

**ЭКСПРЕССИЯ СЕРИНОВОЙ РАЦЕМАЗЫ В ГИППОКАМПЕ КРЫС
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**А. В. Смирнов^{1,2}, Д. С. Медников¹, М. В. Шмидт^{1,2}, И. Н. Тюренков¹,
Д. А. Бакулин¹, Д. В. Куркин¹, Е. В. Волотова¹**

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ,

²Волгоградский медицинский научный центр,
лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза

Представлены результаты качественного и количественного анализа экспрессии сериновой рацемазы в гиппокампе крыс при моделировании хронических нарушений мозгового кровообращения методом длительного гравитационного воздействия в каудо-краниальном векторе. Выявлено резкое увеличение числа нейронов с признаками повреждения, снижение удельной плотности перикарионов пирамидного слоя во всех зонах гиппокампа, сочетающиеся с выраженным перичеселлюлярным и периваскулярным отеком. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено усиление экспрессии сериновой рацемазы в зоне СА1, а также транслокация иммунопозитивного материала в отростки пирамидных нейронов. В зонах СА3 и СА4 обнаружена тенденция к снижению уровня сериновой рацемазы.

Ключевые слова: гиппокамп, крыса, гравитационное воздействие, сериновая рацемазы.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-47-51

**EXPRESSION OF SERINE RACEMASE IN THE HIPPOCAMPUS
OF RATS IN THE MODEL OF CHRONIC CEREBRAL BLOOD-FLOW DISORDERS**

**A. V. Smirnov^{1,2}, D. S. Mednikov¹, M. V. Schmidt^{1,2}, I. N Tyurenkov¹,
D. A. Bakulin¹, D. V. Kurkin¹, E. V. Volotova¹**

^{1,2}Volgograd State Medical University, Department of Pathological Anatomy,
Department of Pharmacology and Biopharmacy,
Department of Continuing Education

The results of a qualitative and quantitative analysis of serine racemase expression in the hippocampus of rats in chronic cerebral blood-flow disorders modeled by hypergravity in the caudo-cranial vector are presented in this article. A significant increase in the number of defective neurons showing the signs of damage, a decline in the relative density of pyramidal cells in all zones of the hippocampus combined with expressed pericellular and perivascular dema were revealed. The immunohistochemical study demonstrated intensified serine racemase expression in CA1 as well as translocation of immunoreactive material to the dendrites of pyramidal neurons. The tendency to a decrease in serine racemase expression in CA3 and CA4 was registered.

Key words: hippocampus, rat, gravitational effects, serine racemase.

Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) представляют собой важную проблему фундаментальной и практической медицины. Тенденция к увеличению в структуре цереброваскулярной патологии форм с хроническим течением, а также тяжесть, зачастую необратимость последствий хронических расстройств мозгового кровотока, обуславливают их высокую медико-социальную значимость [1, 2]. Наиболее важными факторами, приводящими к расстройствам церебральной гемодинамики, выступают атеросклеротическая болезнь и артериальная гипертензия (АГ), встречаемость которых остается высокой как в России, так и в мире [2, 3]. Частый исход в дисциркуляторную энцефалопатию и деменцию обуславливается медленно нарастающими очаговыми и диффузными изменениями головного мозга [3]. Гиппокамп, как часть «эмоционального мозга», осуществляет формирование и регуляцию поведенческих реакций, эмоционального

статуса, обеспечивает пространственное ориентирование, вовлечен в механизмы памяти [4, 6]. В то же время гиппокамп является одной из наиболее уязвимых структур головного мозга при нарушениях мозгового кровообращения [5, 6]. Несмотря на значительные успехи в изучении закономерностей развития и протекания ХНМК, многие патогенетические аспекты этих заболеваний остаются на сегодняшний день малоизученными. В частности, перспективным направлением в изучении патоморфоза ХНМК является исследование феномена эксайтотоксичности. Эксайтотоксичность представляет собой универсальный механизм вторичного повреждения и гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, острых и хронических формах ишемии головного мозга, при травмах центральной нервной системы (ЦНС) и связана с избытком или нарушением обратным захватом возбуждающих нейро-

трансммиттеров [11]. Важнейшим среди возбуждающих медиаторов в ЦНС считается глутамат, осуществляющий специфическую постсинаптическую нейротрансмиссию [9]. Избыточное влияние глутамата на рецепторный аппарат, в частности, NMDA-рецепторы, опосредует каскад биохимических изменений, ведущий к развитию внутриклеточного ацидоза, накоплению свободного внутриклеточного кальция и активации ряда ферментов с образованием свободных радикалов. Кроме того, NMDA-опосредованная эксайтотоксичность ведет к активации потенциальных внутриклеточных посредников, например, оксида азота [9, 11]. D-серин выступает в роли ко-агониста NMDA-рецепторов и в нормальных условиях вовлечен в процессы обучения и памяти [8, 12]. Однако во многих исследованиях предполагается его роль в глутаматном повреждении при ряде заболеваний ЦНС [10, 12]. Образование D-серина в нейронах и глиальных клетках происходит с участием фермента сериновой рацемазы (SR) из L-серина [12]. Увеличение содержания SR и продукта его ферментативной реакции — D-серина — рассматривается как предшествующий эксайтотоксичности процесс, а специфическое ингибирование этого фермента предложено рядом авторов в качестве многообещающего нейропротективного механизма [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Качественными и количественными методами морфологической оценки описать особенности экспрессии сериновой рацемазы в различных зонах гиппокампа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на половозрелых крысах линии Wistar (питомник «Рапполово»). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». При проведении экспериментов учитывались требования комиссии по проблеме этики отношения к животным Российской национальной комиссии по биоэтике при Российской академии наук; и этические нормы, признанные мировым сообществом, и изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». Хронические нарушения мозгового кровообращения моделировались на бодрствующих 12-месячных крысах со среднеактивным типом поведения, которых помещали в пеналы, размещенные по краям горизонтальной штанги центрифуги в строго каудо-краниальном направлении и подвергали гравитационной перегрузке величиной 9 G в течение 5 минут дважды в день в течение 4 недель — 2-я группа (экспериментальная, $n = 10$). 1-ю группу составили крысы того же возраста без гравитационного воздействия (контроль, $n = 10$). На 29-е сутки животных вывели из эксперимента, получали образцы головного мозга с дальнейшим приготовлением гистологических препаратов по стандартной методике. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тиони-

ном по методу Ниссля. Исследование микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа «Axio Lab. A1» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany), фотодокументирование осуществляли камерой «AxioCam 105 color» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Оценку степени повреждения проводили с помощью подсчета удельного количества (УК) нейронов с признаками повреждения (гиперхромия ядра и цитоплазмы, сморщивание перикариона), а также удельной плотности (УП) перикарионов нейронов пирамидного слоя. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили с применением моноклональных антител против сериновой рацемазы (SR) (1:50, Santa Cruz, Biotechnology, Inc.) с использованием полимерной системы (Thermo Scientific, Fremont, CA), качестве хромогена использовали DAB (диаминобензидин). Оценку степени экспрессии проводили путем подсчета относительной площади (ОП) иммунореактивного материала (ИРМ) в пирамидном слое всех зон гиппокампа с помощью модуля Image Analysis программы ZEN 1.1.2.0 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ MS Office Excel 2007 (Microsoft Inc., США), Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Обобщенные данные представляли в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1 — 25 процентиль, Q3 — 75 процентиль. Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании CA1 зоны гиппокампа животных из группы с гравитационным воздействием в пирамидном слое обнаружено резкое увеличение числа нейронов с признаками повреждения. Пирамидные нейроны приобретали веретеновидную форму перикариона, отмечалась выраженная ядерная и цитоплазматическая гиперхромия, в клеточном составе пирамидного слоя отмечалось увеличение числа клеток-теней. Нарушение цитоархитектоники CA1 зоны проявлялось в менее компактном расположении пирамидных нейронов, возникающей по причине перичеселлюлярного и периваскулярного отека картине спонгиоза, а также приобретении отростками нейронов усиленной извитости. Менее плотное расположение тел нейронов в пирамидном слое и признаки повреждения, выявляемые визуально, подтверждались и морфометрическим методом — удельная плотность (УП) нейронов пирамидного слоя CA1 в экспериментальной группе снижалась на 20,6 % ($p < 0,01$), а удельное количество нейронов с признаками повреждения увеличилось на 59,7 % по сравнению с контролем. При ИГХ исследовании с использованием антител против сериновой рацемазы (SR) в контрольной группе преобладала цитоплазматическая экспрессия интенсивностью 2 балла, в отдельных нейронах выявлялась экспрессия, достигающая 3 балла (рис. 1). В группе крыс с гравитационным воз-

действием характер экспрессии сменялся на преимущественно выраженную (3 балла). Особенностью экспрессии CP в экспериментальной группе являлась транслокация иммунореактивного (ИРМ) материала, который определялся не только в цитоплазме перикарионов, но и в отростках пирамидных нейронов (рис.). Кроме того, участки экспрессии интенсивностью преимущественно 2 балла определялись и в глиальных клетках молекулярного и полиморфного слоев. При морфометрическом исследовании определялось увеличение относительной площади ИРМ в пирамидном слое на 5,5 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (табл.).

Для зоны CA2 гиппокампа крыс 2-й группы были характерны схожие с CA1 изменения, проявляющиеся прежде всего резким отеком, эритроцитарными стазами, полнокровием, а также плазматическим пропитыванием стенок сосудов микроциркуляторного русла. CA2 зона характеризовалась максимальным увеличением числа нейронов с признаками повреждения — на 68 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Морфометрически было выявлено снижение УП перикарионов нейронов пирамидного слоя на 14 % по сравнению с контролем ($p < 0,01$). При иммуногистохимическом ис-

следовании CP в CA2 зоне не обнаружено достоверных отличий в значениях относительной площади ИРМ от контрольной группы. При этом необходимо отметить, что ИРМ визуализировался в дендритных отростках пирамидных нейронов, что не наблюдалось в контроле.

При исследовании CA3 зоны гиппокампа крыс 2-й группы обнаружен максимально выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек. В пирамидном слое преобладали нейроны с признаками повреждения вплоть до клеток-теней, со сморщенными перикарионами и извитыми отростками. УК нейронов с признаками повреждения в CA3 увеличилось на 63,3 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). УП перикарионов пирамидного слоя снизился во 2-й группе на 15,7 % ($p < 0,01$). При ИГХ исследовании с применением антител против CP в CA3 зоне крыс 2-й группы обнаружена равномерная цитоплазматическая экспрессия в пирамидных нейронах, причем, в отличие от контрольной группы, ИРМ выявлялся не только в перикарионах нейронов, но и в отростках, которые приобретали извитой вид. В CA3 зоне выявлена тенденция к уменьшению относительной площади ИРМ (табл.), однако, не наблюдалось изменений в интенсивности экспрессии.

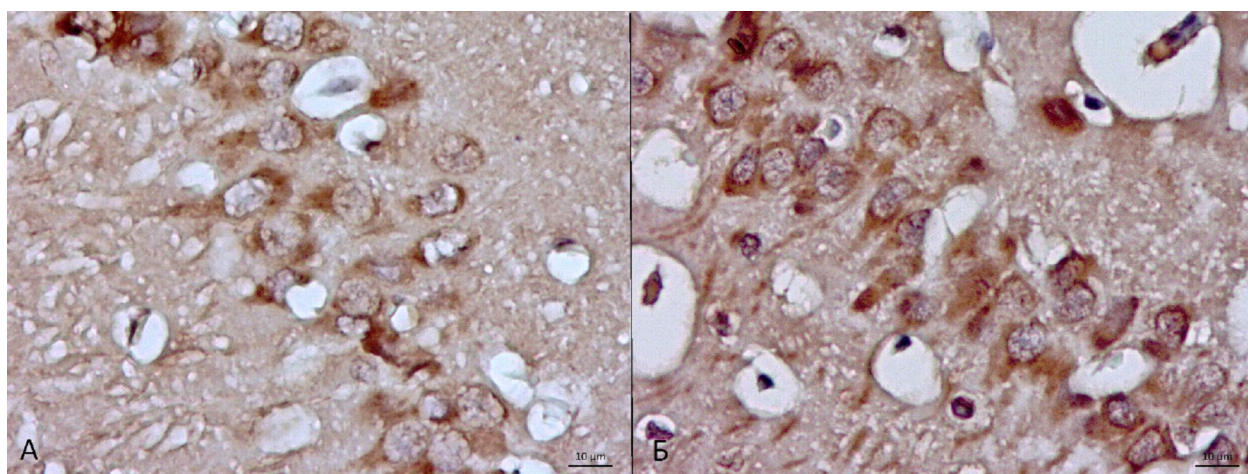


Рис. Иммуногистохимическое исследование зоны CA1 гиппокампа крыс с применением антител против сериновой рацемазы, докраска гематоксилином. Ув. X 400. А — Контроль. Равномерное цитоплазматическое распределение ИРМ. Б — крысы, подвергавшиеся воздействию гипергравитации в течение 4 недель. Усиление интенсивности ИРМ, транслокация ИРМ в отростки пирамидных нейронов

Относительная площадь иммунореактивного материала при исследовании гиппокампа крыс с применением антител против сериновой рацемазы

Параметр	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (гравитационное воздействие)
CA1		
ОП CP-позитивного материала, %	4,1 [3,2; 6,9]	9,6 [8,3; 10,1]*
CA2		
ОП CP-позитивного материала, %	7,7 [6,2; 8,9]	7,4 [6,5; 8,9] ($p > 0,05$)
CA3		
ОП CP-позитивного материала, %	8,6 [7,3; 9,2]	6,2 [4,7; 7,1] ($p > 0,05$)
CA4		
ОП CP-позитивного материала, %	16,1 [7,2; 20,4]	8,2 [5,9; 11] ($p > 0,05$)

* $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой (использован критерий Манна-Уитни).

При гистологическом исследовании зоны СА4 гиппокампа крыс 2-й группы выявлены значительные изменения клеточного состава пирамидного слоя. Преобладали нейроны с признаками повреждения, большинство из которых составляли клетки-тени со сморщенными перикарионами, приобретавшими веретеновидную или близкую к веретеновидной форму. Как и в остальных зонах, в СА4 гиппокампа крыс 2-й группы отмечены выраженные нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла: резкое полнокровие, стазы и диапедез эритроцитов. Периплазматический и периваскулярный отек выявлялся не только в пирамидном слое, но и в молекулярном и краевом полиморфном слоях. При ИГХ исследовании с применением антител против СР выявлена явная тенденция к снижению уровня экспрессии ИРМ (табл.). В контрольной группе отмечалась резко позитивная цитоплазматическая реакция с интенсивностью ИРМ преимущественно 3 балла. В экспериментальной группе характер ИРМ сменялся на преимущественно умеренную, оценивавшуюся в 2 балла, в единичных клетках пирамидного слоя интенсивность достигала 3 балла. Следует отметить, что в контрольной группе животных уровень экспрессии СР был самым высоким в зоне СА4 как визуально по интенсивности реакции, так и подтверждался морфометрически самыми высокими значениями относительной площади ИРМ.

Обнаруженные при морфологическом исследовании гиппокампа признаки нарушения кровообращения (резкий периплазматический и периваскулярный отек, полнокровие и плазматическое пропитывание стенок капилляров, диапедез эритроцитов), а также выраженное увеличение числа нейронов с признаками повреждения во всех зонах свидетельствуют о глубоких дегенеративных изменениях и развитии как обратимого, так и необратимого повреждения при длительном воздействии гипергравитации. Развитие атрофических процессов подтверждается морфометрически достоверным снижением удельной плотности перикарионов во всех зонах гиппокампа, что свидетельствует о включении процессов клеточной гибели с возможным участием апоптоза. Наблюдаемые нами структурные изменения в гиппокампе соответствуют изменениям, описанным на различных моделях хронических форм цереброваскулярных болезней, на основании чего длительное гравитационное воздействие может быть предложено в качестве универсальной модели хронических нарушений мозгового кровообращения.

Выявленные нами особенности экспрессии СР в гиппокампе крыс при моделировании хронических нарушений мозгового кровообращения прежде всего заключались

в достоверном увеличении ОП ИРМ в зоне СА1. Тенденция к снижению экспрессии наблюдалась в СА3 и, в особенности, в СА4 зонах. По данным многочисленных исследований зона СА1 является наиболее чувствительной к ишемическому повреждению [5, 6], что, возможно, связано с вовлечением в процесс повреждения механизма эксайтотоксичности с гиперактивацией NMDA-рецепторов. С другой стороны, отсутствие достоверной разницы для СА2 зоны и тенденция к снижению уровня экспрессии СР в СА4 зоне могут объяснять более высокую относительную устойчивость пирамидных нейронов к ишемии в данных зонах по сравнению с СА1. Дисфункция NMDA-рецепции в зоне СА1, по нашему мнению, выступает дополнительным компонентом вторичного повреждения, усугубляя действие гипоксии и утяжеляя функциональные изменения. Важной особенностью характера экспрессии СР в экспериментальной группе являлась наблюдаемая транслокация ИРМ в дендриты пирамидных нейронов, которые приобретали усиленную извитость. Поскольку перемещение цитозольной СР к плазматической мембране и в дендриты рассматривается на сегодняшний день как механизм предупреждения образования избытка D-серина и NMDA-опосредуемого глутаматного повреждения [7, 8], обнаруженное нами увеличение экспрессии СР в перикарионах нейронов пирамидного слоя СА1, а также накопление ИРМ в дендритах радиального слоя рассматривается нами как признак возможного участия эксайтотоксичности в механизмах повреждения при гравитационном воздействии в каудо-краниальном векторе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаруженные нами морфологические изменения при длительном воздействии гипергравитации характеризуются наличием выраженного периплазматического и периваскулярного отека, повреждением нейронов пирамидного слоя гиппокампа, развитием дистрофических и атрофических изменений во всех зонах гиппокампа, что отмечается при хронических нарушениях мозгового кровообращения и свидетельствует об адекватности экспериментальной модели для данного вида патологии. Иммуногистохимическое исследование с применением антител против сериновой рацемазы выявило достоверное увеличение экспрессии ИРМ в зоне СА1 и накопление иммунореактивного материала в дендритах пирамидных нейронов в радиальном слое, что рассматривается как признак активации механизмов эксайтотоксического повреждения нейронов гиппокампа при моделировании хронических нарушений мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров В. В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения // РМЖ. — 2014. — № 16. — С. 1188.
2. Гомазков О. А. Клеточные и молекулярные принципы старения мозга // Успехи современной биологии. — 2012. — Т. 132, № 2. — С. 141—154.

REFERENCES

1. Zaharov V. V. Sovremennyye predstavleniya o hronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashheniya // RMZh. — 2014. — № 16. — S. 1188.
2. Gomazkov O. A. Kletochnye i molekulyarnyye principy starenija mozga // Uspehi sovremennoj biologii. — 2012. — T. 132, № 2. — S. 141—154.

3. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 3. — С. 40—46.
4. Смирнов А. В., Шмидт М. В., Медников Д. С., Экова М. Р., Тюренок И. Н., Куркин Д. В., Волотова Е. В. Структурные изменения гиппокампа крыс при экспериментальном моделировании гипертензивной энцефалопатии с учетом экспрессии белков теплового шока // Вестн. ВолгГМУ. — 2016. — Т. 60, № 4. — С. 90—95.
5. Смирнов А. В., Шмидт М. В., Медников Д. С., Экова М. Р., Тюренок И. Н., Бакулин Д. А. Морфометрическое исследование гиппокампа правого полушария крыс при моделировании гипертензивной энцефалопатии. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 7—11.
6. Шаповалова В. В. Особенности реорганизации микроциркуляторного русла гиппокампа белых крыс в раннем постшемическом периоде // Морфология. — 2008. — № 2. — С. 119.
7. Balan L., Foltyn V. N., Zehl M., Dumin E., Dikopoltsev E., Knoh D., Ohno Y., Kihara A., Jensen O. N., Radzishvsky I. S., Wolosker H. Feedback inactivation of D-serine synthesis by NMDA receptor-elicited translocation of serine racemase to the membrane // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2009. — Vol. 106 (18). — P. 7589—94. doi: 10.1073/pnas.0809442106.
8. Kolodney G., Dumin E., Safory H., Rosenberg D., Mori H., Radzishvsky I., Wolosker H. Nuclear Compartmentalization of Serine Racemase Regulates D-Serine Production // J Biol Chem. — 2015. — Vol. 290 (52). — P. 31037—50. doi: 10.1074/jbc.M115.699496.
9. Manabe T. NMDA receptor-independent LTP in hippocampal interneurons. // J Physiol. — 2017. doi: 10.1113/JP274093.
10. Mustafa A. K., Ahmad A. S., Zeynalov E., Gazi S. K., Sikka G., Ehmsen J. T., Barrow R. K., Coyle J. T., Snyder S. H., Dore S. Serine racemase deletion protects against cerebral ischemia and excitotoxicity // J Neurosci. — 2010. — Vol. 30 (4). — P. 1413—6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4297-09.2010.
11. Rueda C. B., Llorente-Folch I., Traba J., Amigo I., Gonzalez-Sanchez P., Contreras L., Juaristi I., Martinez-Valero P., Pardo B., Del Arco A., Satrustegui J. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) // Biochim Biophys Acta. — 2016. — Vol. 1857 (8). — P. 1158—66. doi: 10.1016/j.bbabi.2016.04.003.
12. Yoshimura T., Goto M. D-amino acids in the brain: structure and function of pyridoxal phosphate-dependent amino acid racemases // FEBS J. — 2008. — Vol. 275 (14). — P. 3527—37. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06516.x.
3. Levin O. S. Discirkuljatornaja jencefalopatija: anahronizm ili klinicheskaja real'nost'? // Sovremennaja terapija v psihiatrii i neurologii. — 2012. — № 3. — S. 40—46.
4. Smirnov A. V., Shmidt M. V., Mednikov D. S., Jekova M. R., Tjurenkov I. N., Kurkin D. V., Volotova E. V. Strukturnye izmenenija gippokampa krys pri jeksperimental'nom modelirovanii gipertenzivnoj jencefalopatii s uchetom jeksspressii belkov teplovogo shoka // Vestn. VolgGMU. — 2016. — T. 60, № 4. — S. 90—95.
5. Smirnov A. V., Shmidt M. V., Mednikov D. S., Jekova M. R., Tjurenkov I. N., Bakulin D. A. Morfometricheskoe issledovanie gippokampa pravogo polusharija krys pri modelirovanii gipertenzivnoj jencefalopatii. // Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. — 2016. — № 4. — S. 7—11.
6. Shapovalova V. V. Osobennosti reorganizacii mikrocirkuljatornogo rusla gippokampa belyh krys v rannem postishemicheskom periode // Morfologija. — 2008. — № 2. — S. 119.
7. Balan L., Foltyn V. N., Zehl M., Dumin E., Dikopoltsev E., Knoh D., Ohno Y., Kihara A., Jensen O. N., Radzishvsky I. S., Wolosker H. Feedback inactivation of D-serine synthesis by NMDA receptor-elicited translocation of serine racemase to the membrane // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2009. — Vol. 106 (18). — P. 7589—94.
8. Kolodney G., Dumin E., Safory H., Rosenberg D., Mori H., Radzishvsky I., Wolosker H. Nuclear Compartmentalization of Serine Racemase Regulates D-Serine Production // J Biol Chem. — 2015. — Vol. 290 (52). — P. 31037—50.
9. Manabe T. NMDA receptor-independent LTP in hippocampal interneurons // J Physiol. — 2017.
10. Mustafa A. K., Ahmad A. S., Zeynalov E., Gazi S. K., Sikka G., Ehmsen J. T., Barrow R. K., Coyle J. T., Snyder S. H., Dore S. Serine racemase deletion protects against cerebral ischemia and excitotoxicity // J Neurosci. — 2010. — Vol. 30 (4). — P. 1413—6.
11. Rueda C. B., Llorente-Folch I., Traba J., Amigo I., Gonzalez-Sanchez P., Contreras L., Juaristi I., Martinez-Valero P., Pardo B., Del Arco A., Satrustegui J. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) // Biochim Biophys Acta. — 2016. — Vol. 1857 (8). — P. 1158—66.
12. Yoshimura T., Goto M. D-amino acids in the brain: structure and function of pyridoxal phosphate-dependent amino acid racemases // FEBS J. — 2008. — Vol. 275 (14). — P. 3527—37.

Контактная информация

Медников Дмитрий Сергеевич — аспирант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mednikov1988@gmail.com