

## АТФ-синтаза в нейронах поясной коры мозга крыс при подпеченочном холестазах

Т.В. Климуть<sup>1</sup>, А.В. Заерко<sup>1</sup>, С.В. Емельянчик<sup>2</sup>, С.М. Зиматкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> УО Гродненский государственный медицинский университет Минздрава Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup> УО Гродненский государственный университет имени Янки Купалы Минздрава Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** *Введение.* Подпеченочный холестаз – застой желчи в результате нарушения ее оттока из печени в двенадцатиперстную кишку. Это приводит к нарушению переваривания (особенно жиров) в кишечнике и энтерогапатической циркуляции желчных кислот, повышенному поступлению компонентов желчи в кровь, что оказывает токсическое воздействие на разные органы и системы, включая головной мозг. В результате развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. Изучение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры поможет понять механизмы адаптации нейронов поясной коры к холестазу. Цель исследования – изучить содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры головного мозга крыс.

*Материалы и методы.* Исследованы нейроны поясной коры мозга крыс в разные сроки после перевязки/перерезки у них общего желчного протока или ложной операции (контроль). Использованы гистологический, иммуногистохимический, морфометрический, статистический методы.

*Результаты.* После перерезки общего желчного протока у крыс в динамике холестаза в нейронах мелкоклеточного и крупноклеточного слоя поясной коры уменьшается иммунореактивность АТФ-синтазы. Эти нарушения появляются на 2–5-е сутки после операции, достигают максимума на 10–20-е сутки, а затем постепенно нормализуются к 90-м суткам.

*Заключение.* Снижение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры при подпеченочном холестазе может лежать в основе нарушений энергетического метаболизма, повреждения и гибели этих нейронов, развития нейропсихических расстройств при данной патологии.

**Ключевые слова:** головной мозг, поясная кора, нейроны, АТФ-синтаза, холестаз

**Для корреспонденции:** Татьяна Викторовна Климуть. E-mail: klimuts@yandex.ru

**Для цитирования:** Климуть Т.В., Заерко А.В., Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. АТФ-синтаза в нейронах поясной коры мозга крыс при холестазе. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):54–61. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.1.54-61.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Статья поступила** 24.07.2024. **Получена после рецензирования** 08.08.2024. **Принята в печать** 26.09.2024.

## ATP synthase in rat cingulate cortex neurons with subhepatic cholestasis

T.V. Klimuts<sup>1</sup>, A.V. Zaerko<sup>1</sup>, S.V. Emelyanchik<sup>2</sup>, S.M. Zimatkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

**Abstract.** *Introduction.* Cholestasis is stagnation of bile resulting from its disrupted outflow from the liver to the duodenum. This leads to impaired digestion (especially that of fats) in the intestines and enterohepatic circulation of bile acids and to an increased flow of bile components into the blood, which has a toxic effect on various organs and systems, including the brain. As a result, cognitive and behavioral disorders develop. Studying ATP synthase in cingulate cortex neurons will enhance understanding of the adaptation mechanisms of cingulate cortex neurons to cholestasis. The research aimed to explore the effects of cholestasis on ATP synthase neurons in the rat cingulate cortex.

*Materials and methods.* We studied neurons in the cingulate cortex of rats at different periods after ligation/transection of their common bile duct (the experimental group) or sham operation (the control group). Histological, immunohistochemical, morphometric, and statistical methods were used.

*Results.* As cholestasis progresses, after common bile duct transection ATP synthase immunoreactivity decreases in the neurons of small and large cell layers of the cingulate cortex. These disturbances appear on days 2–5 postoperatively, reach a maximum on days 10–20, and gradually normalize by day 90.

*Conclusion.* Studying changes in ATP synthase immunoreactivity in neurons of the cingulate cortex during cholestasis will facilitate our understanding of mechanisms of neural adaptation and the development of neuropsychiatric disorders in this pathology.

**Keywords:** brain, cingulate cortex, neurons, ATP synthase, cholestasis

**Corresponding author:** Tatiana V. Klimuts. E-mail: klimuts@yandex.ru

**For citation:** Klimuts T.V., Zaerko A.V., Emelyanchik S.V., Zimatkin S.M. ATP synthase in rat cingulate cortex neurons with cholestasis. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):54–61 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.54-61.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 24.07.2024. **Received in revised form** 08.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

## Введение

Холестаз – застой желчи в результате нарушения ее оттока из печени в двенадцатиперстную кишку. Это осложнение возникает при различных заболеваниях печени и желчевыводящих путей, особенно часто при желчнокаменной болезни [1]. Застой желчи приводит не только к нарушению переваривания (особенно жиров) в кишечнике и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, но и к повышенному поступлению компонентов желчи в кровь, что оказывает токсическое воздействие на разные органы и системы, включая головной мозг. В результате развиваются когнитивные и поведенческие нарушения [2].

В клинической практике отмечено, что холемикакая интоксикация угнетающе действует на ЦНС. При начальных стадиях холестаза развиваются головные боли, головокружение, тяжесть в голове, нарушения сна, разбитость, апатия. Затем могут проявляться симптомы невралгии, энцефалопатии, энцефаломиелопатии и полинейропатии [2]. Крысы с холестазом хуже справляются с прохождением водного лабиринта Морриса, у них отмечаются пассивность и нарушения памяти узнавания [3]. При продолжении холестаза в головном мозге развиваются разнообразные морфологические нарушения: повреждение и гибель корковых нейронов, особенно их митохондрий [2].

Поясная кора относится к лимбической системе и является переходной между филогенетически новой (неокортекс, изокортекс) и старой корой (палеокортекс, аллокортекс). Она принимает участие в выполнении когнитивных функций: отвечает за эмоции, обучение и память [4].

В наших предварительных исследованиях при экспериментальном холестазе у крыс обнаружены значительные изменения числа, размеров и формы нейронов поясной коры [5]. Представляло интерес выяснение нарушений молекулярных маркеров энергетического метаболизма нейронов поясной коры, которые могут лежать в основе их гибели при холестазе.

АТФ-синтаза – это интегральный белок внутренней мембраны митохондрий, обеспечивающий ее складчатость и синтез большей части АТФ в клетке [6, 7].

Нарушение в синтезе АТФ является причиной многих метаболических расстройств [8] и нейродегенеративных заболеваний [9, 10]. Известно, что нейроны – это клетки с высоким уровнем энергопотребления. Они используют АТФ для поддержания ионных градиентов через мембрану, что критически важно для генерации нервных импульсов и синаптической передачи. АТФ необходим нейронам для процессов, связанных с обучением и памятью, роста и ремоделирования синапсов [11].

Целью настоящей работы была качественная и количественная иммуногистохимическая оценка изменений содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры крыс при подпеченочном холестазе.

## Материалы и методы

Число животных в эксперименте – 220 (самцы беспородных белых крыс массой 225 ± 25 граммов). Гибель животных от холестаза 67,2%. Наибольшая смертность наблюдалась на 3–5-е сутки и на 21–25-е сутки после операции; после 30-х суток животные не погибали. В работе использованы 72 выжившие беспородные белые крысы-самцы (по шесть животных в шести опытных и шести контрольных группах). Животных контрольных и опытных групп содержали в стандартных условиях вивария, в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и полноценной пище. Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и требованиями директивы Европейского парламента и совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [12]. На проведение данного исследования получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 11.01.2024).

Для моделирования подпеченочного холестаза перерезали общий желчный проток (ОЖП) между двумя лигатурами на 2–3 мм ниже места слияния печеночных протоков по методу Л.С. Кизюкевича [13]. Перевязка/перерезка ОЖП выше этого уровня может не приводить к полному холестазу, а ниже в него впадают многочисленные протоки поджелудочной железы, перевязка

которых приводит к развитию панкреатита и быстрой гибели всех животных [14]. Крысам контрольных групп проводили ложную операцию с сохранением физиологического оттока желчи в двенадцатиперстную кишку на протяжении всего эксперимента. Через 2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток в утренние часы животных опытных и контрольных групп синхронно выводили из эксперимента путем декапитации, предварительно усыпив парами эфира. Для исследования брали кусочки больших полушарий головного мозга, фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [15] при температуре +4°C, затем заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Leica RM 2125 RTS (Leica Microsystems, Германия) и монтировали на предметные стекла. Срезы обрабатывали согласно протоколу иммуноцитохимической реакции для световой микроскопии без теплового демаскирования антигенов.

Для выявления АТФ-синтазы применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-АТP5А antibody (Abcam, Великобритания, каталожный номер ab. 14748) в разведении 1:2400 (выбрано как оптимальное) при +4°C, экспозиция 20 часов, во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam, Великобритания, каталожный номер ab. 80436).

Для идентификации поясной коры головного мозга крыс использовали схемы стереотаксического атласа [16]. Гистологические препараты изучали, фотографировали и анализировали с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), встроенной цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems, Германия), а также программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Цитофотометрию нейронов проводили в мелкоклеточном и крупноклеточном слоях поясной коры [17]. Для оценки содержания АТФ-синтазы определяли оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме нейронов мелкоклеточного и крупноклеточного слоев поясной коры на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакции и выражали в единицах оптической плотности (после вычитания фона). В каждом случае оценивали не менее 30 клеток при увеличении микроскопа  $\times 40$ .

В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением описательной статистики. Так как в эксперименте нами использовались выборки, которые не всегда имели нормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me), значение нижнего квартиля (LQ), значение верхнего квартиля (UQ) и интерквартильного диапазона (IQR).

Объекты исследования набирали в группы независимо друг от друга, поэтому сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ; где  $p$  – критическое значение уровня значимости) [18].

## Результаты

В нейронах мелкоклеточного слоя поясной коры животных контрольных групп при иммуногистохимической окраске на АТФ-синтазу кроме гомогенной окраски цитоплазмы выявлялись иммунопозитивные гранулы, ядра нейронов не окрашивались. При холестазах окраска цитоплазмы нейронов была слабее, а зернистость выявлялась хуже (рис. 1).

При этом иммунореактивность АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов мелкоклеточного слоя поясной коры через двое суток после перевязки/перерезки ОЖП уменьшалась на 6,5% ( $p = 0,0012$ ), на 5-е сутки на 13,3% ( $p = 0,0001$ ). Наибольшее снижение наблюдалось на 10-е сутки (22,6%) ( $p = 0,0001$ ). На более поздних сроках холестаза снижение было менее выражено: на 20-е сутки – 6,7% ( $p = 0,0209$ ) и на 45-е сутки – 9,7% ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой этих же сроков. На 90-е сутки холестаза данный показатель не отличался от показателей контроля (табл. 1).

В крупноклеточном слое поясной коры в цитоплазме нейронов контрольных животных наблюдалось равномерное распределение АТФ-синтазы иммунопозитивных гранул, соответствующее представлениям о расположении и размерах митохондрий, при этом ядра нейронов оставались неокрашенными. В опытной группе иммунопозитивная окраска цитоплазмы нейронов была заметно бледнее, гранулы почти не выявлялись (рис. 2).

Содержание АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов крупноклеточного слоя на 2-е и 5-е сутки холестаза после перевязки/перерезки ОЖП уменьшалось на 8,8% ( $p = 0,0013$ ) и 11,8% ( $p = 0,0001$ ). Это снижение достигало максимума на 10-е (14,7%) ( $p = 0,0001$ ) и на 20-е сутки (15,1%) ( $p = 0,0001$ ). На 45-е сутки оно составляло 9,1% ( $p = 0,0011$ ), а на 90-е данный показатель не отличался от контроля (табл. 2).

## Обсуждение

В цитоплазме нейронов поясной коры, окрашенных на выявление АТФ-синтазы, скопления гранул были сосредоточены в перинуклеарной области и соответствовали представлениям о нахождении и размерах митохондрий. Это объясняется расположением АТФ-синтазы на внутренней мембране митохондрий.

У животных с холестазом происходит снижение содержания АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов второго, мелкоклеточного, и пятого, крупноклеточного, слоев поясной коры, что указывает на снижение образования АТФ в митохондриях, это может приводить к наруше-

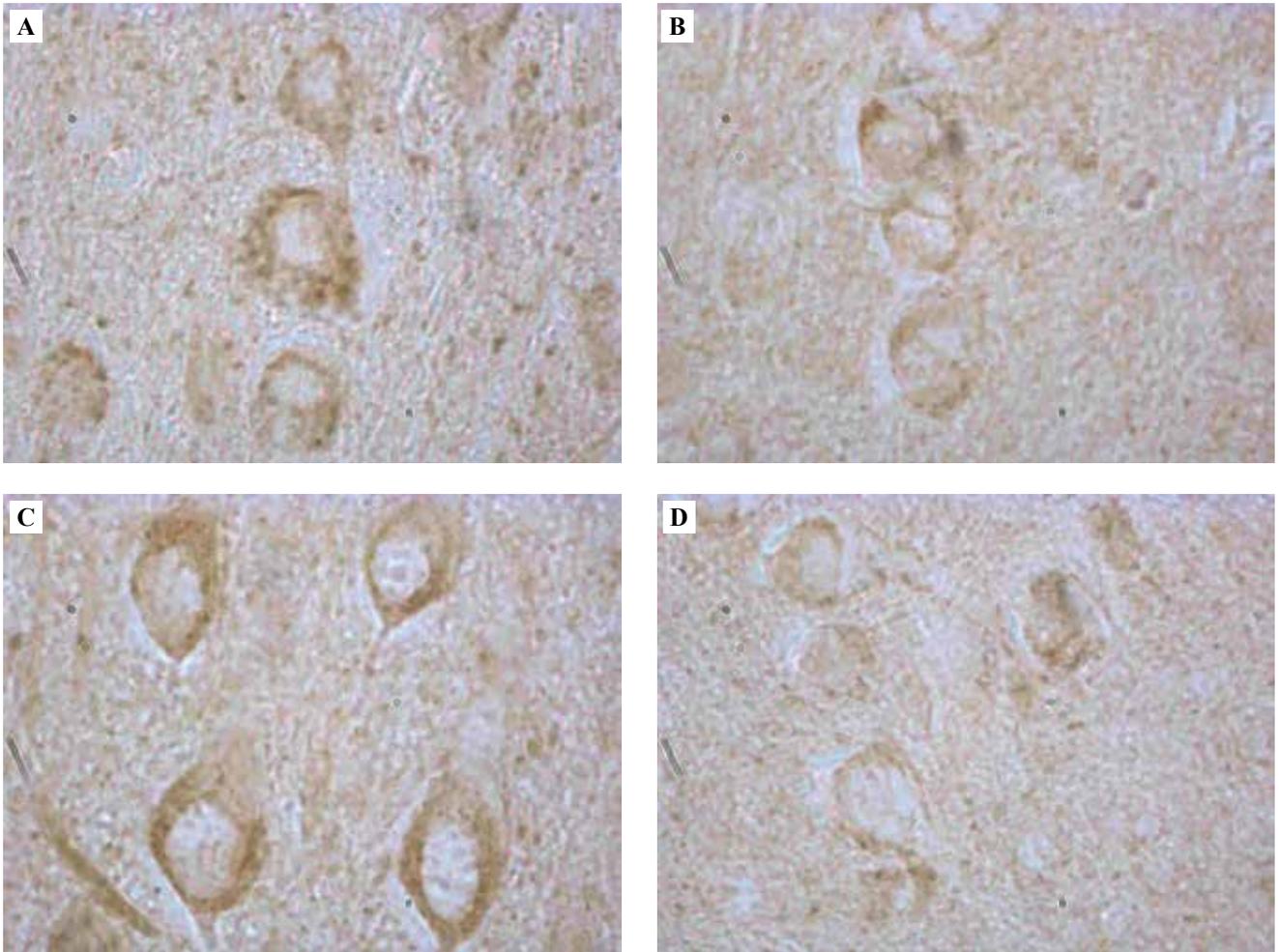


Рис. 1. Содержание АТФ в нейронах мелкоклеточного слоя поясной коры крыс на 5-е сутки эксперимента в контрольной (А) и опытной группе (В) и на 10-е сутки в контрольной (С) и опытной группе (D). Иммуноцитохимическая реакция на АТФ-синтазу,  $\times 1000$

Fig. 1. ATP in the neurons of the small cell layer of the cingulate cortex of the rat brain on day 5 of the experiment in the control (A) and experimental groups (B); on day 10: in the control (C) and experimental groups (D). Immunocytochemical reaction to choline ATP synthase,  $\times 1000$

Таблица 1 | Table 1

**Изменения содержания АТФ (единицы оптической плотности) в цитоплазме нейронов мелкоклеточного слоя поясной коры крыс в разные сроки после перевязки общего желчного протока | Changes in ATP (in optical units) within the cytoplasm of small layer neurons in the cingulate cortex of rats at different time points after ligation of the common bile duct**

Сутки   Day	Контрольная группа   Control group	Опытная группа   Experimental group
2-е   Day 2	0,31 (0,29; 0,34)	0,29 (0,27; 0,32)***
5-е   Day 5	0,30 (0,28; 0,32)	0,26 (0,24; 0,29)***
10-е   Day 10	0,31 (0,28; 0,34)	0,24 (0,20; 0,28)***
20-е   Day 20	0,30 (0,27; 0,35)	0,28 (0,25; 0,33)*
45-е   Day 45	0,31 (0,28; 0,34)	0,28 (0,25; 0,30)***
90-е   Day 90	0,30 (0,27; 0,34)	0,29 (0,27; 0,32)

\*  $p < 0,05$ , при сравнении с контрольной группой того же срока

\*  $p < 0,05$ , when compared to the control group of the same time period

\*\*\*  $p < 0,001$ , при сравнении с контрольной группой того же срока

\*\*\*  $p < 0,001$ , when compared to the control group of the same time period

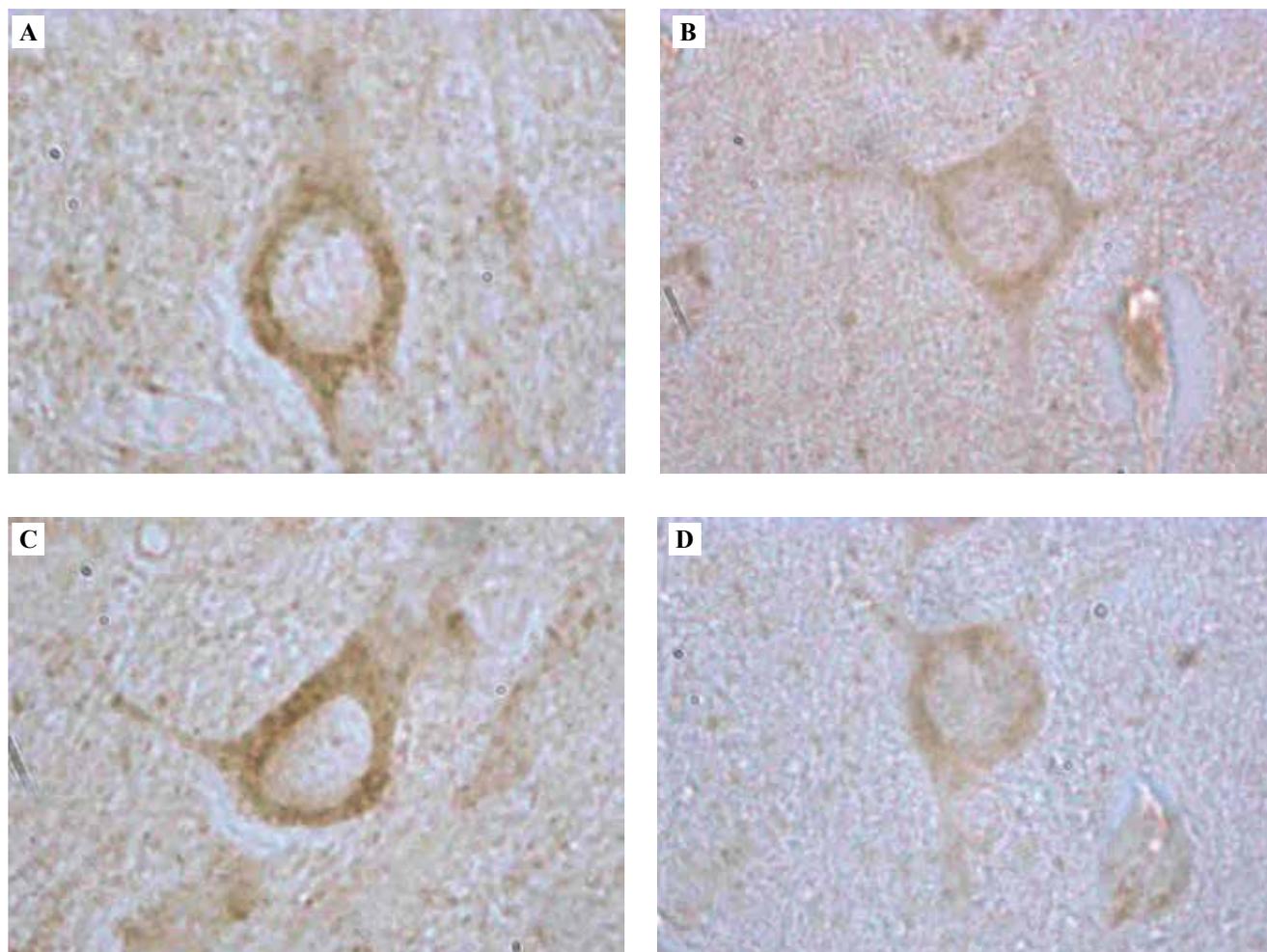


Рис. 2. Содержание АТФ в нейронах крупноклеточного слоя поясной коры крыс на 10-е сутки эксперимента в контрольной (А) и опытной группе (В) и на 20-е сутки после операции в контрольной (С) и опытной группе (D). Иммуноцитохимическая реакция на АТФ-синтазу,  $\times 1000$

Fig. 2. ATP in the neurons of the magnocellular layer of the cingulate cortex of the rat brain on day 10 of the experiment in the control (A) and experimental groups (B); on day 20 after surgery in the control (C) and experimental groups (D). Immunocytochemical reaction to choline ATP synthase,  $\times 1000$

Таблица 2 | Table 2

**Изменения содержания АТФ (единицы оптической плотности) в цитоплазме нейронов крупноклеточного слоя поясной коры крыс в разные сроки после перевязки общего желчного протока | Changes in ATP (in optical units) within the cytoplasm of neurons in the magnocellular layer of the cingulate cortex of rats at different time points after ligation of the common bile duct**

Сутки   Day	Контрольная группа   Control group	Опытная группа   Experimental group
2-е   Day 2	0,34 (0,32; 0,37)	0,31 (0,27; 0,35)***
5-е   Day 5	0,34 (0,32; 0,36)	0,30 (0,28; 0,34)***
10-е   Day 10	0,34 (0,31; 0,37)	0,29 (0,26; 0,35)***
20-е   Day 20	0,33 (0,31; 0,35)	0,28 (0,24; 0,33)***
45-е   Day 45	0,33 (0,30; 0,36)	0,30 (0,26; 0,33)***
90-е   Day 90	0,33 (0,30; 0,36)	0,32 (0,28; 0,36)

\*\*\*  $p < 0,001$ , при сравнении с контрольной группой того же срока

\*\*\*  $p < 0,001$ , when compared to the control group of the same time period

нию энергетического метаболизма и функций нейронов. При этом снижение содержания данного маркера начинается уже на 2-е сутки после перевязки/перерезки ОЖП, достигает минимума на 10–20-е сутки, а затем постепенно нормализуется к 90-м суткам. Динамика этих изменений АТФ-синтазы после перерезки ОЖП полностью соответствует результатам биохимических исследований, полученных нами ранее, отражающим тяжесть холестаза [2]. По результатам биохимического анализа крови животных пик холестаза (содержание билирубина, холестерина и желчных кислот) в наших экспериментах приходится на 10–20-е сутки после операции, и именно в этот период нами было выявлено наибольшее снижение содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры. Известно, что накопление желчных кислот в крови является одним из наиболее вероятных механизмов повреждения клеток во время холестаза [19]. В более ранних наших исследованиях было установлено, что нейроны теменной и лобной коры реагируют на холестаз схожим образом. В отдаленные сроки (45–90-е сутки после перерезки ОЖП) все исследуемые показатели приходят к контрольным значениям, что, вероятно, связано с устранением холестаза, а именно с прорастанием у выживших крыс к 20-м суткам после операции обходных желчевыводящих протоков и восстановлением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [2].

Выявленные изменения содержания АТФ-синтазы, по-видимому, обусловлены процессом адаптации выживших нейронов к холестазу. Известно, что после травмы клетки могут переходить в состояние энергетической экономии, снижая потребность в АТФ и, соответственно, количество АТФ-синтазы [20]. Такие органы как мозг особо чувствительны к низким уровням АТФ, его снижение может привести к повреждению и гибели нейронов [21]. Вместе с тем хронический дефицит АТФ может активировать пути клеточной смерти, такие как апоптоз или некроз [22], что и было выявлено нами в более ранних исследованиях [5]. Возвращение уровня АТФ-синтазы к норме на 90-е сутки может указывать на восстановление нормальной функции и энергетического баланса в выживших нейронах. В целом, это отражает высокие адаптационные возможности нейронов поясной коры мозга крыс.

## Заключение

Нейроны поясной коры крыс реагируют на холестаз снижением содержания АТФ-синтазы, что может приводить к уменьшению образования АТФ в митохондриях и нарушению энергетического обеспечения нейронов и, как следствие, ухудшению их функций и гибели. Это снижение начинается на 2-е сутки после перерезки общего желчного протока, достигает максимума на 10-е и 20-е сутки (пик холестаза), а затем постепенно нормализуется в сохранившихся нейронах у выживших животных к 90-м суткам (по мере устранения холестаза).

Снижение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры при подпеченочном холестазе может лежать в основе нарушений энергетического метаболизма, повреждения и гибели этих нейронов, развития нейропсихических расстройств при данной патологии.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин.

Сбор и обработка материала – Т.В. Климут, А.В. Заерко.

Написание текста – Т.В. Климут, А.В. Заерко, С.М. Зиматкин.

Редактирование – С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – S.V. Emelyanchik, S.M. Zimatkin.

Collected the data and performed the analysis – T.V. Klimuts, A.V. Zaerko.

Wrote the paper – T.V. Klimuts, A.V. Zaerko, S.M. Zimatkin.

Edited the manuscript – S.V. Emelyanchik, S.M. Zimatkin.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. *Onofrio FQ, Hirschfield GM.* The pathophysiology of cholestasis and its relevance to clinical practice. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2020;15(3):110–4. DOI: 10.1002/cld.894.
2. *Зиматкин С.М., Емельянчик С.В.* Нейроны мозга при нарушениях циркуляции желчи: Монография. Гродно: Издательство ГрГМУ, 2021. 368 с.  
*Zimatkin SM, Emelyanchik SV.* Brain neurons in biliary circulation disorders: Monograph. Grodno: GrSMU Publ., 2021. 368 p. (In Russ.)
3. *Eslimi Esfahani D, Zarrindast MR.* Cholestasis and behavioral disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2021;14(2):95–107. PMID: 3396833.
4. *Абдуллаева Н.Н., Касимов А.А., Олтибоев У.Г., Музаффарова М.Ш.* Структурные и функциональные изменения мозга при эмоциональных расстройствах: основы нейробиологии и нейротрофической гипотезы депрессии. *Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* 2023;3(6):865–870. Доступно по адресу: [https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129\\_Абдуллаева\\_Н.Н.\\_865-870.pdf](https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129_Абдуллаева_Н.Н._865-870.pdf) (получено 19.07.2024).  
*Abdullaeva NN, Kasimov AA, Olitboev UG, Muzaffarova MSh.* Structural and functional brain changes in emotional disorders: the basis of the neurocirculatory and neurotrophic hypothesis of depression. *Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* 2023;3(6):865–870 (In Russ.). Available from: [https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129\\_Абдуллаева\\_Н.Н.\\_865-870.pdf](https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129_Абдуллаева_Н.Н._865-870.pdf) (accessed 19.07.2024).
5. *Климут Т.В., Заерко А.В., Емельянчик С.В., Зиматкин С.М.* Гистологические изменения нейронов поясной коры мозга крысы при холестазе. *Новости медико-биологических наук.* 2024;24(2):75–83. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69162226> (получено 19.07.2024).

- Klimut TV, Zaerko AV, Emelyanchik SV, Zimatkin SM.* Histological changes in the neurons of the rat cingulate cortex during cholestasis. *News of Biomedical Sciences.* 2024;24(2):75–83 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69162226> (accessed 19.07.2024).
6. *Allegretti M, Klusch N, Mills DJ, Vonck J, Kühlbrandt W, Davies KM.* Horizontal membrane-intrinsic  $\alpha$ -helices in the stator a-subunit of an F-type ATP synthase. *Nature.* 2015;521(7551):237–40. DOI: 10.1038/nature14185.
  7. *Zhou A, Rohou A, Schep DG, Bason JV, Montgomery MG, Walker JE et al.* Structure and conformational states of the bovine mitochondrial ATP synthase by cryo-EM. *Elife.* 2015;4:e10180. DOI: 10.7554/eLife.10180.
  8. *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.
  9. *Kucharczyk R, Zick M, Bietenhader M, Rak M, Couplan E, Blondel M et al.* Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(1):186–99. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.012.
  10. *Federico A, Cardaioli E, Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E.* Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci.* 2012;322:(1-2):254–62. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
  11. *Garone C, Pietra A, Nesci S.* From the structural and (dys) function of ATP synthase to deficiency in age-related diseases. *Life (Basel).* 2022;12(3):401. DOI: 10.3390/life12030401.
  12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance. Strasbourg: Official Journal of the European Union, 2010. 46 p. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (accessed 19.07.2024).
  13. *Кизюкевич Л.С.* Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе: Монография. Гродно: Издательство ГрГМУ, 2005. 239 с.  
*Kizyukevich LS.* Reactive changes in the kidneys in experimental cholestasis: Monograph. Grodno: GrSMU Publ., 2005. 239 p. (In Russ.).
  14. *Кизюкевич Л.С.* Причины развития полиорганной недостаточности при хирургической патологии желчевыводящих путей. *Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2005;2:118–121. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43802103> (получено 19.07.2024).  
*Kizyukevich LS.* Causes of multiple organ failure in surgical pathology of the biliary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2005;2:118–121 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43802103> (accessed 19.07.2024).
  15. *Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Отеллин В.А.* Применение обезвоживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейрогистологических исследованиях. *Морфология.* 2006;129(1):85–86. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12862103> (получено 19.07.2024).  
*Korzhevskiy DE, Grigoriev IP, Otellin VA.* Application of zinc-containing dehydrating fixatives for neurohistological studies. *Morphology.* 2006;129(1):85–86 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12862103> (accessed 19.07.2024).
  16. *Paxinos G, Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press, 2007. 448 p.
  17. В.В. Банин, В.Л. Быкова (ред.). *Terminologia Histologica.* Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов: Справочное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.  
V.V. Banin, V.L. Bykova (eds.). *Terminologia Histologica.* International terms for human cytology and histology with an official list of Russian equivalents: Reference guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 272 p. (In Russ.).
  18. *Омельченко В.П., Демидова А.А.* Информатика, медицинская информатика, статистика: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 608 с.  
*Omelchenko VP, Demidova AA.* Informatics, medical informatics, statistics: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 608 p. (In Russ.).
  19. *Heidari R, Niknahad H.* The role and study of mitochondrial impairment and oxidative stress in cholestasis. In: M. Vinken (ed.). *Experimental Cholestasis Research.* Springer: New York, 2019. P. 117–132. DOI: 10.1007/978-1-4939-9420-5.
  20. *Васюкова О.В., Окорок П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б.* Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(5):4–10. DOI: 10.14341/probl12830.  
*Vasyukova OV, Okorokov PL, Kasyanova YuV, Bezlepkina OB.* Energy exchange: how we can personalize obesity therapy. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):4–10 (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12830.
  21. *Ghanbarinejad V, Ommati MM, Jia Z, Farshad O, Jamshidzadeh A, Heidari R.* Disturbed mitochondrial redox state and tissue energy charge in cholestasis. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(9):e22846. DOI: 10.1002/jbt.22846.
  22. *Гулиева С.В., Исмаилова А.Т.* Роль окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник науки и образования.* 2017;10(34):73–76. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30267069> (получено 19.07.2024).  
*Guliyeva SV, Ismayilova AT.* The role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of science and education.* 2017;10(34):73–76 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30267069> (accessed 19.07.2024).

**Информация об авторах**

Татьяна Викторовна Климуть – аспирантка кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Анастасия Викторовна Заерко – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Сергей Владимирович Емельяничик – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой экологии Гродненского государственного университета имени Янки Купалы.

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

**Author information**

Tatiana V. Klimuts – Postgraduate Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.  
<https://orcid.org/0009-0001-5670-9030>

Anastasiya V. Zaerko – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0001-6155-040X>

Sergey V. Emelyanchik – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Ecology, Yanka Kupala State University of Grodno.  
<https://orcid.org/0009-0009-3032-8203>

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