

© Тезиков Е.Б., Литвицкий П.Ф., 2015
УДК 616-092

Тезиков Е.Б., Литвицкий П.Ф.

Электрофизиологические признаки синдрома отмены этанола на изолированном перфузируемом мозге крыс

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Большая Пироговская ул. 2-4

На изолированном мозге крыс, предварительно подвергшихся алкоголизации, исследовали ЭКoГ (энергетический спектр и среднюю амплитуду) при перфузии мозга с этанолом и после его отмены. У 55% препаратов мозга в период отмены этанола регистрировалась постоянная эпилептиформная активность, что значительно превышало частоту развития судорог у крыс in vivo (25%). Различия в показателях ЭКoГ в условиях in vitro и in vivo обусловлены высокой скоростью элиминации этанола. Так, через 2 мин после прекращения инфузии этанола его концентрация в оттекающем от мозга растворе снижалась с 65 Мм/л до 7 мМ/л. За 105 мин перфузии было воспроизведено 3 периода отмены этанола продолжительностью 5, 10 и 20 мин. Обнаружена высокая положительная корреляция между показателями ЭКoГ на 5-й мин после 1-й отмены этанола и данными показателями за тот же период при 2-й и 3-й отменами этанола. Пролонгирование отмены этанола на препаратах с эпилептиформной активностью более 5 мин приводило к развитию отека мозга и его гибели. Изолированный мозг крысы позволяет неоднократно воспроизвести электрофизиологические признаки синдрома отмены этанола, которые регистрируются у животных in vivo. Разработанный алгоритм перфузии изолированного мозга, предварительно алкоголизованных крыс, может использоваться как модель для исследования механизмов развития судорожной активности и тестирования фармакологических препаратов, купирующих синдром отмены этанола.

Ключевые слова: изолированный мозг крыс; синдром отмены этанола; энергетический спектр ЭКoГ; алгоритмы перфузии мозга

Tezиков E.B., Litvicki P.F.

Electrophysiological features (EEG) of ethanol withdrawal syndromes on isolated perfused rat brain

I.M. Sechenov First Moscow Medical University, 119991, 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, Russia

On isolated rat brains we studied native EEG and its derivatives (mean EEG amplitude and power spectrums — Fourier transformation) during perfusion with ethanol (65 Mm/L) and after its withdrawal. Previously rats were undergone ethanol burden for 6 days according to Majchrowicz procedures to get alcohol withdrawal syndrome. Duration perfusion without ethanol was 5, 10 and 20 min depending on the experimental schedule. Ethanol infusion between periods of withdrawal comprised 20 min. 55% of isolated brains shown epileptiform activity after 1–2 min of ethanol withdrawal but others manifested only increased mean amplitude and the power spectrums of EEG as well as an appearance of single or batch spikes. Differences between in vivo and in vitro conditions can be explained by the accelerated rate of ethanol elimination. The high positive correlation was obtained between EEG findings at the 5-th min of the first ethanol withdrawal and the same findings at the 5-th min of ethanol withdrawal in the second and the third episodes of ethanol withdrawal. Prolongation of withdrawal period more than 5th min caused brain death showing epileptiform activity. Isolated rat brain is the convenient subject to study pathogenesis of excitability of neurons and examination of drugs to treat alcohol withdrawal syndrome.

Key words: alcohol withdrawal syndrome; isolated perfused rat brain; EEG findings; ethanol withdrawal schedule

Для корреспонденции: Тезиков Евгений Борисович, д.м.н., проф. кафедры патофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; e-mail: Tezikov.mma@gmail.com.

Синдром отмены этанола у животных в большинстве исследований оценивают визуально, используя по-луколичественные шкалы [1, 2]. Такая оценка субъективна, признаки у животных появляются неодновременно, имеют разную продолжительность и выраженность. В основе синдрома отмены этанола лежит гипервозбудимость ЦНС, которая может быть количественно оценена с помощью показателей ЭЭГ. Изменения на ЭЭГ по времени и выраженности совпадают с манифестацией внешних признаков синдрома отмены этанола [3]. Однако регистрация ЭЭГ в качестве оценки тяжести синдрома отмены этанола не получила широкого распространения из-за трудоемкости метода (фиксация электродов у многих животных, одновременная оценка ЭЭГ, продолжительность регистрации). Кроме того, если в задачу исследования входит тестирование нескольких препаратов в разных дозах на одном животном, то в условиях *in vivo* это неосуществимо. Этих недостатков можно избежать, используя изолированный перфузируемый мозг крысы. Препарат изолированного мозга крысы позволит точно стандартизировать концентрацию этанола и фармакологических препаратов в перфузионной жидкости, обеспечить их быструю элиминацию, а так же неоднократно воспроизвести электрофизиологические признаки отмены и эффекты фармакологических препаратов на одном мозге животного за короткий промежуток времени. Гипервозбудимость ЦНС, включая эпилептиформную активность, хорошо воспроизводятся на ЭЭГ изолированного мозга животных [4, 5].

Цель исследования — разработка модели воспроизведения электрофизиологических признаков синдрома отмены этанола на одном препарате изолированного мозга крысы и алгоритма для тестирования препаратов, устраняющих или облегчающих течение данного синдрома.

Методика

Моделирование синдрома отмены этанола на изолированном мозге крысы

Синдром отмены этанола воспроизводили на 27 крысах-самцах ACI x Wistar по методу Majchrowicz [1]. Через 12 часов после последнего введения этанола животным внутрижелудочно вводили 25% раствор этанола в дозе 1—4 г/кг для предупреждения развития синдрома. Затем крыс наркотизировали уретаном, доза которого составляла 0,1—0,5 г/кг. Хирургическая техника приготовления препарата изолированного мозга, устройство для перфузии, режим оксигенации раствора при повышенном барометрическом давлении, а также состав перфузионной жидкости был разработан нами ранее [6]. В ходе операции вместо уретана в перфузионный раствор вводили 25% раствор этанола со скоростью, при которой его конечная

концентрация составляла 65—87 Мм/л. После завершения операции (перфузия мозга осуществлялась только через внутренние сонные артерии) концентрацию этанола в растворе поддерживали на уровне 65 Мм/л, так как при меньшей концентрации (32,6 Мм/л) у некоторых препаратов сохранялась судорожная активность на ЭКоГ (электрокортикограмма). Через 30 мин инфузию этанола в раствор прекращали на 5 мин. Затем вновь вводили этанол в течение 20 мин. Во второй раз подачу этанола прекращали на 10 мин, а затем вновь инфузирвали этанол в течение 20 мин. Третий период без введения этанола составлял 20 мин. ЭКоГ и перфузионное давление (ПД) регистрировали за 1 мин до прекращения инфузии этанола и на 5-й, 10-й и 20-й мин после его отмены. Электрический сигнал от электродов, регистрирующих ЭКоГ, через усилитель S71 Coulborn instruments (США) поступал в аналого-цифровой преобразователь L2508, а затем в компьютер для последующей обработки. Специальная компьютерная программа рассчитывала мощности ритмов ЭКоГ (быстрое преобразование Фурье). Энергетический спектр оценивали для частот: — 0,98—4, (Delta-rhythm) — 4—7,6 (Theta-rhythm) — 7,6—13,2 (Alpha-rhythm) — 13,2—32 (Beta-rhythm) Гц. Эта же программа рассчитывала среднюю амплитуду ЭКоГ по peak-to-peak на основе метода предложенного Saunders [7]. Расчет мощностей ЭКоГ и ее амплитуды производили за 50 с, а также наблюдали за изменением этих показателей в режиме on-line.

Этанол в перфузионной жидкости определяли методом газовой хроматографии [8]. Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических программ Microstat и Statistica. Данные представлены как $M \pm m$ по критерию t-statistic. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Отмена этанола не приводит к существенному изменению ЭКоГ у контрольных препаратов (рис. 1). Препараты мозга крыс, подвергшихся алкоголизации, были разделены на 2 группы в зависимости от характера ЭКоГ после отмены этанола. В I группе, которая составляла примерно 45%, через 5 мин после отмены этанола наблюдалось увеличение амплитуды ЭКоГ. Эпизодически регистрировали единичные или непродолжительные групповые судорожные разряды (рис. 2). Во II группе примерно через 1,5—3 мин после прекращения введения этанола ЭКоГ была представлена постоянными судорожными разрядами (рис. 3). Средняя частота спайков достигала 6—9 в секунду. Следует отметить, что при оценке выраженности синдрома отмены этанола *in vivo* максимальный балл присваивается за появление у животных судорог.

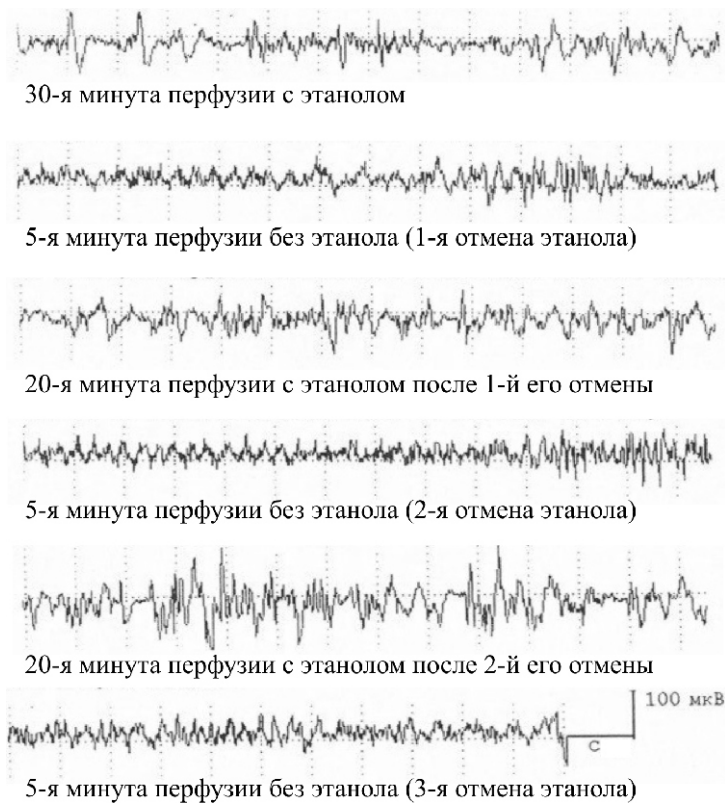


Рис. 1. Влияние этанола и его отмены на изолированный мозг крыс контрольной группы.

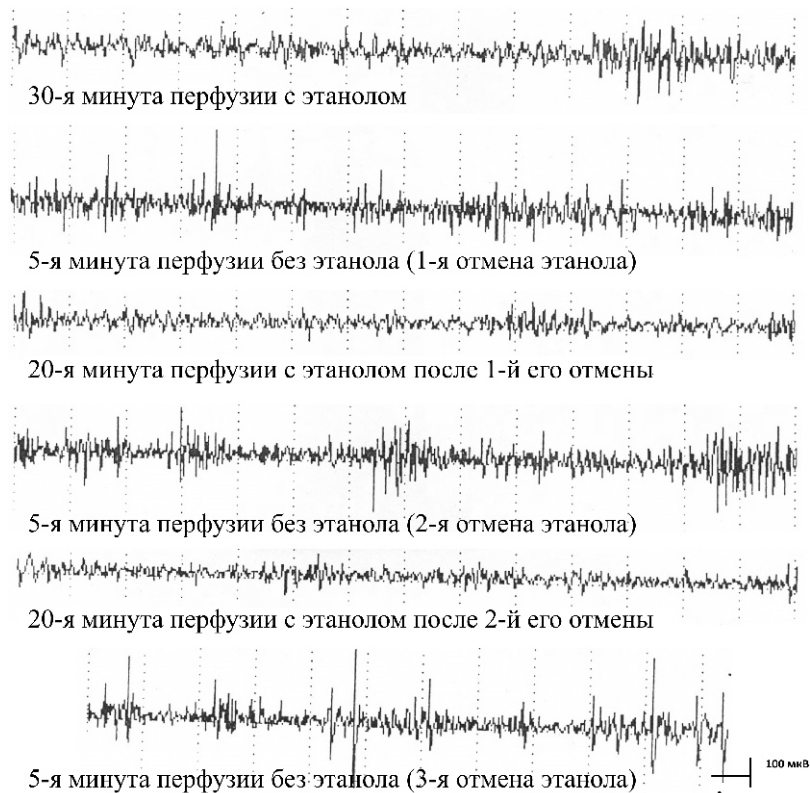


Рис. 2. Влияние этанола и его отмены на изолированный мозг крыс I опытной группы.

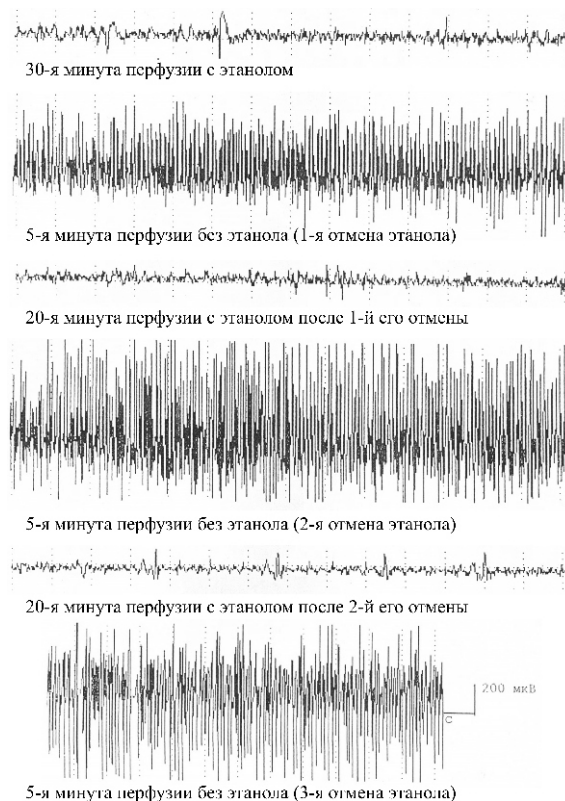


Рис. 3. Влияние этанола и его отмены на изолированный мозг крыс II опытной группы.

На фоне действия этанола мощность ритмов ЭКОГ и ее амплитуда у препаратов мозга контрольных крыс и крыс I и II групп существенно различались. Поэтому мы рассчитывали разницу между значениями мощностями волн ЭКОГ на фоне действия этанола и после его отмены. Изменение энергетического спектра и амплитуды ЭКОГ у препаратов мозга контрольных животных и у препаратов I и II опытных групп в разные сроки после 3-х периодов отмен этанола представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что во II группе на 10-й минуте отмены этанола мощность ритмов и амплитуда ЭКОГ были существенно ниже, чем на 5-й минуте. Судорожная активность во II группе поддерживалась не более 5—8 минут, а затем происходило «уплощение» ЭКОГ и резкий подъем ПД. После 2-й отмены этанола 4 препарата из 10 погибали, а после 3-й отмены выжило лишь 4 препарата.

Средняя частота развития судорог у крыс в условиях *in vivo* составляла примерно 25%, а на препаратах головного мозга судорожная активность на ЭКОГ регистрировалась более чем в 50% случаев. Эти различия в экспериментах *in vivo* и *in vitro* обусловлены тем, что в условиях *in vivo* практически полная элиминация этанола при его концентрации в крови 3 г/л происходит на протяжении нескольких часов, а на препарате

изолированного мозга в течение минут. Так, через 2 мин после прекращения инфузии этанола его концентрация в оттекающем от мозга растворе составляла $7,6 \pm 3,4$ мМ/л ($n = 10$). Pohorecky и соавт. [9] показали, что постепенное снижение дозы этанола после основного периода алкоголизации может полностью предотвратить развитие синдрома отмены.

Во II опытной группе максимальный прирост мощности ритмов и амплитуды ЭКОГ регистрировался на 5-й минуте всех периодов отмены, а в I группе эти показатели были примерно одинаковы. Мощность медленных ритмов имела большую дисперсию, чем мощности альфа- и бета-ритмов. Результаты корреляционного анализа мощностей ритмов ЭКОГ в разные периоды отмены этанола представлены в табл. 2 и 3 свидетельствуют о высокой воспроизводимости изменения мощности ритмов и амплитуды ЭКОГ только на 5-й мин отмены. На 10 мин периода отмены такой зависимости не обнаружено. В основе синдрома отмены этанола лежат адаптивные изменения в нейронах головного мозга [10]. Степень адаптации у каждого животного индивидуальна, что и объясняет отличие электрофизиологических проявлений на ЭКОГ при отмене этанола у разных крыс. У той же самой крысы эти изменения в мозге идентичны, что объясняет высокую корреляцию между показателями ЭКОГ в разные периоды отмены этанола.

Таблица 1

Изменение показателей ЭКоГ после отмены этанола у препаратов мозга крыс контрольной и опытных групп в разные сроки после 1-го, 2-го и 3-го периодов отмены этанола

Время	Группы	n	Амплитуда ЭКоГ (мкВ)	Мощность ритмов ЭКоГ (относительные единицы)			
				Delta	Theta	Alpha	Beta
5-я мин 1-й отмены	Контр. гр.	9	3 ± 4	0,6 ± 3,6	0,2 ± 0,6	0,3 ± 0,3	0,7 ± 4,4
	Гр. I	8	95 ± 20*	30 ± 37	8 ± 7	6 ± 2*	15 ± 4*
	Гр. II	10	710 ± 162*#	1157 ± 656	421 ± 198	223 ± 66*#	397 ± 108*#
5-я мин 2-й отмены	Контр. гр.	9	9 ± 11	0,3 ± 3,6	0,2 ± 1,4	0,2 ± 0,8	1,1 ± 0,6
	Гр. I	8	110 ± 18*	8 ± 7	2 ± 6	4 ± 4	13 ± 3
	Гр. II	10	978 ± 174*#	727 ± 254*#	1145 ± 388*#	441 ± 89*#	471 ± 86
10-я мин 2-й отмены	Контр. гр.	9	1 ± 7	2,6 ± 3,2	1,2 ± 1,2	0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,7
	Гр. I	8	101 ± 17*	76 ± 43	14 ± 6*	9 ± 3*	12 ± 4*
	Гр. II	10	266 ± 158	201 ± 98	307 ± 180	167 ± 79	148 ± 87
5-я мин 3-й отмены	Контр. гр.	7	17 ± 13	5,3 ± 5,3	2,7 ± ,7	2 ± 1,3	0,8 ± 0,5
	Гр. I	7	115 ± 32*	5 ± 6	12 ± 6*	13 ± 5*	30 ± 11*
	Гр. II	6	1472 ± 372*#	225 ± 65*#	1406 ± 715	431 ± 93*#	807 ± 199*#
10-я мин 3-й отмены	Контр. гр.	7	14 ± 14	6,1 ± 4,7	2,2 ± 1,9	1,9 ± 1,2	0,9 ± 0,5
	Гр. I	7	219 ± 126	13 ± 9	25 ± 12	50 ± 36	70 ± 45
	Гр. II	6	609 ± 293*	627 ± 482	499 ± 193*#	623 ± 264*#	609 ± 293*
20-я мин 3-й отмены	Контр. гр.	7	9 ± 6	5,6 ± 3,7	1,4 ± 1,6	1,4 ± 1,1	0,9 ± 0,2
	Гр. I	7	174 ± 117	0,1 ± 2,9	53 ± 44	64 ± 51	53 ± 35
	Гр. II	4	157 ± 114	438 ± 187*#	287 ± 149*	288 ± 170*	204 ± 119*

Примечание. * — различия в сравнении с контролем p<0,05; # — различия между контрольной и I и II опытными группами p<0,05

Таблица 2

Коэффициент корреляции между амплитудой ЭКоГ и мощностью ее ритмов на 5-й минуте первого периода отмены этанола и на 5-й минуте второго и третьего периодов отмены

Амплитуда ЭКоГ и мощность ее ритмов в разные периоды отмены этанола		5-я минута 1-го периода отмены этанола				
		Амплитуда	Дельта	Тета	Альфа	Бета
5-я минута 2-го периода отмены, n = 18	Амплитуда	+0,83*				
	Дельта		+0,43			
	Тета			+0,94*		
	Альфа				+0,81*	
	Бета					0,79*
5-я минута 3-го периода отмены, n = 12	Амплитуда	+0,62*				
	Дельта		+0,64*			
	Тета			+0,97*		
	Альфа				+0,75*	
	Бета					+0,51

Примечание. * — отмечены достоверные значения коэффициента при p<0,05

Таблица 3

Коэффициент корреляции между амплитудой ЭКоГ и мощностью ее ритмов на 5-й минуте второго периода отмены этанола и такими же показателями на 5-й минуте третьего периодов отмены

Амплитуда ЭКоГ и мощность ее ритмов в разные периоды отмены этанола		5-я минута 2-го периода отмены этанола				
		Амплитуда	Дельта	Тета	Альфа	Бета
5-я минута 3-го периода отмены, n = 11	Амплитуда	+0,82*				
	Дельта		+0,75*			
	Тета			+0,99*		
	Альфа				+0,87*	
	Бета					+0,67*

Примечание. * — отмечены достоверные значения коэффициента при p<0,05

Изменение перфузионного давления у препаратов мозга контрольной группы и I и II опытных групп в разные периоды отмены этанола

Периоды перфузии без этанола	Контроль	I группа	II группа
5-я мин 1-го периода	5 ± 1 n = 9	7 ± 1 n = 8	11 ± 1* n = 9
5-я мин 2-го периода	6 ± 1 n = 9	8 ± 1 n = 8	15 ± 1** n = 9
10-я мин 2-го периода	6 ± 1 n = 8	5 ± 1 n = 8	4 ± 7 n = 8
5-я мин 3-го периода	5 ± 1 n = 6	8 ± 1 n = 7	15 ± 2** n = 5
10-я мин 3-го периода	5 ± 1 n = 6	8 ± 2 n = 7	13 ± 2* n = 4

Примечание. * — достоверные различия с контролем, $p < 0,05$; # — достоверные различия между I и II группами, $p < 0,05$

Таким образом, продолжительность перфузии без этанола при многократном моделировании его отмены не должна превышать 5 мин. На 5-7-й мин электрическая активность мозга достигает максимума и ее величина хорошо воспроизводится при последующих периодах отмены этанола. Перфузия без этанола свыше 5—7 мин ведет к росту дисперсии показателей ЭКоГ и гибели мозга препаратов II группы. Инфузия этанола в используемой концентрации между периодами отмены должна составлять не менее 15—20 мин, так как за это время происходит восстановление исходной ЭКоГ и ПД.

Прекращение инфузии этанола вызывало небольшое снижение ПД в контрольной и I группе, что было обусловлено устранением введения дополнительного объема раствора (табл. 4). Во II группе ПД снижалось в значительно большей степени и это, вероятно, было связано с массивным высвобождением эндогенных вазодилаторов. Отрицательная корреляция на между ПД и амплитудой ЭКоГ, мощностями дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов на 5-й мин первого периода отмены этанола составляла 0,61 ($p < 0,03$, $n = 18$), 0,66 ($p < 0,01$, $n = 18$), 0,71 ($p < 0,001$, $n = 18$), 0,75 ($p < 0,0001$, $n = 18$) и 0,73 ($p < 0,0001$, $n = 18$) соответственно.

Возобновление инфузии этанола после периода отмены устраняло спайковую активность на ЭКоГ в течение 30—60 с. Одновременно происходило и увеличение ПД, которое восстанавливалось через 2—3 мин. Во II группе, если период отмены был более 5 мин, ПД начинало быстро повышаться, что совпадало с урежением частоты судорожных спайков и уплощением ЭКоГ. В последнем случае ПД могло превышать исходные значения на 30 ± 7 мм рт.ст. У некоторых препаратов ПД продолжало расти, достигая 100—120 мм рт.ст., и ЭКоГ уже не восстанавливалась. Одновременно мы наблюдали резкое набухание ткани мозга, что объясняется развитием цитотоксического отека.

Заключение

На изолированном мозге крыс электрофизиологические признаки синдрома отмены этанола (эпилептиформная судорожная активность) возникают чаще, чем, судороги в условиях *in vivo*. Данная модель, судя по показателям ЭКоЭ, имеет высокую степень воспроизводимости на одном препарате изолированного мозга, что подтверждается корреляционным анализом показателей ЭКоГ. Нами разработан алгоритм перфузии мозга с этанолом, его концентрации, а также продолжительность периодов отмены этанола, которые не приводят к повреждению нейронов мозга. Изолированный перфузируемый мозг крыс, предварительно подвергшихся алкоголизации, может служить наиболее удобным объектом для изучения состояния мозга при синдроме отмены этанола, а так же для изучения механизмов развития спонтанных судорог и тестирования препаратов, купирующих это состояние. Кроме того, данная модель позволяет избежать влияния расстройств микроциркуляции [11].

Список литературы

1. Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacology*, 1975; 43 (3): 245-541.
2. Economidou D., Cipitelli A., Stopponi S., Bracconi S., Clementi S. et al. Activation of Brain NOP Receptors Attenuates Acute and Protracted Alcohol Withdrawal Symptoms in Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35 (4): 747-55.
3. Hunter B.E., Boast C.A., Walker D.W., Zornetzer S.F. Alcohol withdrawal syndrome in rats: neural and behavioral correlates. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1973; 1 (6): 719-25.
4. Librizzi L., Noe F., Vezzani A., de Curtis M., Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (7): 82-90.
5. Librizzi L., Noe F., Vessani A., Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence

and blood-brain barrier damage. *Annals of Neurology*. 2012; 72 (1): 82-90.

6. Тезиков Е.Б., Пирожков С.В., Нужный В.П. Применение гипербароксигенации перфузируемого раствора для увеличения снабжения изолированного мозга кислородом. *Физиологич. Журнал*. 1995; 81 (9): 146-53.

7. Saunders M.G. Amplitude probability density studies on alpha and alpha-like patterns. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 1963; 15 (5): 761-67.

8. Успенский А.У., Нужный В.П., Абдрашитов Ф.Х., Листвина, В.П. Об определении содержания этанола, ацетальдегида и ацетона в крови. М.: Медицина; Биологические основы алкоголизма. 1984: 86 -2.

9. Pohorecky L.H., Jaffe L.S., Berkeley H.A. Ethanol withdrawal in rat: involvement of noradrenergic neurons. *Life Sci.* 1974; 15 (3): 427-37.

10. McGuiler N.S., Padula A.E., Woodward J.J., Mulholland P.J. Withdrawal from chronic intermittent alcohol exposure increases dendritic spine density in the lateral orbitofrontal cortex of mice. *Alcohol*. 2015; 49(1): 21-7.

11. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Шендрыгина А.А., Чекнева И.С., Емельянова Т.В. Нарушения микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Сеченовский вестник*. 2014; 18(4): 27-33.

Поступила 05.05.15

References

1. Majchrowicz E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacology*, 1975; 43 (3): 245-541.

2. Economidou D., Cippitelli A., Stopponi S., Bracconi S., Clementi S. et al. Activation of Brain NOP Receptors Attenuates Acute and Protracted Alcohol Withdrawal Sym-

toms in, Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35 (4): 747-55.

3. Hunter B.E., Boast C.A., Walker D.W., Zornetzer S.F. Alcohol withdrawal syndrome in rats: neural and behavioral correlates. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1973; 1 (6): 719-25.

4. Librizzi L., Noe F., Vezzani A., de Curtis M., Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann. Neurol.* 2012; 72 (7): 82-90.

5. Librizzi L., Noe F., Vessani A., Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Annals of Neurology*. 2012; 72 (1): 82-90.

6. Tezиков Е.Б., Пирожков С.В., Нущний В.П. Use of hypobaroxxygenation of perfusion solution for increase of the oxygen supply to the rat isolated brain. *Sechenov Physiological Journal*, 1995; 81(9): 146-53. (in Russian)

7. Saunders M.G. Amplitude probability density studies on alpha and alpha-like patterns. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 1963; 15 (5): 761-67.

8. Uspenskii A.E., Nushnii V.P., Abdrashitov F.X., Listvina V.P. Ethanol, acetaldehyde and acetone examination in blood. М.: Medicine; Biological basics of alcoholism. 1984; 86-2. (in Russian)

9. Pohorecky L.H., Jaffe L.S., Berkeley H.A. Ethanol withdrawal in rat: involvement of noradrenergic neurons. *Life Sci.* 1974; 15 (3): 427-37.

10. McGuiler N.S., Padula A.E., Woodward J.J., Mulholland P.J. Withdrawal from chronic intermittent alcohol exposure increases dendritic spine density in the lateral orbitofrontal cortex of mice. *Alcohol*. 2015; 49(1): 21-7.

11. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Shchendrygina A.A., Chekneva I.S., Emelyanova T.V. Microcirculatory disorders in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Sechenov bulletin*. 2014. 18(4): 27-33.

Received 05.05.15

Сведения об авторах:

Литвицкий Петр Францевич, д.м.н., проф., чл.-корр РАН, зав. кафедрой патофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Большая Пироговская ул. 2-4