

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

**Елизавета Игоревна Бонь¹, Наталия Евгеньевна Максимович²,
Иосиф Карлович Дремза³, Никита Витальевич Кохан⁴**

^{1,3}канд. биол. наук, доц., доц. каф. патологической физиологии имени Д. А. Маслакова
Гродненского государственного медицинского университета

²д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии имени Д. А. Маслакова
Гродненского государственного медицинского университета

⁴студент IV курса медико-психологического факультета
Гродненского государственного медицинского университета

Elizaveta Bon¹, Natalia Maksimovich², Iosif Dremza³, Nikita Kokhan⁴

^{1,3}Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department
of Pathological Physiology named after D. A. Maslakov of Grodno State Medical University

²Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of the Department of Pathological Physiology named after D. A. Maslakov
of Grodno State Medical University

⁴4-th Year Student of the Faculty of Medicine and Psychology of Grodno State Medical University

e-mail: ¹asphodela@list.ru; ²mne@grsmu.by;

³astrowskaja@gmail.com; ⁴nikita.kokhan1@gmail.com

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

При избыточной продукции активных форм кислорода в структурах головного мозга возникает цепь патогенетических нарушений, среди которых одним из ведущих является энергодефицит, приводящий к развитию клеточной патологии вследствие нарушений гомеостаза, активности ферментов, мембранной целостности и работы белков-переносчиков. Важную роль в функционировании ионных каналов и регуляции физиологических процессов посредством синтеза липидных медиаторов играют омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Таким образом, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут быть возможными мишенями активных форм кислорода в нейронах головного мозга. В настоящей работе изучена активность окислительного стресса в головном мозге крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести и в условиях введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, головной мозг, активные формы кислорода.

Characteristics of Changes in the Prooxidant-Antioxidant Balance of the Neurons of the Cerebral Cortex of Rats with Subtotal Cerebral Ischemia on the Background of the Introduction of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

With an excess production of reactive oxygen species in the structures of the brain, a chain of pathogenetic disorders occurs, among which one of the leading ones is energy deficiency, leading to the development of cellular pathology due to violations of homeostasis, enzyme activity, membrane integrity, and the work of carrier proteins. An important role in the functioning of ion channels and the regulation of physiological processes through the synthesis of lipid mediators is played by ω -3 polyunsaturated fatty acids. Thus, ω -3 polyunsaturated fatty acids can be a possible interference of reactive oxygen species in brain neurons. In the present study, the activity of oxidative stress in the brain of rats with cerebral ischemia of varying severity and under conditions of administration of ω -3 polyunsaturated fatty acids was studied.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, brain, reactive oxygen species.

Введение

Образование активных форм кислорода (АФК) имеет важное значение в жизнедеятельности клеток всего организма, в т. ч. головного мозга. В небольших количествах кислородные радикалы выполняют функции мессенджера, отвечая за нейрональную активность, регулируют мозговой кровоток, апоптоз и другие процессы функционирования головного мозга [1; 2].

Однако избыток выработки АФК может приводить к повреждению мембран, накоплению продуктов окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот (альдегидов, кетонів), дефициту восстановленных пиридиннуклеотидов и фосфолипидов митохондриальных мембран, а затем – к электролитному дисбалансу, набуханию митохондрий, разобщению процессов окисления и фосфорилирования и гибели нейронов при ишемии. Повреждение АФК не защищенной гистонами митохондриальной ДНК приводит к ингибированию синтеза белков – переносчиков электронов [3].

Церебральная ишемия является тяжелым нейродегенеративным состоянием, приводящим к нарушению сенсомоторных функций центральной нервной системы. Усиление свободнорадикальных процессов при ишемии головного мозга 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 уровнях.

При ишемии головного мозга (ИГМ) происходит длительное и значительное увеличение продукции АФК, что приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК и продукты ПОЛ, образовавшиеся в большом количестве, оказывают токсическое действие на клетку, что даже может завершиться ее гибелью. Данное состояние обозначается как «окислительный стресс», или «оксидативный стресс» [3].

Нейроглобин (Ngb) представляет собой металлопротеин семейства глобинов, который содержит протопорфирин с атомом железа в центре, образующим шесть координационных связей. Известна его способность подавлять окислительный стресс и связывать свободные радикалы [3].

В связи с важной ролью омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в работе ионных каналов, регуляции физиологических процессов путем синтеза липидных медиаторов, передаче импульсов, работе рецепторов, влияющих на текучесть клеточных мембран, является целесообразным изучение их влияния на состояние прооксидантно-оксидантного баланса головного мозга крыс при церебральной ишемии.

Возможная мишень АФК в нейронах головного мозга – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), которые, являясь компонентами клеточных мембран, обеспечивают их функционирование, работу трансмембранных ионных каналов, участвуют в регуляции и реализации основных функций нейронов – передаче импульсов и работе рецепторов [4–6].

Как известно, нейроны головного мозга являются электрически активными клетками, богатыми ионными каналами, в связи с чем могут быть чувствительны к дефициту омега-3 ПНЖК. Таким образом, представляет интерес изучение состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии головного мозга на фоне введения омега-3 ПНЖК.

Цель исследования – оценить активность окислительного стресса в головном мозге крыс с ишемией головного мозга различной степени тяжести и в условиях введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 24 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Моделирование осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг).

Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА) с временными интервалами 1 час и 1 сутки.

Данные сроки были выбраны как наиболее ярко иллюстрирующие динамику изменений при моделировании ишемии различной степени тяжести.

Для изучения эффектов омега-3 ПНЖК животным до ИГМ в течение недели внутривенно вводили препарат омега-3 ПНЖК в дозе 5 г/кг массы тела.

Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса.

Метод изучения прооксидантно-антиоксидантного состояния головного мозга

Для определения прооксидантно-антиоксидантного состояния головного мозга в его гомогенатах (20 %, разведение в pH = 7)) определяли активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), общие тиоловые группы (TSH) и активность глутатионпероксидазы.

ТБКРС возникают в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, что служит маркером активности ПОЛ и окислительного стресса.

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 тиобарбитуровой кислоты (ТБК), растворенной в 25 мл уксусной кислоты с добавлением 5 мл H₂O. Цветная реакция протекает в герметически закрытых пробирках при температуре 96 °C в течение 60 мин.

После их охлаждения в воде в течение 5 мин. определяли оптическую плотность отцентрифугированного супернатанта на спектрофотометре PV 1251C (Солар, Беларусь) при длинах волн 532 нм и 580 нм.

Концентрацию ТБКРС рассчитывали по формуле:

$$\text{ТБКРС} = (E_{532} - E_{580}) / 0,156 \times K,$$

где E – экстинкция при соответствующих длинах волн, V₁ – объем раствора ТБК; V₂ – объем исследуемого образца; K – коэффициент разведения образца головного мозга (147,7).

Расчет концентрации ТБКРС осуществляли с использованием коэффициента поглощения для образующегося продукта $\epsilon_{532} = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$ и выражают в наномоль на грамм белка (грамм ткани).

При измерении концентрации GSH к 1 мл 15 %-го гомогената головного мозга добавляли 0,2 мл 25 % трихлоруксусной кислоты, встряхивали и центрифугировали при 5 000 об/мин. в течение пяти минут.

К полученному супернатанту (0,2 мл) добавляли 1,2 мл 0,5 M фосфатного буфера (pH = 7,8) и 50 мкл реактива Элмана. Концентрацию GSH рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции ($E_{412} = 13\,600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$) путем определения оптической плотности исследуемых образцов при $\lambda = 412 \text{ нм}$ на спектрофотометре PV 1251C.

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 M фосфатного буфера (pH = 7,8) и 50 мкл реактива Элмана, через 10 мин. инкубации при комнатной

температуре определяли оптическую плотность на спектрофотометре PV 1251C при $\lambda = 412$ нм с учетом коэффициента молярной экстинкции. Коэффициент молярной экстинкции при определении содержания TSH составляет $13\,600\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$.

Для измерения активности глутатионпероксидазы к 0,8 мл Трис-НС₁ буфера (рН = 7,25), содержащего 0,012 М азида натрия, 0,001 М этилендиаминтетрауксусной кислоты и 4,8 Мм GSH, добавляли 0,1 мл 0,1 мл гомогената головного мозга и 20 мМ трет-бутилгидропероксида, инкубировали 10 мин. при температуре 37 °С.

Реакцию останавливали путем добавления 0,02 мл раствора 25 %-ой трихлоруксусной кислоты; для получения нулевой точки аналогичную процедуру проводили сразу после введения трет-бутилгидропероксида.

Пробы центрифугировали (5 000 об/мин., 5 мин.), к 1 мл фосфатного буфера (рН = 7,8) добавляли 30 мкл полученного супернатанта и 30 мкл реактива Элмана, измеряли оптическую плотность при $\lambda = 412$ нм и $\lambda = 700$ нм.

Метод изучения содержания нейроглобина в нейронах теменной коры и гиппокампа головного мозга

Определение содержания металлопротеина семейства глобинов нейроглобина осуществлялось иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител.

С этой целью после декапитации у крыс быстро извлекали головной мозг, кусочки коры больших полушарий фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде при +4 °С (на ночь), затем заключали в парафин.

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы, монтировали на предметные стекла.

Препараты обрабатывали согласно протоколу иммуноцитохимической реакции для световой микроскопии, исключающей процедуру теплового демаскирования антигенов.

Для определения иммунореактивности молекулярного маркера нейроглобина применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-Ngb antibody фирмы Abcam (Великобритания, ab. 14748) в разведении 1 : 600 при +4 °С, экспозиция 20 ч, во влажной камере [7,55]. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80436).

Содержание нейроглобина изучали в цитоплазме нейронов пятого слоя теменной коры и нейронов поля СА₁ гиппокампа в иммуногистохимических препаратах на основе величины оптической плотности осадка хромогена с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США).

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

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., 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 Крускаллы – Уоллиса с поправкой Бонферони).

Результаты и их обсуждение

При изучении показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга по сравнению с группой «Контроль» в группе «СИГМ» продолжительностью 1 час отмечали уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты – общих SH-групп белков и глутатиона на 56 (49; 61) %, $P < 0,05$, концентрации GSH – НАНА 57 (51; 63) %, $P < 0,05$, а также повышение активности глутатионпероксидазы – на 12 (9; 18) %, $P < 0,05$, отражающие высокую напряженность ферментативных механизмов и увеличение содержания ТБКРС – на 32 (27; 38) %, $P < 0,05$, являющихся маркером окислительного стресса (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией, Ме (LQ; UQ)

Группы	SH, ммоль/л	GSH, ммоль/л	ГП, ммоль GSH/мин. × л	ТБКРС, ммоль/л
Контроль	5,5 (5,4; 5,6)	4,6 (4,4; 4,8)	70 (70; 72)	19,9 (13,8; 22,7)
СИГМ 1 час	2,4 (2,3; 2,4)*	1,94(1,7; 2,0)*	80 (80; 82)*	29,4 (28,7;30,5)*
СИГМ 1 сутки	1,0 (0,9; 1,1)* ⁺	1,4(1,3; 1,5) * ⁺	18 (12; 18)* ⁺	35,1 (34,3; 35,8)* ⁺

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроль; ⁺ – $p < 0,05$ по сравнению с однократной СИГМ; СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга; ГП – глутатионпероксидаза; ТБКРС – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; GSH – восстановленный глутатион.

При 1-суточной СИГМ, по сравнению с уровнем в группе «Контроль», произошло уменьшение общих SH-групп белков и глутатиона на 82 (77; 90) %, $P < 0,05$, концентрации GSH на 70 (68; 79) %, $P < 0,05$. Активность глутатионпероксидазы была ниже на 74 (67; 81) %, $P < 0,05$, а содержание ТБКРС – выше на 43 (37; 51) %, $P < 0,05$.

Данные изменения свидетельствуют о выраженных окислительных процессах (повышение содержания МДА), причем механизмы антиоксидантной защиты (снижение содержания SH, GSH, активности глутатионпероксидазы) выражены слабо.

В условиях 1-суточной СИГМ отмечено более значительное, чем при 1-часовой СИГМ, уменьшение общих SH-групп белков и глутатиона – на 58 (51; 64) %, $p < 0,05$, концентрации GSH – на 29 (19; 35) %, $p < 0,05$.

Повысилось содержание ТБКРС – на 17 (11; 23) %, $p < 0,05$, что указывает на большую активность окислительного стресса при продолжительности СИГМ 1 сутки.

Изменения активности глутатионпероксидазы были в данных моделях разнонаправленными – при 1-часовой СИГМ ее активность повышалась на 12 (9; 18) %, $p < 0,05$ по отношению к уровню контроля, а при 1-суточной – снижалась на 74 (67; 81) %, $p < 0,05$.

По сравнению с контролем в группе СИГМ продолжительностью 1 час содержание нейроглобина уменьшилось на 32 (29;39) % – в теменной коре ($p < 0,05$) и на 29 (22; 34) % – в гиппокампе ($p < 0,05$).

Изучение показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга показало, что по сравнению с группой «СИГМ», в группе «СИГМ + омега-3 ПНЖК» происходило увеличение содержания общих SH-групп белков и глутатиона на 52 (44; 61) %, $p < 0,05$, концентрации GSH на 48 (42; 55) %, $p < 0,05$, а также уменьшение активности глутатионпероксидазы – на 4 (2; 8) %, $p < 0,05$.

Содержание ТБКРС не изменялось ($p > 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемии и на фоне введения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, Ме (LQ; UQ)

Группы	SH, ммоль/л	GSH, ммоль/л	ГП, ммоль GSH/мин. × л	ТБКРС, ммоль/л
Контроль	5,51 (5,37; 5,62)	4,55 (4,39; 4,79)	70 (70; 72)	19,85 (13,81; 22,86)
СИГМ	2,42 (2,31; 2,44)*	1,94 (1,72; 1,95)*	80 (80; 82)*	29,35 (28,71; 30,47)*
СИГМ+ Омега-3 ПНЖК	5,04 (4,12; 5,09)* [#]	3,72 (3,12; 3,83)* [#]	77 (73; 79)* [#]	26,86 (26,14; 27,82)*

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроль; [#] – $p < 0,05$ – по отношению к значениям в группе «СИГМ»; СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга; ГП – глутатионпероксидаза; ТБКРС – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; GSH – восстановленный глутатион; омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Однако полной коррекции нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса не происходило.

Так, по сравнению с показателями в контрольной группе, в группе «СИГМ + омега-3 ПНЖК» содержания общих SH-групп белков и глутатиона было меньше на 9 (5; 12) %, $p < 0,05$, концентрация GSH – на 12 (7; 17) %, $p < 0,05$, а активность глутатионпероксидазы и содержание ТБКРС больше на 4 (1; 8) %, $p < 0,05$ и на 26 (18; 32) %, $p < 0,05$ соответственно, что указывает на большую активность окислительного стресса в группе «СИГМ + омега-3 ПНЖК».

Введение омега-3 ПНЖК не оказало эффекта на уровень содержания нейроглобина в цитоплазме нейронов теменной коры у крыс с СИГМ по сравнению с группой СИГМ без введения омега-3 ПНЖК ($p > 0,05$).

Однако в нейронах гиппокампа отмечалось увеличение содержания нейроглобина, по сравнению с группой СИГМ на 28 (21; 33) %, $p < 0,05$. По сравнению с группой «Контроль» содержание в группе «СИГМ + омега-3 ПНЖК» в теменной коре оставалось на 28 (22; 34) %, $p < 0,05$ меньше, а в гиппокампе не отличалось от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$).

Таким образом, по мере удлинения ишемического периода отмечается наибольшая напряженность механизмов антиоксидантной защиты, что отражает уменьшение показателей общих SH-групп, концентрации GSH, а также увеличение активности глутатионпероксидазы, в то время как повышение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, указывает на активацию перекисных процессов.

Проведенные исследования выявили наличие антиоксидантных свойств у омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, что согласуется с данными литературы.

В наших предыдущих исследованиях было установлено, что введение препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот оказывает корригирующее действие на структуры гиппокампа в условиях субтотальной ишемии головного мозга, уменьшая количество клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов, не оказывая при этом влияния на размеры и форму нейронов теменной коры головного мозга, и способствует меньшей выраженности проявлений неврологического дефицита по сравнению с животными без его введения [1; 4].

Изучение особенностей энергообмена нейронов головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией на фоне введения препарата омега-3 ПНЖК «Омега-мед» показало существенное улучшение параметров дыхания митохондрий и увеличение содержание АТФ-синтазы в нейронах гиппокампа при использовании в качестве субстрата сукцината в группе животных с СИГМ, получавших омега-3 ПНЖК [7].

Благоприятный эффект полиненасыщенных жирных кислот на состояние нейронов коры головного мозга в условиях субтотальной церебральной ишемии может быть обусловлен нормализацией реологических свойств крови вследствие уменьшения выработки тромбоксана А тромбоцитами и увеличения уровня тканевого активатора плазминогена, а также улучшением текучести мембраны нейронов, уменьшением вязкости крови. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты также обладают противовоспалительным действием вследствие их встраивания в фосфолипидный слой клеточных мембран.

Кроме того, полиненасыщенные жирные кислоты, влияя на синтез простагландинов, регулируют сосудистый тонус и препятствуют вазоконстрикции сосудов под влиянием катехоламинов, что обуславливает умеренный вазодилататорный эффект [2; 5; 7–10].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты способны уменьшать активность окислительного стресса, т. е. являются необходимым компонентом в рецикле основных эндогенных антиоксидантов.

Помимо этого, они обладают собственной антиоксидантной активностью, обусловленной активацией образования коэнзима А, транспорта ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс и стабилизацией клеточных мембран [3; 5].

Заключение

Таким образом, у крыс с СИГМ при продолжительности ишемического периода 1 сутки отмечались более выраженные нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса (уменьшение общих SH-групп белков и глутатиона, концентрации GSH и увеличение содержания ТБКРС), чем при 1-часовой СИГМ. Изменения активности глутатионпероксидазы были разнонаправленными – при 1-часовой СИГМ ее активность повышалась, а при 1-суточной – снижалась.

В то же время на фоне введения препарата омега-3 ПНЖК происходило улучшение показателей антиоксидантной защиты нейронов головного мозга, что проявилось в повышении содержания общих SH-групп белков и GSH, а также увеличении содержания нейроглобина в нейронах гиппокампа.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bon, L. I. Evaluation of neurological deficiency in rats with cerebral ischemia following the administration of omega polyunsaturated fatty acids / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich // *Journal of Medical Science*. – 2021. – Vol. 90 (3). – P. 137–143.
2. Бонь, Е. И. Головной мозг крысы / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович, Н. А. Валько // *Оренбург. мед. вестн.* – 2022. – № 2 (38). – С. 5–11.
3. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // *Advance In Medical and Clinical Research*. – 2022. – Vol. 2. – P. 1–3.
4. Bon, L. I. Neurological Deficit and Corrective Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cerebral Ischemia in Rats: A case-control study / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich // *Biotechnology and Bioprocessing*. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–6.
5. Бонь, Е. И. Корректирующий эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при оценке неврологического дефицита у крыс с ишемией головного мозга / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович, А. В. Малыхина // *Оренбург. мед. вестн.* – 2022. – Т. X, № 1 (37). – С. 50–54.
6. Effects of Neuroglobin in Cerebral Ischemia and Introduction of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids / L. I. Bon [et al.] // *Journal of Psychiatry and Psychological Disorders*. – 2023. – № 1 (2). – P. 1–8.

7. Коррекция ω -3полиненасыщенными жирными кислотами нарушений энергетических процессов в тканях головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии / Е. И. Бонь [и др.] // Наука и инновации. – 2022. – № 5 (231). – С. 78–83.

8. Характеристика нарушений прооксидантно-оксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга / Е. И. Бонь [и др.] // Ульянов. мед.-биол. журн. – 2022. – № 3. – С. 97–106.

9. Changes In the Course of Energy and Oxidative Processes of The Brain During Its Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Journal of Adolescent and Addiction Research (JAAR). – 2023. – Vol. 2 (13). – P. 1–6.

10. Maksimovich, N. Ye. Oxidative Stress and Methods of Its Determination in Experimental Brain Pathology / N. Ye. Maksimovich, L. I. Bon, S. V. Holik // Archives of Urology and Nephrology. – 2023. – № 2 (1). – P. 1–11.

REFERENCES

1. Bon, L. I. Evaluation of neurological deficiency in rats with cerebral ischemia following the administration of omega polyunsaturated fatty acids / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich // Journal of Medical Science. – 2021. – Vol. 90 (3). – P. 137–143.

2. Bon', Ye. I. Golovnoj mozg krysy / Ye. I. Bon', N. Ye. Maksimovich, N. A. Val'ko // Orenburg. med. vjestn. – 2022. – № 2 (38). – S. 5–11.

3. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Advance In Medical and Clinical Research. – 2022. – Vol. 2. – P. 1–3.

4. Bon, L. I. Neurological Deficit and Corrective Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cerebral Ischemia in Rats: A case-control study / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich // Biotechnology and Bioprocessing. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–6.

5. Bon', Ye. I. Korrektirujushchij effiect omieaga-3 poliunienasyshchiennykh kislot pri ocenkie nievrologichieskogo dieficita ukrys s ishemiej golovnog mozga / Ye. I. Bon', N. Ye. Maksimovich, A. V. Malykhina // Orenburg. med. vistn. – 2022. – Vol. X, № 1 (37). – S. 50–54.

6. Effects of Neuroglobin in Cerebral Ischemia and Introduction of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids / L. I. Bon [et al.] // Journal of Psychiatry and Psychological Disorders. – 2023. – № 1 (2). – 1–8.

7. Korriekcija ω -3 polinienasyshchiennymi zhirnymi kislotami narushenij energietichieskikh processov v tkaniakh golovnog mozga krysy pri subtotal'noj cerebral'noj ishemii / Ye. I. Bon' [i dr.] // Nauka i innovacii. – 2022. – № 5 (231). – S. 78–83.

8. Kharakteristika narushenij prooksidantno-oksidantnogo balansa u krysy s ishemiej golovnog mozga / Ye. I. Bon' [i dr.] // Ul'jan. med.-biol. zhurn. – 2022. – № 3. – S. 97–106.

9. Changes In the Course of Energy and Oxidative Processes of The Brain During Its Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Journal of Adolescent and Addiction Research (JAAR). – 2023. – Vol. 2 (13). – P. 1–6.

10. Maksimovich, N. Ye. Oxidative Stress and Methods of Its Determination in Experimental Brain Pathology / N. Ye. Maksimovich, L. I. Bon, S. V. Holik // Archives of Urology and Nephrology. – 2023. – № 2 (1). – P. 1–11.

Рукапіс надіслано у редакцію 16.10.2023