



## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ШАПЕРОН-ИНДУЦИРУЕМОЙ АУТОФАГИИ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Магнаева А.С.<sup>1</sup>, Баранич Т.И.<sup>1</sup>, Воронков Д.Н.<sup>1</sup>, Гофман А.А.<sup>2</sup>, Гулевская Т.С.<sup>1</sup>, Глинкина В.В.<sup>2</sup>, Сухоруков В.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, <sup>2</sup>Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

### Для цитирования:

Магнаева А.С., Баранич Т.И., Воронков Д.Н., Гофман А.А., Гулевская Т.С., Глинкина В.В., Сухоруков В.С. Иммуногистохимическая оценка шаперон-индуцируемой аутофагии в различных отделах головного мозга человека при старении. Морфологические ведомости. 2023;31(1):724 [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).724](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).724)

**Резюме.** Поддержание функционального пула нейронов при возрастной инволюции головного мозга тесно связано с шаперон-опосредованной аутофагией, основной функцией которой является обеспечение клеточного протеостаза и утилизация нейротоксичных белков. Нарушение этого типа аутофагии лежит в основе патогенеза многих возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний. В этом аспекте актуальным представляется изучение взаимосвязи между ключевыми маркерами шаперон-опосредованной аутофагии и их относительным вкладом в старение и нейродегенерацию для определения фармацевтических мишеней. Целью исследования явилось определение уровней экспрессии маркеров шаперон-опосредованной аутофагии - белка теплового шока 70 (HSP70) и лизосом-ассоциированного мембранного белка типа 2A (LAMP2) в нейронах различных зон головного мозга человека при старении. Работа была выполнена на аутопсийном материале пациентов, причины смерти которых не были связаны с неврологическими заболеваниями. Исследовали препараты коры прецентральной извилины, стриатума и гиппокампа в группе случаев молодого возраста (35-45 лет, n=5) и старческого возраста (>75 лет, n=10). Иммуногистохимическое окрашивание выполнялось с использованием первичных антител к HSP70 и LAMP2. Оптическая плотность оценивалась в перикарионе 150 крупных нейронов V слоя коры прецентральной извилины, стриатума, пирамидного слоя гиппокампа. Результаты проведенного исследования продемонстрировали увеличение экспрессии как HSP70, так и LAMP2A в препаратах головного мозга случаев старческого возраста. Выявленные более высокие показатели оптической плотности HSP70 по сравнению с LAMP2A в препаратах головного мозга случаев старческого возраста, вероятно, обусловлены диссоциацией между стадией связывания субстрата и стадией его транслокации. Можно предположить, что связывание нефункционирующих белков с HSP70 и ко-шаперонами происходит быстрее, чем их перемещение в просвет лизосом посредством LAMP2A. Полученные результаты дают основание предполагать, что повышенные уровни маркеров шаперон-опосредованной аутофагии могут носить компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивать выживаемость нейронов в условиях хронического стресса при физиологическом старении.

**Ключевые слова:** аутофагия, головной мозг, старение, иммуногистохимия, шапероны

Статья поступила в редакцию 02 августа 2022

Статья принята к публикации 30 января 2023

## IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF CHAPERONE-INDUCED AUTOPHAGY IN VARIOUS PARTS OF THE HUMAN BRAIN DURING AGING

Magnaeva AS<sup>1</sup>, Baranich TI<sup>1</sup>, Voronkov DN<sup>1</sup>, Gofman AA<sup>2</sup>, Gulevskaya TS<sup>1</sup>, Glinkina VV<sup>2</sup>, Sukhorukov VS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Neurology, Pirogov Russian National Research Medical University, Mosco, Russia, e-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

### For the citation:

Magnaeva AS, Baranich TI, Voronkov DN, Gofman AA, Gulevskaya TS, Glinkina VV, Sukhorukov VS. Immunohistochemical evaluation of chaperone-induced autophagy in various parts of the human brain during aging. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(1):724. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).724](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).724)

**Summary.** Supporting of the functional pool of neurons during age-related brain involution is closely related to chaperone-mediated autophagy, the main function of which is to provide cellular proteostasis and utilize neurotoxic proteins. Impairment of this type of autophagy underlies the pathogenesis of many age-associated neurodegenerative diseases. In this aspect, it seems relevant to study the relationship between key markers of chaperone-mediated autophagy and their relative contribution to aging and neurodegeneration in order to determine pharmaceutical targets. The aim of the study was to determine the levels of expression of markers of chaperone-mediated autophagy - heat shock protein 70 (HSP70) and lysosome-associated membrane protein type 2A (LAMP2) in neurons of various areas of the human brain during aging. The study was performed on autopsy material of patients whose causes of death were not associated with neurological diseases. Preparations of the cortex of the precentral gyrus, striatum and hippocampus were studied in the group of cases of young age (35-45 years, n=5) and senile age (>75 years, n=10). Immunohistochemical staining was performed using primary antibodies to HSP70 and LAMP2. Optical density was assessed in the perikaryon of 150 large neurons in layer V of the cortex of the precentral gyrus, striatum, and pyramidal layer of the hippocampus. The results of the study demonstrated an increase in the expression of both HSP70 and LAMP2A in brain preparations from cases of senile age. The higher values of the optical density of HSP70 compared to LAMP2A in brain preparations from senile cases were probably due to dissociation between the stage of substrate binding and the stage of its translocation. It can be assumed that the binding of nonfunctioning proteins to HSP70 and co-chaperones occurs faster than their movement into the lumen of lysosomes via LAMP2A. The results obtained suggest that the increas-

ing of levels of markers of chaperone-mediated autophagy may be of a compensatory-adaptive nature and ensure the survival of neurons under conditions of chronic stress during physiological aging.

**Keywords:** *autophagy, brain, aging, immunohistochemistry, chaperones*

Article received 02 August 2022

Article accepted 30 January 2023

**Введение.** За последние десятилетия было показано, что поддержание функционального пула нейронов при возрастной инволюции головного мозга тесно связано с протеостазом и обновлением цитоплазмы за счет утилизации нефункционирующих белков и органелл [1-3]. В свою очередь, накопление поврежденных ультраструктурных компонентов клетки и агрегированных форм белков, обладающих нейротоксичностью, может способствовать развитию ряда возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний [4]. Одним из механизмов, препятствующих накоплению дисфункциональных белков, является шаперон-опосредованная аутофагия [5-7]. Последняя представляет собой вид селективной аутофагии, при которой белки, содержащие мотив KFERQ, распознаются и связываются с цитозольным белком теплового шока 70 (HSC70). Образовавшийся комплекс взаимодействует с лизосом-ассоциированным мембранным белком типа 2A (LAMP2A), который способствует транслокации субстрата в просвет лизосомы, где он подвергается ферментативному гидролизу [7-8]. Таким образом, нефункционирующие белки элиминируются из клетки посредством шаперон-опосредованной аутофагии, а нарушение активности последней может приводить к снижению пластичности энергозависимой нервной ткани. В этом аспекте актуальным представляется определение взаимосвязи между ключевыми маркерами шаперон-опосредованной аутофагии и их относительным вкладом в старение и нейродегенерацию с конечной целью определить фармацевтические мишени.

**Цель исследования** - определение уровней экспрессии маркеров шаперон-опосредованной аутофагии HSP70 и LAMP2A в нейронах различных зон головного мозга человека при старении.

**Материалы и методы исследования.** Проведено исследование секционного материала, полученного от 10 пациентов в возрасте 75 лет и старше, непосред-

ственной причиной смерти которых явилась тромбоэмболия легочной артерии при наличии постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза. В качестве условного контроля использовался аутопсийный материал от случаев молодого возраста (35-45 лет), умерших от внезапной сердечной смерти (n=5). В анамнезе всех умерших отсутствовали указания на когнитивные и двигательные нарушения. Головной мозг исследовался посредством серии фронтальных срезов толщиной 1,0 см через оба полушария, затем вырезались участки из коры прецентральной извилины, базальных ядер (стриатума), а также гиппокампа. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии.

Полученные образцы тканей мозга были фиксированы в 10% нейтральном (pH=7,4) забуференном формалине в течение 24 часов. Из полученных парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 4-5 мкм, которые были нанесены на предметные стекла. Для обзорной световой микроскопии применяли окраску гематоксилином и эозином, а также метод Ниссля. Для иммуногистохимического исследования срезы были нанесены на предметные стекла с положительным зарядом поверхности Super Frost Plus (Thermo Scientific), а затем высушены в течение 24 часов при температуре 48°C. Иммуногистохимическое окрашивание выполнялось на иммуностейнере Ventana Bench-Mark XT (Roche Diagnostics) при помощи метода ручного титрования с использованием первичных антител к HSP70 (клон JG1, Thermo Fisher Scientific, концентрация 1:100) и LAMP2 (Sigma-Aldrich, концентрация 1:750), затем окрашенные срезы были проведены через батарею спиртов и ксилола с заключением под покровное стекло. Цифровые копии микропрепаратов в формате \*.svs были получены с помощью цифрового сканера Aperio AT2 (Leica Biosystems). Оптическая плотность оценивалась в перикарионе 150 крупных нейронов V слоя коры прецен-

тральной извилины, стриатума (скорлупы и бледного шара), пирамидного слоя гиппокампа и выражалась в условных единицах на 8-битном изображении при помощи программы для морфометрии Leica Qwin 2.7 (Leica Biosystems). Для статистической обработки данных использовали программу GraphPad Prism 9.3.1. Исследуемые показатели оптической плотности оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для выявления различий между группами использовали критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимым считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** При микроскопическом исследовании образцов головного мозга лиц старческого возраста было обнаружено т.н. «выпадение» крупных нейронов, их хроматолиз, гиперхроматоз и сморщивание, в неокортексе в небольшом количестве определялись сенильные бляшки. Также были выявлены и изменения белого вещества, характерные для старения. К таким проявлениям сенильных изменений можно было отнести формирование спонгиозформной структуры белого вещества, утрату олигодендроглиоцитов, расширение периваскулярных пространств. Более подробно эти результаты представлены в отдельной публикации авторов (Архив патологии, 2022, 4). Результаты проведенного иммуногистохимического исследования продемонстрировали увеличение экспрессии как белка теплового шока 70, так и лизосом-ассоциированного мембранного белка типа 2A в образцах головного мозга случаев старческого возраста по сравнению с аутопсийным материалом случаев молодого возраста.

При анализе экспрессии маркера HSP70 в двух возрастных группах были выявлены статистически значимые различия во всех исследуемых зонах головного мозга (рис.1, А-Ж). Оптическая плотность вышеуказанного белка в крупных нейронах коры прецентральной извилины у умерших старше 75 лет ( $Me=133$ ) была в 2,4 раза выше по сравнению с образцами

умерших в молодом возрасте ( $Me=54,5$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в нейронах базальных ядер и пирамидного слоя гиппокампа. Так, в образцах, полученных в случаях старческого возраста, при сравнении с образцами случаев 35-45 лет уровень экспрессии HSP70 был в 2,2 и 2,1 раза выше, соответственно.

При изучении маркера LAMP2A нами также были обнаружены статистически значимые различия во всех исследуемых зонах головного мозга в зависимости от возраста (рис.2, А-Ж). При анализе показателей оптической плотности этого белка в крупных нейронах коры прецентральной извилины было выявлено, что величина последней у умерших старше 75 лет была в 1,7 раза больше по сравнению с умершими молодого возраста ( $Me=84,8$  и  $Me=49,85$ , соответственно). Уровень экспрессии белка LAMP2A в нейронах базальных ядер и нейронах пирамидного слоя гиппокампа в образцах, полученных в случаях старческого возраста, был соответственно в 2 и 1,4 раза больше по сравнению со значениями, полученными в группе условного контроля. Кроме того, при сравнении исследуемых маркеров было обнаружено, что уровень оптической плотности HSP70 в образцах умерших старческого возраста повышался более интенсивно, чем уровень LAMP2A. Например, уровень оптической плотности HSP70 был выше относительного контроля на 59% (в коре), на 54,6% (в стриатуме) и на 52,9% (в гиппокампе), а уровень оптической плотности LAMP2A – на 40,7%, на 50% и на 41,8% в аналогичных зонах головного мозга. Необходимо отметить, что при анализе экспрессии как HSP70, так и LAMP2A внутри каждой возрастной группы статистически значимых различий в трех исследуемых зонах головного мозга обнаружено не было.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при физиологическом старении может происходить увеличение конформационно дефектных нейротоксичных белков, как за счет их неправильного фолдинга, так и за счет нарушения утилизации [8-9]. Эти процессы лежат в основе большинства нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Пар-



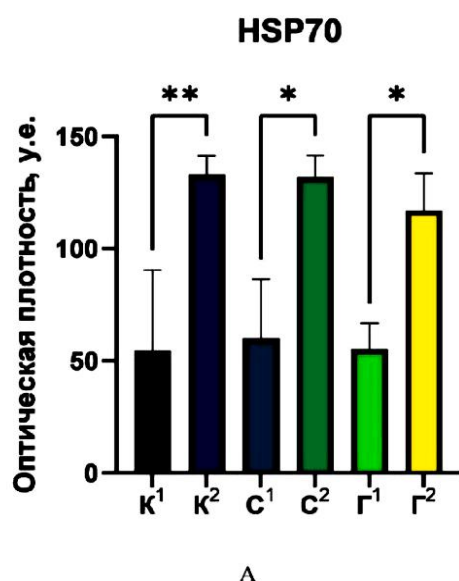


Рис. 1А. Сравнительные показатели оптической плотности белка HSP70. Обозначения: 1 - группа 35-45 лет, 2- группа >75 лет; К - кора прецентральной извилины, С - стриатум, Г - гиппокамп. Различия: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

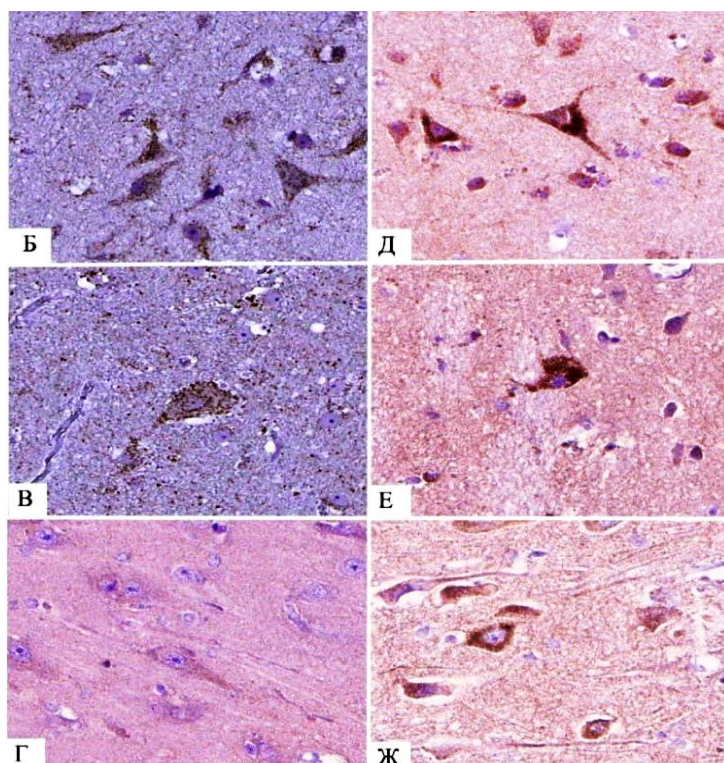


Рис. 1Б-1Ж. Экспрессия белка HSP70 в цитоплазме нейронов. Обозначения: кора (Б), стриатум (В) и гиппокамп (Г) в группе 35-45 лет; кора (Д), стриатум (Е) и гиппокамп (Ж) в группе >75 лет. Окр.: иммуногистохимическая. Ув.: x400

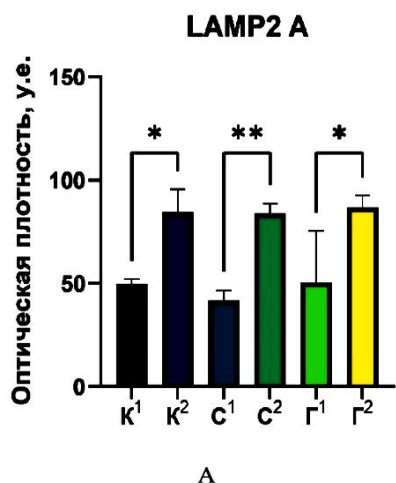


Рис. 2А. Сравнительные показатели оптической плотности белка LAMP2A. Обозначения: 1 - группа 35-45 лет, 2- группа >75 лет; К - кора прецентральной извилины, С - стриатум, Г - гиппокамп. Различия: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$

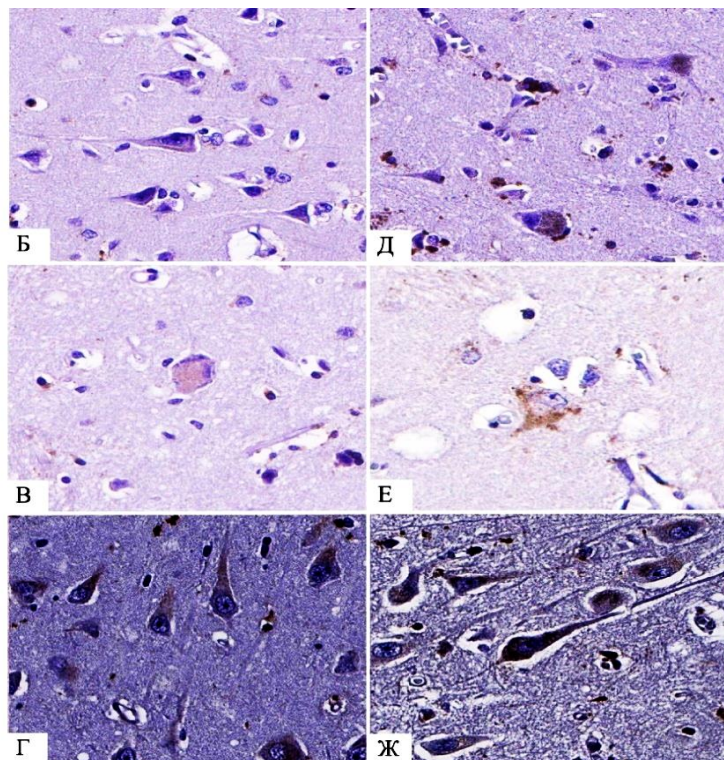


Рис. 2Б-2Ж. Экспрессия белка HSP70 в цитоплазме нейронов. Обозначения: кора (Б), стриатум (В) и гиппокамп (Г) в группе 35-45 лет; кора (Д), стриатум (Е) и гиппокамп (Ж) в группе >75 лет. Окр.: иммуногистохимическая. Ув.: x400

кинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона [4, 8-11]. Результаты проведенных исследований демонстрируют тот факт, что образованию и накоплению поврежденных агрегированных форм белков препятствует система шаперонов, образованная белками теплового шока, например, HSP70. Последний не только обеспечивает конформационный контроль белков, но и вместе с лизосомальным рецептором LAMP2A участвует в элиминации олигомеров с последовательностью аминокислот KFERQ путем шаперон-опосредованной аутофагии [8-10, 12-13]. Однако, несмотря на большое количество данных о функциях и механизмах этого селективного типа аутофагии, уровни экспрессии ее маркеров в нервной ткани головного мозга человека в современной литературе представлены неполно и во многом противоречивы. Так, ряд авторов выявили повышенные уровни различных белков теплового шока в головном мозге при возрастной инволюции [14-15], в то время как Gleixner и соавт. в своем исследовании продемонстрировали противоположные результаты [16].

Наше исследование, продемонстрировавшее повышенный уровень экспрессии маркеров шаперон-опосредованной аутофагии в нейронах при возрастной инволюции, частично согласуется с данными других авторов. За последнее десятилетие ряд работ продемонстрировал повышенный уровень экспрессии различных белков теплового шока как в ткани головного мозга, так и в миокарде, печени, скелетной мышечной ткани, однако, большая часть исследований была выполнена на моделях лабораторных беспозвоночных и позвоночных животных [13-23]. Малое количество исследований шаперон-опосредованной аутофагии, выполненных на биопсийном и аутопсийном материале, может быть связана со сложностью изучения изменений, обусловленных исключительно сенильными проявлениями из-за невозможности полного исключения коморбидных и возраст-ассоциированных

заболеваний при старении. Обнаруженное при старении повышение уровней маркеров шаперон-опосредованной аутофагии может быть обусловлено тем, что этот тип селективной аутофагии является одним из регуляторов клеточного гомеостаза и уровень экспрессии его маркеров может быть стресс-индуцирован в ответ на повышенное количество конформационно дефектных белков и активных форм кислорода, накапливающихся с течением времени, например, в результате воспаления или гипоксии. Выявленные более высокие показатели оптической плотности HSP70 по сравнению с LAMP2A в образцах головного мозга умерших старческого возраста, вероятно, обусловлены диссоциацией между стадией связывания субстрата и стадией его транслокации. То есть можно предположить, что связывание нефункционирующих белков с HSP70 и кошаперонами происходит быстрее, чем их перемещение в просвет лизосомы посредством LAMP2A. Относительная недостаточность последнего, вероятно, лежит в основе вышеописанного механизма диссоциации, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения. Кроме того, белки теплового шока имеют более широкий спектр функциональной активности и участвуют не только в шаперон-опосредованной аутофагии, но и выполняют множественные функции в сигнальных путях для поддержания клеточного гомеостаза.

**Закключение.** Полученные результаты дают основание предполагать, что повышенные уровни маркеров шаперон-опосредованной аутофагии могут носить компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивать выживаемость нейронов в условиях хронического стресса при физиологическом старении, а обнаруженная дискоординация HSP70 и LAMP2A в системе маркеров этого типа аутофагии может иметь важное значение для дальнейшего изучения механизмов старения.

## Литература References

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
2. Farr JN, Almeida M. The Spectrum of Fundamental Basic Science Discoveries Contributing to Organismal Aging. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1568-1584. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3564>
3. Zhe Li, Zhenkun Zhang, Yikun Ren et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165-187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>
4. Loeffler DA. Influence of Normal Aging on Brain Autophagy: A Complex Scenario. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:49. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00049>
5. Loos B, Klionsky DJ, Wong E. Augmenting brain metabolism to increase macro- and chaperone-mediated autophagy for decreasing neuronal proteotoxicity and aging. *Prog Neurobiol*. 2017;156:90-106. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.05.001>
6. Kallergi E, Nikolettou V. Macroautophagy and normal aging of the nervous system: Lessons from animal models. *Cell Stress*. 2021;5(10):146-166. <https://doi.org/10.15698/cst2021.10.257>
7. Auzmendi-Iriarte J, Matheu A. Impact of Chaperone-Mediated Autophagy in Brain Aging: Neurodegenerative Diseases and Glioblastoma. *Front Aging Neurosci*. 2021;12:630743. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.630743>
8. Maksimovich NE, Bon' EI. Belki teplovogo shoka. *Svoistva. Rol' v adaptatsii. Metodicheskie podkhody k opredeleniyu*. Biomeditsina. 2020;16(2):60-67. In Russian. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-60-67>
9. Pokrovskiy VM, Patrakhanov EA, Antsiferov OV i dr. Belok teplovogo shoka HSP70 - predposylki ispol'zovaniya v kachestve lekarstvennogo sredstva. *Farmatsiya i farmakologiya*. In Russian. 2021;9(5):346-355. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-5-346-355>
10. Kanno H, Handa K, Murakami T et al. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases and Acute Neurological Insults in the Central Nervous System. *Cells*. 2022;11(7):1205. <https://doi.org/10.3390/cells11071205>
11. Sukhorukov V, Voronkov D, Baranich T et al. Impaired Mitophagy in Neurons and Glial Cells during Aging and Age-Related Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10251. <https://doi.org/10.3390/ijms221910251>
12. Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB et al. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int J Hyperthermia*. 2005;21(5):379-392. <https://doi.org/10.1080/02656730500069955>
13. Bourdenx M, Martín-Segura A, Scivo A et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. *Cell*. 2021;184(10):2696-2714.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.048>
14. Ye W, Xu K, Huang D et al. Age-related increases of macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in rat nucleus pulposus. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):472-478. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.564336>
15. Salway KD, Gallagher EJ, Page MM, Stuart JA. Higher levels of heat shock proteins in longer-lived mammals and birds. *Mech Ageing Dev*. 2011;132(6-7):287-297. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.06.002>
16. Gleixner AM, Pulugulla SH, Pant DB et al. Impact of aging on heat shock protein expression in the substantia nigra and striatum of the female rat. *Cell Tissue Res*. 2014;357:43-54. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1852-6>
17. Joseph AM, Adhiketty PJ, Buford TV et al. The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high and low-functioning elderly individuals. *Aging Cell*. 2012;11(5):801-809. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00844.x>
18. Shilova V, Zatssepina O, Zakluta A et al. Age-dependent expression profiles of two adaptogenic systems and thermotolerance in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(2):305-315. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01074-4>
19. Cumming KT, Kvamme NH, Schaad L et al. Muscular HSP70 content is higher in elderly compared to young, but is normalized after 12 weeks of strength training. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(6):1689-1699. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04633-4>
20. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Colombrita C, Spadaro F, Butterfield DA, Giuffrida Stella AM. Increased expression of heat shock proteins in rat brain during aging: relationship with mitochondrial function and glutathione redox state. *Mech Ageing Dev*. 2004;125(4):325-335. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.01.003>
21. Tower J. Hsps and aging. *Trends in Endocrinology&Metabolism*. 2009;20(5):216-222. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.12.005>
22. Kikis EA, Gidalevitz T, Morimoto RI. Protein homeostasis in models of aging and age-related conformational disease. *Adv Exp Med Biol*. 2010;694:138-159. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7002-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7002-2_11)
23. Njemini R, Lambert M, Demanet C et al. Basal and infection-induced levels of heat shock proteins in human aging. *Biogerontology*. 2007;8(3):353-364. <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9078-y>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Магнаева Алина Станиславовна**, аспирантка лаборатории нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

**Баранич Татьяна Ивановна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: [baranich\\_tatyana@mail.ru](mailto:baranich_tatyana@mail.ru)

**Воронков Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: [voronkovdm@gmail.com](mailto:voronkovdm@gmail.com)

**Гофман Анна Андреевна**, студентка, Российский национальный исследовательский медицинский университет

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alina S. Magnaeva**, Aspirantin of the Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia e-mail: [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

**Tat'yana I. Baranich**, Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: [baranich\\_tatyana@mail.ru](mailto:baranich_tatyana@mail.ru)

**Dmitry N. Voronkov**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: [voronkovdm@gmail.com](mailto:voronkovdm@gmail.com)

**Anna A. Gofman**, Studentin, Pirogov Russian National Research Medical University,

имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;  
**e-mail: makabi2806@gmail.com**

**Гулевская Татьяна Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; **e-mail: tsgulevskaya077@gmail.com**

**Глинкина Валерия Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; **e-mail: vglinkina@mail.ru**

**Сухоруков Владимир Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия; **e-mail: sukhorukov@neurology.ru**

Moscow, Russia;  
**e-mail: makabi2806@gmail.com**

**Tat'yana S. Gulevskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;  
**e-mail: tsgulevskaya077@gmail.com**

**Valeriya V. Glinkina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
**e-mail: vglinkina@mail.ru**

**Vladimir S. Sukhorukov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Neuromorphology Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;  
**e-mail: sukhorukov@neurology.ru**