

Аберрантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера

Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б.

Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение молекулярных механизмов нарушения структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа, ассоциированной с развитием церебральной ангиопатии.

Материалы и методы. Опытная группа – генетическая модель болезни Альцгеймера (БА) – мыши линии B6SLJ -Tg(APPswFLon,PSEN1*M146L*L286V)6799Vas, самцы в возрасте 9 мес. Контрольная группа – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 9 мес.

Результаты. У животных с генетической моделью БА в зубчатой извилине гиппокампа общая длина сосудов в 2,5 раза больше, чем у контрольной группы ($p < 0,01$), при этом средний диаметр сосудов во всех областях гиппокампа меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Выявлено, что при генетическом моделировании нейродегенерации в СА2 зоне гиппокампа наблюдается увеличение относительной площади ткани с повышенной проницаемостью ГЭБ (17,80 [9,15;36,75]) по сравнению с контролем (1,38 [0,04;7,60]) при $p < 0,05$. Подобное различие ($p < 0,05$) наблюдается и в зоне СА1 гиппокампа. У животных опытной группы выявлена тенденция ($p > 0,05$) к снижению количества CD31+ эндотелиальных клеток в зубчатой извилине гиппокампа (21,52 [17,56; 24,50]) по сравнению с контролем (23,08 [21,18; 29,84]). Аналогичная ситуация наблюдается в зонах СА2 и СА3 гиппокампа.

Заключение. Нейродегенеративные изменения в гиппокампе животных с генетической моделью БА ассоциированы с нарушением микроциркуляции в ткани головного мозга в результате сокращения диаметра и разветвленности сосудов, повреждения и повышения проницаемости ГЭБ.

Ключевые слова: ангиогенез, гематоэнцефалический барьер, CD31, болезнь Альцгеймера.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (№ НШ-6240.2018.7).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 3 от 08.10.2018).

Для цитирования: Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Аберрантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 46–52. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-46-52>.

Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease

Gorina Ya.V., Komleva Yu.K., Osipova E.D., Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Salmina A.B.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
1, Partizan Zheleznayak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to study the molecular mechanisms of the violation of the structural and functional integrity of the blood-brain barrier in chronic neurodegeneration of the Alzheimer's type associated with the development of cerebral angiopathy.

Materials and methods. The transgenic model of Alzheimer's disease is the B6SLJ-Tg line mice (APP^{SwFlon}, PSEN1 * M146L * L286V) 6799Vas group which includes 9 months aged males. The control group included C57BL / 6 x SJL mice, males aged 9 months.

Results. The total length of the vessels in the area of the dentate gyrus is 2.5 times greater in transgenic animal models of Alzheimer's disease than in animals of the control group ($p < 0.01$). The average diameter of blood vessels in all areas of the hippocampus is smaller compared with the control ($p < 0.05$). Transgenic modeling of neurodegeneration in the CA2 zone of the hippocampus increases the relative area of tissue with increased permeability of blood-brain barrier (BBB) (17.80 [9.15; 36.75]) compared to control (1.38 [0.04; 7.60]) at $p < 0.05$. A similar difference ($p < 0.05$) is also observed in the hippocampal area CA1. A tendency ($p > 0.05$) to decrease the number of CD31+ endothelial cells in the dentate gyrus of the hippocampus (21.52 [17.56; 24.50]) in animals of the experimental group compared with the control group (23.08 [21.18; 29.84]) was detected. A similar situation is observed in the CA2 and CA3 areas of the hippocampus.

Conclusion. Neurodegenerative changes in the hippocampus of animals with a transgenic AD model are associated with impaired microcirculation in the brain tissue as a result of a reduction in the diameter and branching of blood vessels, and damage and increased permeability of BBB.

Key words: angiogenesis, blood-brain barrier, CD31, Alzheimer's disease.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools of the Russian Federation (No. SSh-6240.2018.7).

Compliance with ethical standards. The experiments were carried out after consideration of the application and protocol for the use of laboratory animals at a meeting of the bioethical commission at the local ethical committee of the Krasnoyarsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Protocol No. 3 October 8.10.2018).

For citation: Gorina Ya.V., Komleva Yu.K., Osipova E.D., Morgun A.V., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Salmina A.B. Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 46–52. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-46-52>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА), являясь распространенным среди пожилых людей нейродегенеративным заболеванием, характеризуется накоплением бета-амилоидных бляшек, тау-содержащих нейрофибриллярных клубков и гибелью нейрональных клеток [1]. Установленные с использованием магнитно-резонансной томографии экспериментальные данные указывают на то, что БА без сопутствующих патологических нарушений встречается значительно реже, чем деменция, сопровождающаяся выраженными сосудистыми изменениями [2], тем самым

подтверждая существенный вклад сосудистых нарушений в развитие когнитивной дисфункции и, как следствие, нейродегенерации.

Считается, что бета-амилоид (Аβ) способствует повреждению микрососудов, развитию церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), разрыву сосудистой стенки и нарушению церебральной перфузии [3]. Так, в результате исследования головного мозга пациентов с БА с множественными микрокровоизлияниями выявлены низкие уровни Аβ в спинномозговой жидкости, что, вероятно, является результатом повышенного церебрального внутрисосудистого отложения Аβ, приводящего к нарушению целостности

сосудистой стенки, тем самым вызывая микрокровотечение [4]. В дополнение к этому данные исследований с использованием двух моделей трансгенных линий мышей с инсультом (APP^{swe}/PS1^{dE9} и tg2576) показали, что цереброваскулярные нарушения влияют на клиренс Аβ и, следовательно, способствуют его отложению в области мозга с ярко выраженными поврежденными кровеносными сосудами [5].

Кроме того, повреждение головного мозга, вызванное нарушением мозгового кровообращения, увеличивает экспрессию белка-предшественника бета-амилоида (APP) и, следовательно, расщепление Аβ. Из этого следует, что на фоне отложения Аβ, вызывающего цереброваскулярную дисфункцию, последующая ишемия может усилить экспрессию APP и расщепление Аβ, формируя положительную обратную связь и приводя к нарушению структурно-функциональной целостности нейроваскулярной единицы (интегрированная единица, состоящая из микрососудистых эндотелиальных клеток, функционально связанных с нейронами, астроцитами, перicyтами и внеклеточными матричными компонентами) [6].

Также немаловажно отметить, что с возрастом у пациентов с сосудистой деменцией увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а именно в срезах ткани головного мозга (гиппокампе и коре) наблюдается накопление нейротоксичных белков крови (тромбина, альбумина и иммуноглобулинов) [7]. Кроме того, нарушение целостности ГЭБ в гиппокампе, особенно в зоне CA1 и зубчатой извилине, коррелирует с развитием когнитивной дисфункции и деструкцией перicyтов [8].

Все вышеизложенные данные указывают на то, что нарушение целостности ГЭБ может способствовать прогрессированию БА, ассоциированной с развитием ЦАА, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза, остаются не до конца ясными. Таким образом, цель настоящего исследования – изучение механизмов нарушения структурно-функциональной целостности ГЭБ при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа, ассоциированной с развитием ЦАА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные группы. Опытная группа – генетическая модель БА (модель сформировавшихся нейродегенеративных изменений) – мыши линии B6SLJ –Tg(APP^SwF1L^{on},PSEN1*^{M146L}*^{L286V})679 9Vas, самцы в возрасте 9 мес ($n = 5$). Контрольная группа – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 9 мес ($n = 5$). Данные линии мышей получены из The Jackson Laboratory.

Оценка проницаемости ГЭБ in vivo. Проводили путем оценки проницаемости красителя Evans blue в срезах головного мозга через 4–5 ч после его внутривентрикулярного введения (2%-й раствор в 0,9%-м растворе NaCl, в объеме 4 мл/кг веса животного) по протоколу, описанному в работе А. Манаенко и соавт. [9]. Животным проводили транскардиальную перфузию головного мозга 10%-м раствором формалина. В корональных срезах головного мозга (толщина 50 мкм) подсчитывали площадь флуоресценции красителя Evans blue (%) от общей площади сосудов в поле зрения с использованием конфокальной микроскопии. Оценку экспрессии CD31 (Abcam, ab28364, rabbit polyclonal, 1 : 1000) на свободно плавающих срезах проводили по стандартной методике одновременного комбинированного окрашивания препарата (протоколы для свободно плавающих срезов фирмы Abcam, США) [10]. Производился подсчет доли (%) клеток, экспрессирующих CD31 (от общего числа клеток в области сосудов в поле зрения, высчитывали по ядрам DAPI-позитивных клеток, локализуемых в области сосудов), в трех полях зрения. Конфокальную микроскопию проводили с помощью микроскопа Olympus FV10i-W (Япония). При анализе фотоснимков использовали программу Olympus FLUOVIEW Viewer 4.0 (Япония).

Оценка особенностей формирования сосудистой сети (ангиогенеза). Проводили микроскопическим методом с использованием микроскопа ZOE (Bio Rad, США) с фотофиксацией и последующей обработкой полученных фотографий в программе ImageJ v1.43 (США). Подсчитывали общую длину сосудистой сети, количество видимых сосудов, число точек ветвлений сосудов и средний диаметр сосудов в 1 мм³ ткани гиппокампа в области CA1, CA2, CA3, зубчатой извилины (DG).

Статистический анализ полученных результатов. Проводили с помощью программы Statplus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики, программой GraphPad6.0. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна – Уитни. Различия принимали значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучая особенности формирования сосудистой сети в гиппокампе, нами выявлено, что у животных с генетической моделью БА в области зубчатой извилины общая длина сосудов в 2,5 раза больше, чем у животных контрольной группы ($p = 0,006$) (рис. 1, а). При этом общее количество сосудов в области CA1

и зубчатой извилины превышало показатели контрольных животных в 2,5 и 3 раза соответственно ($p = 0,008$) (рис. 1, *b*). Однако число точек ветвления сосудов у контрольных животных было значимо выше (в 1,5–2 раза) в областях CA1, CA2, CA3 по сравнению с животными опытной группы (рис. 1, *c*).

Средний диаметр сосудов у животных с генетической моделью БА был статистически значимо меньше, чем у животных контрольной группы во всех изученных областях гиппокампа (рис. 1, *d*). Таким образом, формирование ЦАА сопровождается ремоделированием сосудистой сети гиппокампа.

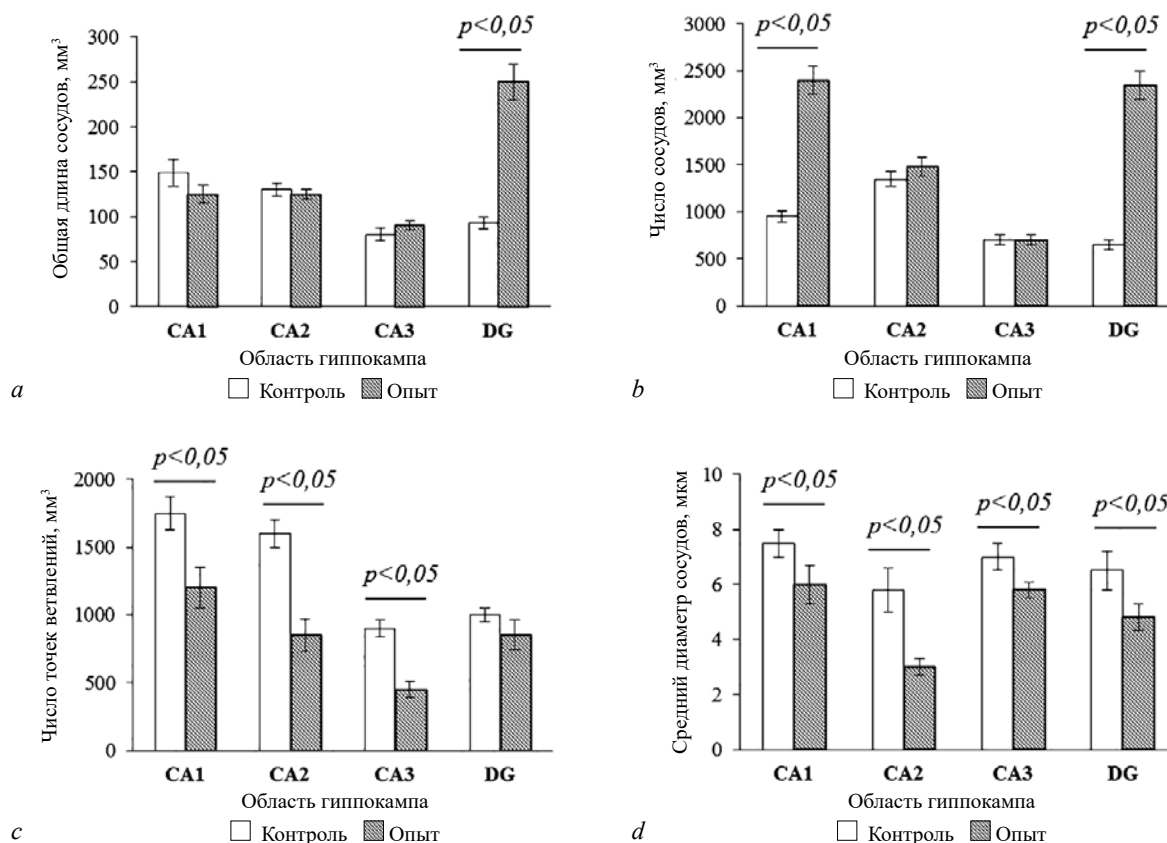


Рис. 1. Особенности сосудистой сети (ангиогенеза) в отдельных областях гиппокампа в экспериментальных группах: *a* – общая длина сосудов, мм³, *b* – число сосудов, мм³, *c* – число точек ветвлений, мм³, *d* – средний диаметр сосудов, мкм

Далее нами была проведена оценка проницаемости ГЭБ с использованием красителя Evans blue в качестве маркера повреждения ГЭБ. Мы обнаружили, что в зоне CA2 гиппокампа животных с генетической моделью БА наблюдается статистически значимое увеличение относительной площади ткани головного мозга, содержащей краситель Evans blue (17,80 [9,15; 36,75]) по сравнению с контрольной группой (1,38 [0,04; 7,60]), $p = 0,025$ (рис. 2, *a*). Подобное статистически значимое различие ($p = 0,033$) наблюдается и в зоне CA1 гиппокампа. В зубчатой извилине гиппокампа животных опытной группы наблюдается тенденция к увеличению относительной площади, содержащей краситель (7,37 [1,25; 27,83]), по сравнению с контрольной группой (1,11 [0,05; 6,35]), $p = 0,025$. Аналогичная ситуация выявлена и в зоне CA3 гиппокампа ($p = 0,157$).

Полученные выше результаты сформировали наш интерес к оценке характера экспрессии одного из маркеров клеток эндотелия, а именно CD31, в различных субрегионах гиппокампа у животных с генетической моделью БА. У животных опытной группы мы выявили тенденцию к снижению количества CD31+ эндотелиальных клеток в зубчатой извилине гиппокампа (21,52 [17,56; 24,50]) по сравнению с контрольной группой (23,08 [21,18; 29,84]), $p = 0,223$ (рис. 2, *b*). Аналогичная ситуация наблюдается в зонах CA2 и CA3 гиппокампа.

Однако в субрегионе CA1 гиппокампа у животных с генетической моделью БА наблюдается статистически значимое увеличение количества CD31+клеток (30,41 [20,50; 31,82]) по сравнению с контрольной группой (22,56 [15,70; 25,34]), $p = 0,028$.

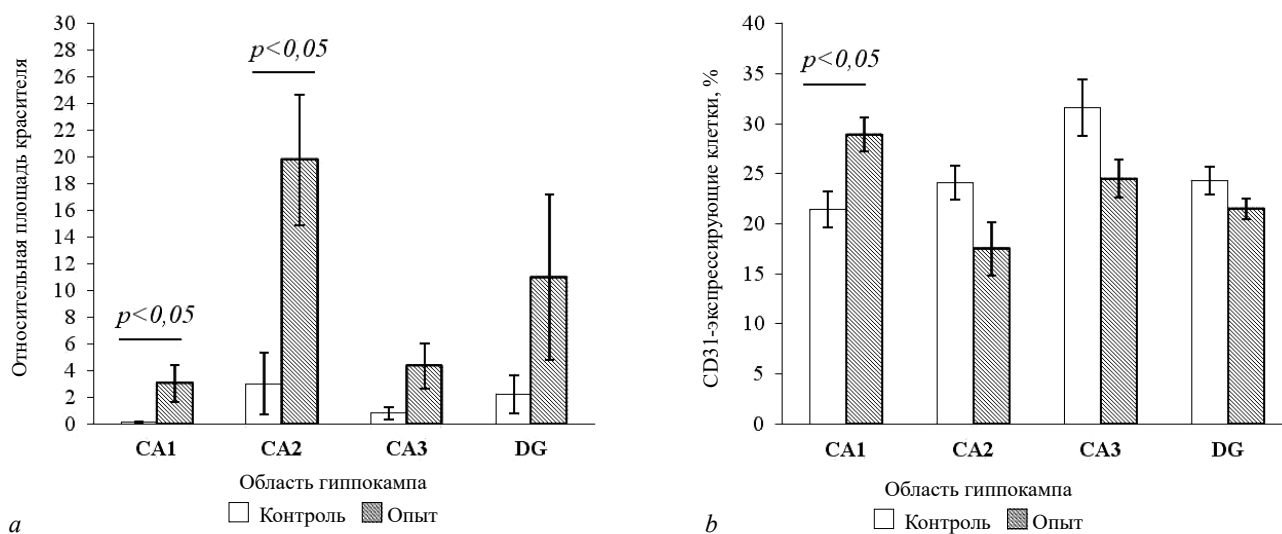


Рис. 2. Проницаемость ГЭБ *in vivo* и экспрессия CD31: *a* – количество красителя Evans blue в отдельных областях гиппокампа в экспериментальных группах, *b* – количество клеток, экспрессирующих CD31 в отдельных областях гиппокампа в экспериментальных группах, %

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что ЦАА играет ключевую роль в патогенезе деменции, при этом наиболее часто встречается при развитии спорадической формы БА, что свидетельствует о наличии четко выраженной взаимосвязи БА и церебральной ангиопатии. В дополнение к этому при прогрессировании БА в головном мозге наблюдаются различные микрососудистые нарушения, в частности снижение плотности капилляров, атрофия сосудов и дисфункция эндотелия [11]. Известно, что действие ангиогенных факторов роста и цитокинов в ткани головного мозга приводит к активации эндотелиальных клеток, тем самым способствуя формированию микрососудистой сети, что увеличивает локальную микроциркуляцию, индуцируя приток кислорода и питательных веществ в пораженную ткань. Эндотелий также оказывает прямое локальное воздействие, продуцируя не менее 20 паракринных факторов, которые воздействуют на соседние клетки. Хотя многие из этих факторов являются антиапоптотическими, в микрососудах пораженных тканей также выделяются токсические вещества, включая нейротоксины и предшественники Аβ [12].

Результаты наших исследований показали, что у животных со сформировавшимися проявлениями хронической нейродегенерации регистрируются значимые изменения в микрососудистом русле гиппокампа, причем наиболее аффецированной областью является субрегион CA1 гиппокампа (увели-

чение общего числа сосудов, снижение количества ветвлений сосудистой сети и сокращение среднего диаметра микрососудов). С учетом того, что именно в этом субрегионе гиппокампа мы обнаружили сохранение высокого уровня клеток CD31, логично предположить, что зона CA1 и зубчатая извилина гиппокампа доминируют по процессам ремоделирования микрососудистой сети при нейродегенерации альцгеймеровского типа. Таким образом, процессы ремоделирования микрососудистого русла имеют разнонаправленный характер в субрегионах гиппокампа у животных с экспериментальной БА: неоангиогенез характерен для зоны CA1 гиппокампа и зубчатой извилины, локальные нарушения микроциркуляции вследствие сокращения диаметра и разветвленности сосудов – для субрегионов CA2 и CA3.

Эти результаты соответствуют данным об интенсификации процессов неоангиогенеза в головном мозге экспериментальных животных при нейродегенерации альцгеймеровского типа [13], что может сопровождаться развитием патологической проницаемости ГЭБ вследствие нарушения экспрессии белков тесных контактов клеток церебрального эндотелия. На микрососудистом уровне дисфункция эндотелиальных клеток и ГЭБ может быть связана с уменьшением мозгового кровотока и гипоксией. Кроме того, само отложение Аβ в микрососудах может способствовать дальнейшему повреждению эндотелиальных клеток, что в свою очередь может быть одним из звеньев патогенеза БА [14]. Такой

фактор, как нарушение дренажа Аβ в связи с дисфункцией эндотелия, может приводить к накоплению амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга. Как показывают экспериментальные данные [15], воздействие Аβ на белки плотных и адгезивных контактов может изменить проницаемость ГЭБ. В свою очередь, повреждение ГЭБ приводит к гибели нейрональных клеток, активации глии, иммунной инфильтрации в паренхиме, что несет негативные последствия для пораженных областей мозга: гормональной дисрегуляции при поражении гипоталамуса [16], когнитивным нарушениям при поражении гиппокампа [17], тем самым способствуя прогрессированию БА.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что увеличение проницаемости ГЭБ наиболее характерно для субрегиона СА2 гиппокампа, в меньшей степени – для СА1 и, весьма вероятно, – для зубчатой извилины гиппокампа. Значительное увеличение проницаемости ГЭБ может быть связано с интенсивным неоангиогенезом, ремоделированием микрососудов (снижением разветвленности сосудов и сокращением среднего диаметра сосудов, повышенной экспрессией CD31 в субрегионе СА1 гиппокампа) на фоне развития церебральной амилоидной ангиопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что нейродегенеративные изменения в гиппокампе животных с генетической моделью БА, связанные с аккумуляцией Аβ, ассоциированы с локальным нарушением микроциркуляции вследствие сокращения диаметра и разветвленности сосудов, повышением проницаемости ГЭБ и подавлением неоангиогенеза (за исключением субрегиона СА1) по мере прогрессирования заболевания. Эти наблюдения подчеркивают важность будущих исследований для четкого понимания молекулярных механизмов церебральных микроциркуляторных расстройств и нарушения структурно-функциональной целостности ГЭБ при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumfor F., Piguet O. Emotion recognition in the dementias: brain correlates and patient implications. *Neurodegener Dis. Manag.* 2013; 3 (3): 277–288. DOI: 10.2217/nmt.13.16.
2. Chui H.C., Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res. Ther.* 2015; 7 (1): 21. DOI: 10.1186/s13195-015-0104-7.
3. Kalaria R.N. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13 (2): 48–52. DOI: 10.1159/000049150.
4. Goos J.D.C., Kester M.I., Barkhof F., Klein M., Blankenstein M.A., Scheltens P. van der Flier W.M. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds. *Stroke.* 2009; 40 (11): 3455–3460. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558197.
5. Garcia-Alloza M., Gregory J., Kuchibhotla K.V., Fine S., Wei Y., Ayata C., Frosch M.P., Greenberg S.M., Bacskai B.J. Cerebrovascular lesions induce transient β-amyloid deposition. *Brain.* 2011; 134 (12): 3694–3704. DOI: 10.1093/brain/awr300.
6. Uryu K., Laurer H., McIntosh T., Praticò D., Martinez D., Leight S., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Repetitive mild brain trauma accelerates Aβ deposition, lipid peroxidation, and cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer amyloidosis. *J. Neurosci.* 2002; 22 (2): 446–454. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-02-00446.2002.
7. Sengillo J.D., Winkler E.A., Walker C.T., Sullivan J.S., Johnson M., Zlokovic B.V. Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2013; 23 (3): 303–310. DOI: 10.1111/bpa.12004.
8. Montagne A., Barnes S.R., Sweeney M.D., Halliday M.R., Sagare A.P., Zhao Z., Toga A.W., Jacobs R.E., Liu C.Y., Amezcua L., Harrington M.G., Chui H.C., Law M., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron.* 2015; 85 (2): 296–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
9. Manaenko A., Chen H., Kammer J., Zhang J. H., Tang J. Comparison Evans blue injection routes: intravenous versus intraperitoneal, for measurement of blood-brain barrier in a mice hemorrhage model. *J. Neurosci. Methods.* 2011; 195 (2): 206–210. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2010.12.013.
10. Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/S0091-679X(08)85011-X.
11. Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (5): 659–685. DOI: 10.1007/s00401-016-1571-z.
12. Grammas P., Moore P., Weigel P.H. Microvessels from Alzheimer's disease brains kill neurons *in vitro*. *Am. J. Pathol.* 1999; 154 (2): 337–342. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65280-7.
13. Biron K.E., Dickstein D.L., Gopaul R., Jefferies W.A. Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularity in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23789. DOI: 10.1371/journal.pone.0023789.
14. Burgmans S., van de Haar H.J., Verhey F.R.J., Backes W.H. Amyloid-β interacts with blood-brain barrier function in dementia: a systematic review. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 35 (4): 859–873. DOI: 10.3233/JAD-122155.
15. Marco S., Skaper S.D. Amyloid beta-peptide1-42 alters tight junction protein distribution and expression in brain microvessel endothelial cells. *Neurosci. Lett.* 2006; 401 (3): 219–224. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.03.047.
16. Jais A., Brüning J.C. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 24–32. DOI: 10.1172/JCI88878.

17. Davidson T.L., Monnot A., Neal A.U., Martin A.A., Horton J.J., Zheng W. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain

barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol. Behav.* 2012; 107 (1): 26–33. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015.

Вклад авторов

Горина Я.В. – анализ и интерпретация данных иммуногистохимического исследования. Осипова Е.Д. – проведение оценки особенностей формирования сосудистой сети (ангиогенеза). Моргун А.В. – анализ и интерпретация данных исследования ангиогенеза. Малиновская Н.А. – проведение оценки проницаемости ГЭБ. Комлева Ю.К. – разработка концепции и дизайна. Лопатина О.Л. – оформление рисунков. Салмина А.Б. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Горина Яна Валерьевна, канд. фарм. наук, доцент, кафедра биохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-3341-1557.

Осипова Елена Дмитриевна, ст. преподаватель, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Моргун Андрей Васильевич, д-р мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-9644-5500.

Малиновская Наталья Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра биохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-0033-3804.

Комлева Юлия Константиновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-5742-8356.

Лопатина Ольга Леонидовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-7884-2721.

Салмина Алла Борисовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-9170-0867.

(✉) Горина Яна Валерьевна, e-mail: yana_20@bk.ru.

Поступила в редакцию 25.08.2019

Подписана в печать 25.12.2019