

РОЛЬ НЕЙРОГЛОБИНА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ/ГИПОКСИИ И ДРУГОЙ НЕЙРОПАТОЛОГИИ

Зиматкин С. М. (zimatkina@grsmu.by), Бонь Е. И. (e_bon@list.ru),
Максимович Н. Е. (mne@grsmu.by)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель работы: обобщение данных литературы о локализации, функциях и роли нейроглобина при ишемии/гипоксии головного мозга и нейропатологии иного генеза.

Результаты: нейроглобин – представитель семейства глобиновых белков нервной системы, участвующий в поддержании газового гомеостаза нервных клеток. Он служит для депонирования и переноса кислорода к митохондриям нейронов, а при патологии может предотвращать нейродегенерацию через антиоксидантные и антиапоптотические механизмы. Нейроглобин участвует в связывании и нейтрализации активных форм кислорода и азота, количество которых увеличивается при развитии церебральной ишемии/гипоксии, поддерживает ионный гомеостаз и энергетический метаболизм клетки, выступая как нейропротектор и регулятор клеточного дыхания. Изучение изменений экспрессии нейроглобина при ишемии/гипоксии головного мозга и другой нейропатологии – актуальная задача, так как нарушение его нейропротекторных механизмов является патогенетическим механизмом нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейроглобин, нейроны, ишемия, гипоксия.

Нейроглобин (Ngb) – представитель семейства глобиновых белков нервной системы, участвующий в поддержании газового гомеостаза нервных клеток. Он служит для депонирования и переноса кислорода к митохондриям нейронов, а при патологии может предотвращать нейродегенерацию через антиоксидантные и антиапоптотические механизмы. Ngb участвует в связывании и нейтрализации активных форм кислорода и азота, количество которых увеличивается при развитии церебральной ишемии/гипоксии, поддерживает ионный гомеостаз и энергетический метаболизм клетки, выступая как нейропротектор и регулятор клеточного дыхания [1, 2, 3].

Цель работы – обобщение данных литературы о локализации, функциях и роли Ngb при ишемии/гипоксии головного мозга и нейропатологии иного генеза.

Локализация нейроглобина

Присутствие Ngb отмечается в нейронах центральной и периферической нервной системы, в спинномозговой жидкости, сетчатке и эндокринных органах [1, 2, 3, 4]. Вестерн-блотт анализ выявил вариабельность иммунореактивности Ngb в зависимости от регионов мозга. Самый высокий уровень экспрессии Ngb отмечается в неокортексе, промежуточном мозге, мозжечке и черной субстанции, а наиболее низкий – в гиппокампе и субвентрикулярной зоне. Это совпадает с распределением мРНК, кодирующей данный белок в нервной ткани головного мозга. С помощью флуоресцентной иммуногистохимии установлена положительная корреляция между экспрессией Ngb и маркера зрелых нейронов NeuN (neuronal nuclear antigen) [5, 6], что позволяет предположить, что нейроглобин начинает синтезироваться на поздних этапах дифференцировки нервных клеток.

Ngb присутствует в нейронах спирального ганглия и в опорных клетках кортиева органа, ядрах одиночного пути и каротидных тельцах,

крупных нейронах продолговатого мозга [2, 7], в клетках Пуркиньи и их крупных дендритах молекулярного слоя, а также в области клубочков гранулярного слоя коры мозжечка. При изучении распределения Ngb в гиппокампе установлено, что при гиперэкспрессии Ngb локализуется преимущественно в пирамидных нейронах полей CA1-CA4 и зернистых нейронов его зубчатой извилины. У интактных животных отмечается незначительная экспрессия Ngb в нейронах поля CA1 и зубчатой извилины [3].

Исследование мозга млекопитающих позволило установить экспрессию Ngb в нейронах всех слоев коры больших полушарий головного мозга. Преимущественно Ngb содержится в перинуклеарной области нейронов, в ядре присутствует лишь незначительное его количество. Отмечена локализация Ngb в митохондриальном матриксе и на внутренней мембране митохондрий, наблюдается положительная корреляция экспрессии нейроглобина с АТФ-синтазой-β, цитохромом C1 и субъединицей-α трансферрина [7].

Функции Ngb

Ngb выполняет функции, присущие семейству глобиновых белков, – депонирование и перенос кислорода. Ngb является нейропротектором и регулятором функционирования клетки в норме и при патологии благодаря своим биохимическим и структурным свойствам. Исследования *in vitro* показали, что нейропротекторная роль Ngb обусловлена его способностью инактивировать свободные радикалы [8].

Ngb обладает способностью обратимо связывать газообразные лиганды – кислород, азот (в том числе их активные формы) и монооксид углерода (CO). По некоторым данным, он обладает нитритредуктазными свойствами, инактивируя монооксид азота (NO) [9]. Активность нейрональной NO-синтазы возрастает при ишемии/гипоксии и черепно-мозговых травмах, приводя к митохондриальной дисфункции и

апоптозу вследствие активации каспазы 3. Способность Ngb к инактивации NO играет важную роль в обеспечении нейропротекции [3, 10, 11].

Ngb выступает в роли регулятора активации апоптоза нейронов [1]. При появлении пор в внутренней мембране митохондрий происходит набухание их матрикса, разрыв наружной мембраны и высвобождение растворимых белков межмембранного пространства, в том числе апоптогенных факторов: цитохрома C, прокаспаз-2, 3 и 9, белка apoptotic inhibitor protein AIP. Высвобождаемый цитохром C участвует в активации эффекторной прокаспазы-9, что приводит к гибели клеток. Ngb способен взаимодействовать с митохондриальными белками и подавлять этот путь апоптоза [12].

В нейронах гиппокампа при гиперэкспрессии Ngb обнаружено увеличение синтеза АТФ и угнетение гликолиза. Вместе с тем в данных нейронах отмечалось торможение АМФ-активированной протеинкиназной сигнализации, активация ацетил-CoA-карбоксилазы и увеличение образования липидов и гликогена. Эти данные позволяют предположить, что Ngb выполняет роль метаболического регулятора, повышающего клеточный анаболизм через ингибирование АМФ-активированной сигнализации [13].

Согласно другим исследованиям, предполагается, что Ngb является компонентом сигнальной цепи, ингибирующей окислительный стресс и апоптоз [7].

Ngb регулирует уровень активных форм кислорода, образующихся в процессе бодрствования в головном мозге [14]. Присутствие Ngb в ядрах нейронов позволяет предположить его участие в регуляции транскрипционной активности генов [1].

Ngb при церебральной ишемии/гипоксии и другой нейронатологии

Церебральная ишемия/гипоксия представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, которое в зависимости от вовлеченной области приводит к нарушению когнитивных и моторных функций центральной нервной системы. Даже кратковременная ишемия головного мозга ведет к его глубоким повреждениям. Происходят структурные изменения в митохондриях: они набухают, что приводит к разрыву наружной мембраны, растяжению внутренней мембраны с нарушением ее барьерных свойств (прежде всего для катионов) и к полному разрушению органелл. Происходит изменение конфигурации канальцев гранулярной и гладкой эндоплазматической сети. Увеличивается количество свободных рибосом вследствие их отсоединения от мембран гранулярной эндоплазматической сети. При гипоксическом повреждении нейрон сокращает экспорт белка и стремится направить максимальное его количество на внутренние потребности. Это одно из проявлений формирующегося в клетке энергодифицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулума, происходящая при участии белка рибофорина, является

энергозависимым процессом. Возрастают общее количество и размеры лизосом. Выходят в цитоплазму и активируются их гидролитические ферменты – катепсины, рибонуклеаза, кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза и другие, запуская в клетке процессы аутофагии. При инициации механизмов ишемии в нейронах головного мозга происходит увеличение концентрации H^+ с развитием ацидоза. В результате повышения содержания Ca^{2+} происходит активация ферментов, ведущих к дезорганизации метаболизма, а также к нарушению возбудимости и повышению проницаемости плазматической мембраны. Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза играет одну из ведущих ролей в развитии нейродегенеративных процессов в мозге при его ишемии наряду с такими механизмами, как глутаматергическая сигнальная трансдукция, окислительный стресс, воспаление и апоптоз [15, 16, 17].

В культуре нейронов неокортекса мыши около 10% общего Ngb локализуется в митохондриях и повышение его количества внутри данных органелл возрастает в условиях дефицита кислорода и глюкозы [16].

При церебральной ишемии/гипоксии наблюдается увеличение экспрессии Ngb. Изменение конформации Ngb обеспечивает нейропротекторную сигнализацию и контроль митохондриального дыхания в условиях гипоксии, снабжая нейроны кислородом и способствуя поддержанию их жизнедеятельности. Подавление экспрессии Ngb усугубляет ишемическое и гипоксическое повреждение нейронов [1, 5].

Экспрессия Ngb в мозге людей, умерших от церебральной ишемии, была максимальной в зоне, прилежащей к некротической области (зона «пенумбры») по сравнению с интактным мозгом и зоной «ядра», что аналогично распределению экспрессии Ngb при экспериментальной фокальной церебральной ишемии у крыс. У грызунов чрезмерная экспрессия Ngb коррелировала с уменьшением размеров зоны некроза и улучшением исхода ишемического повреждения [5].

При церебральной ишемии/гипоксии наблюдается образование активных форм кислорода и/или азота. При моделировании ишемии-реперфузии мозга, индуцированной двусторонней окклюзией обеих общих сонных артерий, у Ngb-трансгенных мышей экспрессия Ngb в нейронах головного мозга значительно увеличилась, а выработка активных форм кислорода/азота и перекисное окисление липидов уменьшились по сравнению с обычными мышами. Повреждение нейронов было незначительным, что свидетельствует о нейропротекторной функции Ngb [3].

При изучении последствий экспериментальной ишемии головного мозга установлено, что Ngb является важным фактором в нейропротекции в отдаленные сроки ишемии [16]. Существует предположение, что нейроглобин инактивирует фермент апоптоза p21-активируемую киназу Pak1 и взаимодействует с сигнальными

молекулами суперсемейства Ras-подобных ГТ-Фаз RhoGDI и RhoGTPase, ингибируя распространение «сигнала смерти», индуцированного гипоксией [8].

С целью исследования экспрессии Ngb астроцитами изучали головной мозг людей, умерших от черепно-мозговой травмы. Установлена экспрессия Ngb астроцитами только в том случае, когда смерть наступала спустя несколько суток после черепно-мозговой травмы [18].

При легкой черепно-мозговой травме не наблюдается изменений в экспрессии Ngb, хотя и отмечается обратимое увеличение показателей окислительного стресса и дисбаланс в антиоксидантной системе. В случае тяжелой черепно-мозговой травмы, сопровождающейся значительным увеличением показателей окислительного стресса и истощением антиоксидантной защиты, наблюдалось 9-кратное увеличение экспрессии Ngb [19]. У мышей в отдаленные сроки после черепно-мозговой механической травмы показано, что избыточная экспрессия Ngb способствовала уменьшению сенсомоторных нарушений после травмы [20].

Накопление и отложение бета-амилоида – ключевое звено патогенеза болезни Альцгеймера. Амилоид-индуцированная нейротоксичность приводит к распространенному апоптозу нейронов. При болезни Альцгеймера отмечалась повышенная, по сравнению со здоровыми людьми, экспрессия Ngb в нейронах и в местах отложения бета-амилоида. Уровень экспрессии Ngb повышался по мере развития болезни.

Добавление Ngb способствовало восстановлению митохондриальной функции и ингибиро-

вало апоптоз посредством подавления активности каспазы-3 и каспазы-9 при моделировании болезни Альцгеймера [4].

С возрастом экспрессия Ngb существенно снижается, что является фактором риска развития болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви [21] и других нейродегенеративных заболеваний.

При эпилепсии отмечается повышение экспрессии Ngb, что, возможно, является ответной реакцией на индуцированную судорогами ишемию/гипоксию [4, 22, 23].

Холестаз при желчнокаменной болезни или другой патологии гепатобилиарной системы приводит к развитию гепатоцеребрального синдрома, который проявляется значительными нарушениями структуры и функций головного мозга с повреждением митохондрий нейронов вследствие окислительного стресса, в том числе морфофункциональными нарушениями нейронов мозжечка (гибели до 14% клеток Пуркинье) [24]. К 10-м суткам после перевязки общего желчного протока, по мере нарастания холестаза иммуоокрашивание Ngb в цитоплазме перикарионов клеток Пуркинье мозжечка уменьшается, достигая минимальных значений [24].

Таким образом, изучение экспрессии Ngb при ишемии/гипоксии головного мозга и другой нейропатологии представляется важным и перспективным, так как нарушение его нейропротекторных механизмов является одним из патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Коржевский, Д. Э. Иммуногистохимическое исследование головного мозга / Д. Э. Коржевский, Е. Г. Гилерович, О. В. Кирик. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 143 с.
2. A vertebrate globin expressed in the brain / T. Burmester [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 407, № 6803. – P. 520-523. – doi: 10.1038/35035093.
3. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia / R. Li [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, iss. 11. – P. 1874-1882. – doi: 10.1038/jcbfm.2010.90.
4. Neuroglobin Attenuates Beta Amyloid-Induced Apoptosis Through Inhibiting Caspases Activity by Activating PI3K/Akt Signaling Pathway / Y. Li [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 58, iss. 1. – P. 28-38. – doi: 10.1007/s12031-015-0645-z.
5. Neuroglobin is upregulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury / Y. Sun [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001. – Vol. 98, iss. 26. – P. 15306-15311. – doi: 10.1073/pnas.251466698.
6. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th ed. – London : Academic Press, 2007. – 448 p.
7. The significance of neuroglobin in the brain / S. Hua [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, iss. 2. – P. 160-172. – doi: 10.2174/092986710790112611.
8. Regulation of hypoxic neuronal death signaling by neuroglobin / A. Khan [et al.] // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22, iss. 6. – P. 1737-1747. – doi: 10.1096/fj.07-100784.
9. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase / M. Tiso [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, iss. 20. – P. 18277-18289. – doi: 10.1074/jbc.M110.159541.
10. Максимович, Н. Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга / Н. Е. Максимович. – Гродно : ГрГМУ, 2004. – 180 с.
11. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // *Physiol. Rev.* 1999. – Vol. 79, iss. 4. – P. 1431-1568.
12. Engineering the internal cavity of neuroglobin demonstrates the role of the haem-sliding mechanism / G. Avella [et al.] // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* – 2014. – Vol. 70, pt. 6. – P. 1640-1648. – doi: 10.1107/S1399004714007032.
13. Neuroglobin overexpression inhibits AMPK signaling and promotes cell anabolism / B. Cai [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 53, № 2. – P. 1254-1265. – doi: 10.1007/s12035-014-9077-y.
14. Sleep deprivation reduces neuroglobin immunoreactivity in the rat brain / M. Melgarejo-Gutierrez [et al.] // *Neuroreport*. – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 120-125. – doi: 10.1097/WNR.0b013e32835d4b74.
15. Galluzzi, L. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury / L. Galluzzi, K. Blomgren, G. Kroemer //

- Nat. Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 10, № 7. – P. 481-494. – doi: 10.1038/nrn2665.
16. Limb remote ischemic per-conditioning in combination with post-conditioning reduces brain damage and promotes neuroglobin expression in the rat brain after ischemic stroke / C. Ren [et al.] // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 369-379. – doi: 10.3233/RNN-140413.
 17. Lin, M. T. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases / M. T. Lin, M. F. Beal // *Nature.* – 2006. – Vol. 443, № 7113. – P. 787-795.
 18. Long-term neuroglobin expression of human astrocytes following brain trauma / X. Chen [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2015. – Vol. 606. – P. 194-199. – doi: 10.1016/j.neulet.2015.09.002.
 19. Neuroglobin expression and oxidant/antioxidant balance after graded traumatic brain injury in the rat / V. DiPietro [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 69. – P. 258-264. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.032.
 20. Neuroglobin overexpression improves sensorimotor outcomes in a mouse model of traumatic brain injury / J. M. Taylor // *Neurosci. Lett.* – 2014. – Vol. 577. – P. 125-129. – doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.012.
 21. Neuronal hemoglobin is reduced in Alzheimer's disease, argyrophilic grain disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies / L. Ferrer [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 537-550. – doi: 10.3233/JAD-2010-101485.
 22. Xie, L. K. Brain globins in physiology and pathology / L. K. Xie, S. H. Yang // *Med. Gas. Res.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 154-163. – doi: 10.4103/2045-9912.191361.
 24. Morrill, G. A. Molecular properties of globin channels and pores: role of cholesterol in ligand binding and movement / G. A. Morrill, A. B. Kostellow // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 360. – doi: 10.3389/fphys.2016.00360.
 25. Емельянчик, С. В. Мозг при холестазе / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно : ГрГУ, 2011. – 211 с.
 8. Khan AA, Mao XO, Banwait S, DerMardirossian CM, Bokoch GM, Jin K, Greenberg DA. Regulation of hypoxic neuronal death signaling by neuroglobin. *FASEB J.* 2008;22(6):1737-1747. doi: 10.1096/fj.07-100784.
 9. Tiso M, Tejero J, Basu S, Azarov I, Wang X, Simplaceanu V, Frizzell S, Jayaraman T, Geary L, Shapiro C, Ho C, Shiva S, Kim-Shapiro DB, Gladwin MT. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 2011;286(20):18277-18289. doi: 10.1074/jbc.M110.159541.
 10. Maksimovich NYe. Rol oksida azota v patogeneze ishemijskih i reperfuzionnyh povrezhdenij mozga [The role of nitric oxide in the pathogenesis of ischemic and reperfusion injury of the brain]. Grodno: GrGMU; 2004. 180 p. (Russian).
 11. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999;79(4):1431-1568.
 12. Avella G, Ardiccioni C, Scaglione A, Moschetti T, Rondinelli C, Montemiglio LC, Savino C1 Giuffrè A, Brunori M, Vallone B. Engineering the internal cavity of neuroglobin demonstrates the role of the haem-sliding mechanism. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2014;70(Pt 6):1640-1648. doi: 10.1107/S1399004714007032.
 13. Cai B, Li W, Mao X, Winters A, Ryou MG, Liu R, Greenberg DA, Wang N, Jin K, Yang SH. Neuroglobin overexpression inhibits AMPK signaling and promotes cell anabolism. *Mol. Neurobiol.* 2016;539(2):1254-1265. doi: 10.1007/s12035-014-9077-y.
 14. Melgarejo-Gutierrez M, Acosta-Pena E, Venebra-Munoz A, Escobar C, Santiago-García J, Garcia-Garcia F. Sleep deprivation reduces neuroglobin immunoreactivity in the rat brain. *Neuroreport.* 2013;24(3):120-125. doi: 10.1097/WNR.0b013e32835d4b74.
 15. Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009;10(7):481-494. doi: 10.1038/nrn2665.
 16. Ren C, Wang P, Wang B, Li N, Li W, Zhang C, Jin K, Ji X. Limb remote ischemic per-conditioning in combination with post-conditioning reduces brain damage and promotes neuroglobin expression in the rat brain after ischemic stroke. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2015;33(3):369-379. doi: 10.3233/RNN-140413.
 17. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2006;443(7113):787-795.
 18. Chen X, Liu Y, Zhang L. Long-term neuroglobin expression of human astrocytes following brain trauma. *Neurosci. Lett.* 2015;606:194-199. doi: 10.1016/j.neulet.2015.09.002.
 19. DiPietro V, Lazzarino G, Amorini AM, Tavazzi B, D'Urso S, Longo S, Vagnozzi R, Signoretti S, Clementi E, Giardina B, Lazzarino G, Belli A. Neuroglobin expression and oxidant/antioxidant balance after graded traumatic brain injury in the rat. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 69:258-264. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.032.
 20. Taylor JM, Kelley B, Gregory EJ, Berman NE. Neuroglobin overexpression improves sensorimotor outcomes in a mouse model of traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2014;577:125-129. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.012.
 21. Ferrer L, Gómez A, Carmona M, Huesa G, Porta S, Riera-Codina M, Biagioli M, Gustincich S, Aso E. Neuronal hemoglobin is reduced in Alzheimer's disease, argyrophilic grain disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies. *J. Alzheimers Dis.* 2011;23(3):537-550. doi: 10.3233/JAD-2010-101485.

References

1. Korzhevskij DJe, Gilerovich EG, Kirik OV. Immunogistohimicheskoe issledovanie golovnogo mozga [Immunohistochemical study of the brain]. Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2016. 143 p. (Russian).
2. Burmester T, Weich B, Reinhardt S, Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature.* 2000;407:520-523. doi: 10.1038/35035093.
3. Li RC, Guo SZ, Lee SK, Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010;30(11):1874-1882. doi: 10.1038/jcbfm.2010.90.
4. Li Y, Dai YB, Sun Y, Xiang Y, Yang J, Dai SY, Zhang X. Neuroglobin Attenuates Beta Amyloid-Induced Apoptosis Through Inhibiting Caspases Activity by Activating PI3K/Akt Signaling Pathway. *J. Mol. Neurosci.* 2016;58(1):28-38. doi: 10.1007/s12031-015-0645-z.
5. Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin is upregulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001;98(26):15306-15311. doi: 10.1073/pnas.251466698.
6. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 448 p.
7. Hua S, Antao S, Corbett A, Witting P. The significance of neuroglobin in the brain. *Curr. Med. Chem.* 2010;17(2):160-172. doi: 10.2174/092986710790112611.

22. Xie LK, Yang SH. Brain globins in physiology and pathology. *Med. Gas. Res.* 2016;6(3):154163. doi: 10.4103/2045-9912.191361.
23. Morrill GA, Kostellow AB. Molecular properties of globin channels and pores: role of cholesterol in ligand binding and movement. *Front. Physiol.* 2016;7:360. doi: 10.3389/fphys.2016.00360.
24. Emelyanchik SV, Zimatkin SM. *Mozg pri holestaze [The brain in cholestasis]*. Grodno: GrGU; 2011. 211 p. (Russian).

THE ROLE OF NEUROGLOBIN IN CEREBRAL ISCHEMIA / HYPOXIA AND OTHER NEUROPATHOLOGY

Zimatkin S. M., Bon L. I., Maksimovich N. Ye.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The aim of the study was to summarize literature data on the localization, functions and role of neuroglobin in ischemia / hypoxia of the brain and neuropathology of different genesis.

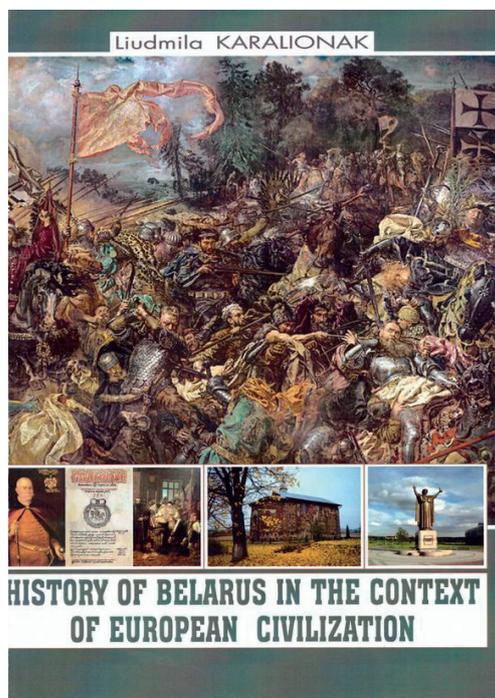
Results: neuroglobin is a representative of the globin family of the nervous system proteins, involved in maintaining of gas homeostasis of nerve cells. It serves for the deposition and transfer of oxygen to the mitochondria of neurons, and in the presence of pathology it can prevent neurodegeneration through antioxidant and anti-apoptotic mechanisms. Neuroglobin is involved in the binding and neutralizing of active forms of oxygen and nitrogen, the amount of which increases with the development of cerebral ischemia / hypoxia; it supports ion homeostasis and energy metabolism of the cell, acting as a neuroprotector and regulator of cellular respiration. Studying of the changes in neuroglobin expression in ischemia / hypoxia of the brain and other neuropathology is an actual task, since the violation of its neuroprotective mechanisms serves as a pathogenetic mechanism of neurodegenerative diseases.

Keywords: neuroglobin, neurons, ischemia, hypoxia.

Поступила: 13.06.2018

Отрецензирована: 10.09.2018

НОВЫЕ ИЗДАНИЯ



Королёнок, Людмила Григорьевна.

История Беларуси в контексте европейской цивилизации : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся на английском языке по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" / Л. Г. Королёнок ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра социально-гуманитарных наук = History of Belarus in the context of European Civilization : manual for the Medical Faculty for International Students (course of studies in English) / Ludmila Karalionak. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 179 p. : рис. – Библиогр.: с. 176-179. – ISBN 978-985-558-973-1.

Пособие представляет собой краткий очерк истории Беларуси, в котором в хронологическом порядке освещаются основные события истории Беларуси Рассматриваются важнейшие вопросы политического, социально-экономического и культурного развития Беларуси. Пособие содержит вопросы дня самопроверки, карты и иллюстрационный материал.

Пособие рассчитано на студентов факультета иностранных учащихся, изучающих курс «Истории Беларуси в контексте европейской цивилизации на английском языке».