По сравнению с показателями в группе «контроль», при 1-часовой СИГМ, в теменной коре площадь митохондрий не изменилась (p>0,05), фактор элонгации уменьшился на 53%, (p<0,05), а форм-фактор возрос на 29%, (p<0,05), отражая увеличение их сферичности. В гиппокампе отмечались аналогичные изменения: площадь митохондрий не изменилась (p>0,05), фактор элонгации уменьшился на 20%, (p<0,05), в то время как форм-фактор увеличился на 19(12;22)%, (p<0,05).

Плотность крист митохондрий и их длина в теменной коре уменьшились на 29%, (p<0,05) и на 50%, (p<0,05) соответственно. В гиппокампе плотность крист не отличалась от значений показателей в группе «контроль» (p>0,05), однако их длина сократилась на 31%, (p<0,05), что меньше, по сравнению со значением показателя в теменной коре, на 19% (p<0,05).

При 1-суточной СИГМ уменьшилась плотность митохондрий в цитоплазме нейронов. По сравнению с показателем в группе «контроль» в теменной коре их плотность была меньше на 33%, (p<0,05) и на 25%, (p<0,05), по сравнению с «СИГМ 1 час». В цитоплазме нейронов гиппокампа плотность митохондрий уменьшилась на 38%, (p<0,05) и на 28%, (p<0,05) соответственно.

Степень изменения плотности митохондрий в теменной коре и гиппокампа была аналогична (p>0,05).

По сравнению с показателями в группе «контроль» при 1-суточной СИГМ в теменной коре отмечалось уменьшение площади митохондрий на 58%, (p<0,05), фактора элонгации – на 63%, (p<0,05) и увеличение форм-фактора на 31%, (p<0,05). Плотность крист митохондрий и их длина уменьшились на 40%, (p<0,05) и на 58%, (p<0,05) соответственно. В гиппокампе площадь митохондрий уменьшилась на 52%, (p<0,05), фактор элонгации – на 24%, (p<0,05), а форм-фактор возрос на 23%, (p<0,05). Плотность крист и их длина уменьшились на 31%, (p<0,05) и на 62%, (p<0,05) соответственно.

Кроме того, при 1-суточной СИГМ происходила вакуолизация крист митохондрий, как и при ТИГМ.

По сравнению с 1-часовой СИГМ при СИГМ продолжительностью 1 сутки площадь митохондрий в теменной коре уменьшилась на 38%, (p<0,05), а в гиппокампе – на 21%, (p<0,05). Остальные показатели (фактор элонгации, форм-фактор, плотность крист митохондрий и их длина) не изменялись (p>0,05).

По сравнению с ТИГМ при СИГМ продолжительностью 1 час, в теменной коре средняя площадь митохондрий была больше на 39%, (p<0,05), фактор элонгации – на 22%, (p<0,05). В гиппокампе площадь митохондрий возросла на 29%, (p<0,05). Изменения остальных показателей носили аналогичный характер (p>0,05).

При сравнении групп «ТИГМ 1 сутки» и «СИГМ 1 сутки» отличия показателей ультрамикроскопической морфометрии митохондрий нейронов теменной коры и гиппокампа отсутствовали (p>0,05).

При СИГМ происходила деформация цистерн эндоплазматической сети и вакуолизация ее цистерн. Свободные рибосомы преобладали над связанными.

По сравнению с показателями в группе «контроль», количество свободных рибосом при 1-часовой СИГМ в теменной коре возросло на 73%, (p<0,05), а в гиппокампе – на 57%, (p<0,05). При 1-суточной СИГМ количество свободных рибосом в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа было больше на 72%, (p<0,05) и на 57%, (p<0,05) соответственно.

Количество свободных рибосом в нейронах теменной коры и гиппокампа в группах «СИГМ 1 час» и «СИГМ 1 сутки» не различалось (p>0,05). Также не было обнаружено различий в значении показателя при его сравнении со значениями у крыс с ТИГМ в соответствующие временные интервалы (p>0,05), как в теменной коре и гиппокампе. Происходило значительное расширение цистерн комплекса Гольжди в оба временные интервала СИГМ.

В отличие от группы «ТИГМ», у крыс с СИГМ отмечалось увеличение плотности лизосом в цитоплазме нейронов и их размеров. Так, по сравнению с показателями в группе «контроль», в группе «СИГМ 1 час» плотность лизосом в цитоплазме нейронов теменной коры возросла на 76%, (p<0,05), а их площадь увеличилась на 94%, (p<0,05). В цитоплазме нейронов гиппокампа рост показателей составил 67%, (p<0,05) и 87%, (p<0,05) соответственно.

При 1-суточной СИГМ по сравнению с показателями в группе «контроль» отмечались аналогичные изменения (p>0,05): количество лизосом

в цитоплазме нейронов теменной коры увеличилось на 71%, ($p<0,05$), их площадь возросла на 92%, ($p<0,05$), а в цитоплазме нейронов гиппокампа – на 67%, ($p<0,05$) и на 87%, ($p<0,05$) соответственно.

При ультрамикроскопической морфометрии органелл различий между группами «ТИГМ 1 час» и «ТИГМ 1 сутки» не выявлено ($p>0,05$), за исключением уменьшения плотности митохондрий при 1-суточной ТИГМ, что свидетельствует о прогрессирующем нарушении со стороны этих органелл, влекущем за собой усугубление энергодефицита.

При односуточной СИГМ отмечались явления сателлитоза, при котором клетки глии располагаются на поверхности нейрона и нейронофагии (проникновение клеток глии в тело погибающего нейрона).

В теменной коре и гиппокампе нарушения имели аналогичный характер, кроме меньшей плотности крист в митохондриях нейронов теменной коры при 1-часовой СИГМ как более чувствительной к недостатку кислорода.

Обсуждение

Известно, что недостаток кислорода в нервных клетках вызывает значительные изменения энергопродукции [1-4, 6]. Митохондрии, «энергетические» органеллы клетки, подвергаются деструктивным изменениям. Их кристы могут разрушаться, а сами органеллы изменять размеры и форму (набухать и фрагментироваться вследствие нарушения ионного обмена). Из-за этих нарушений происходит сбой в процессе наработки энергии, причиной чему является инактивация дыхательных ферментов [5-8].

Синтетические органеллы клетки (эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи и рибосомы) также подвергаются негативным изменениям: их цистерны набухают и теряют правильную пространственную ориентацию, а рибосомы спадают с цистерн сети в цитоплазму, что приводит к угнетению синтеза медиаторов и структурных компонентов [9]. Синтетические процессы при значительном их угнетении в условиях церебральной ишемии теперь могут удовлетворить лишь собственные потребности нейрона для поддержания жизнедеятельности. Однако в условиях энергодефицита синтезированные молекулы не могут правильно утилизироваться и подвергаются деградации, усугубляя деструктивные изменения в нейроне. Данные процессы приводят к активации аутолиза: это отражают возросшие размеры и количество лизосом в клетке [7, 10].

В наших исследованиях были подтверждены имеющиеся в литературе сведения об ультраструктурных нарушениях при гипоксии, а также существенно дополнены сравнительным аспектом степени выраженности и характера изменений органелл нейронов при тотальной и субтотальной ишемии головного мозга.

Заключение

Таким образом, при тотальной и субтотальной ишемии головного мозга происходит дезорганизация органелл как в нейронах теменной коры, так и в нейронах гиппокампе, являясь причиной глубоких нарушений энергопродукции и метаболизма. Наиболее выраженные нарушения были отмечены при тотальной ишемии и 1-суточной субтотальной ишемии.

Литература

1. An, H. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke / H. An, B. Zhou, X. Ji // J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2021 Dec. Vol. 41, N 12. P. 3157–3170.
2. Nicholls, D. G. Mitochondria and neuronal survival / D. G. Nicholls, S. L. Budd // Physiol. Rev. 2000 Jan. Vol. 80, N 1. P. 315–360.
3. Зиматкин, С. М. Темные нейроны мозга / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Морфология. 2017. Т. 152, № 6. С. 81–86.
4. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia / J. Nina [et al.] // Stroke. 2002 Mar. Vol. 33, N 3. P. 816–824.
5. Mattson, M. P. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke / M. P. Mattson, C. Culmsee, Z. F. Yu // Cell. Tissue Res. 2000 Jul. Vol. 301, N 1. P. 173–187.
6. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke / Z. He [et al.] // Free. Radic. Biol. Med. 2020 Jan. Vol. 146. P. 45–58.
7. Neuronal ischemic injury: light microscopy, ultrastructure and biochemistry / J. H. Garcia [et al.] // Acta Neuropathol. 1978 Aug. Vol. 43, N 1/2. P. 85–95.
8. Snider, B. J. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease / B. J. Snider, F. J. Gottron, D. W. Choi // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999. Vol. 893. P. 243–253.
9. Colbourne, F. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia / F. Colbourne, G. R. Sutherland, R. N. Auer // J. Neurosci. 1999 Jun. Vol. 19, N 11. P. 4200–4210.
10. Нейропротекция и нейропластичность : монография / И. Ф. Беленичев [и др]. Киев : Полиграф плюс, 2014. 512 с.
11. Zimatkin, S. M. Maternal alcohol intake induces dramatic ultrastructural changes in offspring brain cortex neurons / S. M. Zimatkin, L. I. Bon // Brain Nerves. 2017. Vol. 1, N 1. P. 1–4.

Поступила 29.12.2022 г.
Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. An H, Zhou B, Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2021 Dec;41(12):3157-3170. doi: 10.1177/0271678X211046992
2. Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival. Physiol Rev. 2000 Jan;80(1):315-60. doi: 10.1152/physrev.2000.80.1.315
3. Zimatkin SM, Bon EI. Temnye neirony mozga. Morfologiya. 2017;152(6):81-6. (In Russ.)
4. Solenski NJ, diPierro CG, Trimmer PA, Kwan A-L, Helm GA. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia. Stroke. 2002 Mar;33(3):816-24. doi: 10.1161/hs0302.104541
5. Mattson MP, Yu ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. Cell Tissue Res. 2000 Jul;301(1):173-87. doi: 10.1007/s004419900154
6. He Z, Ning N, Zhou Q, Khoshnam SE, Farzaneh M. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. Free Radic Biol Med. 2020 Jan;146:45-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.005
7. Garcia JH, Lossinsky AS, Kauffman FC, Conger KA. Neuronal ischemic injury: light microscopy, ultrastructure and biochemistry. Acta Neuropathol. 1978 Aug;43(1-2):85-95. doi: 10.1007/BF00685002
8. Snider BJ, Gottron FJ, Choi DW. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07829.x
9. Colbourne F, Sutherland GR, Auer RN. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. J Neurosci. 1999 Jun;19(11):4200-10. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04200.1999
10. Belenichev IF, Cherniy VI, Nagornaya EA, Pavlov SV, Cherniy TV, Gorchakova NA, i dr. Neuroprotection and neuroplasticity: monografiya. Kiev, Ukraine: Poligraf plyus; 2014. 512 p. (In Russ.)
11. Zimatkin SM, Bon LI. Maternal alcohol intake induces dramatic ultrastructural changes in offspring brain cortex neurons. Brain Nerves. 2017;1(1):1-4. doi: 10.15761/JBN.1000105

Submitted 29.12.2022
Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:
Е.И. Бонь – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, https://orcid.org/0000-0001-7189-0838,
e-mail: asphodela@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна;
Н.Е. Максимович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, https://orcid.org/0000-0003-3181-9513;
С.М. Зиматкин – д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, https://orcid.org/0000-0001-5728-2588;
О.Б. Островская – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, Гродненский государственный медицинский университет;
В.Ю. Смирнов – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;
М.А. Носович – студент 4-го курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет, https://orcid.org/0000-0003-0090-7254;
К.А. Храповицкая – студентка 4-го курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет, https://orcid.org/0000-0001-7580-7915.

Information about authors:
E.I. Bon – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-7189-0838,
e-mail: asphodela@list.ru – Elizaveta I. Bon;
N.Ye. Maksimovich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, https://orcid.org/0000-0003-3181-9513;
S.M. Zimatkin – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5728-2588;
O.B. Ostrovskaya – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Microbiology, Virology & Immunology named after S.I. Gelberg, Grodno State Medical University;
V.Yu. Smirnov – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the research laboratory, Grodno State Medical University;
M.A. Nosovich – the fourth-year pediatric student, Grodno State Medical University, https://orcid.org/0000-0003-0090-7254;
K.A. Khrapovitskaya – the fourth-year pediatric student, Grodno State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-7580-7915.