

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК:616-005.4:611.813.14:616-092.9

А. В. Смирнов^{1✉}, **Е. В. Горелик**², **Н. В. Григорьева**³, **М. В. Шмидт**⁴,
И. Н. Тюренков⁵, **В. П. Туманов**⁶, **Г. Гуски**⁷

¹⁻⁵ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

^{1,4} Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория патоморфологии, Волгоград, Россия

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
Москва, Россия

⁷ Институт патологии университетской клиники Шарите, Берлин, Германия

✉ alexeysmirnov.volggmu@gmail.com

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Аннотация. Состояния, относящиеся к группе цереброваскулярных болезней включают острые и хронические формы, характеризуются признаками недостаточности кровоснабжения головного мозга и нарушениями ряда церебральных функций, включая моторные, сенсорные, когнитивные, вегетативные и другие, что остается до настоящего времени важной медико-социальной проблемой. Степень повреждения нейронов головного мозга в значительной мере определяет прогноз болезни и уровень ряда показателей здоровья населения, включая среднюю продолжительность жизни, заболеваемость, инвалидизацию и смертность.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, нейрон, повреждение

Для цитирования: Морфофункциональные механизмы повреждения нейронов при ишемии головного мозга / А. В. Смирнов, Е. В. Горелик, Н. В. Григорьева [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2022. № 1. С. 5–10.

ORIGINAL ARTICLE

A. V. Smirnov^{1✉}, **E. V. Gorelik**², **N. V. Grigorieva**³, **M. V. Schmidt**⁴,
I. N. Tyurenkov⁵, **V. P. Tumanov**⁶, **H. Guski**⁷

¹⁻⁵ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

^{1,4} Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁷ Institute of Pathology of the University Hospital Charité, Berlin, Germany

✉ alexeysmirnov.volggmu@gmail.com

MORPHOFUNCTIONAL MECHANISMS OF NEURONAL INJURY IN CEREBRAL ISCHEMIA

Abstract. Conditions belonging to the group of cerebrovascular diseases (CVD) include acute and chronic forms, characterized by signs of insufficient blood supply to the brain and disorders of a number of cerebral functions, including motor, sensory, cognitive, vegetative and others, which remains an important medical and social problem to date. The degree of damage to brain neurons largely determines the prognosis of the disease and the level of a number of health indicators of the population, including life expectancy, morbidity, disability and mortality.

Keywords: cerebrovascular disease, neuron, injury

For citation: Morphofunctional mechanisms of neuronal injury in cerebral ischemia / A. V. Smirnov, E. V. Gorelik, N. V. Grigorieva [et al.] // Volgograd scientific and medical journal. 2022. № 1. С. 5–10.

Эпидемиология. Заболевания сосудов головного мозга (ГМ) являются наиболее значимыми с позиций смертности и занимают

вторую позицию в структуре летальности после различных форм ишемической болезни сердца, в т. ч. острого и повторного инфаркта миокарда,

выходят на лидирующие позиции по уровню инвалидизации различных групп населения, способствуют утрате трудоспособности и самообслуживания.

В Российской Федерации значение показателя смертности от болезней системы кровообращения и цереброваскулярной патологии, в частности, демонстрирует один из самых высоких уровней в мире. Благодаря значительным успехам в диагностике и лечении возрастзависимой патологии, рост продолжительности жизни населения нашей страны приводит к возрастанию негативного влияния экологических, в т. ч. антропогенных факторов на здоровье людей и будет сопровождаться ростом цереброваскулярных заболеваний в будущем [1, 2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) представляет собой группу патологических состояний, при которых патологические процессы в церебральных сосудах, преимущественно артериального типа, сопровождающиеся нарушениями мозгового кровообращения, обуславливают развитие патологии в головном мозге.

Показано влияние более ста гуморальных факторов, патологических процессов, генетически обусловленных конституциональных аномалий, социально-экономических условий, которые относятся к факторам риска цереброваскулярных болезней. В основе развития различных форм ЦВБ – атеросклероз церебральных и сонных артерий, артериальная гипертензия, кардиогенная патология, сахарный диабет, расстройства системы гемостаза, метаболический синдром, комбинация перечисленных факторов.

Поражение крупных и мелких артерий наблюдается также в результате комплексных метаболических нарушений при сахарном диабете [3]. Таким образом, поражения сосудов (в первую очередь артерий и артериол) головного мозга представляет собой патогенетически сложный, длительно протекающий, но неуклонно прогрессирующий процесс, сопровождающийся нарушением как психических, так и вегетативных функций головного мозга.

Распространенность цереброваскулярной болезни в виде ее различных форм составляет 13,3 % в структуре заболеваемости. Проявления недостаточности церебрального кровообращения на первоначальном этапе составляют около

45 % при различных формах ЦВБ, 27,7 % – при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), 5,4 % – при преходящих нарушениях церебрального кровообращения, острых нарушений мозгового кровообращения и их последствий – 21,6 %. Заболеваемость выше среди лиц мужского пола всех возрастов по сравнению с женщинами [4].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ НЕЙРОНОВ ПРИ ОСТРЫХ ФОРМАХ ЦВБ

Нейронная дисфункция является центральным звеном в механизмах мозгового ишемического повреждения. Ишемия головного мозга приводит к различным ультраструктурным изменениям в нейронах в виде набухания митохондрий, разукрупнения полирибосом, уменьшения размеров эндоплазматической сети и аппарата Гольджи в нейронах коры головного мозга, например, в гиппокампе.

Восстановление клеток связано с заметным увеличением эндоплазматической сети. Высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитозоль считается важным событием стимуляции апоптоза нейронов после очаговой ишемии головного мозга [5].

Ишемия. Ишемия ГМ вызывает повреждение эндотелиоцитов, что приводит к агрегации тромбоцитов и формированию окклюзионных тромбов. Прогрессирующая ишемия вызывает периваскулярный отек, сужение сосудов микроциркуляторного русла. Во время острой фазы ишемии ГМ цитокины и молекулы клеточной адгезии играют важную роль в начале неврологического ухудшения и влияют на объем инфаркта.

В начальный период при остром нарушении мозгового кровообращения отмечается гиперкоагуляция, которая максимально выражена на 3–4-е сутки, а в последствии снижается в течении 2-й недели.

Активация коагуляционного каскада способствует запуску процессов тромбообразования и способствует повышению образования фибриногена, который является одним из компонентов тромбов, адгезии тромбоцитов и вазоконстрикции, повышению вязкости крови и снижению деформируемости эритроцитов [6].

Как известно, гибель нервных клеток в зоне инфаркта сопровождается морфофункциональными изменениями в нейронах перинфарктной зоны, или ишемической полутени (пенумбры), степень выраженности и обратимость

которых зависит от ряда факторов, в т. ч. от терапевтического воздействия [7].

Недостаток кислорода приводит к переходу клеток на анаэробный гликолиз, нарушению окислительного фосфорилирования и резкому и выраженному снижению синтеза макроэргов, что, с одной стороны, не компенсирует потребности клетки в АТФ, с другой стороны, способствует накоплению лактата. Избыток ионов водорода, образовавшийся из-за накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обменов, гидролиза макроэргов, а также снижения утилизации ионов H^+ из-за снижения синтеза АТФ, что тормозит гликолиз за счет ингибирования ключевых ферментов и ведет к необратимым повреждениям клеток за счет энергетического дефицита. Выраженное нарушение метаболизма при ацидозе, расстройство водно-электролитного обмена способствует накоплению внутри клетки свободных катионов Ca^{2+} и запуску в нейронах глутамат-кальциевого каскада, развитию эксайтотоксического повреждения, внутриклеточному отеку, а также оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие, меняя физико-химические свойства мембран нейронов и эндотелия кровеносных сосудов [8].

Нарастание ацидоза способствует увеличению накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реализации эффектов оксидативного стресса. Источниками свободных радикалов кислорода при гипоксии служат гипоксантин, образующийся при деградации АТФ в условиях снижения кислотности среды и являющийся субстратом для ксантинооксидазы, а также высвобожденный из митохондрий цитохром С. Накопление активных форм O_2 ведет к повреждению митохондрий, угнетению цитохромоксидазы, цитохромов $a-a_3$, способствует прогрессирующему снижению концентрации АТФ и накоплению АМФ, который активизирует протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран. Учитывая, что Na^+/K^+ насосы (АТФаза) цитоплазматических мембран нейронов потребляют 70 % всего синтезируемого АТФ и истощение запасов АТФ в течение двух минут при глобальной ишемии, ингибирование митохондриального синтеза АТФ приводит к деполяризации цитоплазматических мембран, высвобождению калия во внеклеточное пространство и притоку натрия в клетку [9].

Ишемия ГМ приводит к повреждению и последующей воспалительной реакции, миграцией лейкоцитов, инфильтрирующих нервную ткань, активацией микроглии. Высвобождение цитокинов (интерлейкин IL-1, фактор некроза опухоли ФНО- α) ишемизированными нейронами и клетками глии приводит к генерации молекул адгезии (селектины, интегрины, межклеточные молекулы адгезии), что приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера и развитию отека ГМ. Усиленная секреция протеаз, таких как металлопротеиназы, ведет к дальнейшей деструкции внеклеточного матрикса и ГЭБ. Ишемия ГМ способствует усиленному образованию монооксида азота (NO) через активацию нейрональной и индуцибельной NO-синтаз (nNOS и iNOS), при этом активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сосудах мозга падает. Сопровождается эндотелиальной дисфункцией, снижением биодоступности оксида азота, что способствует развитию локальных вазоконстрикторных эффектов, возрастанию степени окклюзии за счет процессов тромбообразования, ухудшению гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла [9, 10].

В механизмах нарушения мозгового кровообращения принимают участие различные виды NO-синтаз. Данные об изменениях содержания монооксида азота в структурах головного мозга при ишемии и длительной гипоксии достаточно противоречивы. Высвобождение монооксида азота при острой церебральной ишемии может иметь как отрицательное, так и положительное влияние на исход гипоксического воздействия. Повышение активности эндотелиальной NO-синтазы вызывает нейропротективный эффект, вероятно, благодаря вазодилаторному и антитромботическому действию монооксида азота. Негативное влияние NO обусловлено повышенным образованием свободнорадикальных продуктов. В комбинации с супероксидными радикалами монооксида азота образует токсический пероксинитрит, способствующий повреждению клеточных мембран, липидов, белка, ДНК и в целом клеток и ведущий к нейродегенеративным повреждениям [11].

Повреждение значительной части нейронов вследствие умеренной ишемии носит преимущественно необратимый характер, и реализуется посредством апоптоза и других механизмов запрограммированной клеточной гибели, но не посредством некроза. Например, в области

ишемической полутени, где наблюдается умеренное повреждение и сохраняется АТФ, преобладает апоптоз. Запуск апоптоза способствует свободнорадикальное повреждение клеточных, в частности митохондриальных, мембран, активация рецепторов смерти, повреждение ядерной ДНК, активация цитоплазматических протеаз, нарастание внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Высвобождение цитохрома С из внешней митохондриальной мембраны играет центральную роль в развитии апоптоза в ответ на ишемию. Высвобождение цитохрома С обусловлено ионным дисбалансом и набуханием митохондрий или происходит за счет образования пор в наружной митохондриальной мембране [5, 12].

Восприимчивость к ишемии часто коррелирует с экспрессией Bcl-2. Например, в гиппокампе выраженная базальная экспрессия Bcl-2 наблюдается в устойчивых к ишемии пирамидных нейронах CA3, и очень слабая – в чувствительной к ишемии области CA1. Экспрессия Bcl-2 также высока в стволе мозга, где автономная функция часто сохраняется после ишемического повреждения и незначительна в избирательно уязвимых нейронах коры. Эту корреляцию между Bcl-2-экспрессией и устойчивостью к апоптозу можно объяснить результатами исследований, которые приводят к предположению, что в дополнение к физическому захвату проапоптотических белков, Bcl-2 обладает и другими свойствами, которые позволяют ему ослаблять гибель клеток [13].

Коррекция. Цитопротективный эффект L-аргинина и других молекул, доноров монооксида азота, снижается уже через 120 минут после моделирования ишемического повреждения головного мозга, а интравенозная инъекция L-аргинина через сутки после воздействия способствует возрастанию объема инфаркта. Расширение зоны повреждения связано с накоплением одной из изоформ NO-синтазы, индуцибельной NO-синтазы через 6–12 ч в зоне пенумбры. Индуцибельная NO-синтаза может быть ответственной за значительную часть повреждений нейронов при инфарктах ГМ. Отсроченная по динамике индукция индуцибельной NO-синтазы объясняет во многом ранний нейротективный и поздний нейротоксический эффект L-аргинина, который является естественным субстратом для каждой из трех изоформ NO-синтаз. Кроме того, в ранние сро-

ки церебральной ишемии большую роль играет ГАМК, выполняющая протективную функцию в качестве тормозного нейромедиатора. У пациентов с обширным инфарктом головного мозга неблагоприятный исход в первые дни заболевания связывают с низким содержанием ГАМК и повышением уровня аспартата, несмотря на то, что в цереброспинальной жидкости отмечается нормализация уровня глутаминовой кислоты. Механизмы реализации повреждения при инфаркте ГМ носят разнофакторный характер. Считается, что одним из ведущих механизмов гибели нейронов в зоне ишемической полутени (пенумбры) в острый период после перенесенного инфаркта головного мозга является NMDAR-опосредуемое эксайтотоксическое повреждение нейронов, в т. ч. апоптоз, возникающий при избыточной концентрации глутамата [14].

Действие глутамата. При изучении патогенетических механизмов развития инфаркта ГМ при ишемии важную роль играют процессы повреждения нейронов за счет нейротоксического действия глутамата, опосредованного оксидом азота.

В условиях инфаркта головного мозга массивный выброс глутамата ведет к резкому возрастанию его внеклеточной экstrasинаптической концентрации и гиперактивации всей глутаматергической системы, что приводит к развитию острой и отсроченной патологии. Важную роль в глутаматиндуцированной нейротоксичности играет энергетический дефицит, однако глутаматная стимуляция вызывает более значительную гибель нейронов, чем нарушение энергетического гомеостаза клеток.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ НЕЙРОНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЦВБ

Хронические формы ЦВБ включают хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения при ишемической или гипертензивной энцефалопатии с исходом в сосудистую деменцию, а также последствия острых форм цереброваскулярных болезней.

Хроническая церебральная ишемия может стимулировать развитие коллатерального кровообращения и образование новых микро-сосудов в ишемизированных участках мозга.

Развитие ишемических поражений головного мозга характеризуются активацией глиальных клеток и повышением активности воспалительных

медиаторов. По данным ряда авторов, хроническая ишемия, возникающая вследствие нарушения мозгового кровоснабжения, способствует развитию в ткани ГМ небольших, чаще периваскулярных, участков некроза с последующим развитием глиоза и микрокист [6]; отмечается преобладание атрофических, дистрофических, воспалительных изменений в сочетании с апоптозом и другими видами запрограммированной гибели нейронов. Кроме того, возможно появление глубоких нарушений метаболизма в нервной ткани в виде протеинопатий, например, сенильной амилоидной ангиопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ЦВБ ишемическое повреждение затрагивает наиболее уязвимые зоны коры, например гиппокамп, и развивается на разных уровнях, что имеет функциональные и структурные последствия.

Пусковым механизмом является дефицит АТФ в энергетическом обмене в нейронах. Временная и пространственная динамика ишемического повреждения обусловлена специфическими свойствами нейронных популяций и складывается из действий нескольких факторов: эксцитотоксичности, ионного дисбаланса, окислительного стресса и воспаления. Ткань головного мозга реагирует на ишемическое повреждение посредством нескольких компенсаторных механизмов, таких как синаптическая пластичность, активация клеток глии, неоваскуляризация и пролиферация стволовых клеток в нейрогенных областях у взрослых (зубчатой извилине, перивентрикулярной зоне). Структурная реакция ткани головного мозга зависит от типа (глобальная или фокальная) и длительности ишемии. Если период ишемии относительно короткий, то гибель нейронов имеет селективный характер и может быть отсрочена, а более длительные эпизоды ишемии вызывают более массивные и быстрые деструктивные изменения. Нейроны погибают либо в результате некроза и апоптоза, или механизм клеточной смерти может иметь гибридные черты.

Ключевой проблемой патологии при ЦВБ остается распознавание структурных механизмов повреждения нейронов, в том числе глутаминдуцированной нейротоксичности, а также поиск эффективных средств защиты наиболее чувствительных клеточных популяций при гипоксии головного мозга, предотвращение отсро-

ченной гибели нейроцитов, стимуляция полноценных репаративных нейропластических процессов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральная служба государственной статистики (<http://www.gks.ru/>)
2. *Скоромец А. А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Учебное пособие. 10 изд-е / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. М., 2017. 623 с.
3. Клинические и современные представления о метаболическом синдроме / Ю. И. Строев, М. В. Цой, Л. П. Чурилов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007. № 4. С. 3–14.
4. *Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И.* Неврология и нейрохирургия. ГЭОТАР-Медиа. 2015. 420 с.
5. Особенности экспрессии AIF в гиппокампе крыс при экспериментальном моделировании стеноза общих сонных артерий / А. В. Смирнов, Д. С. Медников, И. Н. Тюренков [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020. № 2. С. 36–40.
6. Морфофункциональные изменения дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс при моделировании комбинированного стресса с учетом экспрессии caspase-3 и GFAP / А. В. Смирнов, Н. В. Григорьева, М. Р. Экова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. № 1 (65). С. 82–86.
7. *Смирнов А. В., Григорьева Н. В., Горелик Е. В.* Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза // Вестник ВолгГМУ. 2013. № 2. С. 3–8.
8. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. (Review) / D. S. Warner, Sheng H., Batinić-Haberle I. // J. Exp. Biol. 2004. No. 207 (Pt 18). P. 3221–3231.
9. Smith W. S. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective // J. Vasc. Interv. Radiol. 2004. No. 15 (1 Pt 2). P. 3–12.
10. *Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Мусиенко Ю. И.* Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга // Медицинские новости. 2008. № 1. С. 7–13.
11. *Harukuni I., Bhardwaj A.* Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia // Neurol Clin. 2006. No. 24 (1). P. 1–21.
12. *Busl K. M., Greer D. M.* Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms // Neuro Rehabilitation. 2010. 26 (1). P. 5–13. doi:10.3233/NRE-2010-0531.
13. *Adams J. M., Cory S.* Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family // Trends Biochem Sci. 2001. 26 (1). P. 61–66.

14. Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P. Mechanisms of ischemic brain damage // *Neuropharmacology*. 2008. No. 55 (3). P. 310–318.
15. Exacerbation of excitotoxic neuronal death induced during mitochondrial inhibition *in vivo*: relation to energy imbalance or ATP depletion? / P. Del Rio, T. Montiel, V. Chagoya [et al.] // *Neuroscience*. 2007. No. 146 (4). P. 1561–1570.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service (<http://www.gks.ru/>) (in Russ.).
2. Skoromets A. A., Skoromets A. P., Skoromets T. A. Topical diagnosis of diseases of the nervous system. Tutorial. 10th ed. Moscow, 2017. 623 p. (In Russ.).
3. Stroeve Yu. I., Tsoi M. V., Churilov L. P. et al. Clinical and modern ideas about the metabolic syndrome. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta = Bulletin of St. Petersburg University*. 2007;4:3–14. (in Russ.).
4. Gusev E. I., Konovalov A. N., Skvortsova V. I. Neurology and neurosurgery. GEOTAR-Media. 2015. 420 p. (in Russ.).
5. Smirnov A. V., Mednikov D. S., Tyurenkov I. N. et al. Peculiarities of AIF expression in the rat hippocampus during experimental modeling of common carotid artery stenosis. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2020; 2:36–40. (In Russ.).
6. Smirnov A. V., Grigoryeva N. V., Ekova M. R. [et al.] Morphofunctional changes in the dorsal and ventral parts of the rat hippocampus during the modeling of combined stress taking into account the expression of caspase-3 and GFAP. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2018;1(65):82–86. (In Russ.).
7. Smirnov A. V., Grigorieva N. V., Gorelik E. V. Pathological anatomy of cerebrovascular disease, strategies for stimulating neurogenesis. *Vestnik VolgGMU = Bulletin of VolgGMU*. 2013;2:3–8. (In Russ.).
8. Warner D. S., Sheng H., Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. (Review). *J. Exp. Biol.* 2004;207(Pt 18):3221–3231.
9. Smith W. S. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004;15(1 Pt 2):3–12.
10. Nechipurenko N. I. Pashkovskaya I. D., Musienko Yu. I. Main pathophysiological mechanisms of cerebral ischemia. *Meditsinskiye novosti = Medical News*. 2008;1: 7–13. (In Russ.).
11. Harukuni I. Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin.* 2006;24(1):1–21.
12. Busl K. M., Greer D. M. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *Neuro Rehabilitation*. 2010;26(1):5–13. doi:10.3233/NRE-2010-0531.
13. Adams J. M. Cory S. Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. *Trends Biochem Sci.* 2001;26(1): 61–66.
14. Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):310–318.
15. Del Rio P. T. Montiel, V. Chagoya et al. Exacerbation of excitotoxic neuronal death induced during mitochondrial inhibition *in vivo*: relation to energy imbalance or ATP depletion? *Neuroscience*. 2007;146(4):1561–1570.

Информация об авторах

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор alexeysmirnov.volggmu@gmail.ru

Горелик Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, gorelikvolggmu@rambler.ru

Григорьева Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ngrigorievavsmu@gmail.com

Шмидт Максим Вячеславович – кандидат медицинских наук, schmidtmed@mail.ru

Тюренков Иван Николаевич – чл.-корр РАН, доктор медицинских наук, профессор, fibfuv@mail.ru

Туманов Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор, rsmu@rsmu.ru

Гуски Гане – доктор медицинских наук, профессор, rsmu@rsmu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 27.01.2021; одобрена после рецензирования 12.02.2022;

принята к публикации 16.02.2022.

Information about the authors:

Smirnov Alexey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, alexeysmirnov.volggmu@gmail.com

Gorelik Elena Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, gorelikvolggmu@rambler.ru

Grigorieva Natalia Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, ngrigorievavsmu@gmail.com

Schmidt Maxim Vyacheslavovich – Candidate of Medical Sciences, schmidtmed@mail.ru

Tyurenkov Ivan Nikolaevich – Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, fibfuv@mail.ru

Tumanov Vladimir Pavlovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, rsmu@rsmu.ru

Guski Gane – Doctor of Medical Sciences, Professor, charite.international@charite.de

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 27.01.2022; approved after reviewing 12.02.2022; accepted for publication 16.02.2022.