

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.38>

Нарушения пула аминокислот головного мозга у крыс с частичной церебральной ишемией

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Е.М. Дорошенко, В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Д.Г. Хилькевич, А.М. Портоненко

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 38-44.

Abnormalities of the brain amino acid pool in rats with partial cerebral ischemia

N.Ye. Maksimovich, L.I. Bon, E.M. Doroshenko, V.Yu. Smirnov, Yu.Ye. Razvodovsky, D.G. Khilkevich, A.M. Portonenko

Grodno State Medical University, Grodna, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):38-44.

Резюме.

Цереброваскулярные заболевания широко распространены как в Республике Беларусь, так и во всём мире, при этом в значительной мере изменяется пул головного мозга.

Цель – изучить изменения пула аминокислот головного мозга крыс с частичной церебральной ишемией.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 16 самцах беспородных белых крыс массой 260±20 г. Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии справа. Забор материала осуществляли через 1 час после операции.

Результаты. Для одночасовой ЧИГМ характерны следующие изменения пула АК: рост глутамата и ГАМК без изменений соотношений возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров, снижение уровня незаменимых АК с увеличением коэффициента «Заменимые/Незаменимые» АК как отражение повышенной утилизации незаменимых АК. Изменения серосодержащих АК отсутствовали, за исключением снижения содержания метионина в теменной доле, что свидетельствует о незначительных нарушениях прооксидантно-оксидантного баланса при данной модели ИГМ. Отмечалось уменьшение содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и тенденция к снижению уровня ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин) с уменьшением их отношения как отражение более выраженной утилизацией АРУЦ, по сравнению с ароматическими АК.

Заключение. Изменения пула аминокислот в теменной доле и гиппокампе носили аналогичный характер за исключением более значительного снижения уровня метионина в теменной доле как отражение более высокой активности оксидативных процессов в данной области головного мозга.

Ключевые слова: ишемия, пул аминокислот, крыса, головной мозг.

Abstract.

Cerebrovascular diseases are widespread both in the Republic of Belarus and throughout the world. In these diseases, the pool of amino acids in the brain largely changes.

Objectives. To study changes in the pool of amino acids (AA) in the brain of rats with partial cerebral ischemia (PCI).

Material and methods. The experiments were performed on 16 male outbred white rats weighing 260±20 g. Cerebral ischemia was modelled under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). PCI was modelled by ligation of one common carotid artery on the right. The material was taken 1 hour after the operation.

Results. One-hour PCI is characterized by the following changes in the AA pool: an increase in glutamate and gamma aminobutyric acid (GABA) without the changes in the ratio of excitatory and inhibitory amino acids-transmitters, a

decrease in the level of essential AAs with an increase in the “Essential/Non-essential” ratio, a decrease in the level of aromatic AAs (tyrosine, tryptophan, phenylalanine) and those with a branched hydrocarbon chain. There were no changes in sulfur-containing AAs (except for methionine in the parietal lobe), which indicates slight violations of the prooxidant-oxidant balance.

Conclusions. Changes in the pool of amino acids in the parietal lobe and hippocampus were of the same nature, with the exception of a more pronounced decrease in the level of methionine in the parietal lobe as a reflection of a higher activity of oxidative processes in this area of the brain.

Keywords: ischemia, amino acid pool, rat, brain.

Введение

Цереброваскулярные заболевания широко распространены как в Республике Беларусь, так и во всём мире, при этом в значительной мере изменяется пул головного мозга. Как показано ранее, при моделировании частичной ишемии головного мозга (ЧИГМ) путем односторонней перевязки общей сонной артерии (ОСА) спустя 1 час выраженные морфологические изменения на микроскопическом и ультраструктурном уровне отсутствовали [1]. Ранее нами было показано [2], что выраженных изменений показателей дыхания митохондриальной фракции и изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса гомогенатов головного мозга, по сравнению с контролем, не наблюдалось, что отражает относительную сохранность ферментативных комплексов цепи переноса электронов при данной модели ишемии [2]. Однако результаты поведенческих тестов указывали на развитие незначительного неврологического дефицита [3], а имеющееся снижение содержания АТФ-синтазы является обоснованием возможной причины его развития [4-6].

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 16 отобранных 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, используемых для научных целей.

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

Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии справа. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса.

Взятие материала осуществляли через 1 час после операции. После извлечения головного мозга осуществляли забор фрагмента теменной коры и гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта. Анализ содержания аминокислот в гомогенате проводился методом обращенно-фазной хроматографии с предколонной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере на хроматографе Agilent 1100.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрической статистики STATISTICA 10.0, критерий Манна-Уитни, достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении содержания аминокислот (АК) в гомогенатах головного мозга у крыс с одночасовой ЧИГМ выявлено увеличение медианных значений содержания АК с нейромедиаторными свойствами – глутамата на 20% в теменной доле (ТД), $p < 0,05$ и на 19% – в гиппокампе (Гп), $p < 0,05$ (табл. 1).

Что касается тормозных медиаторов (ГАМК, глицин, таурин), можно отметить тенденцию к росту их содержания: глицина – на 13% в ТД ($p > 0,05$), таурина – на 13% в ТД ($p > 0,05$) и на 29% – в Гп ($p > 0,05$), ГАМК – на 14% в ТД ($p > 0,05$) и на 41% – в Гп ($p > 0,05$). При этом медианный уровень ГАМК отличался от его значения в контрольной группе примерно так же, как и глутамата, но различия их значений не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

При ЧИГМ отмечалось увеличение медианного значения L-аргинина на 38% в ТД ($p < 0,05$) и на 46% – в Гп ($p < 0,05$). Также в ТД отмечено снижение медианного значения содержания ме-

Таблица 1 – Показатели пула аминокислот больших полушарий головного мозга крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) продолжительностью 1 час, Ме (LQ/UQ)

Аминокислоты	Теменная доля		Гиппокамп	
	Группы животных		Группы животных	
	Контроль	ЧИГМ 1 час	Контроль	ЧИГМ 1 час
Нейротрансмиттеры				
Глицин	176 (161/201)	203 (166/232)	174 (150/190)	181 (152/199)
Глутамат	3137 (3040/3277)	3943 (3704/4172) *	3375 (3146/3574)	4191 (3922/4438) *
Аспаргат	1653 (1501/1820)	1605 (1519/1789)	1603 (1351/1768)	1736 (1593/2139)
Таурин	1035 (909/1120)	1276 (1195/1359)	1032 (983/1125)	1458 (1156/1529)
ГАМК	481 (446/534)	557(518/743)	523(485/665)	881 (625/1022)
Эндогенный антагонист NMDA-рецепторов				
α-аминоадипинат	21,5 (20,2/24)	15,2 (13,1/18,7)	13 (11,5/14,1)	5,32 (4,87/7,26)
Серосодержащие				
Цистеат	1,66 (0,767/2,16)	1,78 (1,17/2,87)	1,03 (0,278/1,69)	1,73 (0,639/2,23)
Цистатионин	36,7 (30,3/40,2)	38,8 (24,7/55,2)	37,7 (34,7/40,8)	46,5 (29,3/54,7)
Таурин	1035 (909/1120)	1276 (1195/1359)	1032 (983/1125)	1458 (1156/1529)
Метионин	16,7 (15,6/20,3)	12,6(11,8/13,5) *	19,3 (17,9/23,4)	13,8 (12,6/15,6)
Цистеинсульфиновая к-та	1,27 (0,757/3,07)	2,68 (1,66/3,18)	2,56 (1,24/4,05)	3,52 (2,3/5,21)
Гликогенные				
Аспаргат	1653 (1501/1820)	1605 (1519/1789)	1603 (1351/1768)	1736 (1593/2139)
Аспарагин	92,3 (87,8/98,1)	119 (103/138)	101 (92,5/105)	122 (118/141)
Треонин	330 (282/443)	246 (229/261)	425 (345/567)	285 (259/342)
Серин	566 (535/580)	593 (563/651)	516 (496/552)	606 (559/634)
Глутамин	1937 (1600/2084)	1824 (1749/1938)	1981 (1831/2172)	1893 (1721/2174)
Глутамат	3137 (3040/3277)	3943 (3704/4172) *	3375 (3146/3574)	4191 (3922/4438) *
Глицин	176 (161/201)	203 (166/232)	174 (150/190)	181 (152/199)
Аланин	264 (251/276)	299 (287/330)	318 (297/334)	380 (366/420)
Валин	61,1 (54,8/78,3)	42,8 (39,8/48,8) *	74,9 (70,8/79,1)	46,9 (44,6/52,6) *
Метионин	16,7 (15,6/20,3)	12,6 (11,8/13,5) *	19,3 (17,9/23,4)	13,8 (12,6/15,6)
Гистидин	19,9 (16,2/21,4)	18,1 (16,8/21,9)	17,7 (16,3/19)	17,2 (15,5/20,4)
Аргинин	32,1 (30,5/33,5)	52,3 (43,7/55,9) *	27,8 (21,2/32,4)	52,4 (48,7/54) *
Кетогенные				
Лизин	160 (129/191)	73,6 (58,8/85,5)	227 (179/259)	101 (72,8/166)
Лейцин	56,7 (49,8/67,2)	39,5 (36,1/45,5) *	68,2 (64,8/72)	45,9 (40,1/50,1) *
Производное гистидина				
3-метилгистидин	5,57 (4,96/5,9)	4,71 (4,58/5,32)	4,65 (4,37/5,84)	4,72 (4,05/5,33)

тионина на 24% ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция к увеличению медианных значений уровней других серосодержащих АК, в наибольшей степени таурина на 29% – в Гп ($p > 0,05$), без его изменения в ТД, и цистеинсульфиновой кислоты на 52% – в ТД ($p > 0,05$) и на 29% – в Гп ($p > 0,05$), без изменения уровней цистеата и цистатионина.

У крыс с ЧИГМ отмечалось уменьшение медианных значений содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), как АК, включенных в энергетические процессы: валина – на 30% в ТД ($p < 0,05$) и на 37% – в Гп ($p < 0,05$), изолейцина – на 33% в ТД ($p < 0,05$) и

на 36% – в Гп ($p < 0,05$) и лейцина – на 30% в ТД ($p < 0,05$) и на 32% – в Гп ($p < 0,05$). В обоих изучаемых отделах имелась тенденция к снижению отношения АРУЦ к ароматическим АК с 1,43 до 1,06 ТД ($p > 0,05$) и с 1,56 до 1,13 – в Гп ($p > 0,05$) (табл. 2).

Наблюдалось уменьшение медианных значений всех незаменимых АК (метионина на 24% – в ТД ($p < 0,05$), валина – на 30% в ТД ($p < 0,05$) и на 37% – в Гп ($p < 0,05$), изолейцина – на 33% в ТД ($p < 0,05$) и на 36% – в Гп ($p < 0,05$) и лейцина – на 30% в ТД ($p < 0,05$) и на 32% – в Гп ($p < 0,05$), а также отмечалась тенденция к снижению концентрации лизина на 55% – в ТД и Гп ($p > 0,05$)

Таблица 2 – Показатели пула аминокислот (с подразделением их на заменимые, незаменимые, ароматические, АРУЦ (аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью и их соотношение) больших полушарий головного мозга крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) продолжительностью 1 час, Ме (LQ/UQ)

Заменимые				
Глицин	176 (161/201)	203 (166/232)	174 (150/190)	181 (152/199)
Аланин	264 (251/276)	299 (287/330)	318 (297/334)	380 (366/420)
Глутамин	1937 (1600/2084)	1824 (1749/1938)	1981 (1831/2172)	1893 (1721/2174)
Глутамат	3137 (3040/3277)	3943 (3704/4172) *	3375 (3146/3574)	4191 (3922/4438) *
Аспаргат	1653 (1501/1820)	1605 (1519/1789)	1603 (1351/1768)	1736 (1593/2139)
Аспарагин	92,3(87,8/98,1)	119 (103/138)	101 (92,5/105)	122 (118/141)
Серин	566 (535/580)	593 (563/651)	516 (496/552)	606 (559/634)
Тирозин	46,2(40,1/50,1)	50,1 (41,7/52,3)	49,3(44,6/50,2)	48,9 (42,2/56,6)
Орнитин	10,6(8,89/13,4)	9,54 (8,33/14,3)	11,2(9,78/14,2)	14,6 (12,9/16,3)
Незаменимые				
Валин	61,1(54,8/78,3)	42,8(39,8/48,8) *	74,9(70,8/79,1)	46,9(44,6/52,6) *
Изолейцин	29,7(26,2/34,4)	19,8(19,5/23,3) *	33,2(31,1/35,1)	21,2(19,4/23,5) *
Лейцин	56,7(49,8/67,2)	39,5(36,1/45,5) *	68,2 (64,8/72)	45,9(40,1/50,1) *
Метионин	16,7(15,6/20,3)	12,6(11,8/13,5) *	19,3(17,9/23,4)	13,8 (12,6/15,6)
Лизин	160 (129/191)	73,6 (58,8/85,5)	227 (179/259)	101 (72,8/166)
Гистидин	19,9(16,2/21,4)	18,1 (16,8/21,9)	17,7 (16,3/19)	17,2 (15,5/20,4)
Треонин	330 (282/443)	246 (229/261)	425 (345/567)	285 (259/342)
Триптофан	27,7 (24,6/32)	22,6 (20,6/25,2)	29,8(25,1/31,8)	24,7 (22,9/26,3)
Фенилаланин	29,4(24,6/33,7)	24,4 (22,9/27,5)	31,6 (26/39,2)	26,8 (25/30,3)
Ароматические				
Тирозин	46,2(40,1/50,1)	50,1 (41,7/52,3)	49,3(44,6/50,2)	48,9 (42,2/56,6)
Триптофан	27,7 (24,6/32)	22,6 (20,6/25,2)	29,8 (25,1/31,8)	24,7 (22,9/26,3)
Фенилаланин	29,4(24,6/33,7)	24,4 (22,9/27,5)	31,6 (26/39,2)	26,8 (25/30,3)
Аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)				
Валин	61,1(54,8/78,3)	42,8(39,8/48,8) *	74,9(70,8/79,1)	46,9(44,6/52,6) *
Изолейцин	29,7(26,2/34,4)	19,8(19,5/23,3) *	33,2(31,1/35,1)	21,2(19,4/23,5) *
Лейцин	56,7(49,8/67,2)	39,5(36,1/45,5) *	68,2 (64,8/72)	45,9(40,1/50,1) *
Соотношение аминокислот				
АРУЦ / ААК, (ААК – ароматические аминокислоты)	1,43 (1,38/1,56)	1,06 (1/1,21)	1,56 (1,44/1,74)	1,13 (1,03/1,32)
Заменимые/Незаменимые	10 (9,55/10,9)	17,6 (16,8/19,2) *	8,36 (7,54/9,76)	16,4 (12,8/17,6) *
Гликогенные/Кетогенные	40,1 (33,4/46,5)	82,6 (72,8/83,5) *	28 (27/34,9)	68,4 (45,5/80,6) *
Сумма АК	10033 (8904/1074)	11008 (10904/11858)	10835 (9734/11603)	12157 (11795/12960)

и треонина – на 32% ($p > 0,05$) в обоих изучаемых отделах головного мозга. Показатель отношения «Заменимые/Незаменимые» АК в группе ЧИГМ возрос с 10,0 до 17,6 в ТД ($p > 0,05$) и с 8,4 до 16,4 – в Гп ($p > 0,05$) (табл. 2).

Обсуждение

Рост уровня глутамата при сохранении уровней глутамин и ГАМК может быть связан с увеличением глутаминовой активности

и/или трансминирования/восстановительного аминирования в нейронах. При этом изменения уровней АК со свойствами возбуждающих нейромедиаторов (аспартата и глутамата) имели разнонаправленный характер: тенденция к увеличению уровня глутамата и к снижению – аспартата. Снижение содержания аспартата, в отличие от глутамата, может быть объяснено его повышенной утилизацией как гликогенной АК в реакциях окисления с образованием энергии [7].

Изменения уровня гликогенных АК (аспартат, аспарагин, треонин, серин, глутамин, глутамат, глицин, аланин, валин, метионин, гистидин, аргинин) и кетогенных АК (лейцин, лизин) для головного мозга, с точки зрения биохимического исследования, в основном неспецифичны, так как в головном мозге не происходят процессы глюконеогенеза и кетогенеза. Однако следует отметить, что аспартат, глутамат и глицин играют роль нейромедиаторов; метионин является предшественником ряда соединений с антиоксидантными свойствами; аргинин является субстратом NO-синтазы, а лизин – предшественником эндогенного антагониста NMDA-рецепторов α -аминоадипината [7].

Рост содержания L-аргинина и цитруллина в обеих изучаемых структурах головного мозга указывает на уменьшение утилизации субстрата для NO-синтазы, что может быть причиной имеющегося незначительного неврологического дефицита из-за недостатка NO – одного из медиаторов центральной нервной системы [1], опосредующего регуляцию многих процессов, включая высшую нервную деятельность [8,9].

Снижение медианного значения содержания метионина может отражать его участие в образовании важнейшего компонента антиоксидантной защиты – глутатиона (трипептида γ -глутамилцистеинилглицина). Увеличение медианных значений уровней таурина в Гп (без его изменения в ТД) и цистеинсульфиновой кислоты в ТД и в Гп без изменения уровней цистеата и цистатионина отражает низкую активность оксидативных процессов при данном виде церебральной ишемии [10].

Уменьшение медианных значений содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), как АК, включенных в энергетические процессы: валина в ТД и в Гп, изолейцина – в ТД и Гп и лейцина в ТД и в Гп – может быть связано с их утилизацией в реакциях трансаминирования. Наряду с изменениями АРУЦ, в изучаемых отделах головного мозга отмечалась тенденция к снижению уровней ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин), что может отражать их утилизацию в реакциях синтеза катехоламинов и серотонина либо снижение транспорта в мозг.

Уменьшение содержания метионина в ТД, валина в ТД и в Гп, изолейцина в ТД и в Гп и лейцина в ТД и в Гп, а также снижение концентрации лизина в ТД и Гп и треонина в обоих изучаемых

отделах головного мозга указывает на их возможное включение в метаболические процессы, прежде всего, в качестве альтернативных энергетических субстратов как результат ингибирования процессов утилизации глюкозы [7]. При этом показатель отношения «Заменяемые/Незаменяемые» АК в группе ЧИГМ возрос в ТД и в Гп, что может являться следствием нарушения утилизации заменимых АК в реакциях синтеза белка наряду с повышенной утилизацией незаменимых АК.

Таким образом, для одночасовой ЧИГМ характерны следующие изменения пула АК: рост глутамата и ГАМК без изменений соотношений возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров, снижение содержания незаменимых АК с увеличением коэффициента «Заменяемые/Незаменяемые» АК как отражение повышенной утилизации незаменимых АК. Изменения серо-содержащих АК отсутствовали, за исключением снижения содержания метионина в теменной доле, что свидетельствует о незначительных нарушениях прооксидантно-оксидантного баланса при данной модели ИГМ. Отмечалось уменьшение содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и тенденция к снижению уровня ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин) с уменьшением их отношения как отражение более выраженной утилизацией АРУЦ, по сравнению с ароматическими АК.

Заключение

Таким образом, при частичной церебральной ишемии наблюдался следующий ряд изменений: увеличение уровня аминокислоты со свойствами возбуждающего нейромедиатора глутамата, увеличение уровня метионина, участвующего в антиоксидантной защите, возрастание аргинина, участвующего в образовании NO. В теменной доле и гиппокампе изменения пула аминокислот носили равнонаправленный характер, за исключением снижения уровня метионина в теменной доле как отражение более высокой активности оксидативных процессов в данной области головного мозга. Дальнейшие исследования изменений пула аминокислот при ЧИГМ послужат фундаментальной основой для разработки методов диагностики и коррекции цереброваскулярной патологии.

Источник финансирования. Государственная научно-техническая программа, подпрограмма «Трансляционная медицина».

Source of financing. State Scientific and Technical Program, subprogram "Translational Medicine".

Литература

1. Характеристика нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга / Е. И. Бонь [и др.] // Ульян. мед.-биол. журн. 2022. № 3. С. 97–105.
2. Дыхание митохондрий нейронов головного мозга крыс при церебральной ишемии различной степени тяжести / Е. И. Бонь [и др.] // Ульян. мед.-биол. журн. 2022. № 2. С. 128–138.
3. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion / M. Erecińska [et al.] // Brain Res. 1984 Jun. Vol. 304, N 1. P. 9–22.
4. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Advance Med. Clin. Res. 2022. Vol. 2, N 1. P. 1–3.
5. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Biomed. J. Sci. Technical. Res. 2021. Vol. 40, N 1. P. 31932–31937.
6. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons / E. I. Bon [et al.] // Biomed. J. Sci. Technical. Res. 2021 Dec. Vol. 40, N 4. P. 32387–32392.
7. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy / H. Shimizu [et al.] // Brain Res. 1993 Mar. Vol. 605, N 1. P. 33–42.
8. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вестн. Смол. гос. мед. акад. 2019. Т. 18, № 1. P. 5–9.
9. Максимович, Н. Е. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию / Н. Е. Максимович, Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин. Гродно : ГрГМУ, 2021. 240 с.
10. Влияние блокады синтеза монооксида азота метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) на содержание свободных аминокислот и биогенных аминов в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2019. Т. 16, № 3. С. 291–297.
11. Slivka, A. P. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia / A. P. Slivka, E. J. Murphy // Exp. Neurol. 2001 Jan. Vol. 167, N 1. P. 166–172.

Поступила 09.03.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

References

1. Bon EI, Maksimovich NE, Dremza IK, Nosovich MA, Khrapovitskaya KA. Characterization of pro-oxidant-antioxidant balance disorders in rats with cerebral ischemia. *Ulyan Med-Biol Zhurn.* 2022;(3):97-105. doi: 10.34014/2227-1848-2022-3-97-105. (In Russ.)
2. Bon EI, Maksimovich NE, Dremza IK, Nosovich MA, Khrapovitskaya KA. Respiration of mitochondria of rat brain neurons during cerebral ischemia of different severity. *Ulyan Med-Biol Zhurn.* 2022;(2):128-38. doi: 10.34014/2227-1848-2022-2-128-138. (In Russ.)
3. Erecińska M, Nelson D, Wilson DF, Silver IA. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 1984 Jun;304(1):9-22. doi: 10.1016/0006-8993(84)90857-6.
4. Bon EI, Maksimovich NYe, Dremza IK, Kokhan NV, Burak IN. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia. *Advance Med Clin Res.* 2022;2(1):1-3.
5. Bon EI, Maksimovich NYe, Karnyushko SM, Zimatkin SM, Lychkovskaya MA. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. *Biomed J Sci Technical Res.* 2021;40(1):31932-7. doi: 10.26717/BJSTR.2021.40.006402.
6. Bon EI, Maksimovich NYe, Dremza IK, Lychkovskaya MA. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons. *Biomed J Sci Technical Res.* 2021 Dec;40(4):32387-92. doi: 10.26717/BJSTR.2021.40.006472.
7. Shimizu H, Graham SH, Chang LH, Mintorovitch J, James TL, Faden AI, et al. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res.* 1993 Mar;605(1):33-42. doi: 10.1016/0006-8993(93)91353-t.
8. Razvodovskiy YuE, Troyan EI, Doroshenko EM, Smirnov VYu, Pereverzev VA, Maksimovich NE. Content of amino acids and their derivatives in rat cerebral cortex during partial ischemia. *Vestn Smol Gos Med Akad.* 2019;18(1):5-9. (In Russ.)
9. Maksimovich NE, Bon EI, Zimatkin SM. The rat brain and its response to ischemia. *Grodno, RB: GrGMU; 2021.* 240 p. (In Russ.)
10. Razvodovskiy YuE, Smirnov VYu, Doroshenko EM, Maksimovich NE, Semenya IN. Effect of blockade of nitrogen monoxide synthesis by N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on free amino acids and biogenic amines content in rat cerebral cortex during subtotal cerebral ischemia. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk.* 2019;16(3):291-7. (In Russ.)
11. Slivka AP, Murphy EJ. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2001 Jan;167(1):166-72. doi: 10.1006/exnr.2000.7532.

Submitted 09.03.2023

Accepted 12.06.2023

Сведения об авторах:

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>;

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 – Елизавета Игоревна Бонь;

Е.М. Дорошенко – к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>;

В.Ю. Смирнов – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Ю.Е. Разводовский – к.б.н., научный сотрудник Института биохимии НАН;

Д.Г. Хилькевич – студентка 3 курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет;

А.М. Поргоненко – студентка 3 курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

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>;

L.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 – Lizaveta I. Bon;

E.M. Doroshenko – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biological Chemistry, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>;

V.Yu. Smirnov – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the research laboratory, Grodno State Medical University;

Yu.Ye. Razvodovsky – Candidate of Biological Sciences, research officer of the Institute of Biochemistry, Belarusian National Academy of Sciences;

D.G. Khilkevich – the third-year pediatric student, Grodno State Medical University;

A.M. Portonenko – the third-year pediatric student, Grodno State Medical University.