

## Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Э.И. Троян, Н.А. Валько

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

### Резюме

Целью исследования было изучение морфофункциональных нарушений нейронов коры головного мозга и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных крысах-самцах. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Субтотальную церебральную ишемию моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфофункциональные изменения нейронов теменной коры и поля СА1 гиппокампа и интенсивность свободнорадикальных окислительных процессов в гомогенатах мозга (содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, и компонентов тиолдисульфидной системы). **Результаты и их обсуждение.** Ишемия головного мозга сопровождается развитием в его ткани окислительного стресса с последующим нарушением клеточного метаболизма, что приводит к водно-электролитному дисбалансу, проявляющемуся деформацией, сморщиванием и отечностью тел нейронов. В большей степени изменения выражены в теменной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, нейроны, теменная кора, гиппокамп.

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

**Автор для переписки:** Бонь Е.Л., e-mail: asphodela@list.ru

**Для цитирования:** Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Троян Э.И., Валько Н.А. Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (4): 28–34. doi: 10.15372/SSMJ20200404

## Association of prooxidant-antioxidant disorders with the development of morphofunctional disorders in rats with subtotal cerebral ischemia

N.E. Maksimovich, E.I. Bon, E.I. Troyan, N.A. Valko

*Grodno State Medical University  
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Gorkogo str., 80*

### Abstract

The aim of the study was to investigate morphofunctional disorders of neurons in the cerebral cortex and changes in the prooxidant-antioxidant state in rats after subtotal cerebral ischemia. **Material and methods.** The experiments were performed on 20 white outbred male rats. Surgical interventions were carried out under intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). Subtotal cerebral ischemia was simulated by both common carotid arteries ligation. Animals were decapitated after 60 minutes of ischemia. Morphological and functional changes in the neurons of the parietal cortex and hippocampal CA1 field, and intensity of free radical oxidative processes (content of thiobarbituric acid reactive substances and thiol-disulfide system components) in brain homogenates were studied. **Results and discussion.** Brain ischemia has been followed by oxidative stress in brain tissue. The cellular metabolism has been disturbed under the oxidative stress that leads to a water-electrolyte imbalance, manifested by deformation of neuron bodies, wrinkling, and swelling. The changes in parietal cortex are to a greater extent expressed, as the neurons are more sensitive to oxygen deficiency.

**Key words:** cerebral ischemia, neurons, parietal cortex, hippocampus.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Bon E.I., e-mail: asphodela@list.ru

**Citation:** Maksimovich N.E., Bon E.I., Troyan E.I., Valko N.A. Association of prooxidant-antioxidant disorders with the development of morphofunctional disorders in rats with subtotal cerebral ischemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (4): 28–34. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200404

## Введение

Церебральная ишемия является тяжелым нейродегенеративным состоянием, приводящим к нарушению сенсомоторных функций центральной нервной системы [1–3]. Усиление свободнорадикальных процессов при ишемии головного мозга (ИГМ) приводит к нарушению существующего в физиологических условиях баланса между антиоксидантными и прооксидантными системами с преобладанием прооксидантных факторов, которые начинают оказывать повреждающее действие на молекулярном и клеточном уровне, что сопровождается комплексом типовых патологических изменений в органах и тканях, называемых окислительным стрессом [3–10].

Активные формы кислорода играют важную роль в жизнедеятельности головного мозга. Кислородные радикалы выполняют функции мессенджера, отвечая за нейрональную активность, регулируют мозговой кровоток, апоптоз и другие важные процессы функционирования головного мозга. Показано, что проведение нервного импульса также сопряжено с возникновением свободнорадикальных форм фосфолипидов. Однако избыток активных форм кислорода проявляется токсичностью, индуцированием дегенеративных изменений нейронов [5, 6, 11] – сморщиванием цитоплазмы, разрушением митохондрий и других органелл, нарушением метаболизма. Морфологически это приводит к увеличению количества гиперхромных сморщенных нейронов [8, 9, 12].

В теменной коре находится центральная часть двигательного анализатора, регулирующего целенаправленные комбинированные движения, а также центры анализа осознательных, болевых и температурных раздражителей. Гиппокамп обеспечивает пространственную ориентацию, участвует в оборонительных реакциях и имеет большое значение в процессах памяти. Нейроны коры больших полушарий головного мозга и гиппокамп наиболее чувствительны к недостатку кислорода [3, 4]. Однако существует дефицит представлений о гистологических изменениях в париетальной коре и гиппокампе при ишемии, в том числе в сравнительном аспекте.

Цель работы – изучение морфофункциональных нарушений нейронов теменной коры и гип-

покамп крыс и изменений прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с субтотальной ишемией головного мозга.

## Материал и методы

Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных 3-месячных крысах-самцах массой  $250 \pm 20$  г. Контролировались температурный, световой и шумовой режимы. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным. Оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анальгезии в соответствии с этическими нормами, рекомендованными комиссией по гуманному обращению с экспериментальными животными (приказ ректора Гродненского государственного медицинского университета от 27.12.2006 г. № 125) [13].

Оперативные вмешательства осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Контрольную группу (группа «контроль») составили ложнооперированные крысы. Субтотальную ИГМ (СИГМ, группа «опыт») моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. Гистологические исследования осуществлялись согласно методике, описанной в нашей предыдущей статье [2]. В срезах толщиной 10 мкм, изготовленных в криостате Leica CM 1840 (Leica) ( $-12^\circ\text{C}$ ), в нейронах пятого слоя теменной коры и пирамидального слоя поля СА1 гиппокамп определяли активность NADH-дегидрогеназы (КФ 7.1.1.2), сукцинатдегидрогеназы (КФ 1.3.5.1), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49), лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27) и кислой фосфатазы (КФ 3.1.3.2) [15, 16].

В гомогенатах коры головного мозга, разведенных в фосфатно-солевом буфере 1:5 (рН 7,2), определяли прооксидантно-антиоксидантное состояние: активность процессов перекисного окисления липидов (содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС)), концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), тиоловых групп (TSH), активность глутатионпероксидазы.

Для определения содержания ТБКРС к исследуемому образцу 10%-го гомогената головного

мозга (0,3 мл) последовательно добавляли 2,4 мл 0,07 N раствора серной и 0,3 мл 10%-го раствора фосфорно-вольфрамовой кислот. К дважды отмытому, растворенному в 3,0 мл бидистиллированной воды осадку добавляли 1 мл 0,85%-го водного раствора ТБК, растворенной в 25 мл ледяной уксусной кислоты с добавлением 5 мл H<sub>2</sub>O. Цветная реакция протекала в герметически закрытых пробирках при температуре 96 °С в течение 60 мин. После их охлаждения в воде в течение 5 мин определяли оптическую плотность отцентрифугированного супернатанта на спектрофотометре PV 1251С (Солар, Беларусь) при длинах волн 532 и 580 нм. Концентрацию ТБКРС рассчитывали по формуле:  $TBKPC = (E_{532} - E_{580}) / 0,156 \times K$ , где  $E$  – экстинкция при соответствующей длине волн; 0,156 – коэффициент молярной экстинкции образующегося продукта;  $K$  – коэффициент разведения образца головного мозга (147,7).

При измерении концентрации GSH к 1 мл 15%-го гомогената головного мозга добавляли 0,2 мл 25 % трихлоруксусной кислоты, встряхивали и центрифугировали при 5000 об/мин в течение пяти минут. К полученному супернатанту (0,2 мл) добавляли 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Эллмана. Концентрацию GSH рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции ( $\epsilon_{412} = 13\ 600\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$ ) путем определения оптической плотности исследуемых образцов при  $\lambda = 412$  нм на спектрофотометре PV 1251С.

Определение концентрации TSH осуществляли следующим образом. Добавляли 30 мкл 3%-го раствора натриевой соли додецилсульфата к 60 мкл гомогената головного мозга, отбирали 25 мкл полученной смеси и соединяли с 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Эллмана, через 10 мин инкубации при комнатной температуре определяли оптическую плотность на спектрофотометре PV 1251С при  $\lambda = 412$  нм с учетом коэффициента молярной экстинкции ( $13600\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$ ).

Для измерения активности глутатионпероксидазы к 0,8 мл Трис-НСl буфера (рН 7,25), содержащего 0,012 М азида натрия, 0,001 М ЭДТА и 4,8 мМ GSH, добавляли 0,1 мл гомогената головного мозга и 20 мМ трет-бутилгидропероксида, инкубировали 10 мин при температуре 37 °С, реакцию останавливали 0,02 мл раствора 25 % трихлоруксусной кислоты; для получения нулевой точки аналогичную процедуру проводили сразу после введения трет-бутилгидропероксида. Пробу центрифугировали (5000 об/мин, 5 мин), к 1 мл фосфатного буфера (рН 7,8) добавляли 30 мкл полученного супернатанта и 30 мкл реак-

тива Эллмана, измеряли оптическую плотность при  $\lambda = 412$  нм и  $\lambda = 700$  нм.

После предварительной проверки на нормальность распределения полученные данные анализировали методами непараметрической статистики. Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при  $p < 0,05$  (критерий Манна – Уитни) [16].

## Результаты и их обсуждение

При изучении морфологических характеристик нейронов филогенетически разных отделов коры головного мозга (теменная кора и гиппокамп) установлено уменьшение их размеров, изменение формы перикарионов и повышение количества патологических форм нейронов [2].

Содержание рибонуклеопротеинов в теменной коре (0,29 (0,27; 0,3) ед. опт. пл.) и в гиппокампе (0,27 (0,25; 0,28) ед. опт. пл.) после СИГМ было значимо больше, чем у крыс группы контроля (соответственно 0,16 (0,13; 0,17) и 0,17 (0,15; 0,18) ед. опт. пл.,  $p < 0,05$ ).

У крыс с СИГМ в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры головного мозга и пирамидного слоя поля СА<sub>1</sub> гиппокампа отмечалось значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение активности NADH-дегидрогеназы (фермента, участвующего в переносе электронов с NADH на убихинон) (соответственно на 24 и 23 %), активности маркерного фермента митохондрий сукцинатдегидрогеназы (на 39 и 30 %), фермента пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (на 31 и 23 %), увеличение активности фермента анаэробного гликолиза лактатдегидрогеназы (на 22 и 22 %), а также маркерного фермента лизосомной фосфатазы (на 31 и 23 %) (табл. 1, рис. 1, 2).

Базовый прооксидантно-антиоксидантный статус коры головного мозга характеризовался параметрами, установленными в контрольной группе (табл. 2). В опытной группе с СИГМ отмечали статистически значимое уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты (концентрации GSH на 11 %, общих SH-групп белков и глутатиона на 16 %) и увеличение активности глутатионпероксидазы (на 24 %), отражающее высокую напряженность ферментативных механизмов.

Ишемия головного мозга характеризуется активацией свободнорадикальных окислительных процессов в ткани головного мозга. Окислительный стресс запускает определенный «метаболический» каскад, который приводит к повреждению

Таблица 1. Активность ферментов в теменной коре и гиппокампе  
Table 1. Enzyme activity in parietal cortex and hippocampus

Активность фермента, ед. опт. пл.	Контроль		СИГМ	
	Теменная кора	Гиппокамп	Теменная кора	Гиппокамп
NADH-дегидрогеназа	0,21 (0,20; 0,26)	0,22 (0,19; 0,26)	0,16 (0,15; 0,18)*	0,17 (0,16; 0,18)*
Сукцинатдегидрогеназа	0,18 (0,16; 0,19)	0,17 (0,16; 0,18)	0,11(0,1; 0,12)*	0,12 (0,11; 0,13)*
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	0,23 (0,22; 0,25)	0,22 (0,2; 0,24)	0,16 (0,13; 0,19)*	0,17 (0,16; 0,18)*
Лактатдегидрогеназа	0,11 (0,10; 0,13)	0,14 (0,13; 0,15)	0,14 (0,13; 0,15)*	0,18 (0,17; 0,19)*
Кислая фосфатаза	0,22 (0,20; 0,24)	0,24 (0,20; 0,25)	0,32 (0,30; 0,35)*	0,31 (0,30; 0,39)

Примечание. Здесь и в табл. 2 \* – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при  $p < 0,05$ .

ческий каскад» взаимосвязанных патологических реакций, необратимо повреждающих нейроны. Важную роль в механизмах окислительного повреждения нейронов играют нарушения митохондрий и увеличение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , в результате чего происходит активация ферментов, ведущая к дезорганизации метабо-

лизма, повышению проницаемости плазматической мембраны и развитию морфологических изменений – деформации тел нейронов и сморщивания [6–10, 12, 17, 18].

Гиперхромные и особенно гиперхромные сморщенные нейроны часто расцениваются в качестве маркеров ишемии. В их цитоплазме про-

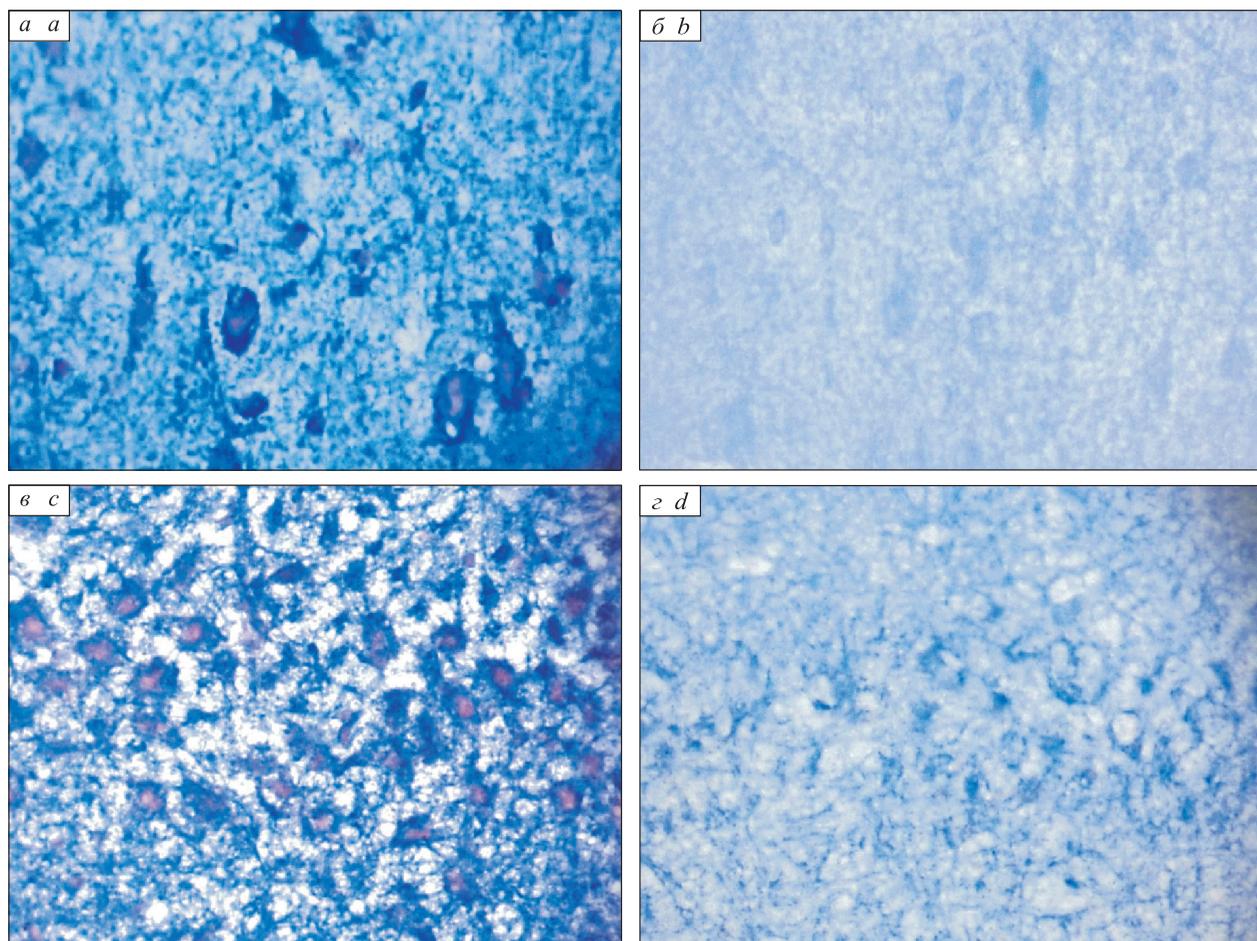
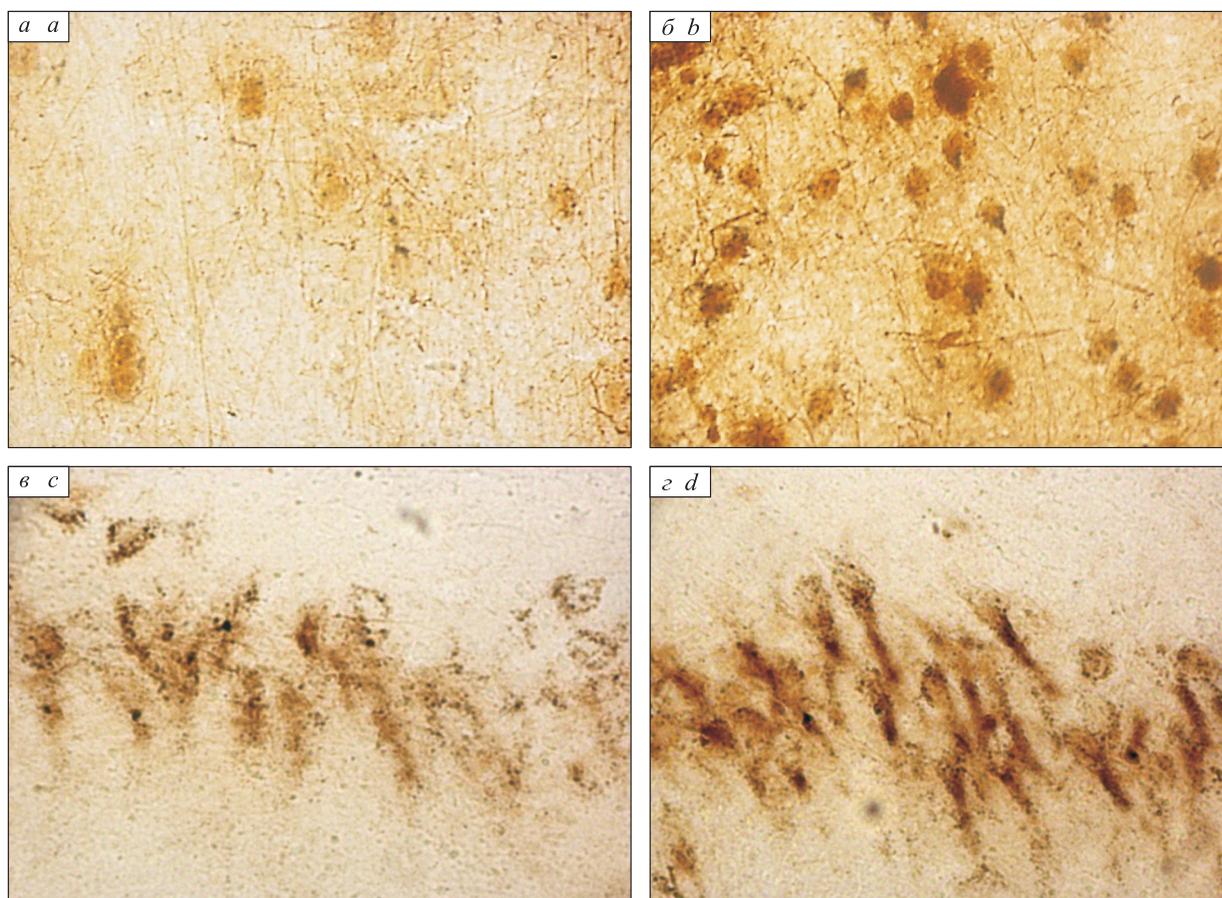


Рис. 1. Активность NADH-дегидрогеназы в нейронах 5-го слоя теменной коры (а, б) и поля CA1 гиппокампа (в, г): контроль (а, в), СИГМ (б, г). Ув. 400

Fig. 1. NADH dehydrogenase activity in neurons of parietal cortex 5th layer (a, b) and hippocampus CA1 field (c, d): control (a, c), subtotal cerebral ischemia (b, d). Magnification  $\times 400$



**Рис. 2.** Активность кислой фосфатазы в нейронах 5-го слоя теменной коры (а, б) и поля CA1 гиппокампа (в, г): контроль (а, в), СИГМ (б, г). Ув. 400

**Fig. 2.** Acid phosphatase activity in neurons of parietal cortex 5th layer (a, b) and hippocampus CA1 field (c, d): control (a, c), subtotal cerebral ischemia (b, d). Magnification  $\times 400$

исходит снижение относительного числа митохондрий, количества и длины их крист, что сопровождается уменьшением активности маркерных ферментов митохондрий сукцинатдегидрогеназы (фермента аэробного окисления углеводов в цикле Кребса) и NADH-дегидрогеназы (митохондриального фермента, участвующего в переносе электронов и являющегося важным связующим звеном между конечными продуктами распада углеродного скелета и дыхательной цепью). Это свидетельствует о прогрессирующем падении функциональной активности митохондрий и энер-

гетического обеспечения нейронов. Кроме того, снижается активность внемитохондриального фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, связанного с пентозофосфатным путем. Происходит компенсаторное возрастание активности лактатдегидрогеназы (показателя интенсивности анаэробного гликолиза) и маркерного фермента лизосомной кислой фосфатазы, свидетельствующее об усилении аутофагии, направленной на удаление поврежденных мембран и органелл в нейронах [18].

Выявленные изменения активности ферментов свидетельствуют о нарушении энергетиче-

**Таблица 2.** Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния в гомогенатах мозга

**Table 2.** Markers of redox state in brain homogenates

Показатель	Контроль	СИГМ
Содержание TSH, ммоль/л	2,78 (2,63; 2,92)	2,34 (2,09; 2,58)*
Содержание GSH, ммоль/л	1,89 (1,76; 2,01)	1,68 (1,43; 1,92)*
Активность глутатионпероксидазы, ммоль GSH/(мин $\times$ л)	62,8 (59,2; 64,3)	78,2 (75,6; 81,3)*
Содержание ТБКРС, мкмоль/л	122,6 (105,7; 132,4)	153,9 (141,8; 156,7)*

ского обмена нейронов теменной коры и гиппокампа, что ведет к энергетическому дефициту, снижению их функциональной активности и гибели [4, 5, 7, 18].

## Заключение

Таким образом, субтотальная церебральная ишемия приводит к активации свободнорадикальных окислительных процессов и развитию морфофункциональных нарушений коры головного мозга. В большей степени изменения выражены в теменной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

## Список литературы / References

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. *Биомедицина*. 2018; 14 (2): 59–71.
2. Bon E.I., Maksimovich N.Ye. Methods of modeling morphological and functional markers of cerebral ischemia. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2018; 14 (2): 59–71. [In Russian].
3. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические особенности нейронов теменной коры и гиппокампа крыс после субтотальной церебральной ишемии на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Сиб. науч. мед. журн.* 2020; 40 (3): 34–40. doi: 10.15372/SSMJ20200305
4. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Morphological features of parietal cortex and hippocampus neuron of rats following subtotal cerebral ischemia associated with omega-3 polyunsaturated fatty acids injection. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 34–40. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200305
5. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. *Bio-process Engineering*. 2018; 2 (1): 1–5. doi: 10.11648/j.be.20180201.11
6. Матвеев А.Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии. *Тихоокеан. мед. журн.* 2004; (2): 18–23.
7. Matveev A.G. The phenomenon of cytotoxicity and mechanisms of damage to neurons of the new cortex in hypoxia and ischemia. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2004; (2): 18–23. [In Russian]
8. Chen N., Wang J., Liu H., Zhang M., Zhao Y., Fu X., Yu L. The bone marrow mononuclear cells reduce the oxidative stress of cerebral infarction through PI3K/AKT/NRF2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci*. 2017; 21 (24): 5729–5735. doi: 10.26355/eurrev\_201712\_14019
9. Guo M., Lu H., Qin J., Qu S., Wang W., Guo Y., Liao W., Song M., Chen J., Wang Y. Biochanin A provides neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by Nrf2-mediated inhibition of oxidative stress and inflammation signaling pathway in rats. *Med. Sci. Monit*. 2019; 25: 8975–898. doi: 10.12659/MSM.918665
10. Liu D., Wang H., Zhang Y., Zhang Z. Protective effects of chlorogenic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury rats by regulating oxidative stress-related Nrf2 pathway. *Drug Des. Devel. Ther*. 2020; 14: 51–60. doi: 10.2147/DDDT.S228
11. Romano A.D., Serviddio G., de Mattheis A., Bellanti F., Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *J. Nephrol*. 2010; 15: 29–33.
12. Tian Y., Su Y., Ye Q., Chen L., Yuan F., Wang Z. Silencing of TXNIP alleviated oxidative stress injury by regulating MAPK-Nrf2 axis in ischemic stroke. *Neurochem. Res*. 2020; 45 (2): 428–436. doi: 10.1007/s11064-019-02933-y
13. Wu J., Chen Y., Yu S., Li L., Zhao X., Li Q., Zhao J., Zhao Y. Neuroprotective effects of sulfiredoxin-1 during cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury in rats. *Brain Res. Bull*. 2017; 132: 99–108. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.012
14. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в генезе повреждений мозга при оксидативном стрессе. *Вестн НАН Беларуси. Сер. мед. наук*. 2004; (2): 112–117.
15. Maksimovich N.E. The role of nitric oxide in the genesis of brain damage in oxidative stress. *Vestsi Natsyonalнай akademii navuk Belarusi. Seriya medyt-synskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2004; (2): 112–117. [In Russian].
16. 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 Res*. 2009; 1270: 152–156. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
17. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 241 с.
18. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Eds. N.N. Karkishchenko, S.V. Gracheva. Moscow: Profil-2S, 2010. 241 p. [In Russian].
19. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, 1998. 242 p.
20. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. М.: Иностран. лит., 1962. 962 с.
21. Pearse E. Histochemistry. Theoretical and applied. Moscow: Inostrannaya literatura, 1962. 962 p. [In Russian].
22. 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. Computer statistical data analysis. Minsk, 2008. 235 p. [In Russian].

17. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2003; 34 (4-5): 325–337.

18. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга. *Морфология*. 2017; (6): 81–86.

Zimatkin S.M., Bon E.I. Dark neurons in the brain. *Morfologiya = Morphology*. 2017; (6): 81–86. [In Russian].

#### **Сведения об авторах:**

**Наталья Евгеньевна Максимович**, д.м.н., проф., e-mail: mne@grsmu.by

**Елизавета Игоревна Бонь**, к.б.н., e-mail: asphodela@list.ru

**Элина Ивановна Троян**, к.б.н., e-mail: elina8560@mail.ru

**Никита Андреевич Валько**, e-mail: sumeresto@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Nataliya E. Maksimovich**, doctor of medical science, professor, e-mail: mne@grsmu.by

**Elizaveta I. Bon**, candidate of biological science, e-mail: asphodela@list.ru

**Elina I. Troyan**, candidate of biological science, e-mail: elina8560@mail.ru

**Nikita A. Valko**, e-mail: sumeresto@gmail.com

*Поступила в редакцию* 30.12.2019

*После доработки* 30.04.2020

*Принята к публикации* 25.06.2020

*Received* 30.12.2019

*Revision received* 30.04.2020

*Accepted* 25.06.2020