

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.1

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ КОРЫ ГОЛОВОНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВОНОГО МОЗГА НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ L-NAME И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ© **Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Аладьева Т.Л., Волчкевич Д.Г.***УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Резюме*

Цель. Изучение морфологических особенностей нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и ингибитора NO-синтазы N ω -nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME).

Методика. Исследования проведены на 30 животных, представленных 5 группами по 6 особей крыс в каждой. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) – группа 1. Крысам 2-й группы непосредственно перед перевязкой внутримышечно вводили L-NAME в дозе 5 мг/кг, животным 3-й группы дополнительно в течение недели внутривенно давали препарат Омега-3 в дозе 5мг/кг массы тела. Крысам 4-й группы до операции вводили только Омега-3 в аналогичной дозе. Контрольную группу составили ложнооперированные крысы, получавшие эквивалентное количество NaCl (0,5 мл). Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля СА1 гиппокампа.

Результаты. Церебральная ишемия приводит к развитию ряда морфофункциональных нарушений коры головного мозга, введение неселективного ингибитора NO-синтазы усугубляло данные нарушения. Дополнительное применение препарата Омега-3 частично устраняло негативный эффект L-NAME, в то время как применение только Омега-3 крысам с ишемией без ингибитора NO-синтазы оказывало корригирующее действие.

Заключение. Введение препарата Омега-3 оказывает корригирующее воздействие на гиппокамп в условиях субтотальной ишемии, уменьшая количество клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов, не оказывая при этом значимого влияния на размеры и форму нейронов теменной коры головного мозга. Предшествующее введение препарата Омега-3 крысам с церебральной ишемией, получавшим ингибитор NOS, не оказало корригирующего действия в отношении оказываемых им негативных эффектов на состояние нейронов изучаемых отделов коры головного мозга в данной дозе и способе использования.

Ключевые слова: церебральная ишемия, нейроны, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, L-NAME

HISTOLOGICAL CHANGES OF NEURONS OF PHYLOGENETICALLY DIFFERENT DEPARTMENTS OF THE RAT BRAIN

Bon E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Aladieva T.L., Volchkevich G.V.

*Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. To study the morphological features of neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with subtotal cerebral ischemia during administration of Omega-3 polyunsaturated fatty acids and an N ω -nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) inhibitor of NO.

Methods. The studies were performed on 30 animals, represented by 5 groups of 6 rats each. Subtotal cerebral ischemia was modeled by ligation of both common carotid arteries under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg/kg) – group 1. Immediately before ligation, 5 mg/kg L-NAME were intramuscularly administered to rats of group 2. In Group 3 additional Omega-3 was given intragastrically at a dose of 5 mg/kg body weight during a week. Before the operation, the rats of the 4th group were administered only Omega-3 at a similar dose. The control group consisted of false-operated rats receiving equivolume amount of NaCl (0.5 ml). The animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. In rats, morphological changes in the neurons of the parietal cortex and the CA1 field of the hippocampus were studied.

Results. Cerebral ischemia leads to the development of a number of morphofunctional disorders of the cerebral cortex, the introduction of a non-selective inhibitor of NO synthase exacerbated these disorders. The additional use of the Omega-3 preparation partially eliminated the negative effect of L-NAME, while the use of only Omega-3 in rats with ischemia without an inhibitor of NO synthase had a corrective effect.

Conclusions. The introduction of the Omega-3 preparation has a corrective effect on the hippocampus under conditions of subtotal ischemia, reducing the number of shadow cells and hyperchromic wrinkled neurons, without significantly affecting the size and shape of the neurons of the parietal cortex. The previous administration of the Omega-3 preparation to rats with cerebral ischemia receiving an NOS inhibitor did not have a corrective effect on the negative effects it had on the state of the neurons of the studied parts of the cerebral cortex in this dose and method of use.

Keywords: cerebral ischemia, neurons, Omega-3 polyunsaturated fatty acids, L-NAME

Введение

Инсульт – одна из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности. Частота возникновения острых нарушений мозгового кровообращения колеблется в различных регионах мира от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год [5]. Актуальность проблемы нарушения мозгового кровообращения можно определить, как важную, требующую концентрации усилий специалистов разных профилей для ее решения [5, 12, 13]. Поиск новых подходов к терапии нарушений ГМ ишемического генеза является одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической неврологии. Одним из перспективных направлений решения данного вопроса является изучение последствий ингибирования образования оксида азота (NO).

Известно, что NO является молекулой со свободно-радикальными свойствами, в связи с чем он способен проявлять как анти-, так и прооксидантные свойства. Также он оказывает влияние на сосудистый тонус, гемостаз, воспаление, проявляя двойственные эффекты [9, 10]. Установлено негативное влияние неселективного ингибитора NO-синтазы – N ω -nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) при ишемии головного мозга [6]. L-NAME угнетает все изоформы фермента, в том числе эндотелиальную, что приводит к уменьшению антигипоксической резистентности, увеличению агрегации тромбоцитов и снижению мозгового кровотока [9, 10]. Согласно данным литературы омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3 ПНЖК, далее – Омега-3) могут оказывать корригирующее воздействие на состояние эндотелия, являясь предшественниками биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, способствуют активации иммунной системы. Омега-3 ПНЖК способны уменьшить выраженность окислительного стресса путем активации антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы), а также непосредственно, выступая в качестве скэвенджеров свободных радикалов [2, 3, 15].

Цель исследования – изучение морфологических особенностей нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией на фоне введения Омега-3 ПНЖК и ингибитора NO-синтазы N ω -nitro-L-Arginine Methyl Ester.

Методика

Эксперименты проведены на 30 самцах беспородных белых крыс массой 210±20 г. В ходе исследования соблюдались требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [8]. Животных содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°C при достаточном освещении. Крысы находились на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей. Использование крыс в

качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники головного мозга крыс и человека [4].

Исследования проведены на животных, представленных 5 группами по 6 крыс в каждой. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА) в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг) – группа 1. Крысам 2-й группы непосредственно перед перевязкой ОСА внутримышечно вводили L-NAME в дозе 5 мг/кг, животным 3-й группы дополнительно в течение недели внутривенно давали препарат Омега-3 ПНЖК в дозе 5 мг/кг массы тела (СИГМ+L-NAME +Омега-3 ПНЖК), а крысам 4 группы до операции вводили только Омега-3 ПНЖК в аналогичной дозе (СИГМ+Омега-3 ПНЖК). Контрольную группу составили ложноперированные крысы, получавшие 0,5 мл изотонического раствора NaCl. Продолжительность СИГМ составила 60 минут, после чего крыс декапитировали.

У крыс изучали морфологические изменения нейронов теменной коры и поля CA1 гиппокампа. Для морфометрического и гистохимического исследования после декапитации животных быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры и коры гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [17]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. Определяли количество больших пирамидных нейронов на единицу площади парафиновых срезов коры головного мозга. Среди общего количества различали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные и клетки-тени – почти прозрачные. Подсчитывали количество клеток каждого типа на 1 мм² ткани мозга. Размеры и форму перикарионов нейронов определяли по площади, форм-фактору и фактору элонгации.

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows, StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – граница нижнего квартиля; UQ – граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между группами при значениях $p < 0,05$ (тест Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферрони) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

При морфометрии нейронов теменной коры и гиппокампа в группе СИГМ выявлено значительное уменьшение площади их перикарионов на 53% ($p < 0,05$) и 49% ($p < 0,05$), с увеличением вытянутости на 20% ($p < 0,05$) в каждом из изучаемых отделов коры головного мозга, уменьшением их округлости на 11% ($p < 0,05$) и 22% ($p < 0,05$), соответственно (табл. 1). Предполагается, что данные изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка внутри клетки, составляющего основу цитоскелета нейрона.

В группе СИГМ+L-NAME в нейронах теменной коры происходило уменьшение форм-фактора – на 22% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями в группе СИГМ. По сравнению с показателями контрольной группы, в теменной коре площадь нейронов уменьшилась на 52% ($p < 0,05$), форм фактор – на 22% ($p < 0,05$), а фактор элонгации нейронов увеличился на 29% ($p < 0,05$). В гиппокампе изменений не выявлено, а по сравнению с показателями в группе «контроль» происходило уменьшение площади перикарионов на 52%, форм фактора – на 11% ($p < 0,05$) и увеличение фактора элонгации на 29% ($p < 0,05$).

В группах СИГМ+ L-NAME+Омега-3 ПНЖК значимых различий по сравнению с показателями в группе СИГМ и СИГМ+L-NAME не выявлено ($p > 0,05$). При изучении хроматофилии нейронов у животных группы СИГМ отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней как в теменной коре, так и в гиппокампе (табл. 2, рис.).

В группе СИГМ в теменной коре количество гиперхромных нейронов увеличилось на 79% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ($p < 0,05$), клеток-теней – на 67% ($p < 0,05$). В

гиппокампе отмечалось увеличение количества гиперхромных нейронов на 77% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 80% ($p < 0,05$), клеток-теней – на 67% ($p < 0,05$), по сравнению с показателями в контрольной группе.

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов теменной коры и гиппокампа крыс контрольной группы, с СИГМ, СИГМ+Омега-3 ПНЖК, СИГМ+L-NAME и СИГМ+L-NAME+Омега-3 ПНЖК, Me (LQ; UQ)

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
	площадь, мкм ²	
Контроль	145(130; 154)	109(100; 122)
СИГМ	69(67; 74)*	56(55; 57)*
СИГМ+Омега-3	68(50; 84)*	58(53; 84)*
СИГМ+L-NAME	69 (59; 79)*	52(38; 58)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	68 (54; 80)*	57(40; 60)*
	форм-фактор, ед.	
Контроль	0,9(0,9; 0,9)	0,9(0,9; 0,9)
СИГМ	0,8(0,8; 0,8)*	0,7(0,7; 0,8)*
СИГМ+Омега-3	0,7(0,7; 0,8)*	0,8(0,6; 0,8)*
СИГМ+L-NAME	0,7(0,6; 0,7)* ⁺	0,8(0,8; 0,8)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	0,7(0,7; 0,8)*	0,8(0,7; 0,8)*
	фактор элонгации, ед.	
Контроль	1,2(1,1; 1,3)	1,2(1,1; 1,3)
СИГМ	1,5(1,4; 1,5)*	1,5(1,4; 1,6)*
СИГМ+Омега-3	1,4(1,4; 1,5)*	1,4(1,4; 1,4)*
СИГМ+L-NAME	1,7(1,5; 1,8)*	1,7(1,6; 1,8)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	1,5(1,5; 1,5)*	1,5(1,4; 1,6)*

Примечание: * - $p < 0,05$ – по отношению к значениям в группе «контроль», ⁺ - $p < 0,05$ – по отношению к значениям в группе «СИГМ», СИГМ – ишемия головного мозга, L-NAME – N ω -нитро-L-аргинин, Омега-3 – Омега-3 ПНЖК

Таблица 2. Коэффициенты корреляций между уровнями биогенных аминов

Группы животных	Зоны коры головного мозга	
	теменная кора	гиппокамп
нормохромные нейроны		
Контроль	3208(3178; 3245)	3003(2989; 1945)
СИГМ	1932(1920; 1945)*	2062(2009; 2298)*
СИГМ+Омега-3	2143(1942; 2143)*	2052(2001; 2167)*
СИГМ+L-NAME	1928(1910; 1960)*	2075(2004; 2345)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	1942(1932; 2143)*	2135(2001; 2269)*
гиперхромные нейроны		
Контроль	201(201; 268)	167(134; 201)
СИГМ	938(804; 938)*	737(670; 938)*
СИГМ+Омега-3	1072(804; 1072)*	1072(1072; 1140) ⁺
СИГМ+L-NAME	737(670; 737) ⁺	807(807; 874)*
СИГМ+L-NAME+Омега-3	804(737; 1072)*	804(804; 938)*
гиперхромные сморщенные нейроны		
Контроль	134(67; 134)	134(0; 134)
СИГМ	670(670; 670)*	670(670; 670)*
СИГМ+Омега-3	603(536; 670)*	536(536; 536) ⁺
СИГМ+L-NAME	806(806; 806) ⁺	739(672; 807)*
СИГМ+L-NAME+Омега-3	670(536; 870)*	603(603; 672)*
клетки-тени		
Контроль	134(0; 134)	134(134; 134)
СИГМ	404(269; 404)*	402(269; 402)*
СИГМ+Омега-3	269(269; 404)*	134(134; 269)
СИГМ+L-NAME	404(269; 404)*	404(269; 404)*
СИГМ+ L-NAME+Омега-3	404(404; 404)*	335(269; 404)*

Примечание: * - $p < 0,05$ – по отношению к значениям в группе «контроль», ⁺ - $p < 0,05$ – по отношению к значениям в группе «СИГМ», СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга, L-NAME – N ω -нитро-L-аргинин, Омега-3 – Омега-3 ПНЖК

У животных группы СИГМ+Омега-3 ПНЖК, по сравнению с группой «Контроль», в гиппокампе наблюдалось уменьшение количества гиперхромных сморщенных нейронов на 75%, ($p < 0,05$) и увеличение количества гиперхромных нейронов (на 84%, $p < 0,05$). По сравнению с группой СИГМ, происходило уменьшение количества гиперхромных сморщенных нейронов на 20% ($p < 0,05$) с увеличением количества гиперхромных – на 31% ($p < 0,05$). Это свидетельствует о способности препарата «Омега-3 ПНЖК» оказывать корригирующее действие в отношении морфологических изменений у крыс с СИГМ.

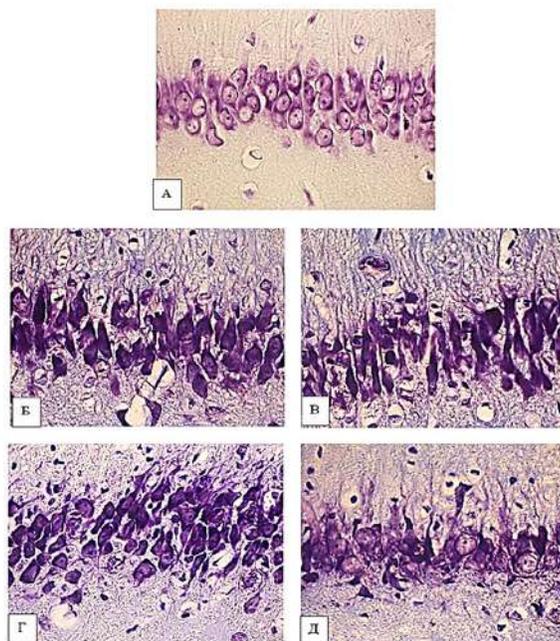


Рис. Нейроны пирамидного слоя СА1 гиппокампа крыс. А – контроль, Б – СИГМ, В – СИГМ+L-NAME, Г – СИГМ+L-NAME+Омега-3, Д – СИГМ+Омега-3. Цифровая микрофотография. Окраска по Нислю

У животных группы СИГМ+L-NAME наблюдалось уменьшение количества гиперхромных нейронов в теменной коре (на 22%, $p < 0,05$) и увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 17%, $p < 0,05$), по сравнению с группой СИГМ, а в сравнении с группой «Контроль» происходило уменьшение количества нормохромных нейронов на 40% ($p < 0,05$), увеличение количества гиперхромных нейронов – на 73% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных нейронов – на 83% ($p < 0,05$) и клеток-теней – на 67% ($p < 0,05$). В гиппокампе изменений по сравнению с группой «СИГМ» выявлено не было ($p > 0,05$), а по сравнению с группой «Контроль» отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов на 31% ($p < 0,05$) и увеличение количества гиперхромных нейронов – на 79% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных – на 82% ($p < 0,05$) и клеток-теней – на 67% ($p < 0,05$).

В группе «СИГМ+ L-NAME+Омега-3 ПНЖК» различий по сравнению с группами «СИГМ» и «СИГМ+L-NAME» в теменной коре не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии корригирующих свойств у препарата Омега-3 ПНЖК в отношении морфологических изменений у крыс с СИГМ и введением ингибитора NOS при данном способе его введения. При субтотальной церебральной ишемии в теменной коре происходят существенные морфологические изменения – уменьшение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление большого количества гиперхромных, а также появление дегенеративных форм (гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней). Гиперхромные нейроны часто расцениваются в качестве маркеров ишемии [5]. Интенсивная окраска их цитоплазмы обусловлена существенным преобладанием доли свободных рибосом, образующих обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети является энергозависимым процессом, обеспечиваемым белком рибофоринном. Поэтому дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергодефиците вследствие гипоксии. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводит к накоплению белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает их денатурация. Сморщивание нейронов коры головного мозга является результатом потери воды из-за энергетических и ионных нарушений, которые обуславливают уменьшение размеров и деформацию перикарионов.

Гиперхромные сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и в последующем фагоцитируются микроглией [5, 7, 11, 14]. Появление клеток-теней представляет собой следующую ступень гипохромии, причиной которой является отек вследствие электролитных изменений, вызванных энергодефицитом.

Введение неселективного ингибитора NO-синтазы – L-NAME усугубляло гистологические нарушения нейронов, возникающие при СИГМ: увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов, уменьшение размеров и деформация их перикарионов. Данный эффект при введении L-NAME может быть обусловлен возрастающей степенью ишемии вследствие снижения образования NO, прежде всего в эндотелии и нейронах, что препятствовало развитию вазодилаторных компенсаторных реакций. Это приводит к прогрессированию нарушения клеточного метаболизма, усугублению водно-электролитного дисбаланса, проявляющемуся деформацией тел нейронов, их сморщиванием и отечностью [5, 6, 12]. Нейроны гиппокампа, как филогенетически более древнего отдела коры головного мозга, менее чувствительны к гипоксии, в связи с чем в данном отделе головного мозга Омега-3 ПНЖК оказали корригирующий эффект у крыс с СИГМ (уменьшение количества патологических форм нейронов – гиперхромных сморщенных и клеток-теней). Благоприятный эффект ПНЖК на состояние нейронов гиппокампа в условиях субтотальной церебральной ишемии может быть обусловлен уменьшением выработки тромбосана A_2 тромбоцитами, увеличением уровня тканевого активатора плазминогена и улучшением текучести оболочки эритроцитов, что приводит к уменьшению вязкости, улучшению реологических свойств крови и мозгового кровообращения в целом [15]. Омега-3 ПНЖК также обладают противовоспалительным действием за счет встраивания в фосфолипидный слой клеточных мембран моноцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток, что сопровождается уменьшением выработки медиаторов воспаления и уменьшением адгезии лейкоцитов к эндотелиальной стенке [2,16]. Кроме того, ПНЖК влияют на синтез простагландинов, регулирующих сосудистый тонус и препятствующих вазоконстрикции сосудов под влиянием катехоламинов [2, 3, 15, 16, 17].

Однако введение Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ, получавших ингибитор NOS, не оказывало корригирующего влияния на нейроны теменной коры и гиппокампа крыс, в то время как введение препарата крысам с СИГМ без L-NAME вызывало уменьшение количества дегенеративных форм нейронов – гиперхромных сморщенных и клеток-теней.

Заключение

Таким образом, субтотальная церебральная ишемия приводит к развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. Введение препарата Омега-3 ПНЖК оказывает корригирующее воздействие на гиппокамп в условиях субтотальной ишемии, уменьшая количество клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов, не оказывая при этом значимого влияния на размеры и форму нейронов теменной коры головного мозга. Предшествующее введение препарата Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ, получавшим ингибитор NOS, не оказало корригирующего действия в отношении оказываемых им негативных эффектов на состояние нейронов изучаемых отделов коры головного мозга в данной дозе и способе использования.

Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учебно-методическое пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V. *Komp'yuternyy statisticheskiy analiz dannykh*. Computer statistical data analysis: educational and methodical allowance. – Minsk: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир // Вестник ВГМУ. – 2019. – №4. – С. 7-16. [Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N4. – P. 7-16. (in Russian)]
3. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир // Вестник ВГМУ. – 2019. – №5. – С. 12-25. [Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N5. – P. 12-25. (in Russian)]
4. 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. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88. (in Russian)]

5. Бонь Е.И., Н.Е. Максимович Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 59-71. [Bon L.I. *Biomedicina*. Biomeditsina. – 2018. – N2. – P. 59-71. (in Russian)]
6. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические изменения в теменной коре крыс после субтотальной ишемии головного мозга и на фоне введения L-NAME / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович. С.М. Зиматкин // Вестник ВГМУ. – 2019. – №1. – С. 14-20. [Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2019. – N1. – P. 14-20. (in Russian)]
7. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С.81-86. [Zimatkin S.M., Bon E.I. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
8. 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 zhitotnym 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)]
9. Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал ГрГМУ/ Н.Е. Максимович // 2003. – №4. – С.7-11. [Maksimovich N.E. *Zhurnal Grodnenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet*. Journal of Grodno state medical University. – 2003. – №4. – P. 7-11. (in Russian)]
10. Максимович Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников // Журнал ГрГМУ / Н.Е. Максимович // 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)]
11. 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*. Postoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
12. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experemental cerebral ishemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
13. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – N28. – P. 1526-1531.
14. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // Brain Research. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
15. Kaliannan K., Li X.Y., Wang B., Pan Q., Chen C.Y., Hao L., Xie S., Kang J.X. Multi-omic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease // Commun Biology. – 2019. – N2(1). – P. 276-280.
16. Khunt D, Shrivas M, Polaka S, Gondaliya P, Misra M. Role of Omega-3 Fatty Acids and Butter Oil in Targeting Delivery of Donepezil Hydrochloride Microemulsion to Brain via the Intranasal Route: a Comparative Study // Pharmacology Sciencific Technology. – 2020. – N21(2). – P. 45-50.
17. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
18. Wu B., Song Q., Zhang Y., Wang C., Yang M., Zhang J., Han W., Jiang P. Antidepressant activity of ω -3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: role of neuroinflammation and microglial polarization // Lipids Health Disorders. – 2020. – N19(1). – P. 4-8.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Максимович Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики 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

Аладьева Татьяна Леонидовна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Волчкевич Дмитрий Геннадьевич – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: vip.suxarik@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.