



ISSN 1810-5033

4/2020  
Том 20

# НОВОСТИ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ  
НАУК

NEWS  
OF BIOMEDICAL  
SCIENCES

# НОВОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

# NEWS OF BIOMEDICAL SCIENCES

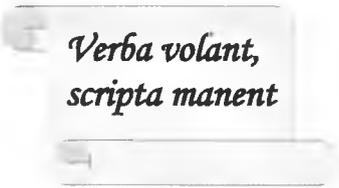
Научно-практический и научно-теоретический журнал

*НБ  
МН*

*Издается с января 2001 года  
Published since January, 2001*

*BSM*

*Выходит четыре раза в год  
Published quarterly*



*Verba volant,  
scripta manent*

**2020, Т. 20, № 4**

**МИНСК**

**РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ:**

**В. А. Кульчицкий** (*главный редактор*),  
**А. Г. Чумак** (*зам. главного редактора*),  
**М. О. Досина** (*ответственный секретарь*),  
**О. Г. Тихонович** (*секретарь*),  
**Л. И. Арчакова, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин**  
**И. В. Залуцкий, В. В. Зинчук, С. Л. Кабак,**  
**В. Н. Калюнов, А. И. Кубарко,**  
**В. И. Кузнецов, Л. М. Лобанок,**  
**Н. Е. Максимович, А. Г. Мрочек,**  
**В. Н. Никандров, В. А. Переверзев,**  
**Ю. Я. Родионов, И. Н. Семененя,**  
**Е. И. Слобожанина, В. В. Солтанов,**  
**Н. Ф. Сорока, С. Н. Черенкевич**

**E D I T O R I A L  
B O A R D :**

**V. A. Kulchitsky** (*Editor-in-Chief*),  
**A. G. Chumak** (*Associate Editor-in-Chief*),  
**M. O. Dosina** (*Responsible Secretary*),  
**O. G. Tichonovich** (*Secretary*),  
**L. I. Archakova, F. I. Vismont, S. V. Goubkin**  
**I. V. Zalutsky, V. V. Zinchuk, S. L. Kabak,**  
**V. N. Kaliunov, A. I. Kubarko, V. I. Kuznetsov,**  
**L. M. Lobanok, N. E. Maksimovich,**  
**A. G. Mrochek, V. N. Nikandrov,**  
**V. A. Pereverzev, Yu. Ya. Rodionov,**  
**I. N. Semeneyna, E. I. Slobozhanina,**  
**V. V. Soltanov, N. F. Soroka,**  
**S. N. Cherenkevich**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ (EDITORIAL COUNCIL):**

**К. В. Анохин** (Москва, Россия), **Ю. А. Владимиров** (Москва, Россия), **А. И. Григорьев**  
(Москва, Россия), **М. И. Давыдов** (Москва, Россия), **Д. П. Дворецкий** (Санкт-Петербург,  
Россия), **В. В. Зинчук** (Гродно, Беларусь), **В. А. Матюхин** (Москва, Россия),  
**А. Д. Ноздрачев** (Санкт-Петербург, Россия), **Г. Н. Пономаренко** (Санкт-Петербург,  
Россия), **А. Н. Разумов** (Москва, Россия), **В. Ф. Сагач** (Киев, Украина), **В. О. Самойлов**  
(Санкт-Петербург, Россия), **В. А. Труфакин** (Новосибирск, Россия), **В. Ф. Чехун** (Киев,  
Украина), **E. Aleknavicius** (Lithuania), **G. Burnstock** (United Kingdom), **M.-A. Custaud**  
(France), **N. Dale** (United Kingdom), **D. Djuric** (Serbia), **R. Gerstberger** (Germany),  
**M. J. Kluger** (USA), **K. M. Spyer** (United Kingdom), **M. Szekely** (Hungary),  
**W. Winlow** (United Kingdom)

**Адрес  
редакции:**

*Институт физиологии НАН Беларуси*  
*к. 203, ул. Академическая 28,*  
*220072, Минск, Республика Беларусь*  
*Тел./Факс: +375 17 384-16-30;*  
*Электронная почта: biblio@fizio.bas-net.by*

**Address  
of the Editorial Office:**

*Institute of Physiology, NAS of Belarus*  
*room 203, Akademicheskaya str. 28,*  
*220072, Minsk, Republic of Belarus*  
*Phone/Fax: +375 17 384-16-30;*  
*E-mail: biblio@fizio.bas-net.by*



© Институт физиологии НАН Беларуси,  
Institute of Physiology, NAS of Belarus  
© Новости медико-биологических наук  
News of Biomedical Sciences

УДК 577.152.34:546.42

В.Н. НИКАНДРОВ, И.А. ИЛЬЮЧИК

## ВЛИЯНИЕ ИОНОВ Mn(II) НА РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОТЕИНОВ-СУБСТРАТОВ ПРОТЕИНАЗАМИ

Полесский государственный университет, Пинск, Беларусь

Изучено влияние  $MnCl_2$  в диапазоне концентраций  $10^{-8}$ – $10^{-2}$  М на расщепление гемоглобина быка, желатина, казеина и фибриногена человека трипсином (ЕС 3.4.21.4),  $\alpha$ -химотрипсином (ЕС 3.4.21.1), субтилизином *Bac. licheniformis* (ЕС 3.4.21.62), папаином (ЕС 3.4.22.2), пепсином (ЕС 3.4.23.1) свиньи и коллагеназой I типа *Cl. histolyticum* (ЕС 3.4.24.3) в тонком слое агарового геля. Установлено, что добавление эффектора в реакцию систему ведет, как правило, к слабому или умеренному (на 20–50%) подавлению протеолитической активности. Наиболее чувствительна к действию  $MnCl_2$  была протеолитическая активность папаина и пепсина, а наиболее индифферентна – активность субтилизина. Чаще всего отмечены изменения расщепления гемоглобина, а наиболее редко – желатина. Введение в реакцию систему неорганического ортофосфата в ряде случаев сопровождалось отменой ингибиторного действия катионов марганца. Вместе с тем, выявлены случаи изменения эффектов последнего – существенный рост протеолитической активности. Это дает основания полагать, что в присутствии ортофосфата происходят конформационные перестройки молекул протеиназы.

Следовательно, катионы марганца (II) способны оказывать прямое воздействие на протеолитические процессы. Большое разнообразие протеинов и протеиназ позволяет считать, что катионы марганца могут вызывать и более значительные изменения реакций протеолиза, чем выявленные в настоящем исследовании.

*Ключевые слова:* протеиназы, расщепление белков,  $MnCl_2$ , неорганический ортофосфат.

**Введение.** Марганец – незаменимый элемент в обеспечении жизнедеятельности микроорганизмов, растений и животных.

Ионы марганца – один из наиболее общих кофакторов и структурных компонентов около 6% энзимов [3]. Достаточно было бы упомянуть только Mn-содержащую митохондриальную супероксиддисмутазу и карбоксилазу. В свое время участие марганца в фиксации  $CO_2$  было использовано при создании препарата «Карбоксилин», применяемого при кормлении сельскохозяйственных животных [12].

Кроме того, этот элемент участвует в цикле мочевины, цикле глутамина, в иницировании и подавлении окислительного стресса в клетках [9]. Марганец содержится в аргиназе печени, негемовых каталазах термофильной бактерии *Thermophilus thermophilus*, аминопептидазе P из *Escherichia coli*; у прокариотов описаны  $Mn^{2+}$ -зависимые Ser/Thr- и Tyr-фосфатазы (O-фосфатазы) [7, 10].

Считают, что Mn играет критическую роль и в выживании клеток и их гибели вследствие изменения активности Mn-супероксиддисмутазы, а также уровня экспрессии и активности каспаз [8].

В головном мозгу концентрация марганца максимальна в хвостатом ядре, бледном шаре и других областях базальных ганглиев. Как раз именно они затрагиваются при нейродегенеративных изменениях, характерных для болезни Гентингтона, что обусловлено снижением марганец-зависимой активации (фосфорилирования) p53 [9].

Этот элемент входит в структуру или активирует около сорока энзимов. Вместе с тем, избыточное поступление марганца в организм сопровождается цитотоксическим эффектом вследствие, как принято считать, прямого подавления дыхательной функции митохондрий и развития окислительного стресса [9], что влечет развитие дальнейших функционально-структурных изменений клеток, тканей и органов.

Между тем, механизм действия катионов марганца на молекулярно-клеточном уровне пока еще далек от исчерпывающей ясности. Это относится к взаимодействию его с реакциями и компонентами протеолиза – одного из важнейших механизмов регуляции метаболизма в целом.

В литературе по данному вопросу имеется небольшое количество сообщений, не составляющих сколь-нибудь целостную картину. Продемонстрированы сдвиги протеолитической активности осветленных гомогенатов клеток *Chlorella vulgaris* под действием избытка этих катионов *in vitro* [19]. Однако гомогенаты представляют собой сложную многокомпонентную систему, и не позволяют судить о возможности прямого влияния катионов марганца на реакции протеолиза. Выявлено также, что вызванная хлоридом марганца токсическая гидратация клеток нервной ткани предотвращалась добавлением плазминогена или его активатора – стрептокиназы, или фактором роста нервной ткани, обладающего и плазминоген-активаторной и собственной протеолитической активностью [13–15]. Эти обстоятельства диктовали необходимость выяснения возможности прямого воздействия марганца на реакции протеолиза.

Цель настоящей работы – раскрыть особенности действия катионов  $Mn^{2+}$  на расщепление ряда протеинов-субстратов различными протеиназами.

**Материалы и методы.** В работе использованы образцы трипсина (ЕС 3.4.21.4),  $\alpha$ -химотрипсина (ЕС 3.4.21.1) быка, пепсина (ЕС 3.4.23.1) свиньи, субтилизина *Bac. licheniformis* (ЕС 3.4.21.62), гемоглобина быка, фибриногена человека (“Sigma”, США), папаина (ЕС 3.4.22.2), коллагеназы I типа *Cl. histolyticum* (ЕС 3.4.24.3, “AppliChem”, Германия), желатина свиньи, кумасси голубого G-250 (“Fluka”, Швейцария), агара (“Melford”, США).

Казеин по Гаммерстену и другие реактивы квалификации «хч» или «чда» были производства стран СНГ, их использовали после соответствующей дополнительной очистки.

*Протеолитическую активность* определяли по лизису фибриногена, казеина, гемоглобина или желатина в тонком слое агар-агара как подробно описано ранее [18]. Концентрация протеинов составляла 10 г/л, агар-агара – 10 г/л. В качестве растворителя для приготовления протеин-агаровых пластин использовали деионизированную воду, в которую добавляли аликвоты  $Na_2HPO_4 + KH_2PO_4$ , 0,05 М трис-НСl буфер рН 7,4. В качестве растворителя при работе с пепсином использовали 0,2 М ацетатный буфер рН 1,47, при работе с остальными протеиназами – 0,05 М трис-НСl буфер рН 7,4. Пластины с нанесенными пробами (10 мкл) инкубировали при 37 °С в течение 20 часов. Зоны лизиса визуализировали обработкой протеин-агаровых пластин 1 М трихлоруксусной кислотой.

Содержание протеинов в растворах оценивали по величине абсорбции при 280 нм, используя соответствующие значения  $A_{cm}^{\%}$ , приведенные в предыдущей статье [16], а также колориметрическим методом с кумасси G-250 [1].

Все исследования выполнены, девятикратно, результаты обработаны статистически с вычислением *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Судя по полученным результатам, наиболее интенсивно расщепляемым протеином для сериновых протеиназ и папаина оказался казеин, тогда как пепсин и коллагеназа сильнее расщепляли желатин. Вместе с тем, наименее предпочтительным для сериновых протеиназ и папаина был гемоглобин (для трипсина – также фибриноген), а для пепсина и коллагеназы – фибриноген (таблица).

Учитывая значение неорганического ортофосфата в проявлении протеолитической активности (так называемый «фосфатный эффект в протеолизе» [20]), исследования проведены также и при добавлении в реакционную систему ортофосфата.

Эти результаты, в целом, мало отличаются от ранее описанных авторами [20]. Оказалось, что в присутствии неорганического ортофосфата расщепление трипсином гемоглобина усиливалось на 17, желатина – на 18, а фибриногена – на 43%. Лизис химотрипсином казеина, гемоглобина и желатина возрастал на 14, 30 и 106% соответственно. Субтилизин в присутствии ортофосфата на 20% интенсивнее расщеплял только желатин, а папаин этот же протеин – на 68%.

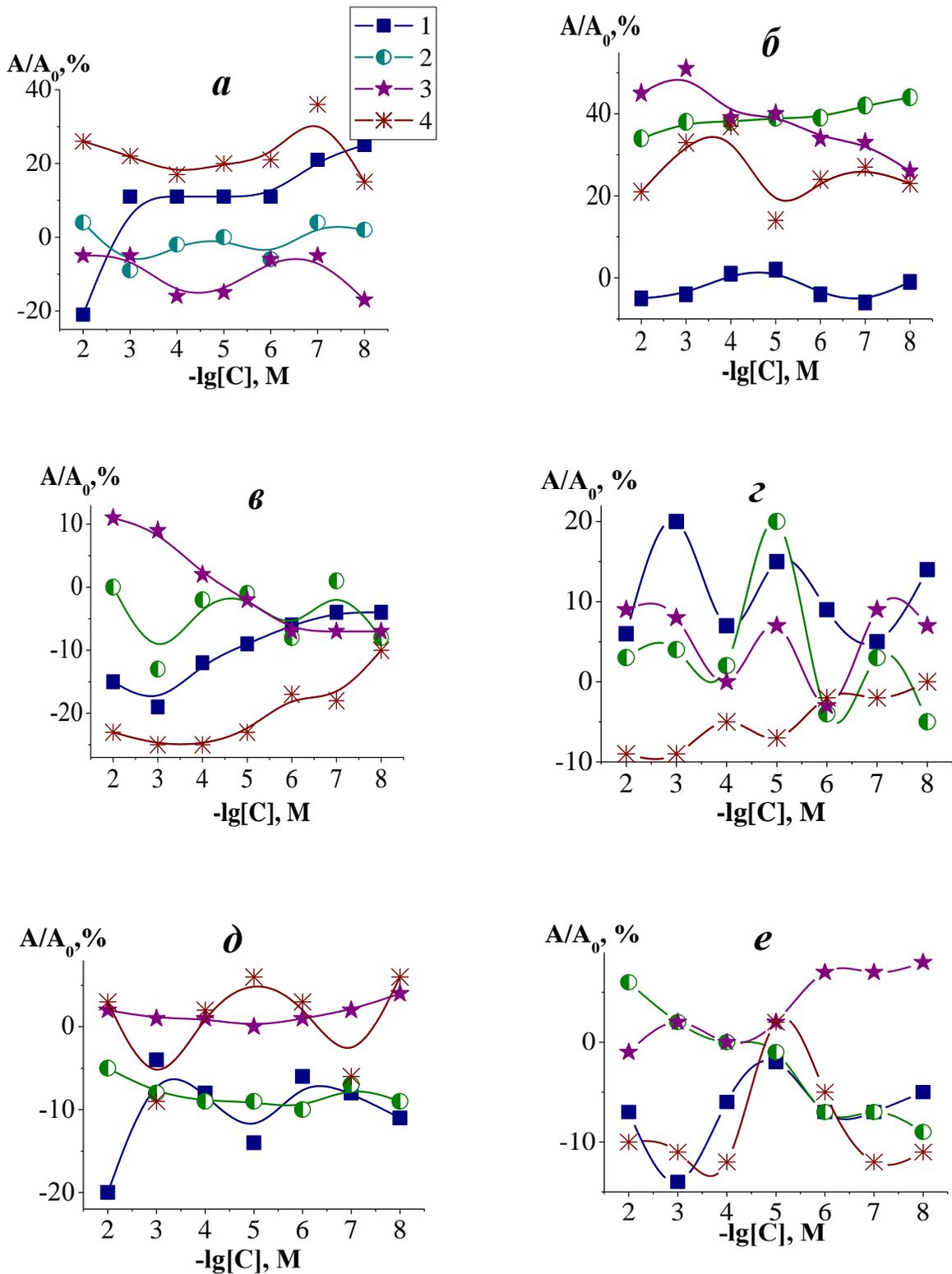
Вместе с тем, в присутствии неорганического ортофосфата угнетались расщепление казеина трипсином на 41%, казеина и фибриногена – на 83 и 55%, гемоглобина, желатина и казеина пепсином – на 59, 41 и 35%, гемоглобина коллагеназой – на 26% соответственно. Во всех остальных случаях сдвиги протеолитической активности не превышали 10%. Нужно учесть, что в данном случае был использован ортофосфат в фиксированной концентрации, тогда как эффективная концентрация его для каждого энзима по конкретному протеиновому субстрату различна [20].

**Таблица.** Расщепление протеинов-субстратов (мм<sup>2</sup> зон лизиса) протеолитическими энзимами в тонком слое агарового геля ( $n = 9$ )

Растворитель	Площадь расщепления протеинов, мм <sup>2</sup>			
	гемоглобина	желатина	казеина	фибриногена
	<b>трипсином</b>			
0,05 М трис-НСl буфер	143,2 ± 5,2	508,4 ± 11,1	603,3 ± 15,8	146,4 ± 6,0
0,06 М фосфатный буфер	167,3 ± 3,2*	601,9 ± 9,2*	353,1 ± 12,8*	208,8 ± 8,9*
<b>α-химотрипсином</b>				
0,05 М трис-НСl буфер	73,8 ± 3,9	304,8 ± 8,2	437,0 ± 7,2	387,5 ± 11,7
0,06 М фосфатный буфер	96,2 ± 1,0*	630,7 ± 10,6*	496,6 ± 10,9*	397,5 ± 15,0
<b>субтилизином</b>				
0,05 М трис-НСl буфер	245,9 ± 5,1	560,0 ± 7,6	591,7 ± 7,5	465,8 ± 10,6
0,06 М фосфатный буфер	255,4 ± 3,6	674,4 ± 8,3*	609,9 ± 8,2	473,7 ± 18,4
<b>папаином</b>				
0,05 М трис-НСl буфер	71,4 ± 2,6	160,6 ± 15,7	312,8 ± 9,9	187,6 ± 3,7
0,06 М фосфатный буфер	78,0 ± 2,8	269,3 ± 8,1*	53,0 ± 2,2*	85,0 ± 5,8*
<b>пепсином</b>				
0,15 М раствор NaCl	180,8 ± 3,8	248,9 ± 3,4	218,0 ± 3,4	109,8 ± 4,0
0,15 М раствор NaCl + 0,06 М К <sub>2</sub> НРО <sub>4</sub>	74,5 ± 1,6*	148,0 ± 3,0*	141,4 ± 3,8*	110,9 ± 5,6
<b>коллагеназой</b>				
0,05 М трис-НСl буфер	157,9 ± 1,5	441,0 ± 5,2	388,6 ± 3,3	132,6 ± 3,6
0,06 М фосфатный буфер	116,2 ± 4,1*	405,4 ± 8,3	421,6 ± 4,1	128,6 ± 4,6

Примечание: \* – изменения статистически достоверны,  $P \leq 0,05$

На расщепление протеинов-субстратов **трипсином** в трис-буфере ионы  $Mn^{2+}$  оказали умеренное воздействие: изменения протеолитической активности не превышали 25%, а на расщепление желатина фактически не влияли (рис. 1а).



**Рис. 1.** Изменения (% к контролю, принятому за 100%) расщепления протеинов гемоглобина (1), желатина (2), казеина (3) и фибриногена (4) трипсином (*a*, *б*),  $\alpha$ -химотрипсином (*в*, *г*), субтилизином (*д*, *е*) в тонком слое агарового геля в присутствии хлорида марганца; растворитель – 0,05 М трис-НСl буфер рН 7,4 (*a*, *в*, *д*) или 0,06 М фосфатный буфер (*б*, *г*, *е*)

При концентрации катионов марганца  $10^{-2}$  М расщепление гемоглобина угнеталось на 20%, а в диапазоне концентраций эффектора  $10^{-8}$ – $10^{-7}$  М наблюдалось усиление расщепления этого белка на 22–25%. Расщепление же казеина этой протеиназой подавлялось  $Mn^{2+}$  в концентрациях  $10^{-8}$  и  $10^{-5}$ – $10^{-6}$  М.

<sup>4</sup> М лишь на 17%, тогда как расщепление фибриногена умеренно стимулировалось во всем диапазоне концентраций  $Mn^{2+}$ , но наиболее заметно при концентрациях  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  М и  $10^{-3}$ – $10^{-2}$  М, в среднем на 20–26%.

Замена трис-буфера фосфатным буфером вела к нивелированию эффектов  $Mn^{2+}$  на расщепление трипсином гемоглобина: колебания активности не превышали 5%, тогда как лизис остальных протеинов-субстратов активировался (рис. 1б). Особенно заметно это было при использовании в качестве субстратов желатина и казеина. В первом случае выявлено максимальное усиление желатинолитической активности на 44% при концентрации эффектора  $10^{-8}$   $Mn^{2+}$ , которое линейно уменьшалось до 34% при минимальной концентрации катионов марганца. Расщепление же казеина, наоборот, возрастало с увеличением концентрации эффектора с 26% при  $10^{-8}$  М до 51 и 45% при его концентрации  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$  М соответственно.

На протеолитическую активность химотрипсина в трис-буфере катионы  $Mn^{2+}$  не оказали существенного влияния при использовании в качестве субстратов желатина и казеина. Лишь в концентрации  $10^{-3}$  М выявлено небольшое угнетение расщепления желатина (рис. 1в). Гемоглинолитическая же активность химотрипсина слабо подавлялась (на 12–19%) в диапазоне концентраций катионов марганца  $10^{-4}$ – $10^{-2}$  М. А вот расщепление фибриногена при всех концентрациях марганца умеренно угнеталось, особенно в диапазоне концентраций  $10^{-5}$ – $10^{-2}$  М – на 23–25%.

Характер действия катионов марганца в фосфатном буфере заметно отличался от описанного выше: на всех протеинах-субстратах эффект катионов в большинстве случаев не превышал 9% (рис. 1г). Лишь гемоглинолитическая и желатинолитическая активность протеиназы возрастала на 20% при концентрации соли марганца  $10^{-3}$  и  $10^{-5}$  М соответственно.

Гидролиз протеинов субтилизином в трис-буфере в присутствии  $Mn^{2+}$  мало изменялся. Интенсивность расщепления желатина, казеина и фибриногена практически не отличалась от контроля, колебания гемоглинолитической активности не превышали 15%, за исключением подавления таковой на 20% при воздействии катионов марганца в концентрации  $10^{-2}$  М (рис. 1д).

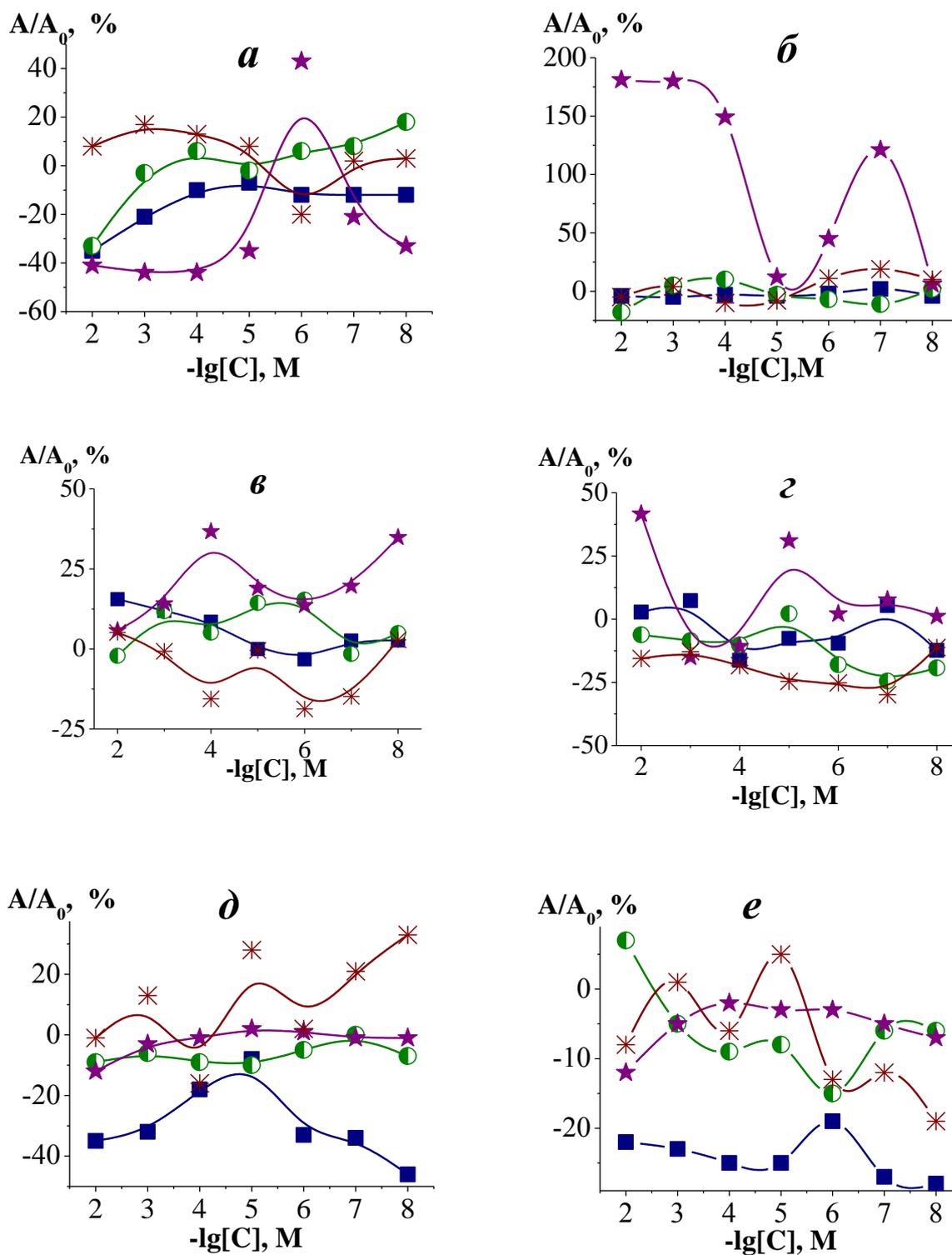
Замена трис-буфера фосфатным существенно не меняла картину действия изучаемого эффектора на эту протеиназу. Хотя кривые сдвигов активности выглядели более рельефными, колебания ее не превышали 14% (рис. 1е).

Влияние  $Mn^{2+}$  на протеолитическую активность папаина было более выраженным. Особенно это четко проявилось при использовании в качестве субстрата гемоглобина и казеина. В трис-буфере его гемоглинолитическая активность угнеталась на 21 и 35% при концентрации эффектора  $10^{-3}$  и  $10^{-2}$  М соответственно (рис. 2а). При максимальной концентрации соли падала на 33% и желатинолитическая активность.

Казеинолитическая активность папаина угнеталась катионами марганца во всем диапазоне концентраций на 33–44%, тогда как фибриногенолитическая – лишь при концентрации  $10^{-6}$  М на 20%.

Замена же трис-буфера фосфатным практически нивелировала эффекты ионов  $Mn^{2+}$  на протеолитическую активность папаина при использовании почти всех протеинов-субстратов за исключением казеина (рис. 2б). Расщепление последнего резко активировалось, причем концентрационно можно выделить 2 зоны: в концентрации  $10^{-7}$  М и  $10^{-6}$  М активность возрастала на 121 и 45% соответственно, в при  $\geq 10^{-4}$  М – в 1,5 – 1,8 раз.

Протеолитическая активность пепсина в ацетатном буфере в присутствии катионов марганца изменялась в отношении всех протеинов-субстратов (рис. 2в). Так, расщепление гемоглобина подавлялось во всем диапазоне концентраций эффектора на 21–50%, но наиболее сильно в диапазоне концентраций  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М (на 42–45%) и при концентрации катиона  $10^{-2}$  М (на 50%). Казеинолитическая активность пепсина угнеталась на 20% при концентрации  $Mn^{2+}$   $10^{-2}$  М и  $10^{-7}$  М. Желатинолитическая активность этой протеиназы, наоборот, повышалась при концентрации  $Mn^{2+}$   $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М на 25–33%, а фибриногенолитическая – на 29% при концентрации эффектора  $10^{-8}$  М.



**Рис. 2.** Изменения (% к контролю, принятому за 100%) расщепления протеинов папаином (*a, б*), пепсином (*в, г*), коллагеназой (*д, е*) в тонком слое агарового геля в присутствии хлорида марганца; растворитель – 0,05 М трис-НСl буфер pH 7,4 (*a, д*), 0,2 М ацетатный буфер (*в*), 0,06 М фосфатный буфер (*б, е*) или 0,2 М ацетатный буфер с добавлением  $KH_2PO_4$  (*г*), Обозначения те же, что в рис. 1

При добавлении в реакцию систему неорганического ортофосфата гемоглинолитическая активность пепсина подавлялась хлоридом марганца в отдельных концентрациях не более чем на 16% (рис. 2г). В этих условиях расщепление желатина угнеталось катионами марганца в диапазоне концентраций  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М на 18–26% с максимальным эффектом при концентрации  $10^{-7}$  М. Характер изменений казеинолитической активности пепсина в присутствии

ортофосфата был сложнее. В данном случае хлорид марганца в концентрации  $10^{-5}$  М усиливал расщепление казеина на 31%, в концентрации  $10^{-3}$  М слабо угнетал процесс (на 15%), а при максимальной концентрации эффектора повышал на 42%. Добавление хлорида марганца при концентрации  $10^{-4}$ – $10^{-2}$  М в присутствии ортофосфата слабо угнетало фибринолитическую активность пепсина: на 13–16%. Однако при более низких концентрациях аниона марганца этот эффект достигал 25–30%.

Изменения протеолитической активности коллагеназы в трис-буфере под действием катионов марганца по желатину и казеину были незначительны: величина ее практически не отличалась от контроля (рис. 2*d*). В тоже время гемоглинолитическая активность подавлялась при концентрации эффектора  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М (на 33–46%) и при  $10^{-3}$ – $10^{-2}$  М (на 32–34%). Расщепление фибриногена усиливалось на 28% при концентрации  $Mn^{2+}$   $10^{-5}$  М и на 21–33% при его концентрации  $10^{-8}$ – $10^{-7}$  М.

В фосфатном буфере действие  $Mn^{2+}$  было заметно лишь на гемоглинолитической активности, которая во всем диапазоне концентраций эффектора умеренно подавлялась на 20–28% (рис. 2*e*).

Изложенные результаты свидетельствуют о том, что на расщепление протеинов «стандартными» протеиназами, в большинстве случаев  $Mn^{2+}$  оказал весьма умеренное ингибиторное действие, не превышающее, как правило, 30%. Лишь расщепление гемоглибина пепсином подавлялось на 50%, а расщепление гемоглибина и фибриногена коллагеназой – на 46%. В ряде случаев соль марганца воздействия на протеолитическую активность не оказала, как например, на активность субтилизина. В отдельных случаях расщепление субстрата усиливалось: фибриногена трипсином и пепсином – на 20–29%. Существенным моментом является то, что эффект зависит от протеина субстрата.

Наиболее часто при воздействии марганца наблюдали изменения уровня расщепления протеиназами гемоглибина, а реже всего – желатина. Наиболее чувствительными к действию эффектора оказались папаин и пепсин.

Как известно, взаимодействие катионов  $Mn^{2+}$  с молекулой протеина происходит за счет остатков Asp, Glu и His [2, 11]. Однако попытка связать величину эффекта катиона марганца с содержанием остатков этих аминокислот неудачна. Так, содержание Asp+Glu и His в коллагеназе составляет 244 и 16, тогда как в пепсине – 28 и 1 соответственно. В гемоглибине, протеолитическое действие на который наиболее часто, содержание Asp+Glu и His равно 45 и 16, в желатине – 115 и 8 соответственно [4–6]. Между тем, как раз коллагеназа в ряде случаев более устойчива к действию эффектора, чем пепсин, так же, как и желатин в сравнении с гемоглибином.

Здесь большую роль играют перестройки конформации, прежде всего, протеиназ, поскольку субстратные протеины заключены в агаровый гель и подвижность их молекул ограничена. Хотя локальные изменения и в этом случае исключить нельзя.

Можно также заметить, что в присутствии анионов неорганического ортофосфата в целом ряде моментов действие катионов марганца на активность протеиназ ослаблялось. Казалось бы, имело место образование нерастворимых ортофосфатов марганца. Однако на самом деле, ситуация, по-видимому, сложнее. Так, в присутствии ортофосфата ионы марганца вызвали усиление расщепления желатина и казеина трипсином на 44 и 51% соответственно, расщепление гемоглибина и желатина химотрипсином – на 20%. Ингибирование лизиса желатина папаином сменялось его стимулированием на 45 и 121%, а подавление лизиса казеина пепсином – ростом казеинолиза на 31 и 42%.

Нужно заметить, что природа описанного нами в свое время так называемого «фосфатного эффекта» в протеолизе [17, 20] остается, по сути неизученной. Это осложняет понимание сущности происходящих сдвигов активности протеиназ в присутствии неорганического ортофосфата. Подобная ситуация может встретиться и при исследовании эффектов иных катионов металлов.

Отсутствие резких сдвигов протеолиза протеинов субстратов при воздействии катионов марганца (II) в данном исследовании вовсе не означает, что в конкретных биосистемах они не могут быть более сильными. Как было уже упомянуто, нами выполнены исследования на «стандартных» протеиназах. В то же время, на осветленных гомогенатах клеток культуры *Chlorella vulgaris* при добавлении  $MnCl_2$  *in vitro* нами отмечены изменения протеолитической активности в 1,6–1,8 раз [19].

**Заключение.** Итак, изложенные результаты свидетельствуют о реализации прямого влияния катионов марганца (II) на каталитическую активность протеиназ в отношении нескольких протеинов, различающихся по аминокислотному составу и пространственной структуре. Чаще всего проявляется умеренной силы ингибирование протеолитического расщепления. При этом эффект зависит не только

от вида протеиназы, но и от субстрата протеина. Учитывая огромное разнообразие протеинов в живых системах и разнообразие протеиназ, нет сомнений, что указанные эффекторы будут оказывать существенное влияние на протеолиз в конкретных случаях, что и было продемонстрировано нами ранее на клетках хлореллы.

Что же касается изменений сдвигов протеолитической активности при воздействии катионов марганца в присутствии неорганического ортофосфата, то они вряд ли сводятся к образованию фосфатов марганца, а обусловлены конформационными перестройками, прежде всего, протеолитических энзимов. В этом плане предстоит большая работа, прежде всего, для раскрытия на молекулярном уровне природы «фосфатного эффекта» в протеолизе.

Кроме того, изложенные результаты, разумеется, лишь первый шаг исследований о влиянии марганца на систему протеолиза, дальнейшие исследования будут продолжены на биосистемах.

### Литература

- [1]. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976. Vol. 72. P. 248–254
- [2]. Brylinski M., Skolnic J. FINDSITE-metal: integrating evolutionary information and machine learning for structure-based metal-binding site prediction at the proteome level // *Proteins.* 2011. Vol. 79, no. 3. P. 735–751.
- [3]. Foster A.W., Osman D., Robinson N.J. Metal preferences and metallation // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, no. 41. P. 28095–28103.
- [4]. Kirschenbaum D.M. A compilation of amino acid analyses of proteins IV: Residues per thousand residues, series 1 // *Analytical Biochemistry.* 1973. Vol. 53. P. 223–244.
- [5]. Kirschenbaum D.M. A compilation of amino acid analyses of proteins V. Residues per thousand residues, series 2 // *Analytical Biochemistry.* 1973. Vol. 56. P. 208–236.
- [6]. Kirschenbaum D.M. A compilation of amino acid analyses of proteins X. Residues per mole of protein-8 Hemoglobin, part B-Nonhuman // *Analytical Biochemistry.* 1975. Vol. 66. P. 590–619.
- [7]. Shi L. Manganese-dependent protein O-phosphatases in prokaryotes and their biological function // *Front. Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 1382–1397.
- [8]. Smith M.R., Fernandes J., Go Y.M., Jones D.P. Redox dynamics of manganese as a mitochondrial life-death switch // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 482, no. 3. P. 388–398.
- [9]. Tidball A.M., Bryan M.R., Uhouse M.A., Kumar K.K., Aboud A.A., Feist J.E., Ess K.C., Neely M.D., Aschner M., Bowman A.B. A novel manganese-dependent ATM-p53 signaling pathway is selectively impaired in patient-based neuroprogenitor and murine striatal models of Huntington's disease // *Hum. Mol. Genet.* 2015. Vol. 24, no. 7. P. 1929–1944.
- [10]. Yoann Ch., Pecoraro V.L. Recent advances in the understanding of the biological chemistry of manganese // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999. Vol. 3, no. 2. P. 182–187.
- [11]. Zheng H., Chruszcz M., Lasota P., Lebioda L., Minor W. Data mining of metal ion environments present in protein structures // *J. Inorg. Biochem.* 2008. Vol. 102, no. 9. P. 1765–1776.
- [12]. Гульий М.Ф., Мельничук А.А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов. К.: Наук. думка, 1978. 244 с.
- [13]. Жук О.Н., Никандров В.Н., Гронская Р.И., Полукошко Е.Ф. Пат. ВУ № 16399 от 30.04.2011. Способ защиты первичной или перевиваемой культуры клеток нервной ткани от развития токсического отека, инициируемого ионами  $Mn^{2+}$ .
- [14]. Жук О.Н., Никандров В.Н., Гронская Р.И., Полукошко Е.Ф. Пат. ВУ № 14810 от 25.05.2011. Способ защиты первичных или перевиваемых культур клеток нервной ткани от развития токсического отека при культивировании в синтетической питательной среде в присутствии ионов марганца.
- [15]. Жук О.Н., Никандров В.Н., Гронская Р.И., Полукошко Е.Ф. Пат. ВУ № 15378 от 07.10.2011. Способ защиты первичной или перевиваемой культуры клеток нервной ткани от развития токсического отека, инициируемого ионами  $Mn^{2+}$ .
- [16]. Никандров В.Н., Пыжова Н.С., Голубович В.П., Мельник О.В., Мартинович В.П. Синтез модифицированных фрагментов фибриногена и их влияние на активность протеолитических ферментов // *Биоорг. химия.* 2006. Т. 32, №2. С. 144–150.
- [17]. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. Протеолиз как универсальный механизм регуляции биохимических и биологических процессов. Дискуссионные аспекты // *Известия НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* 2008. №. 1. С. 4–22.
- [18]. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. Методы исследования протеолиза. Глава 5. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. Минск: Выш. шк., 2013. С. 132–157.
- [19]. Никандров В.Н., Ильючик И.А. Физико-химические особенности реализации протеолитических процессов клетки *Chlorella vulgaris* // *Актуальные вопросы биол. физики и химии.* 2018. Т. 3, №3. С. 654–664.
- [20]. Пыжова Н.С., Никандров В.Н. Влияние биогенных фосфатов на расщепление белков протеиназами и функцию активаторов плазминогена // *Биоорг. химия.* 2008. Т. 34, №3. С. 382–391.

Поступила в редакцию: 28.09.2020 г.

*NIKANDROV V. N., ILYUCHYK I. A.*

**EFFECT OF Mn (II) IONS ON CLEAVAGE OF PROTEIN SUBSTRATES BY  
PROTEINASES**

*Polesie State University, Pinsk, Belarus*

**Summary**

The effect of  $MnCl_2$  in the  $10^{-8}$ – $10^{-2}$  M concentration range on bovine haemoglobin, gelatin, casein and fibrinogen cleavage by trypsin (EC 3.4.21.4),  $\alpha$ -chymotrypsin (EC 3.4.21.1), subtilisin Bac. licheniformis (EC 3.4.21.62), papain (EC 3.4.22.2), pepsin (EC 3.4.23.1) and collagenase I type Cl. histolyticum (EC 3.4.24.3) in a thin layer of agar gel was studied. It has been found that the addition of the effector to the reaction system generally leads to a weak or moderate (20–50%) inhibition of proteolytic activity. The most sensitive to the  $MnCl_2$  action was the proteolytic activity of papain and pepsin, and the activity of subtilisin was most indifferent. Most often, changes in haemoglobin cleavage were noted, and most rarely – in gelatin cleavage. The addition of inorganic orthophosphate into the reaction system has been, in some cases, accompanied by a withdrawal of the inhibitory effect of manganese cations. At the same time, cases of changes in the effects of the last have been revealed – a significant increase in proteolytic activity was observed. This suggests that conformational rearrangements of proteinase molecules occur in the orthophosphate presence.

Therefore, manganese (II) cations are able to have a direct effect on proteolytic processes. A wide variety of proteins and proteinases suggest that manganese cations can also cause greater changes in proteolysis reactions than found in the present study.

*Keywords:* proteinases, protein cleavage,  $MnCl_2$ , inorganic orthophosphate.

# СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ФИЗИОЛОГИЯ	PHYSIOLOGY
<i>Е.Н. САВАНЕВСКАЯ, А.Г. ЧУМАК</i> ЭЭГ-КОРРЕЛЯТЫ ВКУСОВОЙ РЕЦЕПЦИИ НУТРИЕНТОВ В ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ СИГНАЛЕ, ОТВЕДЕННОМ ОТ УШНЫХ РАКОВИН	5 <i>E.N. SAVANEVSKAYA, A.G. CHUMAKI</i> TASTE PERCEPTION EEG-CORRELATES IN STRUCTURE OF ELECTRICAL SIGNAL LED FROM AURICULAE
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ	PATHOPHYSIOLOGY
<i>Е.А. ПРИМАКОВА, В.В. СМОЛЬНИКОВА, В.Ю. ГРИНЕВИЧ, Е.Г. ПЕТРОВСКАЯ, Е.А. НАЗАРОВА, А.А. СЫМАНОВИЧ, Н.И. ДЕДУЛЯ, Н.Ф. МИЛАНОВИЧ, С.И. КРИВЕНКО</i> ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ РЕЦИПИЕНТОВ С РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» В КО-КУЛЬТУРЕ С МСК	12 <i>E.A. PRIMAKOVA, V.V. SMOLNIKOVA, V.YU. GRINEVICH, E.G. PETROVSKAYA, E.A. NAZAROVA, A.A. SYMANOVICH, N.I. DADULYA, N.F. MLANOVICH, S.I. KRIVENKO</i> ASSESSMENT OF CHANGES IN THE POPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES OF RECIPIENTS WITH GVHD IN CO-CULTURE WITH MSCS
<i>В.Ч. БОГДАНОВИЧ, С.Н. ЛАЗАРЕВИЧ, С.В. АНАТКО, Н.З. БАШУН, О.А. ЖАРНОВА, А.В. ЧЕКЕЛЬ</i> ГИДРАТАЦИОННЫЙ СТАТУС И НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК	19 <i>V.CH. BOGDANOVICH, S.N. LAZAREVICH, S.V. ANATSKO, N.Z. BASHUN, O.A. ZHARNOVA, A.V. CHEKEL</i> HYDRATION STATUS AND SOME PARAMETERS OF BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTIONS
<i>Ю. С. БАКАКИНА, Д. В. БАБАРЬКО, А. М. ШИНГЕЛЬ, Н. В. АКУЛИЧ, В. Э. СЯХОВИЧ, Л. Н. НИКОЛАЕВИЧ, С. А. БЕЛЛЯЕВ, С. А. ПРАДУН</i> ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЛИКОПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ КЛЕТОК ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i> С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ПРОТЕОМИКИ И ГЛИКОМИКИ	26 <i>Y. S. BAKAKINA, D. V. BABARYKO, A. M. SHYNHIEL, N. V. AKULICH, V. E. SYAKHOVICH, L. N. NIKOLAEVICH, S. A. BELLAEV, S. A. PRADUN</i> STUDY OF THE GLYCOPROTEOMIC PROFILE FEATURES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA CELLS <i>IN VITRO</i> USING PROTEOMIC AND GLYCOMIC METHODS
<i>Т.В. РУДЕНКОВА, С.А. КОСТЮК, И.Г. ШИМАНСКАЯ, О.В. ПАНКРАТОВ, О.С. ПОЛУЯН, Т.В. ГЛИНКИНА, Н.А. МИЛКОТО</i> КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ	34 <i>T.V. RUDENKOVA, S.A. KOSTIUK, I.G. SHIMANSKAYA, O.V. PANKRATOV, O.S. POLUYAN, T.V. HLINKINA, N.A. MILKOTO</i> COMPREHENSIVE ANALYSIS OF CLINICAL, ANAMNESIS, MICROBIOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND ECZEMA
<i>А.Г. ШЛЯХТУН, Е.Ф. РАДУТА, И.П. СУТЬКО, Е.В. БОГДЕВИЧ, Е.В. КАСПЕР, Ф.М. ТУРСУНКХОДЖАЕВА, И.Н. СЕМЕНЕНЯ</i> РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ PPAR В ПОТРЕБЛЕНИИ ЭТАНОЛА И НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГИПОТАЛАМУСЕ У КРЫС ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	43 <i>A.G. SHLYAHTUN, H.F. RADUTA, I.P. SUTSKO, Ye.V. BOGDEVICH, E.V. KASPER, F.M. TURSU NKHODZHAEVA, I.N. SEMENENYA</i> EFFECT OF PPAR ACTIVATORS ON ETHANOL CONSUMPTION AND NEUROTRANSMITTER DISTURBANCES IN THE HYPOTHALAMUS OF SUBCHRONIC ETHANOL-FED RATS
<i>М.О. ДОСИНА, А.Н. МАЗУРЕНКО, Ж.А. ГЛАДКОВА, К.А. ЖУКОВ, Т.Е. КУЗНЕЦОВА, Г.П. МИРОНОВА, С.Б. БУШУК, Ю.А. КАЛВИНКОВСКАЯ, Н.Г. ЛУГАНСКАЯ, К.А. КРИВОРОТ, С.Г. ПАШКЕВИЧ</i> ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ УСКОРЕНИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА У КРЫС	50 <i>M.O. DOSINA, A.N. MAZURENKO, ZH.A. GLADKOVA, K.A. ZHUKOV, T.E. KUZNETSOVA, G.P. MIRONOVA, S.B. BUSHUK, Yu.A. KALVINKOVSKAYA, N.G. LUGANSKAYA, K.A. KRIVOROT, S.G. PASHKEVICH</i> THE APPLICATION OF CELLULAR TECHNOLOGIES TO ACCELERATE THE RECOVERY OF MOTOR FUNCTIONS IN SPINAL CORD INJURY IN RATS
БИОХИМИЯ	BIOCHEMISTRY
<i>Я.И. НОВОГРОДСКАЯ, В.М. ШЕЙБАК, О.Б. ОСТРОВСКАЯ</i> ЭФФЕКТЫ ЭТИОНИНА НА ТКАНЕВЫЕ УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА И ДРУГИХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ У КРЫС	55 <i>Ya. I. NOVOGRODSKAYA, V. M. SHEIBAK, A. B. ASTROWSKAJA</i> EFFECTS OF ETHIONINE ON TISSUE LEVELS OF HOMOCYSTEINE AND OTHER SULFUR CONTAINS IN RATS
<i>В.Н. НИКАНДРОВ, И.А. ИЛЮЧУК</i> ВЛИЯНИЕ ИОНОВ MN(II) НА РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОТЕИНОВ-СУБСТРАТОВ ПРОТЕИНАЗАМИ	62 <i>V. N. NIKANDROV, I. A. ILYUCHUK</i> EFFECT OF MN (II) IONS ON CLEAVAGE OF PROTEIN SUBSTRATES BY PROTEINASES
<i>Е.В. КРАВЧЕНКО, Н.А. БИЗУНОК, Б.В. ДУБОВИК</i> МОДИФИКАЦИЯ ДИПЕПТИДОМ PRO-GLY ЭФФЕКТОВ ПАРЦИАЛЬНОГО ИНВЕРСНОГО АГОНИСТА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО САЙТА ГАМКА РЕЦЕПТОРОВ FG-7142 В ОТНОШЕНИИ ПРОЦЕССОВ ГАБИТУАЦИИ У ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ	71 <i>E.V. KRAVCHENKO, N.A. BIZUNOK, B.V. DUBOVIK</i> MODIFICATION BY DIPEPTIDE PRO-GLY OF THE EFFECTS OF A PARTIAL INVERSE AGONIST OF THE BENZODIAZEPINE SITE OF THE GABA A RECEPTOR FG-7142 IS OF HABITUATION PROCESSES IN INBRED MICE
<i>В.И. ШИШКО, В.В. ЗИНЧУК, Е.В. ШИЛГА, И.Э. ГУЛЯЙ, О.А. КАРПОВИЧ</i> ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ СИНДРОМЕ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭГИПОПНОЭ ВО СНЕ	77 <i>V. SHISHKO, V. ZINCHUK, K. SHULHA, I. GULYAI, A. KARPOVICH</i> PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATE OF BLOOD IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEAHYPOPNEA SYNDROME

## МОРФОЛОГИЯ

*С.А. НОВАКОВСКАЯ, Л.Л. АРЧАКОВА*

**СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МНОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

*А.А. ТРЕТЬЯКОВ, В.И. НИКОЛАЕВ, Д.А. ЗИНОВКИН, Н.С. СЕРДИУЧЕНКО*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У КРЫС**

## БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

*С.Н. РЯБЦЕВА, В.А. КОВАЛЕВ, В.Д. МАЛЫШЕВ, И.А. СЕМЕНИК, М.А. ДЕРЕВЯНКО, Р.А. МОСКАЛЕНКО, А.С. ДОВЫШЦ, Т.Р. САВЧЕНКО, А.Н. РОМАНИУК*

**ИНТЕРФЕЙС ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОЛНОСЛАЙДОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

## ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

*С.А. КОСТЮК, В.В. СИМИРСКИЙ, О.С. ПОЛУЯН, Ю.Л. ГОРБИЧ*

**ЦИТОКИНОВЫЙ ОТВЕТ – КОМПОНЕНТ ТИПОВОЙ СИСТЕМНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИРУСА**

*Т.А. ПРОКОПЕНКО, Н.И. НЕЧИПУРЕНКО*

**ОСНОВНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТЮБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

*С.М. ЗИМАТКИН*

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФУНКЦИЙ РАЗВИВАЮЩИХСЯ НЕЙРОНОВ МОЗГА**

*О.В. ТИМОХИНА, А.В. ПРОХОРОВ, А.Е. ГОНЧАРОВ*

**ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

*Я.С. МИНИЧ, А.Е. ГОНЧАРОВ, Н.Г. АНТОНЕВИЧ*

**КОСТИМУЛЯТОРНЫЕ И КОИНГИБИТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ СЕМЕЙСТВА B7**

*С.М. ЗИМАТКИН*

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОМОРФОЛОГИЯ КАК ОБЛАСТЬ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

*А.В. ВОЛОТОВСКАЯ, Э.С. КАШИЦКИЙ, Т.В. КРИПИНЕВИЧ, Т.В. КАРАВАЙ, Н.В. ПОЛОВА, Р.Н. ЯСЮЧЕНЯ*

**МИНЕРАЛЬНЫЕ ВОДЫ БЕЛАРУСИ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ КОМПОНЕНТАМИ**

*Н.М. ТРИЗНА, Ж.В. КОЛЯДИЧ, А.С. ПОРТЯНКО, Т.М. ДОРОШЕНКО*

**РЕЦИДИВЫ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

## ОТ РЕДАКЦИИ

**ПОЛЕЗНЫЕ МЫСЛИ И АФОРИЗМЫ ВЕЛИКИХ ЛЮДЕЙ АРХИЕПИСКОП ЛУКА, В МИРУ ВАЛЕНТИН ФЕЛИКОВИЧ ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКИЙ** (из записных книжек профессора В. С. Улашчика)

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

## MORPHOLOGY

*S.A. NOVAKOVSKAYA, L.L. ARCHAKOVA*

**83 STRUCTURAL BASIS OF MYOCARDIAL REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS**

*A.A. TRETZYAKOV, V.I. NIKOLAEV, D.A. ZINOVKIN, N.S. SERDIUCHENKO*

**90 EXPERIMENTAL MODEL OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN RATS**

## BIOMEDICAL TECHNOLOGY

*S.N. RYABCEVA, V.A. KOVALEV, V.D. MALYSHEV, I.A. SIAMONIK, M.A. DEREVYANKO, R.A. MOSKALENKO, A.C. DOVBYSH, T.R. SAVCHENKO, A.N. ROMANIUK*

**98 SOFTWARE INTERFACE FOR BREAST CANCER WHOLE SLIDE PROCESSING**

## REVIEWS AND PROBLEM ARTICLES

*S.A. KOSTIUK, V.V. SIMIRSKI, O.S. POLUYAN, Y.L. GORBICH*

**102 CYTOKINE RESPONSE - A COMPONENT OF HUMAN BODY TYPICAL SYSTEM RESPONSE TO THE VIRUS HARMFUL INFLUENCES**

*T.A. PROKOPENKO, N.I. NECHIPURENKO*

**111 MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL AND PATHOBIOCHEMICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC DISORDERS CEREBRAL CIRCULATION**

*S.M. ZIMATKIN*

**120 MORPHOLOGICAL SUPPORT OF FUNCTIONS OF DEVELOPING BRAIN NEURONS**

*O.V. TIMOHINA, A.V. PROKHOROV, A.Y. HANCHAROU*

**125 APPLICATION OF DENDRITIC CELLS IN PANCREATIC CANCER TREATMENT: A REVIEW OF CLINICAL STUDIES**

*Y.S. MINICH, A.Y. HANCHAROU, N.G. ANTONEVICH*

**132 COSTIMULATOR AND COINHIBITOR MOLECULES OF THE B7 FAMILY**

*S.M. ZIMATKIN*

**145 FUNCTIONAL NEUROMORPHOLOGY AS THE AREA OF BIOMEDICAL STUDIES**

*A.V. VOLOTOVSKAYA, E.S. KASHITSKY, T.V. KRIPINEVICH, T.V. KARAVAY, N.V. POPOVA, R.N. YASYUCHENYA*

**155 MINERAL WATER OF BELARUS WITH BIOLOGICALLY ACTIVE SPECIFIC COMPONENTS**

*N. TRIZNA, ZH. KALJADZICH, A. PORTYANKO, T. DOROSHENKO*

**166 RECURRENT ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER: MODERN TREATMENT OPTIONS**

## EDITORIAL NOTES

**171 USEFUL IDEAS AND APHORISMS OF GREAT PEOPLE ARCHBISHOP LUKA, IN THE WORLD VALENTIN FELIKSOVICH VOYNO-YASENETSKY** (from Prof. V. S. Ulashchik's record books)

**173 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**