

Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер, М.Г. Винокуров, Н.С. Орехова, Н.Д. Егорова, А.Н. Новикова, М.М. Юринская, С.В. Грачёв, К.Э. Соболев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Новые подходы в регуляции активности фагоцитов крови и снижение образования радикалов кислорода у пациентов с сердечной недостаточностью

100

Цель исследования: изучить влияние актовегина (гемодиализат крови телят) на образование радикалов кислорода фагоцитами крови у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) II–III функционального класса по NYHA. **Материалы и методы.** Секретию супероксид-анионов ($O_2^{\cdot-}$) регистрировали на образцах цельной крови (50–100 мкл) по изменению люцигенинзависимой хемилюминесценции на люминометре «Биотокс-7». В качестве стимулятора фагоцитов использовали форболовый эфир (РМА, 1 мкМ). Некроз нейронов, индуцированный пероксидом водорода, определяли по флуоресценции пропидия йодида. **Результаты.** Фагоциты крови пациентов с СН были исходно преактивированы (праймированы), о чем свидетельствует спонтанное образование радикалов кислорода в результате их взаимодействия с кюветой, а также выраженный последующий ответ на РМА. Впервые на образцах крови пациентов с СН установлено, что актовегин дозозависимым образом снижал спонтанную и РМА-индуцированную генерацию $O_2^{\cdot-}$. Достоверный ингибиторный эффект наблюдали в дозе 2 мг/мл и выше. Актовегин тормозил, но не подавлял полностью ответ фагоцитов на РМА. Ишемия вызывала гибель нейронов в центральной нервной системе, в т.ч. в результате оксидативного стресса. На перевиваемых нейробластомных клетках человека линии SK-N-SH актовегин снижал гибель нейронов в результате некроза, индуцированного H_2O_2 (100 мкМ). **Выводы.** Актовегин ингибирует спонтанное и индуцированное образование радикалов кислорода, генерируемых фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью. Препарат подавляет некроз нейробластомных клеток SK-N-SH человека, вызываемый пероксидом водорода. Высказано предположение, что актовегин защищает клетки различных органов и тканей человека, включая клетки крови и нейроны, погибающие в результате ишемии и воспаления, благодаря снижению уровня радикалов кислорода.

Ключевые слова: актовегин, радикалы кислорода, фагоциты крови, нейробластома, некроз. (Вестник РАМН. 2014; 7–8: 100–105)

Введение

Нарушение сократительной активности сердца — синдром сердечной недостаточности (СН) — лежит

в основе системной ишемии различных органов и тканей, включая сердце. Следствием является не только изменение функциональной активности этих органов, но и повреждение высокоэнергетозависимых кле-

E.I. Astashkin, M.G. Glezer, M.G. Vinokurov, N.D. Egorova, N.S. Oreckhova, A.N. Novikova, S.V. Grachev, M.M. Yurinskaya, K.E. Sobolev

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

New Approaches in the Regulation of Blood Phagocytes and Reduction in the Formation of Oxygen Radicals in Patients with Heart Failure

Aim: The purpose was to study the effect of actovegin on the formation of reactive oxygen species by blood phagocytes of patients with heart failure and on SK-N-SH neuron necrosis. **Materials and methods:** The generation of superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) were recorded on whole blood samples (50–100 μ l). Change lucigenin-dependent hemiluminescence determined on a hemi-luminometer «Biotoks-7». As a stimulator of the phagocyte phorbol ester (PMA, 1 μ M) was used. Necrosis of neurons induced by hydrogen peroxide was determined by fluorescence of propidium iodid. **Results:** Blood phagocytes of heart failure patients are initially pre-activated (primed). These cells spontaneous generated oxygen radicals. Actovegin dose-dependent decreased radicals level and radical induced by PMA (1 μ M). After PMA maximal inhibitory effect of actovegin observed in doses higher than 2–3 mg/ml. The impact of actovegin on the viability of human SK-N-SH neurons in the presence hydrogen peroxide (100 μ M) was studied in vitro. Under these conditions hydrogen peroxide triggered radical-dependent neurons necrosis Actovegin dose-dependent decreased of neuron death. **Conclusion:** Actovegin inhibits spontaneous and induced formation of reactive oxygen species generated by blood phagocytes of patients with heart failure. Actovegin suppressed necrosis of human SK-N-SH neuroblastoma cells caused by hydrogen peroxide. It is assumed that actovegin protects cells of various organs and tissues, including blood cells and neurons that die as a result of ischemia and inflammation by reducing levels of reactive oxygen species.

Key words: actovegin, oxygen radicals, blood phagocytes, neuroblastoma cells, necrosis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 100–105)

ток, заканчивающееся клеточной гибелью [1]. Итогом такого состояния часто становится полиорганный недостаток. Гибель клеток по механизму некроза, наступающая в результате глубокой и продолжительной ишемии, неразрывно связана с воспалением, в котором одну из центральных ролей играют фагоциты крови — нейтрофилы и моноциты [2]. Активация провоспалительных клеток сопровождается образованием многочисленных цитокинов, секрецией высоко биологически активных агентов (например, катионных белков) и цитолитических ферментов, а также «дыхательным взрывом» фагоцитов, в результате которого образуется большое количество радикалов кислорода, способных разрушать все виды макромолекул, необратимо повреждать окружающие клетки и вызывать их гибель [3]. Однако необратимые повреждения и некроз клеток происходят не только при ишемии, но и во время восстановления потока крови — реперфузии. Подобные реперфузионные повреждения наблюдаются в первые минуты после поступления крови и кислорода в длительно ишемизированную область, что в значительной степени затрудняет их предупреждение с помощью различных воздействий [2, 4]. При воспалении фагоциты крови мобилизуются и перемещаются в пораженную ткань. В первые 6 ч в область воспаления поступают микрофаги (нейтрофилы), а через 12 ч и более — предшественники тканевых макрофагов — моноциты. Важная роль в повреждениях, сопровождающих воспаление, принадлежит супероксид-анион радикалам, которые в больших количествах генерируются НАДФН-оксидазной системой фагоцитов крови [2, 3, 5]. Снижение интенсивности образования радикалов кислорода или подавление хемотаксиса и активности фагоцитов эффективно уменьшает повреждение окружающих клеток в легких, центральной нервной системе и миокарде [6–8]. Таким образом, нейтрализация радикалов кислорода, генерируемых фагоцитами крови, является одной из перспективных мишеней для фармакологического воздействия, направленного против неадекватного воспалительного ответа.

Актовегин — безбелковый ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов, включая аминокислоты, биогенные и полиамины, сфинголипиды, инозитолфосфолигосахариды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты и другие компоненты с молекулярной массой менее 5 кДа. Актовегин обладает плейотропным эффектом. Нейропротективное и метаболическое действие препарата определяют его эффективность при различных заболеваниях и состояниях, включая острые и хронические нарушения церебрального кровообращения, диабетическую полинейропатию, нарушения периферического кровотока (хронические облитерирующие заболевания артерий, хроническая венозная недостаточность). Репаративные эффекты актовегина находят свое применение в терапии незаживающих ран, пролежней, трофических язв. Препарат характеризуется удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов [9].

Поиск новых подходов в регуляции активности фагоцитов крови и торможении образования радикалов кислорода является актуальной медико-биологической задачей, связанной с предупреждением поражения различных органов и тканей при сердечной недостаточности, воспалении, оксидативном стрессе и других патологических состояниях.

Цель исследования: изучить влияние актовегина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови у пациентов с сердечной недостаточностью, стиму-

лированных в условиях *in vitro* форболовым эфиром, а также определить выживаемость перевиваемых нейронов человека, подвергнутых воздействию экзогенного источника радикалов кислорода — пероксида водорода (H_2O_2).

Материалы и методы

Материал для исследования

В опытах использовали люцигенин, форболовый эфир — форболмирирстатацетат (РМА), диметилсульфоксид, среду RPMI1640, эмбриональную сыворотку телят, пропидия йодид, нитросиний тетразолий (все реагенты производства Sigma, США).

Критерии отбора пациентов для исследования:

- мужчины и женщины;
- возраст старше 18 лет;
- наличие клинических признаков СН II–III функционального класса по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA).

В исследование не включали пациентов, имеющих острые ишемические заболевания (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), острые воспалительные процессы, а также лиц, ранее (менее 3 мес до исследования) получавших актовегин, имеющих СН I или IV функционального класса и выраженные изменения функции почек и печени.

Взятие периферической крови у пациентов с СН II–III функционального класса по NYHA производили из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержащие гепарин (30 МЕ/мл). Образцы крови получали от пациентов с СН (10 женщин и 10 мужчин), средний возраст которых составил $73 \pm 6,7$ года, в ГКБ № 59 г. Москвы. Всем пациентам проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. В качестве контрольной группы использовали пробы крови пациентов с сердечной недостаточностью, к которым добавляли только форболовый эфир (РМА).

Методы исследования

К пробам крови объемом 100 мкл добавляли люцигенин (конечная концентрация 30 мкМ). Спонтанное и индуцированное стандартными стимуляторами образование радикалов кислорода регистрировали на хемилюминометре «Биотокс-7» (Россия). Измерения проводили при 25 °С. Образование супероксид-анионов ($O_2^{\cdot -}$) регистрировали в непрерывном режиме и выражали в числе импульсов в секунду, а также оценивали по интегральным значениям хемилюминесценции (светосумма за 10 с). При построении графиков использовали усредненные значения, определенные в 4–6 измерениях.

Клетки SK-N-SH выращивали в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой, 2 мМ L-глутамин, 1% стрептомицином, 100 ед. пенициллина при 37 °С и 5% CO_2 . За 48 ч до добавления актовегина клетки собирали центрифугированием, определяли их число и рассевали в двадцатичетырехлуночные планшеты по 200 тыс. клеток на 1 лунку в 1 мл. За 24 ч до добавления актовегина производили замену 10% культуральной среды на культуральную среду без эмбриональной телячьей сыворотки. После культивирования экспериментальных проб в течение 24 ч к клеткам добавляли актовегин, инкубировали в течение 1 ч, затем в пробы добавляли 100 мкМ H_2O_2 и культивировали 24 ч в CO_2 -инкубаторе при 37 °С. Некроз клеток регистриро-

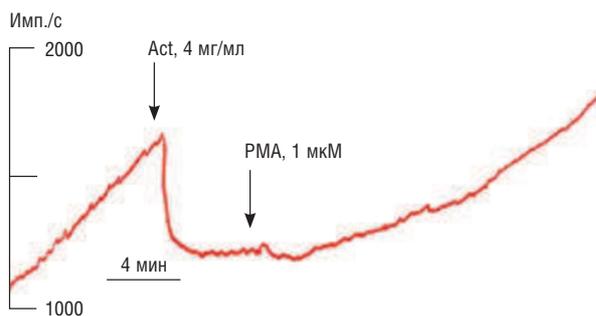


Рис. 1. Влияние актовегина на спонтанное образование супероксид-анионов и последующий ответ на форболовый эфир.

Примечание. Act — актовегин в концентрации 4 мг/мл, PMA — форболовый эфир в концентрации 1 мкМ.

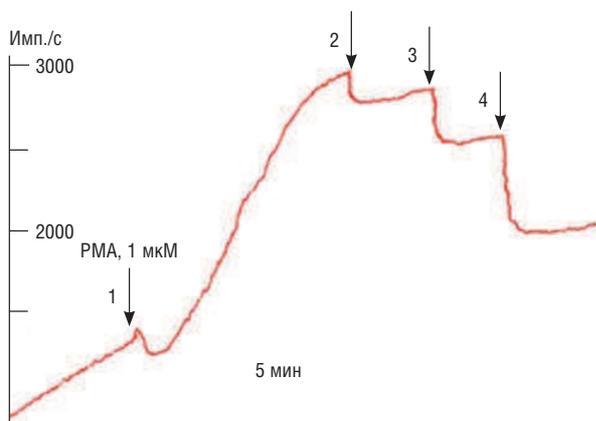


Рис. 2. Влияние форболового эфира и трех последовательных добавок актовегина на содержание супероксид-анионов.

Примечание. 1 — форболовый эфир (PMA), в концентрации 1 мкМ, 2 — актовегин в концентрации 1 мг/мл; 3 — актовегин в концентрации 2 мг/мл; 4 — актовегин в концентрации 4 мг/мл.

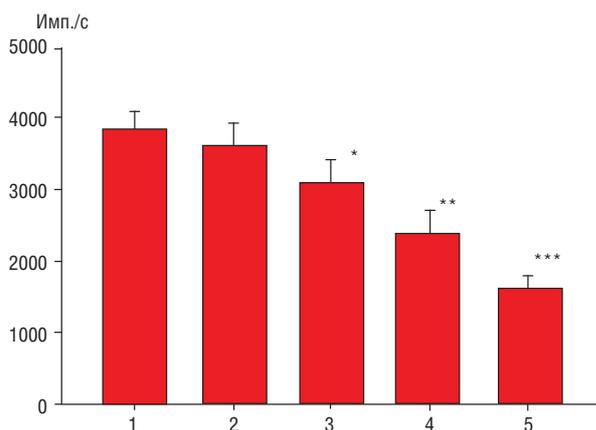


Рис. 3. Ингибиторный эффект разных доз актовегина (Act) на фоне действия форболового эфира (PMA) на образование радикалов кислорода.

Примечание. 1 — PMA в концентрации 1 мкМ; 2 — PMA в концентрации 1 мкМ + Act в концентрации 1 мг/мл; 3 — PMA в концентрации 1 мкМ + Act в концентрации 2 мг/мл; 4 — PMA в концентрации 1 мкМ + Act в концентрации 4 мг/мл; 5 — PMA в концентрации 1 мкМ + Act в концентрации 8 мг/мл. Показаны средние значения \pm стандартные отклонения ($n = 5$). * — различие между 1-м и 3-м столбиком достоверно ($p = 0,046$), ** — различие между 1-м и 4-м столбиком достоверно ($p = 0,042$), *** — различие между 1-м и 5-м столбиком достоверно ($p = 0,038$).

вали на инвертированном флуоресцентном микроскопе (Кеуепсе BZ8100, Япония) при добавлении пропидия йодида (30 мкг/мл). Результаты регистрации некроза представлены на рисунках в процентах как доля общего числа клеток (100%).

Статистическая обработка данных

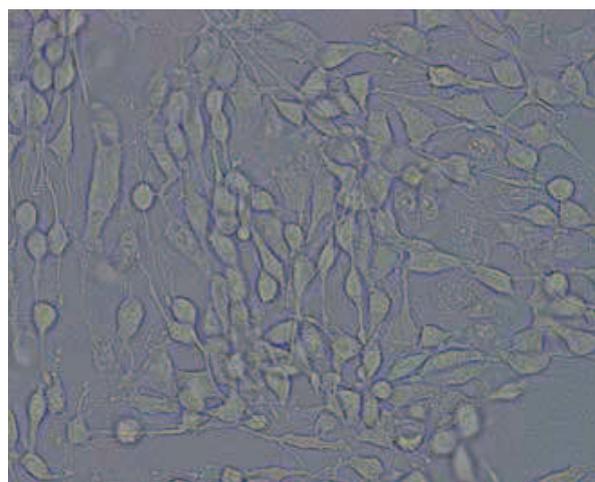
Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программы SigmaPlot. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. Межгрупповые различия оценивали по значению *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

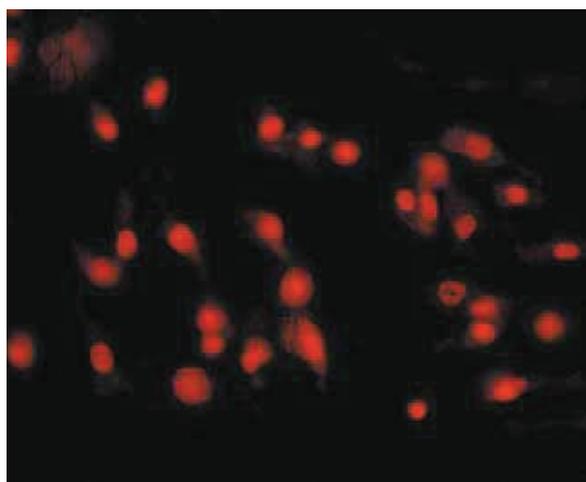
Характерным признаком фагоцитов крови у пациентов с СН II–III функционального класса является «спонтанное» образование радикалов кислорода (рис. 1), которое возникает в результате активации клеток при взаимодействии фагоцитов крови со стенкой кюветы. Такой ответ наблюдается в первые минуты нахождения фагоцитов крови в кювете и характеризуется монотонным увеличением генерации супероксид-анионов. Мы предполагаем, что этот процесс свидетельствует о том, что в крови пациентов с СН фагоциты исходно находятся в состоянии преактивации (праймирования). В таком состоянии происходит активация энергетического обмена и метаболизма клеток, образуются разнообразные белки, на поверхности клеток экспрессируются рецепторы. Преактивация (праймирование) фагоцитов является обязательным условием для эффективной последующей стимуляции разнообразных эффекторных процессов (хемотаксиса, секреции содержимого гранул в окружающую среду, выделения высокоактивных биологических агентов, генерации радикалов кислорода и др.) под влиянием разрешающего стимула. В нашем случае такими разрешающими стимулами являются взаимодействие молекул адгезинов фагоцитов крови со стенкой кюветы («спонтанная» генерация радикалов) или воздействие форболового эфира — одного из наиболее активных стимуляторов фагоцитов, мишенью действия которого являются различные изоформы протеинкиназы C (PKC), фосфорилирующие цитоплазматические компоненты НАДФН-оксидазного ферментативного комплекса, ответственного за одноэлектронное восстановление молекул кислорода и образование супероксид-анион радикалов ($O_2^{\cdot-}$) (см. рис. 1). Очевидно, что именно праймирование фагоцитов крови у пациентов с застойной СН лежит в основе характерного состояния «хронической иммунной активации», которое было описано ранее в ряде работ при этой патологии [5, 10].

Актовегин снижал как спонтанное образование радикалов кислорода, так и индуцированное оптимальными концентрациями форболового эфира, вызывающими максимальную амплитуду радикального ответа (см. рис. 1).

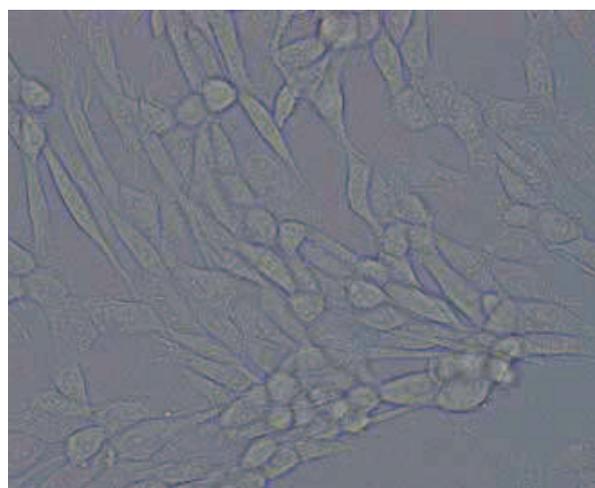
На рис. 2 показана концентрационная зависимость ингибиторного действия актовегина на фоне действия форболового эфира. Снижение ответа на PMA наблюдали уже при дозе актовегина 0,5–1 мг/мл, однако этот эффект достоверно не отличался от образца контроля, за который было принято влияние одного PMA в дозе 1 мкМ. Достоверная разница в ингибиторном действии актовегина была зарегистрирована в дозе 2 мг/мл и выше ($p < 0,05$).



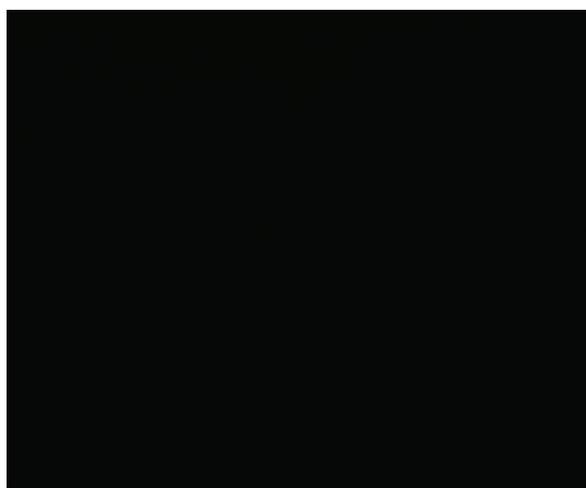
А



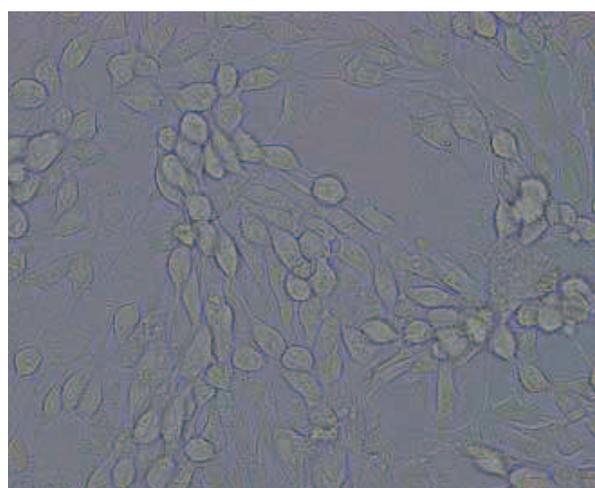
Б



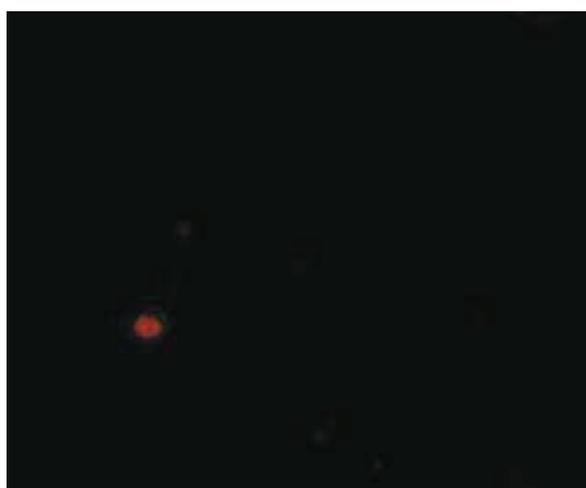
В



Г



Д



Е

Рис. 4. Действие актовегина в концентрации 5 мг/мл и пероксида водорода в концентрации 100 мкМ на некроз клеток SK-N-SH.
Примечание. Клетки окрашены флуоресцентным зондом пропидия йодидом (Б, Г, Е); А, В, Д — видимый свет. А, Б — клетки, обработанные пероксидом водорода; В, Г — контрольные клетки; Д, Е — клетки, обработанные актовегином и пероксидом водорода.

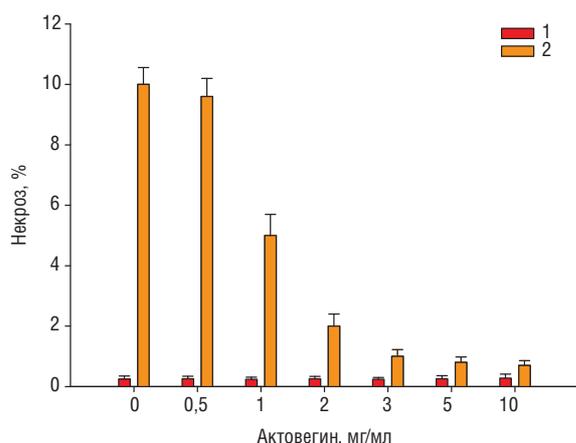


Рис. 5. Действие актовегина на некроз клеток SK-N-SH, %.

Примечание. Время культивирования — 24 ч. 1 — актовегин, 2 — 100 мкМ H₂O₂. Перед добавлением H₂O₂ клетки (2×10⁵/мл) инкубировали с актовегином в течение 60 мин. Для регистрации гибели клетки окрашивали пропидия йодидом (30 мкМ). Между собой сравнивали данные контроля (без актовегина) с результатами действия актовегина (n = 6).

104

На рис. 3. показан ингибиторный эффект разных доз актовегина, добавленных после форболового эфира, который он оказывал на образование радикалов кислорода фагоцитами крови у пациентов с СН.

В серии экспериментов было изучено действие актовегина на выживаемость перевиваемых нейробластомных клеток человека линии SK-N-SH, предварительно обработанных пероксидом водорода.

При сравнении результатов некроза в пробах нейробластомных клеток с пероксидом водорода (рис. 4, А, Б) и контрольных клеток без H₂O₂ (рис. 4, В, Г), а также проб с актовегином и H₂O₂ (рис. 4, Д, Е) видно, что препарат выраженным образом снижает число некротических клеток (см. рис. 4, Д, Е) по сравнению с действием одного только H₂O₂ (см. рис. 4, А, Б). В условиях проведения этих экспериментов некроз клеток, индуцированный H₂O₂, не превышал 10% числа всех клеток.

При инкубировании клеток с актовегином, который добавляли до H₂O₂, происходило уменьшение числа некротических клеток по сравнению с действием одного H₂O₂ (рис. 5). Достоверный защитный эффект актовегина наблюдали при его дозе 1 мг/мл, а максимальный защитный эффект — при дозе 3 мг/мл и выше (см. рис. 5).

Обсуждение

Снижение содержания радикалов кислорода имеет большое значение при различных заболеваниях и патологических состояниях, связанных с оксидативным стрессом, когда нарушается динамическое равновесие между генерацией радикалов кислорода и их элиминацией разными защитными системами. Актовегин широко применяют не только при поражениях центральной нервной системы, часто связанных с когнитивными расстройствами, обусловленными гибелью нейронов [11, 12], но и при нейродегенеративных патологиях, в т.ч. при диабетической нейропатии с образованием язв [13]. Участие фагоцитов крови в последних процессах не вызывает сомнений. В связи

с этим обнаруженная способность актовегина подавлять спонтанную и индуцированную генерацию радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови у пациентов с СН имеет важное практическое значение для предупреждения неадекватных воспалительных ответов этих клеток.

Следует, однако, отметить, что разные дозы актовегина снижали уровень O₂-•, индуцированный РМА, но не подавляли его полностью. Это является главным отличием ингибиторного действия актовегина в случае с форболовым эфиром по сравнению с другим известным стимулятором генерации радикалов кислорода в фагоцитах — бактериальным трипептидом формил-метионил-лейцил-фенилаланином (fMLP). Очевидно, что в основе таких различий лежат несхожие механизмы стимуляции под влиянием fMLP и РМА. Первый действует на рецепторы, сопряженные с G-белками, и в конечном итоге приводит к образованию двух вторичных мессенджеров (инозитолтрифосфата и диацилглицерина), один из которых увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺, а второй стимулирует РКС. Форболовый эфир имитирует действие на РКС диацилглицерина, однако, в отличие от последнего, форболовый эфир влияет на разные изоформы РКС. Таким образом, актовегин в высоких дозах (>2 мг/мл) снижает концентрацию радикалов кислорода и тормозит их последующее образование, индуцированное форболовым эфиром.

Защитное действие актовегина было также обнаружено на перевиваемых нейронах человека линии SK-N-SH, где в качестве источника активных форм кислорода был использован пероксид водорода. В этих опытах актовегин эффективно предупреждал некроз нейронов. Очевидно, что такой эффект актовегина связан с его способностью снижать уровень радикалов кислорода, как это наблюдалось в случае с фагоцитами крови у пациентов с СН. Показано, что нарушение гематоэнцефалического барьера, например при ишемии, сопровождается цитотоксическим действием активированных нейтрофилов на первичные культуры нейронов гиппокампа [14], в т.ч. в условиях, при которых радикалы кислорода играют не последнюю роль. Интересно отметить, что аналогичный защитный эффект с актовегином примерно в тех же дозах был недавно описан на первичных нейронах крыс, в которых образование радикалов кислорода индуцировали с помощью «пептида болезни Альцгеймера» [15].

Заключение

Фагоциты крови у пациентов с сердечной недостаточностью II и III функционального класса находятся в состоянии преактивации (праймирования). Актовегин дозозависимым образом снижает «спонтанное» и индуцированное форболовым эфиром образование радикалов кислорода в пробах крови пациентов с сердечной недостаточностью. Помимо этого, актовегин предупреждает некроз нейробластомных клеток человека линии SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода. Актовегин может быть использован не только для предупреждения гибели нейронов, но и клеток других типов при воспалении и оксидативном стрессе.

Конфликт интересов

Е.И. Асташкин читает лекции для ООО «Такеда Фармасьютикалс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Remme W.J. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* 2000; 23 (Suppl. IV): IV-4–IV-8.
2. Jordan J.E., Zhi-Qing Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 860–878.
3. Chen Y.L., Junger W.G. Measurement of oxidative burst in neutrophils. *Methods Mol. Biol.* 2012; 844: 115–124.
4. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Энергетический обмен сердца. Вып. 4. Пибель клеток при ишемии/реперфузии. Современные подходы к профилактике и лечению. М.: Медком. 2011. С. 1–12.
5. Tracchi I., Ghigliotti G., Mura M., Garibaldi S., Spallarossa P., Barisione Ch., Boasi V., Michele Brunelli M., Corsiglia L., Barsotti A., Brunelli C. Increased neutrophil lifespan in patients with congestive heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2009; 11: 378–385.
6. Wan-Jun L., Jian-Fang Q., Hai-He J. Pretreatment with aminophylline reduces release of Troponin I and neutrophil activation in the myocardium of patients undergoing cardioplegic arrest. *Eur. J. Cardiothor. Surg.*, 2007; 31; 360–365.
7. Maher B.M., Ni Dhonnchu T., Burke J.P., Soo A., Wood A.E., Watson R.W.G. Statins alter neutrophil migration by modulating cellular Rho activity — a potential mechanism for statins-mediated pleiotropic effects? *J. Leukocyte Biol.* 2009; 5 (1): 186–193.
8. Neumann J., Sauerzweig St., Ronicke R., Gunzer F., Dinkel K.L., Ullrich O., Gunzer M., Reymann K.G. Microglia cells protect neurons by direct engulfment of invading neutrophil granulocytes: A new mechanism of CNS immune privilege. *J. Neurosci.* 2008; 28 (23): 5965–5975.
9. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger M.H., Pfluger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322 (1–2): 222–227.
10. Lamb F.S., Hook J.S., Hilkin Br.M., Huber J.N., Volk A.P.D., Moreland J.G. Endotoxin priming of neutrophils requires endocytosis and NADPH oxidase-dependent endosomal reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 12395–12404.
11. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2004; 35 (2): 386–388.
12. Small G.W. Vascular dementia: galantamine (Reminyl) as an emerging therapeutic option. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106 (Suppl. 178): 4–5.
13. Gottsater A., Achmed M., Fernlund P. Autonomic neuropathy in type II diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabet. Med.* 1999; 16: 49–54.
14. Dinkel K., Dhabhar F.S., Sapolsky R.M. Neurotoxic effects of polymorphonuclear granulocytes on hippocampal primary cultures. *Roc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (1): 331–336.
15. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and antioxidant effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromol. Med.* 2011; 13 (4): 266–274.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Асташкин Евгений Иванович, доктор биологических наук, профессор кафедры патологии, заведующий лабораторией экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01, e-mail: 287ast@mail.ru

Глезер Мария Генриховна, доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, заведующая лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (499) 972-96-12

Грачёв Сергей Витальевич, доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (499) 248-31-22, e-mail: grachevscience@gmail.com

Винокуров Максим Григорьевич, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01

Егорова Нина Дмитриевна, научный сотрудник лаборатории экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01

Новикова Антонина Николаевна, лаборант-исследователь лаборатории экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01

Орехова Наталья Стефановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01

Соболев Константин Эдуардович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (499) 972-96-12

Юринская Марина Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экстремальных состояний НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 1, тел.: +7 (495) 622-96-01