

УДК 616.8-085.2.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-69-73

ЩЕРБАК Н. С.^{1, 2}, ПОПОВЕЦКИЙ М. А.^{1, 2}, ЮКИНА Г. Ю.¹,
ГАЛАГУДЗА М. М.^{1, 2}

Эффект куркумина в острую стадию ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 04.12.17; принята к печати 13.12.17

Резюме

Куркумин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и может рассматриваться как нейропротектор. Сведения о дозах и длительности применения куркумина для достижения протективного эффекта при различных видах ишемического повреждения головного мозга противоречивы. Цель заключалась в исследовании нейропротективных свойств куркумина в острую стадию ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс. Показано, что однократное применение куркумина (300 мг/кг, в/б) не обладает нейропротективным эффектом в острую стадию ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс Wistar. Результаты позволяют сделать вывод о том, что нейропротективный эффект однократного применения куркумина существенным образом зависит от вида ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: куркумин, ишемия головного мозга, поле CA1 гиппокампа, крысы Wistar

Для цитирования: Щербак Н. С., Поповецкий М. А., Юкина Г. Ю., Галагудза М. М. Эффект куркумина в острую стадию ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):69–73. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-69-73

UDC 616.8-085.2.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-69-73

SHCHERBAK N. S.^{1, 2}, POPOVETSKIY M. A.^{1, 2}, YUKINA G. Yu.¹,
GALAGUDZA M. M.^{1, 2}

Effect of curcumin in the acute phase of ischemia in chronic cerebral hypoperfusion in rats

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8

² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

197341, Russia, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2

e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Received 04.12.17; accepted 13.12.17.

Summary

Curcumin presents antioxidant and anti-inflammatory properties and can be considered as a neuroprotector. Data on doses and duration of application of curcumin to achieve protective effects in various types of ischemic brain injury is controversial. The purpose was to study the neuroprotective properties of curcumin in the acute phase of ischemia in chronic cerebral hypoperfusion in rats. It is shown that a single application of curcumin (300 mg/kg, i.p.) is not has neuroprotective effect in the acute phase of ischemia in chronic hypoperfusion in Wistar rats. The results allow to conclude that the neuroprotective effect of a single application of curcumin.

Key words: curcumin, cerebral ischemia, CA1 hippocampus, Wistar rats

For citation: Shcherbak N. S., Popovetskiy M. A., Yukina G. Yu., Galagudza M. M. Effect of curcumin in the acute phase of ischemia in chronic cerebral hypoperfusion in rats. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(1):69–73. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-69-73

Введение

Ишемический инсульт составляет около 85 % в структуре общей заболеваемости инсультами и является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения во всех странах мира. Ишемия/гипоксия головного мозга запускает сложный патофизиологический механизм, известный под названием «ишемического каскада», основные звенья которого к настоящему времени определены [10]. Несмотря на имеющиеся сведения об этиопатогенетических механизмах, применяемые известные нейропротекторы, направленные на прерывание патологического процесса в отдельных звеньях, оказываются малоэффективными, поэтому поиск новых субстанций и методов способных ограничить степень ишемического повреждения головного мозга проводится постоянно. Для решения этой проблемы необходим принципиально новый подход – это одномоментное воздействие на несколько этапов «ишемического каскада» единым лекарственным препаратом. В последнее время исследователями в качестве нейропротектора при ишемии-реперфузии головного мозга рассматривается куркумин [4, 8, 15, 16].

Куркумин – это природный полифенол, получаемый из корневища многолетнего травянистого растения *Curcuma longa* L. (семейство имбирные *Zingiberaceae*) и используемый в китайской медицине на протяжении веков. Существуют исследования, доказывающие участие куркумина в различных нейропротективных механизмах, включая антиоксидантные свойства, антиапоптотические и противовоспалительные эффекты, предотвращение повреждения гематоэнцефалического барьера [8, 16]. Метаболизм куркумина в тканях мозга довольно высок, поэтому некоторые исследователи считают, что для достижения в тканях головного мозга терапевтического уровня куркумина его надо принимать довольно длительный период, в то время как существуют исследования, доказывающие нейропротективный эффект куркумина при однократном применении [4, 8, 15, 16]. Противоречивые сведения о дозах и длительности применения куркумина, а также отсутствие исследований его нейропротективных эффектов на различных экспериментальных моделях ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга не позволяют приблизиться к разработке нового нейропротектора на основе действующего вещества куркумина.

Цель работы – исследование нейропротективного эффекта однократного применения куркумина в острой стадии ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс.

Материал и методы исследования

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями Этических комитетов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству,

оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Экспериментальные животные. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar массой 200–280 г (питомник «Рапполово» РАН, Ленинградская обл.). Животные содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима при температуре 22 ± 1 °C и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Моделирование ишемического повреждения головного мозга. Животных наркотизировали хлоралгидратом (450 мг/кг, внутривентриально). Хроническую церебральную гипоперфузию моделировали путем постоянной двусторонней окклюзии общих сонных артерий (ОСА). Анализ нейропротективного эффекта куркумина проводили через 48 ч, т. е. в острой стадии ишемического повреждения головного мозга, индуцированного постоянной окклюзией ОСА [7]. Куркумин (Sigma–Aldrich) в дозе 300 мг/кг веса животного, разведенный в кукурузном масле [14], вводили внутривентриально на 2-й мин после постоянной окклюзии ОСА. При проведении ложной операции животным осуществляли хирургические манипуляции, но без окклюзии ОСА при этом внутривентриально вводили кукурузное масло в объеме, эквивалентном объему масляного раствора куркумина. Все хирургические вмешательства проводились на термостатируемом операционном столе (TCAT-2LV controller; Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, США) при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C. В послеоперационном периоде до момента выхода животных из наркоза их температура также поддерживалась на постоянном уровне за счет внешнего источника тепла.

Дизайн исследования. Животные случайной выборкой были распределены на экспериментальные группы: 1) «ЛО» (n=10) – в группу входили ложнооперированные крысы; 2) «Ишемия» (n=10) – двусторонняя окклюзия ОСА на 48 ч; 3) «Куркумин» (n=10) – двусторонняя окклюзия ОСА на 48 ч + введение куркумина.

Оценка неврологического дефицита. Для оценки неврологических нарушений, вызванных экспериментальной ишемией головного мозга, применяли метод оценки неврологического дефицита по шкале С. Р. McGraw с модификациями, предложенными К. Ohno et al. [11]. Итоговый балл высчитывали как сумму баллов, оценивающих отдельные неврологические симптомы. При этом значение итогового балла 23 свидетельствовало о максимальной выраженности неврологических нарушений, а 0 баллов – об их отсутствии [1].

Оценку летальности животных проводили через 48 ч после моделирования ишемии.

Гистологический анализ головного мозга проводили у животных, выживших через 48 ч после моделирования ишемии. Фронтальные срезы толщиной 5 мкм, соответствующие стереотаксическому атласу головного мозга крысы (брегма – $3,6 \pm 0,2$ мм) [12], окрашивали гематоксилином и эозином и подсчитывали количество морфологически неизмененных нейронов в пирамидном слое поля СА1 гиппокампа по описанной ранее методике [2].

Статистический анализ. Результаты обрабатывались статистически с использованием программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.) и «Microsoft Excel 2003». После проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, оценку различий также проводили при помощи точного критерия Фишера и U-критерия Манна–Уитни. Различия учитывались как значимые при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом экспериментальных исследований животные были протестированы для оценки неврологического дефицита. Животные, использованные в данном исследовании, не имели неврологических нарушений, индекс неврологического дефицита составлял 0 баллов. В группе ложнооперированных животных к 48 ч наблюдений все животные были живы и не имели симптомов неврологического дефицита. У крыс группы «Ишемия», перенесших ишемический инсульт в результате двусторонней необратимой окклюзии ОСА, ко 2-м суткам наблюдались значительные неврологические нарушения, которые проявлялись в виде вялости, тремора, полуптоза, одностороннего или двустороннего птоза, прижатия ушей, постишемической двигательной гиперактивности, парезов, судорог, резких ограничений подвижности, коматозного состояния. Индекс неврологического дефицита в группе «Ишемия» составил 13,2 (min 7 – max 19), летальность в данной группе составила 60,0 %. Ко 2-м суткам наблюдений у животных с внутрибрюшинным введением масляного раствора куркумина на 2-й мин после постоянной окклюзии ОСА (группа «Куркумин») отмечались значительные неврологические нарушения; индекс неврологического дефицита составил 12,2 (min 7 – max 17) и значимо не отличался от такового в группе «Ишемия» ($P > 0,05$). Летальность в группе «Куркумин» составила 50,0 % и также значимо не отличалась от аналогичного показателя в группе «Ишемия» ($P > 0,05$).

При гистологическом анализе пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа крыс после моделирования хронической церебральной гипоперфузии (группа «Ишемия») ко 2-м суткам были обнаружены морфологические изменения нейронов при сравнении с аналогичной структурой головного мозга у ложнооперированных животных. Изменения выражались в виде уменьшения числа морфологически неизменных пирамидных нейронов, а также в виде сморщивания и набухания, гиперхроматоза и хроматолиза клеток, обширного перичеллюлярного и периваскулярного отека. Количество неизменных нейронов в поле СА1 гиппокампа уменьшалось на 49,4 % при сравнении с таковым в группе «ЛО» ($P < 0,05$) (таблица). Применение куркумина (группа «Куркумин») не способствовало значимому изменению числа морфологически неизменных пирамидных нейронов при сравнении с таковым в группе «Ишемия» ($P > 0,05$) (таблица).

Качественных морфологических различий в повреждении нейронов в группах «Ишемия» и «Куркумин» обнаружено не было.

В нашем исследовании для изучения нейропротективных свойств куркумина использовали экспериментальную модель хронической церебральной гипоперфузии у крыс, вызванной постоянной двусторонней окклюзией ОСА. Эта экспериментальная модель позволяет изучать механизмы ишемического повреждения мозга, а также особенности нейропротективных воздействий, реализующихся как в острую стадию ишемического повреждения, так и в стадию частичного восстановления мозгового кровотока за счет коллатерального кровообращения. К концу острой стадии ишемии был проведен морфометрический анализ пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа, оценка неврологического статуса и летальности животных. Степень и выраженность моделируемого нами ишемического повреждения головного мозга у крыс согласуются с результатами, полученными ранее в других исследованиях с использованием данной экспериментальной модели [1, 9].

Применение куркумина в дозе 300 мг/кг на 2-й мин после постоянной окклюзии ОСА к концу острой стадии ишемии не приводило к снижению выраженности неврологических симптомов, уменьшению летальности и увеличению числа морфологически неизменных нейронов в поле СА1 гиппокампа по сравнению с группой «Ишемия». Следует отметить, что данные литературы о наличии нейропротективного эффекта куркумина в зависимости от дозы и длительности применения весьма противоречивы [4, 8, 14–16].

В патогенезе ишемического повреждения головного мозга ведущая роль отводится окислительному стрессу, также на ишемическую травму мозг реагирует острым и длительным воспалительным процессом [10]. Можно предположить, что наиболее эффективный способ защиты клеток головного мозга от повреждения – это одномоментное воздействие на несколько этапов «ишемического каскада» единым лекарственным препаратом, в частности, на основе куркумина. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства куркумина показаны в экспериментальных исследованиях при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга [3, 4, 8, 14–16].

В нашем исследовании впервые был изучен нейропротективный эффект куркумина в острой стадии

Количество морфологически неизменных нейронов в поле СА1 гиппокампа крыс в острую фазу хронической церебральной гипоперфузии при применении куркумина (на протяжении 1 мм на срезе)

Numbers of Morphologically Unaltered Neurons in CA1 Hippocampal Fields in Rats in the Acute Phase of Chronic Cerebral Hypoperfusion when using Curcumin (over a range of 1 mm on sections)

Экспериментальная группа		
ЛО	Ишемия	Куркумин
315±15	155±18*	168±14

* – по сравнению с показателем в группе «ЛО» при $P < 0,05$.

ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс. Ранее экспериментальные исследования в основном проводили на моделях острого ишемического повреждения головного мозга, формирующегося при моделировании фокальной ишемии у крыс [8, 16] или при обратимой окклюзии ОСА у песчанок монгольских [15]. Объяснением полученного нами результата об отсутствии нейропротективного эффекта, прежде всего, может служить использованная доза куркумина, а также способ и длительность его применения. Известно, что куркумин – это липофильный пигмент, практически не растворимый в воде, но растворимый в большинстве органических растворителей [13]. В нашем исследовании мы растворяли куркумин в кукурузном масле по описанной ранее методике и вводили внутривенно [14]. Куркумин благодаря своей липофильности проникает через гематоэнцефалический барьер и достигает в тканях мозга уровня, необходимого для достижения фармакологического эффекта [6]. При этом высокий уровень куркумина в тканях мозга достигается через 60 мин после внутривенного и/или внутривенного введения в дозе 30–100 мг/кг массы тела животного. Однако, вследствие его быстрого метаболизма, куркумин уже не обнаруживается в тканях мозга через 1–2 ч после введения [4, 15]. В нашем исследовании мы использовали однократное внутривенное введение куркумина в дозе 300 мг/кг веса животного. Примененная нами доза была выбрана с учетом экспериментальных исследований, в которых был показан нейропротективный эффект куркумина при однократном внутривенном введении в дозе 100–500 мг/кг веса животного [8, 14, 15]. Так, в исследовании на модели фокальной ишемии головного мозга у крыс Sprague–Dawley было показано, что куркумин в дозах 100, 300 и 500 мг/кг, введенный внутривенно после 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии, к 24 и 72 ч реперфузионного периода способствовал уменьшению признаков неврологического дефицита и значительно сокращал объем инфаркта головного мозга по сравнению с животными, которые не получали куркумин [16]. В другом исследовании также на модели фокальной ишемии у крыс было показано, что однократное внутривенное введение куркумина в дозе 1 и 3 мг/кг способствует улучшению неврологического дефицита, снижению летальности, уменьшению отека головного мозга и значительному уменьшению зоны инфаркта головного мозга [8]. В исследовании на мышах было показано, что куркумин, введенный внутривенно в дозе 150 мг/кг через 15 мин после моделирования внутримозгового кровоизлияния, способствует снижению отека головного мозга к 24 ч и значимо ослабляет выраженность неврологического дефицита на 1-е и 3-и сутки наблюдений при сравнении с мышами, которым не вводили куркумин [14]. Однако, исходя из представлений об особенностях быстрого метаболизма куркумина, некоторыми исследователями выдвигается предположение о том, что для достижения в тканях головного мозга терапевтического уровня куркумина его надо принимать на постоянной основе [4, 15]. Так, в исследовании на

песчанках монгольских было показано, что применение куркумина в дозе 30 мг/кг внутривенно в течение 2 месяцев до моделирования обратимой глобальной ишемии переднего мозга способствует значительному ослаблению гибели пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа, а также глиальной активации, индуцированной ишемией к концу 4-х суток реперфузионного периода после ишемии [15]. Также систематическое применение куркумина через зонд или при добавлении в корм на протяжении 8 дней или 6 и 12 недель у «старых» крыс способствовало улучшению когнитивной функции при сравнении с крысами без применения куркумина [3, 4].

Еще одним фактором, влияющим на выраженность нейропротективного эффекта куркумина, может служить тип моделируемого ишемического повреждения головного мозга. Клетки головного мозга, перенесшие тяжелую ишемию, могут гибнуть в течение нескольких минут или проявлять отсроченную гибель. Ишемическое повреждение может быть очаговым или глобальным, а также постоянным, обратимым с постишемической реперфузией, приводящей к реперфузионному повреждению, или представлять собой хроническую гипоперфузию. Продолжительность ишемии и интенсивность восстановления перфузии или гипоперфузия значительным образом влияют на обратимость ионного и метаболического гомеостаза клеток головного мозга, что существенным образом определяет их выживаемость. В зависимости от вида ишемического повреждения, наблюдаемого в клинической практике, в экспериментальных исследованиях используют соответствующие модели ишемии головного мозга для последующей более успешной экстраполяции полученных результатов в клинику. Основываясь на полученных нами данных и сведениях литературы, можно заключить, что однократное применение куркумина приводит к нейропротективному эффекту при моделировании обратимой фокальной ишемии, в то время как при глобальной ишемии или гипоперфузии головного мозга протективный эффект проявляется только при систематическом применении [4, 8, 14–16]. Можно предположить, что нейропротективный эффект однократного применения куркумина существенным образом зависит от типа моделируемой ишемии головного мозга, что, вероятно, обусловлено очаговостью формирующегося временного ишемического повреждения, степенью развития коллатерального кровообращения, определяющей выраженность реперфузионного повреждения, а также морфофункциональными особенностями структуры головного мозга крысы, подвергшейся ишемическому повреждению.

В проведенном нами исследовании однократное применение куркумина не приводило к нейропротективному эффекту в острую стадию ишемии при хронической церебральной гипоперфузии у крыс Wistar. Для понимания нейропротективных свойств куркумина и возможной разработки нового лекарственного препарата на его основе необходимо проведение дальнейших экспериментальных исследований с учетом вида, линии, пола, возраста и сопутствующей патологии при моделировании различных типов

ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга у животных. Предполагаемые исследования будут представлять серьезную доказательную базу, основанную на экспериментальных исследованиях, позволяющую определить целесообразность дальнейших разработок и внедрения на фармакологический рынок нейропротектора нового поколения.

Литература / References

1. Щербак Н. С., Выбодина Т. Ю., Галагудза М. М. и др. Влияние раннего и позднего ишемического preconditionирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2012. – Т. 98. – № 8. – С. 990–999 [Shcherbak NS, Vyboldina T Yu, Galagudza MM et al. The impact of early and late ischemic preconditioning on brain damage and degree of neurological deficiency in rats. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012;98 (8):990-999 (In Russ)].
2. Щербак Н. С. Галагудза М. М., Кузьменков А. Н. и др. Морфофункциональные изменения зоны CA1 гиппокампа у монгольских песчанок при применении ишемического посткондиционирования // *Морфология*. – 2012. – Т. 142. – № 5. – С. 12–16 [Shcherbak NS, Galagudza MM, Kuzmenkov AN et al. Morpho-Functional Changes of Hippocampal CA1 Area in Mongolian Gerbils after Ischemic Postconditioning. *Morphologia*. 2012;142(5):12-16 (In Russ)].
3. Conboy L, Foley AG, O'Boyle NM et al. Curcumin-induced degradation of PKC delta is associated with enhanced dentate NCAM PSA expression and spatial learning in adult and aged Wistar rats. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(7):1254-65. doi: 10.1016/j.bcp.2008.12.011.
4. Dong S, Zeng Q, Mitchell ES et al. Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. *PLoS One*. 2012;7(2):e31211. doi: 10.1371/journal.pone.0031211.
5. Estabeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA et al. Curcumin-From molecule to biological function. *Angew Rev Int Ed*. 2012;51(22):5308-32. doi: 10.1002/anie.201107724.
6. Faria A, Pestana D, Teixeira D et al. Flavonoid transport across RBE4 cells: a blood-brain barrier model. *Cell Mol Biol Lett*. 2010;15(2):234-41. doi: 10.2478/s11658-010-0006-4.
7. Farkas E, Luiten PGM, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007;54(1):162-80.
8. Jiang J, Wang W, Sun YJ et al. Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood-brain barrier damage. *Eur J Pharmacol*. 2007;561(1-3):54-62.
9. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*. 2009;5(1):33-8. doi: 10.3988/jcn.2009.5.1.33.
10. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1431-568.
11. Ohno K, Ito U, Inaba Y. Regional cerebral blood flow and stroke index after left carotid artery ligation in the conscious gerbil. *Brain Res*. 1984;297(1):151-7.
12. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 6th edn. Academic, San Diego 2007.
13. Li S, Yuan W, Deng G, et al. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*. 2011;2:28-54. doi: 10.2174/2210290601102010028.
14. Sun Y, Dai M, Wang Y et al. Neuroprotection and sensorimotor functional improvement by curcumin after intracerebral hemorrhage in mice. *J Neurotrauma*. 2011;28(12):2513-21. doi: 10.1089/neu.2011.1958.
15. Wang Q, Sun AY, Simonyi A et al. Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits. *J Neurosci Res*. 2005;82(1):138-48.
16. Zhao J, Yu S, Zheng W. et al. Curcumin improves outcomes and attenuates focal cerebral ischemic injury via antiapoptotic mechanisms in rats. *Neurochem Res*. 2010;35(3):374-9. doi: 10.1007/s11064-009-0065-y.

Информация об авторах

Щербак Наталия Сергеевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Поповешкий Максим Андреевич – врач-невролог ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», лаборант-исследователь лаборатории микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», e-mail: letters-for-max@yandex.ru.

Юкина Галина Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, заведующая лабораторией патоморфологии НИЦ ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», e-mail: pipson@inbox.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», e-mail: galagoudza@mail.ru.

Author information

Shcherbak Natalia S. – Doctor of biological sciences, Senior Researcher Urgent Cardiology Laboratory of Institute of Cardiovascular Diseases First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher Nanotechnology Laboratory of Institute Experimental Medicine Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Popovetskiy Maxim A. – Neurologist First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, researcher of Laboratory of microcirculation and metabolism of the myocardium of Institute Experimental Medicine Almazov National Medical Research Centre, e-mail: letters-for-max@yandex.ru.

Yukina Galina Yu. – PhD, Docent, docent of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Head of the Laboratory pathomorphology Research Center First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: pipson@inbox.ru.

Galagudza Mikhail M. – Doctor of medical sciences (MD), corresponding member of RAS, Director of Institute Experimental Medicine Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of pathophysiology First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: galagoudza@mail.ru.