

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №4

2019



УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ТЕМЕННОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС В ДИНАМИКЕ СТУПЕНЧАТОЙ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.

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

Цель. Цель работы – анализ изменений морфологических характеристик нейронов теменной коры крыс в различные периоды в динамике ступенчатой субтотальной экспериментальной церебральной ишемии.

Методика. Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс. Ступенчатую субтотальную церебральную ишемию осуществляли следующим образом: сначала перевязывали одну общую сонную артерию, моделируя при этом частичную ишемию. Затем с интервалом 1 сут. (подгруппа 1), 3 сут. (подгруппа 2) или 7 сут. (подгруппа 3) перевязывали вторую общую сонную артерию.

Результаты. Проведено микроскопическое изучение размеров, формы, степени хроматофилии цитоплазмы и содержания рибонуклеопротеинов в пирамидных нейронах теменной коры головного мозга.

Заключение. Проведенные исследования показали зависимость тяжести повреждения головного мозга от интервала между прекращением кровотока по обеим сонным артериям. Адаптация лучше проходила при 7-суточном интервале между перевязками, в то время, как при перевязке с интервалом 1 сут. степень морфологических изменений была максимальной, что указывает на недостаточность ресурсов для реализации адаптационных механизмов.

Ключевые слова: ишемия, теменная кора, нейроны

HISTOLOGICAL CHANGES OF PARIETAL CORTEX NEURONS IN THE DYNAMICS OF STEADY SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA

Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.

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

Objective. The aim of the study is to analyze changes in the morphological characteristics of neurons of parietal cortex of rats at different periods in the dynamics of stepwise subtotal experimental cerebral ischemia.

Methods. The experiments were performed on 42 males of outbred white rats. Step subtotal cerebral ischemia was performed as follows: first, one common carotid artery was ligated, simulating partial ischemia. Then, with the intervals of 1 day (subgroup 1), 3 days (subgroup 2) or 7 days (subgroup 3), the second common carotid artery was ligated.

Results. A microscopic study of the size, shape, degree of chromatophilia of the cytoplasm and the content of ribonucleoproteins in pyramidal neurons of parietal cortex was carried out.

Conclusion. Studies have shown the dependence of the severity of brain damage on the interval between the cessation of blood flow in both carotid arteries. Adaptation was better with a 7-day interval between dressings, while in the ligation with an interval of 1 day, the degree of morphological changes was maximum, indicating a lack of resources for the implementation of adaptation mechanisms.

Keywords: ischemia, parietal cortex, neurons

Введение

Церебральная ишемия представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, которое, в зависимости от вовлеченной в патологический процесс области, приводит к нарушению реализации когнитивных и сенсомоторных функций головного мозга. Даже кратковременная ишемия ведет к глубоким повреждениям головного мозга. Ключевыми звеньями патогенеза церебральной ишемии являются: недостаток оксигенации нейронов, угнетение в мозге аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, возникновение окислительного, в том числе, нитрозативного стресса, осуществляющегося при участии оксида азота, активация воспаления и апоптоза [4, 10, 11]. Эти процессы не могут быть моделированы *in vitro*, и большая часть исследований ишемических повреждений головного мозга проводится на животных.

В настоящее время для изучения механизмов развития повреждений головного мозга ишемического генеза используются различные подходы в моделировании ишемии головного мозга (ИГМ). Среди известных способов моделирования ИГМ выделяют полную (тотальную) ишемию, неполную (субтотальную) ишемию и некоторые другие [2].

Ранее проведенные исследования по изучению морфологических изменений нейронов теменной коры при односторонней субтотальной церебральной ИГМ выявили уменьшение размеров перикарионов нейронов и увеличение количества гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов [4, 10]. Однако моделирование ИГМ путем одномоментной компрессии общих сонных артерий (ОСА) не позволяет изучить происходящие адаптационные процессы в динамике в связи с тяжестью повреждения ткани головного мозга и быстрой гибелью животных. С этой целью осуществлено моделирование субтотальной ИГМ путем «ступенчатой» компрессии ОСА, суть которой заключается в последовательной перевязке ОСА с различными интервалами.

Целью исследования явился анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры головного мозга крыс при его ступенчатой субтотальной ишемии.

Методика

Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс массой 240 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Животных содержали в кондиционируемом помещении (22°C) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде не более 5-ти особей в клетке [5].

Использование крыс обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры ГМ у крыс и человека [3]. В отличие от классической субтотальной ИГМ, моделируемой путём одномоментной перевязки обеих ОСА, ступенчатую субтотальную ИГМ осуществляли следующим образом: сначала перевязывали одну ОСА, моделируя при этом частичную ИГМ (опыт, $n=36$). Затем с интервалом 1 сут. (подгруппа 1), 3 сут. (подгруппа 2) или 7 сут. (подгруппа 3) перевязывали вторую ОСА. В каждой из подгрупп было по 12 животных с забором материала через 1 ч. ($n=6$) и 1 сут. ($n=6$) после операции. Контрольную группу ($n=6$) составили ложнопереоперированные крысы аналогичных пола и массы. После декапитации у крыс быстро извлекали ГМ, кусочки отдела ТК больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля.

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокмеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию ТК и гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [15]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для анализа. Площадь нейронов и форму их перикарионов оценивали по форм-фактору – степень округлости тел нейронов и фактору элонгации, степень вытянутости тел нейронов. Среди нейронов дифференцировали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные нейроны – умеренно окрашенные; гиперхромные нейроны – темные; гиперхромные сморщенные нейроны – очень

темные, с деформированными перикарионами; гипохромные нейроны – светло окрашенные; клетки-тени – почти прозрачные, а также гиперхромные сморщенные с перичеселлюлярным отеком. Подсчитывалось количество клеток каждого типа на 1 мм².

Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows, StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Оценку различий изучаемых показателей осуществляли по сравнению с контрольной группой, между подгруппами и в пределах подгруппы спустя 1 ч. и 1 сут. после перевязки ОСА. Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$ (тест Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферони) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели морфометрии перикарионов нейронов. У крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ отмечалось изменение показателей морфометрии, по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов теменной коры крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ, Me (LQ; UQ)

Группы		Площадь, мкм ²	Форм-фактор, ед.	Фактор элонгации, ед.	
Контроль	1 ч.	161(143;165)	0,9(0,8;0,9)	1,2(1,8;1,3)	
	1 сут.	101(85;120)	0,9(0,9;0,9)	1,2(1,15;1,3)	
ИГМ	1 пг	1 ч.	66(62;69)*	0,8(0,75;0,8)*	1,54(1,4;1,6)*
		1 сут.	57(54,5;62)*	0,7(0,6;0,7)*	1,6(1,5;1,7)*
	2 пг	1 ч.	69(65;71,5)*	0,7(0,7;0,75)*	1,4(1,4;1,4)*
		1 сут.	74(70;83,5)*+	0,74(0,7;0,8)*	1,4(1,35;1,4)*+
	3 пг	1 ч.	77(76;79)*	0,8(0,75;0,8)*	1,3(1,3;1,3)*+
		1 сут.	88(77;89)	0,8(0,75;0,8)*	1,3(1,3;1,3)*#

Примечание: пг – подгруппа, ед. – единицы, * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроль, + – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой 1, # – $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой 2

Площадь перикарионов нейронов. По сравнению со значениями показателей в контрольной группе, в теменной коре площадь нейронов в подгруппе 1 (интервал 1 сут.) уменьшилась на 55% ($p < 0,05$) спустя один час после полной перевязки, на 60% – спустя одни сут. ($p < 0,05$); в подгруппе 2 (интервал 3 сут.) – на 53% ($p < 0,05$) и на 49% ($p < 0,05$), а в подгруппе 3 (интервал 7 сут.) – на 48% ($p < 0,05$) и на 39% ($p < 0,05$), соответственно, рис. 1. При этом в подгруппе 1 площадь нейронов спустя один час уменьшилась, по сравнению с S в подгруппе 2, на 11% ($p < 0,05$), а спустя 1 сут. – на 17% ($p < 0,05$), по сравнению же с подгруппой 3 – на 25% ($p < 0,05$) и на 26% ($p < 0,05$), соответственно. При этом в подгруппе 2, по сравнению со значениями в подгруппе 3, S нейронов была меньше на 10% – спустя один час ($p < 0,05$) и на 16% – спустя одни сут. ($p < 0,05$).

Форм-фактор перикарионов нейронов. По сравнению со значениями в контрольной группе, форм-фактор нейронов в подгруппе 1 спустя один час после второй перевязки уменьшился на 11% ($p < 0,05$), спустя одни сут. – на 22% ($p < 0,05$), в подгруппе 2 – на 22% ($p < 0,05$), а в подгруппе 3 – на 11% ($p < 0,05$) спустя час и сут., соответственно.

Фактор элонгации перикарионов нейронов. По сравнению со значениями фактор элонгации нейронов контрольной группы, в подгруппе 1 спустя один час после перевязки увеличился на 20% ($p < 0,05$), спустя одни сут. – на 25% ($p < 0,05$), в подгруппе 2 – на 14% ($p < 0,05$) и в подгруппе 3 – на 8% ($p < 0,05$) в обоих временных промежутках.

Значимых изменений показателей морфометрии в пределах одной подгруппы спустя 1 ч. и 1 сут. после перевязки ОСА не выявлено. Наиболее выраженное изменение показателей морфометрии, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось при перевязке ОСА с интервалом 1 сут. (подгруппа 1). Размеры и форм-фактор перикарионов нейронов существенно уменьшались ($p < 0,05$), в то время как фактор элонгации – увеличивался.

Изменения хроматофилии цитоплазмы нейронов. В популяции нейронов коры на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, проводили анализ типов клеток по степени хроматофилии цитоплазмы нейронов (интенсивности окраски). После перевязки обеих ОСА во всех подгруппах происходило снижение количества нормохромных нейронов и возрастала доля патологических форм (рис. 1, табл. 2).

По сравнению со значениями показателей в контрольной группе, количество нормохромных нейронов в подгруппе 1 (интервал между перевязками ОСА – 1 сут.) спустя один час после второй перевязки уменьшилось на 35% ($p<0,05$), спустя одни сут. – на 40% ($p<0,05$), в подгруппе 2 (интервал между перевязками ОСА – 3 сут.) – на 39% ($p<0,05$) и на 24% ($p<0,05$), в подгруппе 3 (интервал между перевязками ОСА – 7 сут.) – на 28% ($p<0,05$) и на 20% ($p<0,05$), соответственно.

При этом в подгруппе 1 количество нормохромных нейронов спустя один час было меньше, чем в подгруппе 2 на 6% ($p<0,05$), спустя сут. – на 21% ($p<0,05$), а по сравнению с подгруппой 3 – на 16% ($p<0,05$) и на 25% ($p<0,05$), соответственно. В подгруппе 2 их количество было меньше на 21% ($p<0,05$) спустя один час и на 6% – спустя одни сут. ($p<0,05$), по сравнению с подгруппой 3.

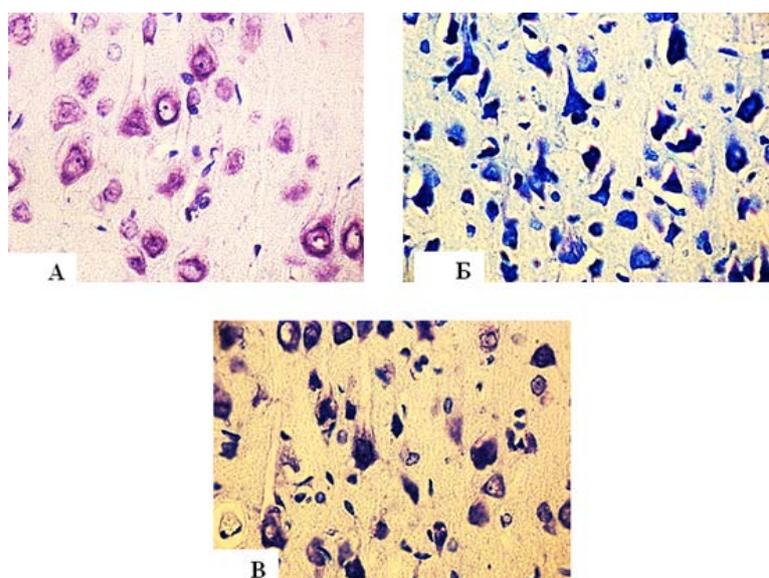


Рис. 1. Нейроны пятого слоя теменной коры. А – контроль, Б – промежуток 1, спустя 1 сут. после перевязки второй ОСА, В – промежуток 7, спустя 1 сут. после перевязки второй ОСА. Цифровая микрофотография. Окраска по Ниссли. Ув. объектива $\times 40$.

Таблица 2. Количество нейронов теменной коры крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ с различной степенью хромотофилии цитоплазмы, Me (LQ; UQ) в 1 мм²

Группы		Нормохромные нейроны	Гиперхромные сморщенные нейроны	Клетки-тени	Нейроны с перичеселлюлярным отеком	
ИГМ	1	1 ч.	2007(2001,2007)	603(536;670)	353(303;404)	-
		1 сут.	2072,5(1938,2143)	804(670;938)	404(404;404)	251(134;269)
	2	1 ч.	2007(2007,2007)	670(670;670)	404(269;404)	-
		1 сут.	2007(2007,2007)	737(670;804)	269(269;404)	-
	3	1 ч.	2562(2495,2629)#	536(404;536)#	269(134;404)	-
		1 сут.	2596(2495;2629)#	470(404;536)#	269(269;404)	-

Примечание: пг – подгруппа, ед. – единицы, * – $p<0,05$ по сравнению с группой контроль, + – $p<0,05$ по сравнению с подгруппой 1, # – $p<0,05$ по сравнению с подгруппой 2

Количество гиперхромных сморщенных нейронов, по сравнению со значениями показателей в контрольной группе, в подгруппе 1 с интервалом 1 сут. между перевязками ОСА спустя один час после двухсторонней компрессии сосудов возросло на 78% ($p<0,05$), спустя одни сут. – на 83% ($p<0,05$), в подгруппе 2 – на 80% ($p<0,05$) и на 82% ($p<0,05$), в подгруппе 3 – на 75% ($p<0,05$) и на 72% ($p<0,05$), соответственно. При этом в подгруппе 1 количество сморщенных нейронов спустя один час, по сравнению с их количеством в подгруппе 2, возросло на 8% ($p<0,05$), а спустя 1 сут. – на 10% ($p<0,05$), а по сравнению с их количеством в подгруппе 3 – на 11% ($p<0,05$) и на 42% ($p<0,05$), соответственно. В подгруппе 2, по сравнению с подгруппой 3, их количество было больше на 20% – спустя один час ($p<0,05$) и на 36% – спустя одни сут. ($p<0,05$).

Количество клеток-теней в подгруппе 1 спустя один час после второй перевязки возросло на 62% ($p<0,05$), спустя одни сут. – на 67% ($p<0,05$). В подгруппе 2 – на 67% ($p<0,05$) и на 50% ($p<0,05$) –

соответственно. В подгруппе 3 клеток-теней было больше на 50% ($p < 0,05$), по сравнению со значением в контрольной группе в обоих временных промежутках. В подгруппах 1 и 2 количество теней спустя час было одинаковым, а спустя одни сут. в подгруппе 1 их было на 24% ($p < 0,05$) больше, чем в подгруппе 2. По сравнению с подгруппой 3, в подгруппе 1 количество теней было больше на 24% ($p < 0,05$) спустя час и на 34% ($p < 0,05$) спустя сут. Количество клеток-теней было больше в подгруппе 2 на 31% ($p < 0,05$) спустя один час, чем в подгруппе 3, а спустя одни сут. значения не отличались ($p > 0,05$) (рис. 1, 2). Максимальное количество гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней наблюдалось в подгруппе 1 через сут. после второй перевязки. Кроме того, в подгруппе 1 через 1 сут. после второй перевязки ОСА появлялись клетки с периферическим отеком.

Установлено, что ступенчатая двухсторонняя перевязка ОСА с интервалом в 1 сут. приводит к необратимым повреждениям нейронов теменной коры крыс, что проявляется в уменьшении их размеров, деформации перикарионов, увеличении количества сморщенных нейронов и клеток-теней. Они были аналогичны изменениям, которые происходят при одномоментной перевязке обеих сонных артерий [4, 10]. При дефиците кислорода в головном мозге происходит структурная перестройка нейронов ткани головного мозга. Известно, что на ранних этапах ишемии активизируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка в нервных клетках для собственных потребностей, в дальнейшем происходит деформация перикарионов, связанная с нарушением водного баланса клетки [4, 7- 11].

При перевязке обеих ОСА с интервалом 3 сут. нарушения были не столь выраженными, как в подгруппе 1 – нейроны были больше по размерам, клеток с перикариальным отеком не наблюдалось. Сут. спустя после второй перевязки усугубления состояния, как в подгруппе 1, не происходило, что свидетельствует о попытке адаптации нейронов к ишемии. При перевязке обеих ОСА с интервалом 7 сут. патологических изменений было меньше: размеры перикарионов нейронов и соотношение нейронов по степени хроматофилии цитоплазмы отличались не существенно от показателей в контрольной группе. Это является признаком того, что этот интервал является достаточным для адаптации головного мозга и ишемии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым гипоксия способствует развитию адаптивных механизмов, способствующих улучшению микроциркуляции: увеличивается количество и диаметр капилляров, мозговой кровоток становится более интенсивным [11]. Улучшение мозгового кровообращения является одним из важных эффектов адаптации к гипоксии. В его основе лежит увеличение плотности сосудов [11, 14, 16].

Неоваскуляризация мозга после его ишемии объясняется продукцией NO и активацией фактора транскрипции – фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia inducible factor, HIF-1) [16]. Этот фактор регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей, способствует улучшению доставки кислорода вследствие стимуляции эритропоэза, ангиогенеза, метаболических процессов (активации транспорта глюкозы, усиления гликолитической продукции АТФ, транспорта ионов) и клеточной пролиферации. Кроме HIF, выявлены другие транскрипционные факторы, чувствительные к гипоксии – метало-транскрипционный фактор (metaltranscription factor-1 – MTF-1), ядерный фактор kappa B (NF-kB – nuclear factor kappa kB), фосфорилированный CREB (c-AMP response element binding protein), c-Fos и c-Jun и т.д. [12, 13]. При адаптации мозга к гипоксии возрастает экспрессия NF-kB и CREB [7].

В нейронах увеличивается активность ключевого фермента дыхательной цепи НАДФН-цитохромс-оксидоредуктазы. Снижается его сродство к НАДФН, что увеличивает устойчивость митохондрий к кислороду. При снижении интенсивности окислительных процессов отмечена более эффективная работа дыхательной цепи – «парадоксальный эффект» адаптации к гипоксии [8, 11].

Исследования продемонстрировали зависимость тяжести повреждения головного мозга от интервала между прекращением кровотока по обеим ОСА. Адаптация лучше проходила при 7-суточном интервале между перевязками, в то время, как при перевязке с интервалом 1 сут. степень морфологических изменений была максимальна, что указывает на недостаточность ресурсов для реализации адаптационных механизмов.

Заключение

Таким образом, при ступенчатой двухсторонней перевязке обеих общих сонных артерий с интервалом в 7 сут. негативные изменения были наименее выражены. Чем больше интервал между перевязками, тем более эффективно происходит адаптация нейронов к недостатку кислорода, что

позволит в дальнейшем более детально изучить динамику механизмов развития повреждений и приспособительных изменений в головном мозге.

Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Kompyuternyy statisticheskiy analiz dannykh*. Computer statistical data analysis: proc. Method. allowance. – Minsk.: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – N2. – 59-71. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – 59-71. (in Russian)]
3. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. – 2017. – №4. – С. 80-88. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novostimediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88.(in Russian)]
4. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – N1. – С. 24-29. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N1(17). – P. 24-29. (in Russian)]
5. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
6. Самойлов М.О. Влияние умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования на экспрессию транскрипционных факторов pCREB И NF-kB в гиппокампе мозга крыс до и после тяжелой гипоксии // Морфология. – 2009. – N6. – 38-42.[Samoilov M.O. *Morfologiya*. Morphology. – 2009. – N6. – 38-42. (in Russian)]
7. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya*. Postoxicencephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
8. Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных: приспособление и среда: в 2 кн. М.: Мир. 1982.– 340 с.[Schmidt-Nielsen K. *Fiziologiya zhyvotnykh: prispособleniye i sreda*. Animal Physiology: Adaptation and Environment: in 2 books. Moscow: Mir, 1982. – 340 p. (in Russian)]
9. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Yarygin N.E., Yarygin N.N. *Patologicheskiye i prispособitel'nyye izmeneniya neyrona*. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow "Medicine", 1973. – 190 p. (in Russian)]
10. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experemental cerebral ishemias on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
11. LaManna J.C. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats // Physiology. – 1992. – N72. – P. 2238-2243.
12. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu., Zamotrinsky A.V. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp 70 isoforms // Molecular Cell Biochemistry. – 1992. – N111. – P. 87-95.
13. Murphy B.J. Activation of metallothionein gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor-1 // Cancer Research.– 1999. – N59. – P. 1315-1322.
14. Patt S. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences // Blood Flow Metabolism. – 1997. – N17. – P. 801-806.
15. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
16. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. – 1997. – N386. – P. 671-674.

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: asphodela@list.ru

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

Зиматкин Сергей Михайлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru