

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



ОБЗОРЫ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

РОЛЬ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Респ. Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ и обобщение данных литературы о роли эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии.

Методика. Основой данного исследования стал обзор современной зарубежной и отечественной литературы по данной теме.

Результаты. В патогенезе гибели нейронов при ишемических повреждениях головного мозга важным звеном является развитие эксайтотоксичности. При ишемии нейронов происходит избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний в межклеточное пространство вследствие нарушений ионного транспорта и деполяризации пресинаптических мембран. Высокий уровень глутамата и аспартата а также дисбаланс возбуждающих и тормозных медиаторов в плазме крови служат проявлением инициирования патобиохимического каскада церебральной ишемии.

Заключение. Изложенные сведения дают основу для дальнейшего изучения патогенеза ишемических повреждений головного мозга и поисков путей профилактики и коррекции данной патологии.

Ключевые слова: эксайтотоксичность, нейроны, ишемия, головной мозг

ROLE OF EXCITOTOXICITY IN PATHOGENESIS OF BRAIN DAMAGE DURING ISCHEMIA

Bon L.I., Maksimovich N.E.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus

Abstract

Objective. Analysis and synthesis of literature data on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage during ischemia.

Methods. The basis of this study was a review of modern foreign and domestic literature on this topic.

Results. In the pathogenesis of neuronal death in patients with ischemic brain damage, the development of excitotoxicity is an important link. In ischemia of neurons, excessive release of excitatory neurotransmitters glutamate and aspartate from synaptic terminations into the intercellular space occurs due to disturbances of the ion transport and depolarization of the presynaptic membranes. High levels of glutamate and aspartate as well as the imbalance of excitatory and inhibitory mediators in blood plasma are a manifestation of the initiation of the pathobiochemical cascade of cerebral ischemia.

Conclusion. The information presented provides a basis for further study of the pathogenesis of ischemic brain damage and the search for ways to prevent and correct this pathology.

Keywords: excitotoxicity, neurons, ischemia, brain

Введение

Цереброваскулярная патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, ведущей среди которой является ишемия головного мозга (ИГМ). Одним из иницирующих звеньев биохимического каскада, лежащих в основе ишемического повреждения головного мозга, является эксайтотоксичность (от англ. excitotoxicity – токсичность, развивающаяся при возбуждении) – пусковой механизм гибели нейронов [1, 7, 22, 25].

Развитие эксайтотоксичности связано с избыточным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний, инициируемым деполяризацией пресинаптических мембран [20, 24].

Целью работы явился анализ и обобщение данных литературы о роли эксайтотоксичности в патогенезе ишемических повреждений головного мозга.

Место эксайтотоксичности в патогенезе ишемии головного мозга (ИГМ)

Патобиохимический каскад при ИГМ включает недостаток оксигенации нейронов, угнетение аэробного и активацию анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, активацию воспалительного процесса, окислительный и нитрозативный стресс, апоптоз [2].

Феномен эксайтотоксичности обусловлен высвобождением возбуждающих аминокислотных медиаторов – глутамата и аспартата [20]. Выброс возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот происходит в течение 1-3 мин. от момента острой ишемии головного мозга. Другой причиной повышения количества глутамата является уменьшение его связывания астроцитами, что обусловлено действием цитокинов: TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , образующимися в нервной ткани головного мозга при его ишемии [1, 13].

В зоне «ишемического ядра» происходит двухфазное повышение уровня глутамата и аспартата. Во время первой фазы, через 10 мин после прекращения кровотока, содержание глутамата и аспартата повышается до 30 ммоль, и, прогрессивно возрастая, достигает максимума (80-85 ммоль) через час, оставаясь на этом уровне в течение 3 часов. На раннем этапе высвобождения глутамата и аспартата из синаптических пузырьков в ишемизированной ткани еще достаточно АТФ для экзоцитоза медиаторов, во вторую фазу происходит нарушение их обратного захвата [6, 19], в результате чего происходит нарушение активного ионного транспорта и деполяризация пресинаптических мембран нервных окончаний [23].

Показана корреляция между концентрацией глутамата и аспартата в нервной ткани и размерами зоны ишемического повреждения головного мозга [13]. В результате избыточного действия возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата приводится в действие глутамат-кальциевый каскад [20, 24]. На моделях экспериментальной церебральной ишемии показана патогенетическая роль рецепторов в запуске нейробиохимических механизмов острого нарушения мозгового кровообращения в ответ на высвобождение эксайтотоксических аминокислот. Перевозбуждение глутаматом и аспартатом N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторов), каиновой кислоты (K-рецепторов) и L-2-амино-4-фосфорномасляной кислоты (L-AP4-рецепторов) приводит к "шоковому" открытию кальциевых каналов и притоку ионов кальция в нейроны [2-4, 14], что способствует притоку Na⁺ в нервные клетки через контролируемые глутаматными рецепторами каналы, сопровождаемым пассивным входом воды и развитием их отека. Это приводит к повышению внутричерепного давления вследствие компрессии кровеносных сосудов, нарушению перфузии окружающих ишемический очаг областей мозга и развитию деструктивных изменений.

Накопление натрия внутри клетки и калия вне клетки способствует набуханию астроглии гематоэнцефалического барьера. Увеличение содержания глутамата и аспартата является причиной повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера при ИГМ. Высокая концентрация ионов натрия и дефицит АТФ в цитоплазме нейронов приводит к выходу ионов кальция из митохондрий и из цистерн эндоплазматического ретикулума, что способствует активации фосфолипаз, разрушению мембран клетки и высвобождению свободных жирных кислот. Арахидоновая кислота, входящая в состав цитолеммы, является источником образования простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана, оказывающих дополнительное патогенное действие на ишемизированные нейроны. Избыточное образование простагландинов и тромбоксанов также способствует агрегации тромбоцитов, усугубляя нарушения микроциркуляции. Происходит активация перекисного окисления липидов мембран, приводя к повреждению синтетического и энергетического аппарата клетки. Данные процессы приводят к деполяризации нейронов и, как следствие, к дальнейшему высвобождению возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, инициирующих механизм эксайтотоксичности.

«Переозбуждению» нейронов также способствует быстрое истощение тормозных медиаторов глицина и гамма-аминомасляной кислоты [13, 16]. Имеющее место угнетение синтеза тормозных нейротрансмиттеров нарушает связь между нейронами и усугубляет метаболические нарушения.

Различают механизмы развития острой («классической») и хронической («метаболической») эксайтотоксичности.

Острая эксайтотоксичность

Процесс острой эксайтотоксической нейродегенерации имеет место при острой церебральной ишемии, острой черепно-мозговой травме. При остро возникшей недостаточности кровообращения отдельной области головного мозга компенсация локальной ишемии происходит путем ауторегуляции и усиления коллатерального кровотока. Усугубление снижения кровоснабжения головного мозга ведёт к истощению механизмов ауторегуляции, развитию гипоксии и метаболических нарушений.

Недостаток кислорода способствует синтезу нейротоксинов: провоспалительных цитокинов (интерлейкинов: IL-1, IL-6, IL-8), фактора некроза опухоли- α , лигандов для глутаматного NMDA-рецепторного комплекса, протеаз, активных форм кислорода клетками микроглии [9]. Разрушение фосфолипидного комплекса нервных клеток приводит к образованию вазоактивных соединений, а также способствует поступлению нейроспецифических белков в кровь, продукции антител и развитию аутоиммунной реакции в нервной ткани [10].

Подавление синтетических процессов нейронов зоны ишемии приводит к запуску апоптоза нейронов, вследствие чего клетка распадается на апоптозные тельца, которые поглощаются микроглией. В процессы апоптоза быстрее и в большей мере вовлекаются глиальные клетки, чем нейроны [10].

Хроническая эксайтотоксичность

По механизму хронической эксайтотоксичности происходит развитие нейродегенеративных заболеваний [9].

Нейродегенерация, происходящая по механизму хронической («метаболической») эксайтотоксичности, развивается при нормальном содержании внутриклеточного кальция, но в условиях энергодифицита из-за нарушения АТФ-продуцирующей функции митохондрий. Следствием этого процесса является снижение активности АТФ-зависимых ферментов (Na^+/K^+ -АТФазы), поддерживающих мембранный потенциал клетки, в результате чего даже при нормальной концентрации и активности возбуждающих аминокислот происходит деполяризация клетки и снятие магниевого блока с NMDA-рецепторов. Это приводит к избыточному поступлению кальция в нейроны и запуску каскада внутриклеточных нейродегенеративных реакций. По такому механизму происходит гибель нейронов при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах, сопровождающихся церебральной ишемией [18].

Роль NMDA-рецепторов в развитии эксайтотоксичности

Рецепторы, участвующие в механизмах эксайтотоксичности, классифицируются в зависимости от чувствительности к действию наиболее селективных лигандов – NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, K-рецепторы и L-AP4-рецепторы.

Ключевую роль в процессах эксайтотоксичности играют NMDA-рецепторы, которые представляют собой тетрамерный комплекс, формируемый комбинацией двух субъединиц: NR1 и NR2. Каждая из субъединиц NMDA-рецептора представлена рядом изоформ, образуемых в результате сплайсинга. Различные их комбинации формируют рецепторы, различающиеся по фармакологическому профилю, чувствительности к ионам Mg^{2+} и свойствам каналов. Ионный канал, образованный субъединицами, высоко проницаем для K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и заблокирован ионом Mg^{2+} потенциалзависимым механизмом. Деполяризация постсинаптической мембраны (до -50- -30 мВ), вызванная активацией других глутаматных ионотропных рецепторов, устраняет «магниевый блок» и приводит к открытию канала. Наибольшая плотность NMDA-рецепторов отмечается прежде всего в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалине и стриатуме. Эти структуры обладают высокой синаптической пластичностью и возбудимостью [21].

Другим следствием активации NMDA-рецепторов является внутриклеточная продукция активных форм кислорода, прежде всего супероксид-аниона и гидроксил-радикала. Образованию супероксид-аниона также способствует дефицит аргинина, субстрата NO-синтазы (NOS) [3, 4].

Существует несколько фундаментальных механизмов, участвующих в NMDA-зависимой клеточной смерти, среди которых – нарушение функции мембранного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса, Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпаина.

Патогенетические эффекты, запускаемые глутаматом и аспартатом при воздействии на NMDA- и AMPA-рецепторы, во многом определяются интенсивностью, продолжительностью воздействия и локализацией рецепторов, на которые они действуют [26].

Роль оксида азота(NO) в эффектах эксайтотоксичности

Одним из звеньев патобиохимического каскада при ишемии головного мозга, инициируемого эксайтотоксичностью, является образование NO при участии нейрональной изоформы NOS [2, 3]. Участие NO в механизмах повреждения зависит от соотношения активности возбуждающих и тормозных медиаторов коры головного мозга. В норме NO-ергические нейроны коры головного мозга являются важным звеном регуляции мозгового кровотока, входя в качестве компонента в нитрергическую систему головного мозга [4]. В небольших количествах они снижают гипервозбуждение глутаматергических нейронов, выступая протективным фактором, ограничивающим расширение зоны ишемического некроза.

В некоторых экспериментах показана устойчивость NO-ергических нейронов гиппокампа и неокортекса к гипоксии и дегенерации при введении экзогенного глутамата [15]. Именно NOS-позитивные нейроны имеют высокую резистентность к NMDA-токсичности. Показано, что введение небольших доз ингибитора NOS нитро-L-аргинина при экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии ограничивает зону ишемического повреждения, а введение высоких доз ингибиторов нейрональной NOS приводят к ее расширению. В острый период церебральной ишемии NO проявляет нейропротективные свойства, а спустя несколько часов, особенно при реперфузии, его эффект меняется на противоположный [5]. В зоне ишемического повреждения в условиях дефицита NO происходит интенсивное образование большого количества супероксидных анион-радикалов, что приводит к окислительному стрессу и дополнительному повреждению нейронов [15].

Спектр действия NO включает энергозависимое рибозилирование цитозольных макромолекул и подавление активности ферментов митохондриальной цепи переноса электронов. Введение доноров NO в культуру нейронов коры головного мозга приводит к деполяризации митохондриальных мембран и прогрессивному снижению внутриклеточного уровня АТФ уже через 20 мин. Оксид азота в больших концентрациях (2 ммоль и более) полностью блокируют энергетический обмен. Гибель нейрона при этом наступает вследствие необратимого ингибирования анаэробного и митохондриального процессов синтеза АТФ [27].

Протективное влияние небольших количеств NO на нейроны обусловлено его способностью купировать окислительный стресс [2, 3]. Оно включает ограничение входа ионов кальция через каналы NMDA-рецепторов, ингибирование образования супероксидных радикалов, увеличение локального кровотока и ряд других механизмов. В связи с тем, что компоненты токсического и протективного влияния NO взаимосвязаны, предполагается, что существуют механизмы, интегрирующие регуляцию всех звеньев цитотоксичности. К ним относится модуляторное действие NO и других свободных радикалов на NMDA-рецепторы, реализующееся по принципу отрицательной обратной связи. В физиологических условиях блокируются NMDA-ионофоры и ассоциированный с ними выход ионов Ca^{2+} в цитоплазму нейронов, способствуя инактивации NOS и снижению локальной выработки NO. При избыточном образовании NO при участии индуцибельной изоформы NOS и активации NMDA-рецепторов компенсаторная функция этого механизма не проявляется [11].

Существует альтернативная регуляция образования NO, которая связана с обратимой модификацией каталитической активности NOS. За продукцию NO отвечает активная мембраносвязанная изоформа энзима. Другая изоформа NOS: растворимая — находится в цитоплазме нейрона в неактивном состоянии. Мембраносвязанную форму NOS инактивируют кальмодулинзависимые протеинкиназы путем фосфорилирования каталитических субъединиц фермента. В результате перемещения фосфорилированной неактивной формы NOS из цитоплазматической мембраны в гиалоплазму фермент ингибируется и цитозольный компартмент приобретает резистентность к токсичности NO [5, 17, 28].

Активность нейрональной NOS может ингибироваться непрямым путем — через блокаду кальмодулина с помощью ганглиозидов. При восстановлении нормального физиологического состояния нейрона наступает реактивация и дефосфорилирование NOS, с помощью кальциневрина, обладающего высокой фосфатазной активностью [12].

К эндогенным факторам, снижающим цитотоксическое действие NO, относится образование динитрозильных комплексов железа и S-нитрозотиолов, которые представляют основную форму стабилизации NO, его депонирования и транспорта. Образование динитрозильных комплексов препятствует взаимодействию NO с анионами супероксида и избыточной выработке высокотоксичного пероксинитрита [5, 28].

Заключение

Таким образом, в патогенезе гибели нейронов при ишемических повреждениях головного мозга важным звеном является развитие эксайтотоксичности. При ишемии нейронов происходит избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из синаптических окончаний в межклеточное пространство вследствие нарушений ионного транспорта и деполяризации пресинаптических мембран. Высокий уровень глутамата и аспартата а также дисбаланс возбуждающих и тормозных медиаторов в плазме крови служат проявлением инициирования патобиохимического каскада церебральной ишемии.

Изложенные изменения компонентов нейротрансмиттерной системы головного мозга могут выступать в качестве биохимических маркеров ишемического повреждения, позволяют оценить его глубину и степень выраженности. Дальнейшее изучение патогенеза ишемических повреждений головного мозга и поиск новых маркеров является важным для совершенствования способов диагностики, профилактики, лечения и оценки эффективности используемых способов коррекции данной патологии.

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

Литература (references)

1. Бонь Е.И. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 59-71. [Bon' Ye.I. *Biomedicina*. Biomeditsina. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
2. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в генезе повреждений мозга при оксидативном стрессе//Вестн НАН Беларусі. – 2004. – №2. – С. 112-117. [Maksimovich N.E. *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskih nauk*. News of the national Academy of Sciences of Belarus. – 2004. – N2. – P. 112-117. (in Russian)]
3. Максимович Н.Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал ГрГМУ. – 2003. – № 4. – С.7-11. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2003. – N4. – P. 7-11. (in Russian)]
4. Максимович Н.Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников // Журнал ГрГМУ. – 2004. – №1. – С. 3-5. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2004. – N1. – P. 3-5. (in Russian)]
5. Матвеев А.Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии // Тихоокеанский медицинский журнал // Pacific Medical Journal. – 2004. – № 2. – С. 18-23. [Matveev A. G. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal*. Pacific Medical Journal. – 2004. – N2. – P. 18-23. (in Russian)]
6. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium. – 2003. – N34. – P. 325-337.
7. Bon L.I. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
8. Bratek E., Ziembowicz A., Bronisz A., Salinska E. The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia // PLoS One. – 2018. – N13(7). – P. 34-39.
9. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // Lancet Neurology. – 2016. – N15(18). – P. 869-881.
10. Chukanova A.S., Chukanova E.I., Nadareishvili G.G. et al. Pathogenetic aspects of the development of acute focal cerebral ischemia // Stork. – 2017. – N117. – P. 4-10.
11. Gholampour F., Khangah L., Vatanparast J. et al. The role of nitric oxide in the protective action of remote ischemic pre-conditioning against ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rat // Basic Medical Science. – 2018. – N21(6). – P. 600-606.
12. Kazemirad H., Kazerani H.R. Nitric oxide plays a pivotal role in cardioprotection induced by pomegranate juice against myocardial ischemia and reperfusion // Phytotherapy Research. – 2018. – N32(10). – P. 2069-2077.
13. Krzyzanowska W., Pomierny B., Bystrowska B. et al. Ceftriaxone- and N-acetylcysteine-induced brain tolerance to ischemia: Influence on glutamate levels in focal cerebral ischemia // PLoS One. – 2017. – N12(10). – P. 1371.
14. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // Pflugers Archiv. – 2010. – N460(2). – P. 525-542.
15. Lee K.E., Kang Y.S. l-Citrulline restores nitric oxide level and cellular uptake at the brain capillary endothelial cell line (TR-BBB cells) with glutamate cytotoxicity // Microvascular Research. – 2018. – N120. – P. 29-35.

16. Majdi A., Mahmoudi J., Sadigh-Eteghad S. et al. The interplay of microRNAs and post-ischemic glutamate excitotoxicity: an emergent research field in stroke medicine // *Neurology Science*. – 2016. – N37(11). – P. 1765-1771.
17. Maksimovich N. The degree of oxidative stress in the rat brain during ischemia and reperfusion in conditions of correction of the L-arginine-NO system // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2006. – N4. – P. 373-378.
18. Ramanathan M., Abdul K.K., Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice // *Behavioral Pharmacology*. – 2016. – N27(7). – P. 615-622.
19. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // *Stroke*. – 2006. – N37. — P. 1129-1136.
20. Rueda C.B., Llorente-Folch I., Traba J. et al. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) // *Biochimistry Biophysiology Acta*. – 2016. – N1857(8). – P. 1158-1166.
21. Sun Y., Chen Y., Zhan L. et. al. The role of non-receptor protein tyrosine kinases in the excitotoxicity induced by the overactivation of NMDA receptors // *Neuroscience*. – 2016. – N27(3). – P. 283-289.
22. Sveinsson O.A., Kjartansson O., Valdimarsson E.M. Cerebral ischemia/infarction – epidemiology, causes and symptoms // *Laeknabladid*. – 2014. – N100(5). – P. 271-279.
23. Vishnoi S., Raisuddin S., Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin // *Journal Environmental Pathology Toxicology Oncology*. – 2016. – N35(4). – P. 365-374.
24. Wang W., Zhang F., Li L. et. al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons // *Journal Biology Chemistry*. – 2015. – N290(1). – P. 168-82.
25. You J., Feng L., Xin M. et. al. Cerebral Ischemic Postconditioning Plays a Neuroprotective Role through Regulation of Central and Peripheral Glutamate // *Biomed Research*. – 2018. – N19. – P. 4-10.
26. Yu X., Jia L., Yin K. et al. Src is Implicated in Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Hippocampus Injury and Long-Term Cognitive Impairment in Young Mice via NMDA Receptor Subunit 2A Activation // *Neuroscience*. – 2018. – N391. – P. 1-12.
27. Yuan S., Kevil C.G. Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Regulation of Ischemic Vascular Remodeling // *Microcirculation*. – 2016. – N23(2). – P. 134-45.
28. Zhang J., Han Y., Wang Y. et al. Neuronal nitric oxide synthase inhibition reduces brain damage by promoting collateral recruitment in a cerebral hypoxia-ischemia mice model // *Medical Pharmacology Science*. – 2018. – N22(10). – P. 3166-3172.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: e_bon@list.ru

Максимович Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: e_bon@list.ru