

Содержание нейроглобина в нейронах теменной коры и гиппокампа крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести

*Е.И. Бонь¹, Н.Е. Максимович¹, О.А. Карнюшко¹, В.Ф. Лазарев²,
С.М. Зиматкин¹, М.А. Носович¹, К.А. Храповицкая¹*

¹ УО Гродненский государственный медицинский университет Минздрава Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

² ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. Роль нейроглобина при ишемии все еще неясна. В одних исследованиях указывается на его нейропротекторное действие за счет повышенной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Другие данные опровергают его значение для выживания нейронов в условиях недостатка кислорода, так как дефицит нейроглобина, по-видимому, увеличивает экспрессию HIF-1 α .

Материалы и методы. Исследование проведено на 56 самцах беспородных белых крыс массой 258 \pm 18 граммов. Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных, субтотальную – методом одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. Ступенчатую субтотальную ишемию осуществляли с помощью перевязки обеих общих сонных артерий с интервалом 7 суток (подгруппа 1), 3 суток (подгруппа 2) или 1 сутки (подгруппа 3).

Результаты. По сравнению с показателями в группе «контроль» в 1-й подгруппе (промежуток между перевязками 7 суток) происходило увеличение содержания нейроглобина – на 13% в теменной коре ($p<0,05$) и на 14% в гиппокампе ($p<0,05$), во 2-й подгруппе (промежуток между перевязками 3 суток) содержание нейроглобина уменьшилось – на 13% в теменной коре ($p<0,05$) и на 7% в гиппокампе ($p<0,05$), а в 3-й подгруппе отмечалось наибольшее снижение содержания нейроглобина – на 31%, $p<0,05$ и на 33%, $p<0,05$, соответственно.

В 3-й подгруппе (интервал между перевязками 1 сутки) содержание нейроглобина была меньше по сравнению с 1-й подгруппой на 40% в теменной коре ($p<0,05$) и на 42,6% в гиппокампе ($p<0,05$), а по сравнению со 2-й подгруппой – на 21% ($p<0,05$) и на 28% ($p<0,05$), соответственно.

Заключение. Таким образом, наиболее выраженные нарушения прооксидантно-оксидантного баланса, а также уменьшение содержания нейроглобина наблюдались при тотальной ишемии головного мозга продолжительностью 1 сутки.

Ключевые слова: нейроглобин, ишемия, пирамидные нейроны, гиппокамп, теменная доля коры

Для корреспонденции: Елизавета Игоревна Бонь. E-mail: asphodela@list.ru

Для цитирования: Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Карнюшко О.А., Лазарев В.Ф., Зиматкин С.М., Носович М.А., Храповицкая К.А. Содержание нейроглобина в нейронах теменной коры и гиппокампа крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести. Клини. эксп. морфология. 2023;12(3):64–71. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.64-71.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.1 «Экспериментальная медицина», и научно-исследовательской работы 4.1.1 «Изучить процессы повреждения и адаптации головного мозга при его ишемии и использовании коррекции».

Статья поступила 13.07.2022. Получена после рецензирования 12.09.2022. Принята в печать 12.12.2022.

The content of neuroglobin in neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia of varying severity

*E.I. Bon¹, N.E. Maksimovich¹, O.A. Karnyushko¹, V.F. Lazarev²,
S.M. Zimatkin¹, M.A. Nosovich¹, K.A. Khrapovitskaya¹*

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

² Institute of Cytology, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Introduction. The role of neuroglobin ischemia is still unclear. Some studies indicate its neuroprotective effect due to increased expression of endothelial NOS. Other evidence refutes its significance for

neuronal survival under oxygen-deficient conditions, as neuroglobin deficiency appears to increase HIF-1 α expression.

Materials and methods. The experiments were performed on 56 male outbred white rats weighing 258 \pm 18 g. Total cerebral ischemia was simulated by decapitation of animals, whereas the subtotal one was simulated by simultaneous ligation of both carotid arteries. Stepwise subtotal cerebral ischemia was performed by ligating both carotid arteries with an interval of 7 days (subgroup 1), 3 days (subgroup 2), or 1 day (subgroup 3).

Results. The study found significant differences in neuroglobin content across three subgroups. In subgroup 1, there was a notable increase in neuroglobin content compared to the control group, with a 13% increase in the parietal cortex ($p<0.05$) and a 14% increase in the hippocampus ($p<0.05$). However, subgroup 2 showed a decrease in neuroglobin content, with a 13% decrease in the parietal cortex ($p<0.05$) and a 7% decrease in the hippocampus ($p<0.05$). The most significant decrease in neuroglobin content was observed in subgroup 3, with a 31% decrease ($p<0.05$) in the parietal cortex and a 33% decrease ($p<0.05$) in the hippocampus. In subgroup 3, the parietal cortex showed a 40% decrease in neuroglobin content compared to subgroup 1 ($p<0.05$) and a 21% decrease compared to subgroup 2 ($p<0.05$). Similarly, the hippocampus exhibited a 42.6% decrease in neuroglobin content compared to subgroup 1 ($p<0.05$) and a 28% decrease compared to subgroup 2 ($p<0.05$).

Conclusion. Thus, the most pronounced disorders of the prooxidant-oxidant balance decreased neuroglobin were observed during a 1-day total cerebral ischemia.

Keywords: neuroglobin, ischemia, pyramidal neurons, hippocampus, parietal cortex

Corresponding author: Elizaveta I. Bon. E-mail: asphodela@list.ru

For citation: Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko O.A., Lazarev V.F., Zimatkin S.M., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. The content of neuroglobin in neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia of varying severity. Clin. exp. morphology. 2023;12(3):64–71 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.64-71.

Funding. The study was carried out within the framework of the State Scientific and Technical Program “Translational Medicine”, subprogram 4.1 “Experimental Medicine” and Research project 4.1.1 “To study the processes of damage and adaptation of the brain during its ischemia and the use of correction.”

Received 13.07.2022. **Received in revised form** 12.09.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

Как известно, недостаток снабжения кислородом нейронов головного мозга приводит к ряду морфо-функциональных изменений патологического характера. Так, снижается энергоснабжение нервных клеток, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение постоянства внутренней среды клеток, приводя к нарушениям работы энзимов, каналов и повреждению цитолеммы [1, 2]. Передача сигналов от нейрона к нейрону также нарушается вследствие дезактивации синаптического аппарата. Что касается кровоснабжения и микроциркуляции, в условиях гипоксии часто наблюдается вазоконстрикция, повышается риск образования тромбов и формирования стаза [3–5].

Нейроглобин содержит в себе атом железа, который располагается в центре молекулы, а также белковую часть. Принадлежит нейроглобин к классу глобинов, и его строение дает некоторые основания для предположения об участии в снабжении клеток кислородом [6]. Однако из-за высокого сродства данной молекулы к кислороду считается, что функция нейроглобина заключается, скорее всего, в доставке кислорода к митохондриям. Подтверждается это предположение тем, что содержание нейроглобина, как правило, выше в тех клетках, которые проявляют наибольшую метаболическую активность [7–9].

Нейроглобин находят в разных тканях организма, как правило в нейронах центральной и периферической нервной системы и ряде эндокринных желез [6]. Клеточная локализация – цитозоль, митохондрии, нейрофиламенты; может располагаться и в карิโอплазме [10].

Роль нейроглобина при гипоксии/ишемии все еще неясна. В одних исследованиях указывается на его нейропротекторное действие при церебральной ишемии за счет повышенной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [11, 12]. Другие данные опровергают его значение для выживания нейронов в условиях недостатка кислорода, так как дефицит нейроглобина, по видимому, увеличивает экспрессию HIF-1 α [13].

Таким образом, нейроглобин, согласно данным литературы, может выступать в роли нейропротектора при церебральной ишемии, однако его содержание в нейронах головного мозга при ишемии остается неизученным, поэтому целью нашего исследования было оценить содержание нейроглобина в головном мозге крыс с ишемией головного мозга различной степени тяжести.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 56 самцах беспородных белых крыс массой 258 \pm 18 граммов. При проведении эксперимента соблюдались постановления директивы № 2010/63/ЕС Европейского парламента

и совета Европейского Союза «О защите животных, используемых для научных целей», получено разрешение комитета по биомедицинской этике и деонтологии Гродненского медицинского государственного университета (выписка из протокола № 1 от 05.01.2022).

Для анестезии животных использовали тиопентал (40–50 мг/кг, внутривенно).

Для проведения исследования выбран ряд моделей церебральной ишемии: тотальная ишемия головного мозга (ТИГМ), субтотальная ишемия головного мозга (СИГМ), ступенчатая субтотальная ишемия головного мозга (ССИГМ) и частичная ишемия головного мозга (ЧИГМ) [14, 15].

Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных. Взятие материала осуществляли через 1 час после декапитации.

Субтотальную ишемию головного мозга моделировали методом одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. Взятие материала осуществляли через 1 час после операции.

Ступенчатую субтотальную ишемию головного мозга выполняли с помощью перевязки обеих общих сонных артерий с интервалом 7 суток (подгруппа 1), 3 суток (подгруппа 2) или 1 сутки (подгруппа 3). Материал забирали через 1 час после перевязки второй общей сонной артерии в каждой из подгрупп.

Частичную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии справа. Взятие материала осуществляли через 1 час после операции.

В группу «контроль» вошли ложно оперированные животные схожего возраста и веса.

Содержание нейроглобина определяли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител. С этой целью необходимые для исследования отделы головного мозга крыс помещали в специальный фиксатор (цинк-этанол-формальдегид) на 12 часов при температуре окружающей среды +4°C, после чего ткани заключали в парафин.

Согласно данным литературы, неокортекс, к которому относится теменная кора, и поле CA₁ гиппокампа являются наиболее чувствительными к гипоксии отделами головного мозга [5]. Выбор пирамидных нейронов пятого слоя теменной коры и пирамидных нейронов гиппокампа обусловлен их функциональной значимостью. Пирамидные нейроны пятого слоя теменной коры головного мозга обладают богатой системой дендритных и аксонных ветвлений, образующих сложную сеть коллатералей в пределах коры, формируя внутрикорковые ассоциативные связи. Пирамидные нейроны гиппокампа имеют обширные ветвления дендритов в других слоях и генерируют рекуррентное возбуждение, осуществляя важный механизм формирования памяти [4, 5, 7].

Срезы коры головного мозга крыс толщиной 5 мкм изготавливали на микротоме Leica 2125 RTS (Германия). Для исключения теплового демаскирования

антигенов использовали специальный протокол иммуноцитохимической реакции для световой микроскопии. Для выявления нейроглобина применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-Neuroglobin antibody [13C8] (Abcam, Великобритания, ab. 14748) в разведении 1:600 при температуре +4°C, экспозиция 20 часов, во влажной камере [16]. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam, Великобритания, ab. 80436). Отрицательным контролем служили препараты, при изготовлении которых вместо первичных антител срезы обрабатывали 1% раствором BSA в фосфатно-солевом буфере. В роли внутреннего положительного контроля выступали структуры с известным высоким содержанием нейроглобина, а в роли отрицательного – ядра нервных клеток и оболочки головного мозга. Также для повышения точности исследования содержание нейроглобина определяли только в цитоплазме изучаемых нервных клеток.

Нейроглобин выявляли в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры и нейронов поля CA₁ гиппокампа в иммуногистохимических препаратах на основе величины оптической плотности осадка хромогена (метод денситометрии на максимуме поглощения диаминобензидина) с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США).

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга от сравниваемых контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. В эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, поэтому анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Краскела–Уоллиса с поправкой Бонфферони).

Результаты

В ходе исследования обнаружено, что характер морфологических изменений был неоднотипным (табл.). При тотальной церебральной ишемии отмечено уменьшение содержания нейроглобина по сравнению с контролем (рис. 1 Е, 2 Е) – на 69,1% в теменной коре ($p < 0,05$) (рис. 1 А) и на 68,2% в гиппокампе ($p < 0,05$) (рис. 2 А). При этом различия в содержании нейроглобина в теменной коре и гиппокампе отсутствовали ($p > 0,05$).

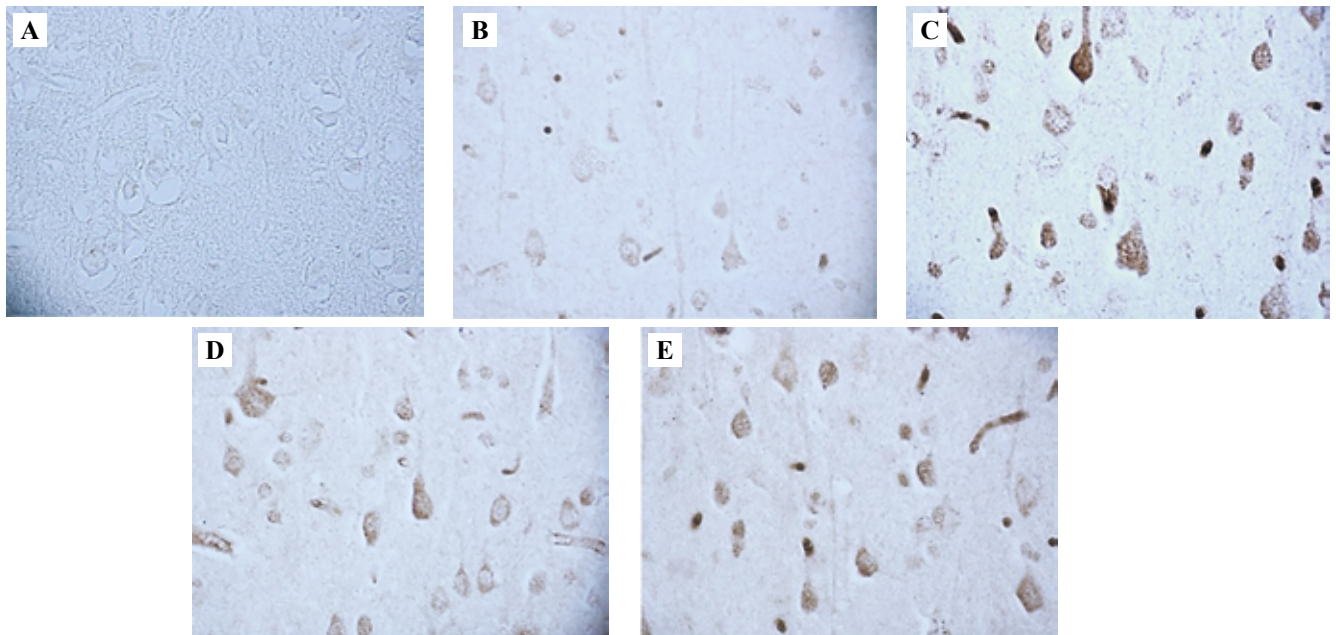


Рис. 1. Содержание нейроглобина в цитоплазме пирамидных нейронов теменной коры.

A – у крыс с тотальной ишемией головного мозга (ТИГМ) через 1 час, B – у крыс с субтотальной ишемией головного мозга (СИГМ) через 1 час, C – у крыс со ступенчатой субтотальной ишемией головного мозга (ССИГМ) через 1 сутки, подгруппа 1, D – у крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) через 1 час, E – контроль. ИГХ окрашивание с антителами к нейроглобину, $\times 40$

Fig. 1. The content of neuroglobin in the cytoplasm of the pyramidal neurons of the parietal cortex.

A – in rats with total cerebral ischemia (TCI) after 1 hour; B – in rats with subtotal cerebral ischemia (SCI) after 1 hour; C – in rats with stepwise subtotal ischemia (SSCI) after 1 day, subgroup 1, D – in rats with partial cerebral ischemia (PCI) after 1 hour, E – control. IHC assay with neuroglobin antibodies, $\times 40$

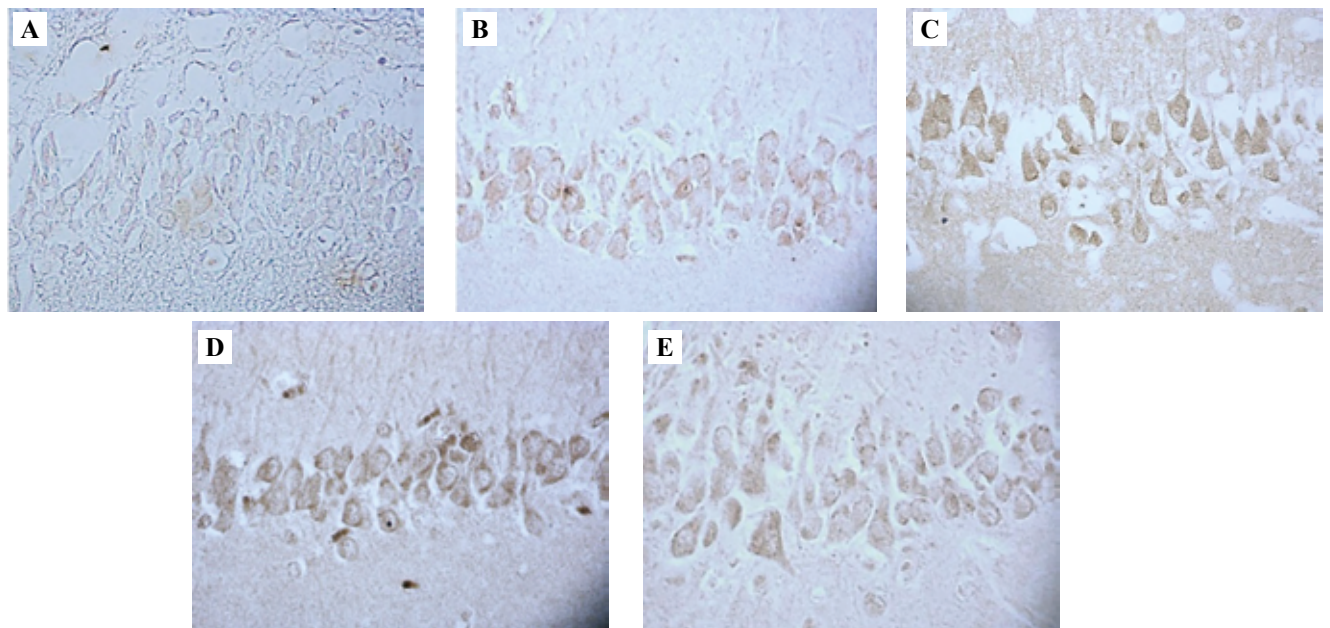


Рис. 2. Содержание нейроглобина в цитоплазме пирамидных нейронов поля CA₁ гиппокампа.

A – у крыс с тотальной ишемией головного мозга (ТИГМ) через 1 час, B – у крыс с субтотальной ишемией головного мозга (СИГМ) через 1 час, C – у крыс со ступенчатой субтотальной ишемией головного мозга (ССИГМ) через 1 сутки, подгруппа 1, D – у крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) через 1 час, E – контроль. ИГХ окрашивание с антителами к нейроглобину, $\times 40$

Fig. 2. The content of neuroglobin in the cytoplasm of the pyramidal neurons of hippocampal field CA₁.

A – in rats with total cerebral ischemia (TCI) after 1 hour, B – in rats with subtotal cerebral ischemia (SCI) after 1 hour, C – in rats with stepwise subtotal (SSCI) after 1 day, subgroup 1, D – in rats with partial cerebral ischemia (PCI) after 1 hour, E – control. IHC assay with neuroglobin antibodies, $\times 40$

**Содержание нейроглобина в цитоплазме пирамидных нейронов теменной коры и поля CA₁ гиппокампа головного мозга крыс с ишемией головного мозга, Me (LQ; UQ) |
The content of neuroglobin in the cytoplasm of pyramidal neurons of the parietal cortex and hippocampal field CA₁ in rats with cerebral ischemia, Me (LQ; UQ)**

Группы Groups		Содержание нейроглобина/единицы оптической плотности The content of neuroglobin/units of optical density	
		теменная кора parietal cortex	гиппокамп hippocampus
Контроль Control		0,167 (0,162; 0,172)	0,165 (0,163; 0,165)
ТИГМ TCI		0,051 (0,049; 0,052)*	0,052 (0,049; 0,054)*
СИГМ SCI		0,114 (0,108; 0,116)*	0,117 (0,107; 0,126)*
ЧИГМ PCI		0,166 (0,163; 0,175)	0,162 (0,158; 0,166)
ССИГМ SSCI	подгруппа 1 subgroup 1	0,191 (0,186; 0,193)*	0,192 (0,191; 0,216)*
	подгруппа 2 subgroup 2	0,145 (0,142; 0,152)*	0,153 (0,149; 0,158)*
	подгруппа 3 subgroup 3	0,115 (0,111; 0,123)*	0,111 (0,108; 0,117)

* – различия статистически значимы относительно группы контроля ($p < 0,05$, тест Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферони).

ТИГМ – тотальная ишемия головного мозга, СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга, ССИГМ – субтотальная ступенчатая ишемия головного мозга, ЧИГМ – частичная ишемия головного мозга

* – differences are statistically significant relative to the control group ($p < 0,05$, Kruskal–Wallis test with Bonferroni correction).

TCI – total cerebral ischemia, SCI – subtotal cerebral ischemia, SSCI – subtotal stepwise cerebral ischemia, PCI – partial cerebral ischemia

По сравнению с контролем в группе СИГМ содержание нейроглобина уменьшилось – на 32,1% в теменной коре ($p < 0,05$) (рис. 1 В) и на 28,7% в гиппокампе ($p < 0,05$) (рис. 2 В). По сравнению с группой ТИГМ содержание нейроглобина у крыс с СИГМ было больше – в теменной коре на 55,4% ($p < 0,05$) и в гиппокампе на 55,9% ($p < 0,05$). Уменьшение содержания нейроглобина у крыс с СИГМ было менее выраженным, чем у крыс с ТИГМ, – на 23,1% в теменной коре ($p < 0,05$) и на 27,3% в гиппокампе ($p < 0,05$).

При этом в группе ЧИГМ по сравнению с группой ТИГМ содержание нейроглобина в цитоплазме нейронов была больше – на 68,7% в теменной коре ($p < 0,05$) и на 69,2% в гиппокампе ($p < 0,05$), а по сравнению с группой СИГМ – на 31,8% ($p < 0,05$) и на 28,3% ($p < 0,05$), соответственно.

По сравнению с параметрами в группе «контроль» при промежутке между перевязками общих сонных артерий 7 суток (1-я подгруппа ССИГМ) происходило увеличение содержания нейроглобина – на 12,9% в теменной коре ($p < 0,05$) (рис. 1 С) и на 14,2% в гиппокампе ($p < 0,05$) (рис. 2 С), во 2-й подгруппе ССИГМ (промежуток между перевязками 3 суток) содержание нейроглобина уменьшилось – на 13,4% в теменной коре ($p < 0,05$) и на 7,1% в гиппокампе ($p < 0,05$), а в 3-й подгруппе отмечалось наибольшее снижение содержания

нейроглобина – на 30,8% ($p < 0,05$) и на 33,3% ($p < 0,05$), соответственно.

При интервале между перевязками общих сонных артерий 1 сутки (3-я подгруппа ССИГМ) содержание нейроглобина была меньше по сравнению с 1-й подгруппой – на 39,9% в теменной коре ($p < 0,05$) и на 42,7% в гиппокампе ($p < 0,05$), а по сравнению со 2-й подгруппой ССИГМ – на 21,3% ($p < 0,05$) и на 28,1% ($p < 0,05$), соответственно.

По сравнению с СИГМ, моделируемой одномоментной перевязкой обеих общих сонных артерий, в 3-й подгруппе ССИГМ в обоих изучаемых отделах различия в содержании нейроглобина в цитоплазме нейронов не выявлены ($p > 0,05$). Содержание нейроглобина во 2-й подгруппе ССИГМ было на 21,2% больше, чем при СИГМ, в теменной коре ($p < 0,05$) и на 23,7% в гиппокампе ($p < 0,05$), а в 1-й подгруппе ССИГМ – на 40,3% ($p < 0,05$) и на 39,2% ($p < 0,05$), соответственно.

У крыс с ЧИГМ не были выявлены изменения содержания нейроглобина по отношению к уровню в контрольной группе ($p > 0,05$) (рис. 1 D, 2 D).

По сравнению с группой ЧИГМ в 1-й подгруппе ССИГМ содержание нейроглобина было на 13% больше в теменной коре ($p < 0,05$) и на 16% в гиппокампе ($p < 0,05$). Во 2-й подгруппе ССИГМ оно была меньше на 13% (9; 17) в теменной коре ($p < 0,05$) и на 12% (9; 22)

в гиппокампе ($p < 0,05$), а в 3-й подгруппе ССИГМ уменьшение содержания нейроглобина было более выраженными, и составило 31% ($p < 0,05$) и 28% ($p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

Таким образом, содержание нейроглобина значительно уменьшалось при ТИГМ и СИГМ, в меньшей степени в 1-й подгруппе ССИГМ с интервалом между перевязками 7 суток.

Изменения содержания нейроглобина в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах ССИГМ были разнонаправленными: в 1-й подгруппе с максимальным интервалом между перевязками общих сонных артерий 7 суток оно увеличивалось, свидетельствуя об активации механизмов компенсации при гипоксии путем более активной транспортировки кислорода к митохондриям нервных клеток. Но по мере того как временной промежуток между перевязками артерий становился все короче, содержание нейроглобина снижалось, указывая на недостаточное включение механизмов компенсации при более тяжелых формах церебральной ишемии.

При анализе динамики изменения нейроглобина при ступенчатой ишемии можно сделать вывод, что в 1-й подгруппе ССИГМ его содержание наиболее близко к показателям в группах «контроль» и ЧИГМ.

Это может служить знаком того, что в 1-й подгруппе ССИГМ наблюдается активация компенсаторных механизмов нейронов. Они, вероятно, заключаются в увеличении активности аэробного гликолиза, что становится возможным благодаря доставке кислорода к митохондриям нейроглобином [17–21].

В то же время во 2-й и 3-й подгруппах ступенчатой ишемии содержание нейроглобина приближается к таковому при СИГМ.

Повышенное содержание нейроглобина в цитоплазме нейронов в 1-й подгруппе ступенчатой субтотальной ишемии головного мозга с перевязкой обеих общих сонных артерий с интервалом 7 суток также может способствовать оптимизации поступления кислорода в митохондрии. Кроме того, нейроглобин является сквенджером свободных радикалов, что способствует нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга на свободнорадикальном этапе [20–22].

Заключение

Наиболее выраженное уменьшение содержания нейроглобина происходит при тотальной ишемии головного мозга, а также при субтотальной ишемии и в той подгруппе ступенчатой, где промежуток между перевязками общих сонных артерий составил 1 сутки. В то же время частичная ишемия не сопровождалась значимыми изменениями содержания нейроглобина, а ступенчатая перевязка общих сонных артерий с промежуток 7 суток даже способствовала повышению содержания данного металлопротеина.

Полученные в ходе проведенного исследования сведения могут помочь в дальнейшем углубить имеющиеся данные о патогенезе гипоксических повреждений мозга. В первую очередь это касается формирования энергетического дефицита при гипоксии нейронов. В перспективе, возможно, полученные сведения лягут в основу будущих разработок методов предотвращения и терапии цереброваскулярной патологии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин, В.Ф. Лазарев.

Сбор и обработка материала – Е.И. Бонь, О.А. Карнюшко, М.А. Носович, К.А. Храповицкая.

Написание текста – Е.И. Бонь.

Редактирование – Н.Е. Максимович.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – N.E. Maksimovich, S.M. Zimatkin, V.F. Lazarev.

Collected the data and performed the analysis – E.I. Bon, O.A. Karnyushko, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya.

Wrote the paper – E.I. Bon.

Edited the manuscript – N.E. Maksimovich.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Жаркинбекова Н.А.* Хроническая ишемия мозга: обзор публикаций, патогенетические подходы к терапии. Медицина (Алматы). 2020;3–4(213–214):64–73. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73.
Zharkinbekova NA. Chronic cerebral ischemia: review of published works, pathogenetic approaches to therapy. Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty). 2020;3–4(213–214):64–73 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73.
2. *Kim SD, Kim M, Wu HH, Jin BK, Jeon MS, Song YS.* Prunus cerasoides extract and its component compounds upregulate neuronal neuroglobin levels, mediate antioxidant effects, and ameliorate functional losses in the mouse model of cerebral ischemia. Antioxidants (Basel). 2021;11(1):99. DOI: 10.3390/antiox11010099.
3. *Поспелова М.Л., Алексеева Т.М., Рыжкова Д.В., Ефимова М.Ю., Лепехина А.С., Герасимов А.П. и др.* Состояние когнитивных функций и перфузии головного мозга при хронической ишемии мозга на фоне асимптомного каротидного атеросклероза. Современные проблемы науки и образования. 2020;6:182. DOI: 10.17513/spno.30446.
Pospelova ML, Alekseeva TM, Ryzhkova DV, Efimova MYu, Lepekhina AS, Gerasimov AP et al. The state of cognitive functions and brain perfusion in chronic brain ischemia against the background of asymptomatic carotid atherosclerosis. Modern problems of science and education. 2020;6:182 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30446.
4. *Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М.* Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: Монография. Гродно:

- ГрГМУ, 2021. 240 с. Доступно по адресу: <http://elib.grsmu.by/handle/files/26327> (получено 01.07.2022).
- Maksimovich NE, Bon EI, Zimatkin SM.* Rat brain and its response to ischemia: monograph. Grodno: GrGMU, 2021. 240 p. (In Russ.). Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/26327> (accessed 01.07.2022).
- Sun W, Chen Y, Zhan Y, Geng Y, Tang X, Guo R et al.* A modified four vessel occlusion model of global cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Methods.* 2021;352:109090. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2021.109090.
 - Бонь Е.И., Максимович Н.Е.* Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга. *Оренбургский медицинский вестник.* 2021;9(2):29–36. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46180597> (получено 01.07.2022).
 - Bon EI, Maksimovich NE.* Comparative analysis of morphological disturbances of the neurons of the rats parietal cortex and hippocampus in different types of experimental brain ischemia. *Orenburg Medical Herald.* 2021;9(2):29–36 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46180597> (accessed 01.07.2022).
 - Yuan D, Liu Ch, Hu B.* Dysfunction of membrane trafficking leads to ischemia-reperfusion injury after transient cerebral ischemia. *Transl Stroke Res.* 2018;9(3):215–22. DOI: 10.1007/s12975-017-0572-0.
 - Саркисян К.Х., Поздняков Д.И.* Сравнительное изучение экспериментальных моделей фокальной церебральной ишемии. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;5:84. DOI: 10.17513/spno.31124.
 - Sarkisyan KKh, Pozdnyakov DI.* Comparative study of experimental models of focal cerebral ischemia. *Modern problems of science and education.* 2021;5:84 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31124.
 - Konoplya AI, Bystrova NA, Shulginova AA, Sunyaikina OA, Dolgareva SA, Khorlyakova OV.* Metabolic and neuropsychic status in chronic brain ischemia: Correction of disorders. *Drug Invention Today.* 2019;12(11):2741–7. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43259856> (accessed 01.07.2022).
 - Смирнов А.В., Горелик Е.В., Григорьева Н.В., Шмидт М.В., Тюренков И.Н., Туманов В.П.* Морфофункциональные механизмы повреждения нейронов при ишемии головного мозга. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2022;1:5–10. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48285170> (получено 01.07.2022).
 - Smirnov AV, Gorelik EV, Grigorieva NV, Schmidt MV, Tyurenkov IN, Tumanov VP.* Morphofunctional mechanisms of neuronal injury in cerebral ischemia. *Volgograd scientific and medical journal.* 2022;1:5–10 (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48285170> (accessed 01.07.2022).
 - Wen H, Lui L, Zhan L, Liang D, Li L, Liu D et al.* Neuroglobin mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against transient global cerebral ischemia in rats through preserving the activity of Na⁺/K⁺ ATPases. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):635. DOI: 10.1038/s41419-018-0656-0.
 - Xiong XX, Pan F, Chen RQ, Hu DX, Qui XY, Li CY et al.* Neuroglobin boosts axon regeneration during ischemic reperfusion via p38 binding and activation depending on oxygen signal. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):163. DOI: 10.1038/s41419-017-0260-8.
 - Fiocchetti M, Cracco P, Montalesi E, Solar Fernandez V, Stuart JA, Marino M.* Neuroglobin and mitochondria: The impact on neurodegenerative diseases. *Arch Biochem Biophys.* 2021;701:108823. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108823.
 - Узлова Е.В., Зиматкин С.М., Бонь Е.И.* Изменения содержания АТФ-синтазы в нейронах мозга при экспериментальной церебральной ишемии. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(1):68–76. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.68-76.
 - Uzlova EV, Zimatkin SM, Bon EI.* Changes in the content of ATP synthase in brain neurons during experimental cerebral ischemia. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(1):68–76 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.68-76.
 - Gao Y, Yin H, Zhang Y, Dong Y, Yang F, Wu X et al.* Dexmedetomidine protects hippocampal neurons against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis through activation HIF-1 α /p53 signaling. *Life Sci.* 2019;232:116611. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116611.
 - Егорова А.В., Воронков Д.Н., Федорова Е.Н., Баранич Т.И., Глинкина В.В., Сухоруков В.С.* Особенности строения и функции митохондрий в нейронах и глиоцитах различных отделов головного мозга лабораторных грызунов. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.
 - Egorova AV, Voronkov DN, Fedorova EN, Baranich TI, Glinkina VV, Sukhorukov VS.* Structural and functional features of mitochondria in neurons and gliocytes of various cerebral regions of laboratory rodents. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(2):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.
 - Ding C, Kang D, Chen P, Wang Z, Lin Y, Wang D et al.* Early stage neuroglobin level as a predictor of delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Behav.* 2020;10(3):e01547. DOI: 10.1002/brb3.1547.
 - Devyatov AA, Fedorova TN, Berezhnoy DS, Stvolinskii SL, Tutelyan VA.* Mechanisms of neuroprotective action of hesperetin and carnosine in focal ischemia of the brain in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(2):242–5. DOI: 10.1007/s10517-020-04859-w.
 - Lyden P.* Selective cerebral cooling for acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(7):1365–7. DOI: 10.1177/0271678X20925026.
 - Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA.* Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(26):15306–11. DOI: 10.1073/pnas.251466698.
 - Peinado MA, Ovelheiro D, Del Moral ML, Hernández R, Martínez-Lara E, Siles E et al.* Biological implications of a stroke therapy based in neuroglobin hyaluronate nanoparticles. *Neuroprotective role and molecular bases.* *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):247. DOI: 10.3390/ijms23010247.
 - Ciccone L, Nencetti S, Socci S, Orlandini E.* Neuroglobin and neuroprotection: The role of natural and synthetic compounds in neuroglobin pharmacological induction. *Neural Regen Res.* 2021;16(12):2353–8. DOI: 10.4103/1673-5374.300981.

Информация об авторах

Елизавета Игоревна Бонь – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова Гродненского государственного медицинского университета.

Наталья Евгеньевна Максимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии имени Д.А. Маслакова Гродненского государственного медицинского университета.

Ольга Анатольевна Карнюшко – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Владимир Федорович Лазарев – кандидат биологических наук, доцент Института цитологии РАН.

Сергей Михайлович Зиматкин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Мирослав Алексеевич Носович – студент 5-го курса педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета.

Ксения Александровна Храповицкая – студентка 5-го курса педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета.

Author information

Elizaveta I. Bon – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, D.A. Maslakov Department of Pathological Physiology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>

Natalia E. Maksimovich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the D.A. Maslakov Department of Pathological Physiology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>

Olga A. Karnyushko – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-2309-1542>

Vladimir F. Lazarev – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Institute of Cytology.
<https://orcid.org/0000-0003-0387-4515>

Sergey M. Zimatkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>

Miroslav A. Nosovich – 5th-year Student, Pediatric Faculty, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>

Ksenia A. Khrapovitskaya – 5th-year Student, Pediatric Faculty, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>