

Силачев Д.Н.¹, Манских В.Н.², Гуляев М.В.³, Певзнер И.Б.¹, Зорова Л.Д.⁴,
Бабенко В.А.², Плотников Е.Ю.¹, Пирогов Ю.А.⁵, Зоров Д.Б.¹

Ишемия головного мозга вызывает патологические изменения, сходные с наблюдаемыми при болезни Альцгеймера

¹ — НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.40

² — Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова, 119234, Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73

³ — Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119192, Ломоносовский просп., 31, корп. 5

⁴ — Международный учебно-научный лазерный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, 119234, Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73

⁵ — Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, Дом 1, стр. 2

В работе изучено влияние ишемии/реперфузии бассейна средней мозговой артерии на развитие поздних нарушений когнитивной функции головного мозга у крыс. С использованием 8-рукавного радиального лабиринта было показано, что через 6 мес после перенесенной ишемии головного мозга происходит ухудшение рабочей памяти и снижение у животных способности к обучению. Обнаружено, что фокальная ишемия головного мозга приводит к накоплению через 7 мес. зрелого амилоидного пептида и гиперфосфорилированной формы тау-белка в ишемизированном полушарии и белка предшественника бета-амилоидного пептида в контрлатеральном полушарии. Таким образом, следствием экспериментального ишемического инсульта является комплекс патологических изменений, аналогичных наблюдаемым при болезни Альцгеймера у людей.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; болезнь Альцгеймера; деменция; синильные бляшки; тау-белок

Silachev D.N.¹, Manskikh V.N.², Gulyaev M.V.³, Pevzner I.B.¹, Zorova L.D.⁴,
Babenko V.A.², Plotnikov E.Y.¹, Pirogov Y.A.⁵, Zorov D.B.¹

Pathological changes after brain ischemia are similar to those observed in Alzheimer disease

¹ — Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119992, Russian Federation

² — Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119234, Russian Federation

³ — Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119192, Russian Federation

⁴ — International Laser Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119234, Russian Federation

⁵ — Faculty of Physics Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

We studied the influence of ischemia/reperfusion of the middle cerebral artery in the rat's brain on the deferred violation of cognitive functions of the brain which are similar to main symptoms observed in the development of Alzheimer's disease. Using 8-hose radial labyrinth we demonstrated that 6 months after incidence of cerebral ischemia a significant impairment of working memory and a decrease in animals the ability to learn are developed. 7 months after focal cerebral ischemia we could observe the accumulation of a mature amyloid peptide and hyperphosphorylated form of the Tau protein in ipsilateral cerebral hemisphere and of the the beta-amyloid peptide precursor in the contralateral hemisphere. Thus, after an experimental stroke in the brain pathological changes occur, as those typical of Alzheimer's disease.

Key words: brain ischemia; Alzheimer's disease; dementia; senile plaques; tau-protein

Ишемия головного мозга является основной причиной когнитивных нарушений и основным фактором риска развития деменции [1]. Распространенность деменции среди пациентов, перенесших ишемический инсульт через 3 мес., в 9 раз, а через 4 года в 4—12 раз выше, чем в контрольных группах [2].

Для корреспонденции: Силачев Денис Николаевич — к.биол.н., ст. научн. сотр. лаб. структуры и функции митохондрий, e-mail: silachevdn@genebee.msu.ru

Нарушения интеллекта и деменция, наблюдаемые после ишемических повреждений головного мозга, связаны с развитием атрофических процессов в мозге [3, 4] и имеют общие невропатологические признаки, схожие с болезнью Альцгеймера [5]. В отдаленные сроки после ишемии головного мозга обнаруживается накопление нейротоксических включений, аналогичных тем, которые считаются главными повреждающими факторами при болезни Альцгеймера. Например, Alz-50-иммунореактивные гранулы обнаружива-

ются в области ишемического повреждения мозга, а генетический фактор риска ApoE64 является общим для болезни Альцгеймера и инсульта [6]. В связи с этим патологические состояния, имеющие общие черты на уровне клинических проявлений и патогенеза (накопление аберрантных включений и т.д.) и приводящие к деменции, называют деменцией по типу болезни Альцгеймера.

Цель работы — изучение влияния ишемии/реперфузии головного мозга на развитие поздних нарушений когнитивных функций и роли накопления аберрантных белков в мозге крыс.

Методика

Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс массой 300—350 г. Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище и воде и 12-часовом световом режиме. В работе соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества 2010/63/EU об использовании животных для экспериментальных исследований.

Животные были разделены на 2 группы:

- 1-я — ложноперированные животные (контроль, $n = 12$);
- 2-я — крысы с экспериментальным инсультом (ишемия, $n = 12$).

Животных перед операцией анестезировали хлоралгидратом (300 мг/кг, в/б). Ишемию воспроизводили односторонним внутрисосудистым перекрытием ветви средней мозговой артерии (СМА) нейлоновой нитью, покрытой силиконом [7]. Оклюзию проводили в течение 60 мин, после чего нить извлекали из сосуда, восстанавливая кровоснабжение в бассейне СМА. Во время и после операции температура тела животного поддерживалась на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с помощью подогрева инфракрасной лампой. Ложноперированные животные подвергались тем же процедурам, за исключением перерезки сосудов и введения нити.

Головной мозг всех экспериментальных животных исследовали с помощью магнитно-ядерной резонансной томографии (МРТ) через 7 мес. после операции, как описано ранее [8]. Все МРТ эксперименты были выполнены на приборе BioSpec 70/30 (Bruker, Germany) с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м. Общее время сканирования составляло 4 мин 48 с, толщина среза 0,5 мм. Животных перед МРТ анестезировали хлоралгидратом и помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции.

Оценка когнитивного дефицита

Оценку когнитивного дефицита проводили в открытом 8-рукавном радиальном лабиринте через 6 мес. после индукции ишемии головного мозга. В течение периода обучения животное помещали в лабиринт 1 раз в день, 5 раз в неделю. Для каждой крысы случайным образом на весь период обучения определяли пять подкрепляемых рукавов, в которых находилось по одному семени подсолнечника. Крысу размещали на центральной платформе и позволяли животному находиться в лабиринте до тех пор, пока она не найдет все 5 семян, или до окончания времени сеанса (10 мин). Вход в неподкрепляемый рукав лабиринта засчитывали как ошибку долговременной памяти, а повторное посещение подкрепляемого рукава в течение одного сеанса определяли как ошибку рабочей памяти. Животных обучали 4 нед. в течение 20 сеансов, подсчитывали среднее арифметическое количества ошибок за каждую неделю обучения.

Гистохимическое окрашивание срезов мозга

По окончании тестирования в 8-рукавном лабиринте животных выводили из эксперимента введением повышенной дозы хлоралгидрата. По 3 крысы из каждой группы случайным образом отбирали для нейрогистологического исследования. Для нейрогистологического исследования экспериментальных животных под хлоралгидратным наркозом транскардиально перфузировали модифицированным фиксатором Беллессницкого—Лилли (смесь формалин — спирт — уксусная кислота в пропорции 2:7:1). После стандартной процедуры дегидратирования и заливки в парафин делали срезы толщиной 4 мкм и окрашивали тиофлавином S с целью выявления амилоидных фибрилл [9]. Количество включений, окрашенных тиофлавином S, подсчитывали на срезах в 5 полях зрения.

Вестерн-блоттинг

Для количественного определения содержания белка предшественника бета-амилоидного пептида (APP) и гиперфосфорилированной формы тау-белка отбирали по 4 крысы из каждой группы случайным образом. Мозг быстро извлекали из черепной коробки, разделяли на полушария и гомогенизировали в лизирующем буфере. После этого образцы отбирали для дальнейшего проведения Вестерн-блоттинга по стандартной методике. Мембраны инкубировали с первичными антителами к APP и тау-белку, фосфорилированному по 205 треонину (abcam, Великобритания). После 3 отмывок мембраны инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена. Полосы детектировали с помощью хемилюминесцентного субстрата пероксидазы хрена

ECL (Enhanced chemiluminescence system, Amersham Pharmacia Biotech). Хемилюминесценция детектировалась на фотопленку Kodak (США). Изображение оцифровывали на сканере Epson и анализировали с помощью программы ImageJ 1.38 (NIH, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Нормальность распределения признака в выборке оценивали по W критерию Шапиро—Уилка. Для оценки статистической значимости различий в поведенческих тестах использовали U критерий Манна—Уитни. Для оценки статистической значимости различий в накоплении aberrантных белков использовали T -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ числа входов в неподкрепляемые рукава не выявил достоверных отличий между группами. Однако, анализ числа повторных входов в подкрепляемые рукава лабиринта в течение одной попытки, характеризующих рабочую память, выявил статистически значимое снижение числа ошибок после 3-й недели обучения в контрольной группе (ложнооперированные животные). При этом ложнооперированные крысы, совершали в среднем $0,8 \pm 0,2$ ошибки, тогда как животные, перенесшие ишемию головного мозга, совершали $2 \pm 0,3$ ошибки (рис. 1). Таким образом, ишемия головного мозга в бассейне средней мозговой артерии приводит к ухудшению функции рабочей памяти, но не влияет на долговременную.

По окончании поведенческих экспериментов было проведено магнитно-резонансное и гистохимическое исследование головного мозга для выявления накопления тиофлавин-положительных включений в различных структурах головного мозга. Методом МРТ была выявлена тяжелая степень церебральной атрофии с образованием большой порэнцефалической кисты и с дегенерацией ипсилатеральной сенсомоторной коры и стриатума (рис. 2,А). Гистохимический анализ срезов головного мозга крыс, перенесших ишемию, показал избирательное накопление тиофлавин-положительных образований в ипсилатеральном поврежденном полушарии в стриатуме, в различных ядрах таламуса, а также в перифокальной зоне коры и в глиомезодермальном рубце через 7 мес после ишемии (рис. 2,В—Г). В то же время, в контралатеральном полушарии были выявлены только единичные образования, окрашиваемые тиофлавином S (рис. 2,Б). В коре ипсилатерального полушария в среднем насчитывалось 116 ± 6 включений, а в стриатуме 128 ± 2 включений, тогда как в контралатеральном полушарии $12 \pm 0,5$ и $7,1 \pm 0,1$ включений соответственно (рис. 2,Д). Таким образом, накопление тиофла-

вин-положительных включений является специфичным для поврежденного полушария и затрагивает различные отделы головного мозга

Нейрофибрилярные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка, являются общей чертой многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе, болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, лобно-височной деменции и др. Мы измеряли содержание гиперфосфорилированной формы тау-белка в мозге через 7 мес. после ишемии. Было показано, что в ипсилатеральном полушарии увеличивается содержание гиперфосфорилированного тау-белка на 80% по сравнению с контралатеральным полушарием (рис. 3,А). Также мы обнаружили, что в контралатеральном полушарии увеличивается содержание белка предшественника бета-амилоида (рис. 3Б). Повышение экспрессии APP в контралатеральном полушарии может быть интерпретировано как компенсаторная реакция, направленная на повышение пластичности мозга, вызванная его травмой, так как известно, что APP и его производные отвечают за пластичность головного мозга [10]. Так ранее было показано, что при ипсилатеральном ишемическом повреждении префронтальной коры происходят реципрокные изменения, выражающиеся в виде повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, увеличения количества измененных нейронов, нарушения транспорта и метаболизма глюкозы в астроцитах [11].

Механизмы прогрессирования когнитивных нарушений после инсульта еще недостаточно изучены, однако многие исследования указывают на возможность развития патологических изменений в мозге, подобных наблюдаемым при болезни Альцгеймера [5]. Наша работа также показала повышение уровня экспрессии и процессинга белка-предшественника амилоида, приводящее к накоплению в мозге нейротоксического бета-амилоидного пептида. Помимо этого,

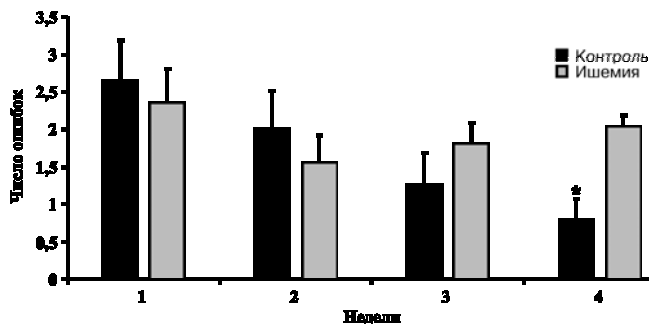


Рис. 1. Влияние ишемии головного мозга на состояние рабочей памяти у крыс через 6 мес. Животных обучали в открытом 8-рукавном радиальном лабиринте в течение 20 сеансов, 4 недели. Данные представлены как среднее арифметическое количества ошибок за 1 неделю обучения. * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (U -тест).

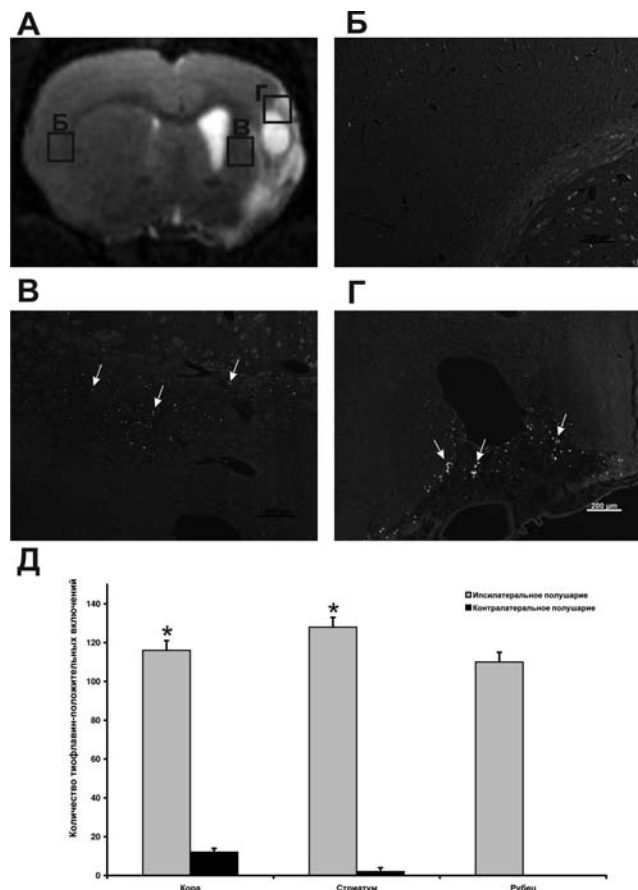


Рис. 2. Накопление тиофлавин-положительных включений в головном мозге через 7 мес. после ишемии в бассейне средней мозговой артерии. Срезы окрашены тиофлавином S. А — репрезентативное МР-изображение головного мозга крысы, полученное методом T2-взвешенной МРТ через 7 мес. после ишемии. Квадратами и буквенными индексами обозначены области, взятые для гистохимической окраски тиофлавином S (Б–Г). Б — контралатеральное полушарие. В — область стриатума; Г — перифокальная зона и глиомезодермальный рубец в ипсилатеральном полушарии. Стрелками обозначены тиофлавин-положительные включения. Д — количественная оценка накопления тиофлавин-положительных включений. * — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (Т-критерий Стьюдента).

в последнее время было обнаружено, что ишемия головного мозга приводит к развитию протеинопатий [12, 13]. В нейронах при этом происходит патологическое накопление промежуточных (олигомеры, протофибриллы) и конечных (фибриллярные и аморфные отложения) продуктов превращения различных белков в результате нарушения баланса между фосфорилированием/дефосфорилированием. Одним из характерных изменений подобного типа является накопление гиперфосфорилированного тау-белка, что также было показано в данной работе. Ранее уже высказывались предположения [14], что модель ишемии с по-

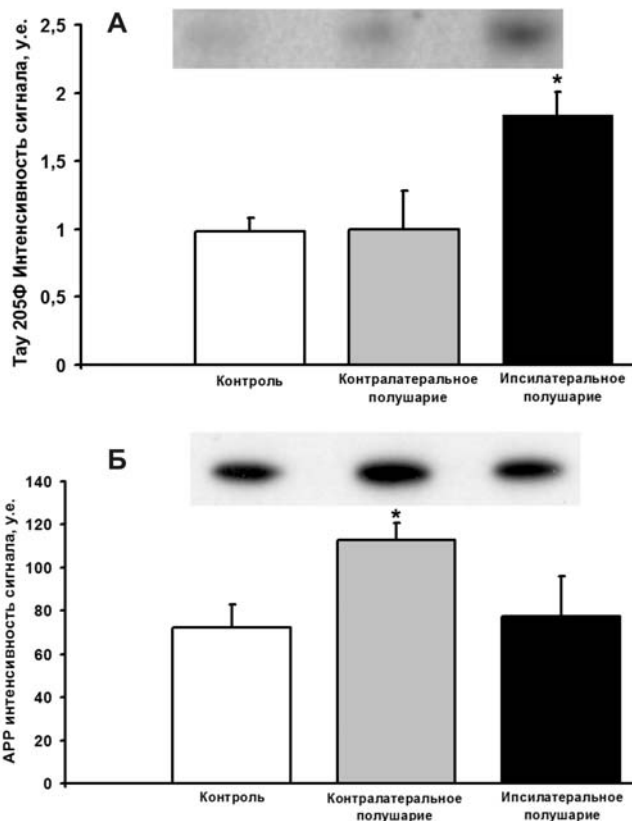


Рис. 3. Фокальная ишемия головного мозга вызывает увеличение содержания гиперфосфорилированной формы тау-белка (А) и белка предшественника бета-амиоида (APP) (Б) через 7 мес. после индукции. * — $p < 0,05$ (Т-критерий Стьюдента) сравнение группы «Контралатеральное полушарие» с «Ипсилатеральное полушарие».

следующей реперфузией может использоваться для моделирования постинсультной деменции по типу болезни Альцгеймера с целью изучения патологических каскадов и способов фармакологической коррекции данной патологии. Действительно, на модели ишемии головного мозга при перекрытии средней мозговой артерии нами показано появление в мозге после ишемии патологических изменений, характерных для болезни Альцгеймера. Исходя из этого, можно предположить, что постишемическая деменция и болезнь Альцгеймера имеют сходный патогенез, приводящий к накоплению aberrantных белков и нарушению когнитивных функций мозга. Таким общим механизмом для этих двух видов патологии может являться, например, хроническое воспаление [15]. Представленные данные позволяют заключить, что ишемия вызывает хронические патологические изменения в ткани головного мозга, что соответственно требует поиска новых терапевтических подходов и схем лечения подобных заболеваний.

Работа поддержана грантами РФФИ №13-04-00484 (моделирование ишемии, оценка неврологического дефицита), РФФ №14-15-00147 (гистологические исследования) и Министерства образования и науки РФ согл. №14.604.21.0060 (исследование головного мозга методом МРТ).

Список литературы

1. Pluta R. Is the ischemic blood-brain barrier insufficiency responsible for full-blown Alzheimer's disease? *Neurol. Res.* 2006; 28(6): 665-71.
2. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R., Paik M., Stern Y., Sano M. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992; 42(6): 1185-93.
3. Loeb C., Gandolfo C., Bino G. Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarcts. A clinical-computed tomography study. *Stroke.* 1998; 19(5): 560-5.
4. Tatemichi T.K., Foulkes M.A., Mohr J.P., Hewitt J.R., Hier D.B., Price T.R. et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke.* 1990; 21(6): 858-66.
5. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J. Neurol.* 1997; 244(3): 135-42.
6. Ikeda K., Akiyama H., Arai T., Kondo H., Haga C., Tsuchiya K. et al. Neurons containing Alz-50-immunoreactive granules around the cerebral infarction: evidence for the lysosomal degradation of altered tau in human brain? *Neurosci. Lett.* 2000; 284(3): 187-9.
7. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1): 84-91.
8. Силачев Д.Н., Учеваткин А.А., Пирогов Ю.А., Зоров Д.Б., Исаев Н.К. Сравнение магнитно-резонансной томографии и трифенилтетразолиевого выявления повреждений головного мозга как методов исследования экспериментальной фокальной ишемии. *Бюл. экспер. биол. и мед.* 2009; 147(2): 223-6.
9. Bussiere T., Bard F., Barbour R., Grajeda H., Guido T., Khan K. et al. Morphological characterization of Thioflavin-S-positive amyloid plaques in transgenic Alzheimer mice and effect of passive Abeta immunotherapy on their clearance. *Am. J. Pathol.* 2004; 165(3): 987-95.
10. Nalivaeva N.N., Turner A.J. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett.* 2013; 587(13): 2046-54.
11. Мухина И.В., Бугрова М.Л., Романова Г.А., Шакова Ф.М., Продиус П.А. Ультраструктурные изменения контралатерального участка перифокальной зоны локального ишемического очага, вызванного фотоиндуцированным тромбозом префронтальной коры мозга крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010; (4): 43-8.
12. Aho L., Jolkkonen J., Alafuzoff I. Beta-amyloid aggregation in human brains with cerebrovascular lesions. *Stroke.* 2006; 37(12): 2940-5.
13. Wen Y., Yang S., Liu R., Brun-Zinkernagel A.M., Koulen P., Simpkins J.W. Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's di-

sease-like tauopathy in female rats. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(21): 22684-92.

14. Simpkins J.W., Wen Y., Perez E., Yang S., Wang X. Role of nonfeminizing estrogens in brain protection from cerebral ischemia: an animal model of Alzheimer's disease neuropathology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2005; 1052: 233-42.

15. Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., Vogel P., Notter T., Imhof C. et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151.

References

1. Pluta R. Is the ischemic blood-brain barrier insufficiency responsible for full-blown Alzheimer's disease? *Neurol. Res.* 2006; 28(6): 665-671.
2. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R., Paik M., Stern Y., Sano M. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology.* 1992; 42(6): 1185-93.
3. Loeb C., Gandolfo C., Bino G. Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarcts. A clinical-computed tomography study. *Stroke.* 1998; 19(5): 560-5.
4. Tatemichi T.K., Foulkes M.A., Mohr J.P., Hewitt J.R., Hier D.B., Price T.R. et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke.* 1990; 21(6): 858-66.
5. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J. Neurol.* 1997; 244(3): 135-42.
6. Ikeda K., Akiyama H., Arai T., Kondo H., Haga C., Tsuchiya K. et al. Neurons containing Alz-50-immunoreactive granules around the cerebral infarction: evidence for the lysosomal degradation of altered tau in human brain? *Neurosci. Lett.* 2000; 284(3): 187-9.
7. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1): 84-91.
8. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, Zorov DB, Isaev NK. Comparative evaluation of two methods for studies of experimental focal ischemia: magnetic resonance tomography and triphenyltetrazoleum detection of brain injuries. *Bull Exp Biol Med.* 2009;147(2):269-72 (in Russian).
9. Bussiere T., Bard F., Barbour R., Grajeda H., Guido T., Khan K. et al. Morphological characterization of Thioflavin-S-positive amyloid plaques in transgenic Alzheimer mice and effect of passive Abeta immunotherapy on their clearance. *Am. J. Pathol.* 2004; 165(3): 987-95.
10. Nalivaeva N.N., Turner A.J. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett.* 2013; 587(13): 2046-54.
11. Mukhina I.V., Bygrova M.L., Romanova G.A., Shakova F.M., Prodius P.A. Contralateral ultrastructural changes of the perifocal zone of the local ischemia caused by photoinduced thrombosis of the rat prefrontal brain cortex. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2010; (4):43-8. (in Russian)
12. Aho L., Jolkkonen J., Alafuzoff I. Beta-amyloid aggregation in human brains with cerebrovascular lesions. *Stroke.* 2006; 37(12): 2940-5.
13. Wen Y., Yang S., Liu R., Brun-Zinkernagel A.M., Koulen P., Simpkins J.W. Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's disease-like tauopathy in female rats. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(21): 22684-92.

14. Simpkins J.W., Wen Y., Perez E., Yang S., Wang X. Role of nonfeminizing estrogens in brain protection from cerebral ischemia: an animal model of Alzheimer's disease neuropathology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2005; 1052: 233-42.

15. Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., Vogel P., Notter T., Imhof C. et al. Systemic immune challenges trigger and

drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9:151. doi: 10.1186/1742-2094-9-151.

Сведения об авторах:

Манских Василий Николаевич — канд. мед. наук, докторант факультета биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, e-mail: manskikh@mail.ru

Гуляев Михаил Владимирович — канд. физ.-мат. наук, науч. сотр., e-mail: Mihon-Epsilon@yandex.ru

Певзнер Ирина Борисовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории структуры и функции митохондрий, e-mail: irinapevzner@mail.ru

Зорова Любава Дмитриевна — канд. биол. наук., млад. науч. сотр., e-mail: lju_2003@list.ru

Бабенко Валентина Андреевна — аспирант факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: nucleus-90@yandex.ru

Плотников Егор Юрьевич — доктор биол. наук., вед. науч. сотр. лаборатории структуры и функции митохондрий, e-mail: plotnikov@mail.genebee.msu.ru

Пирогов Юрий Андреевич — доктор физ.-мат., проф.

Зоров Дмитрий Борисович — доктор биол. наук., проф., зав. лаб. структуры и функции митохондрий e-mail: zorov@genebee.msu.ru