

Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс

Г.А. Пьявченко^{1,2}, А.Г. Алексеев³, Е.С. Серёгина³, О.А. Стельмашук³, Е.А. Жеребцов^{3,4},
А.В. Дунаев³, С.Л. Кузнецов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», г. Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орел, Россия;

⁴Университет Оулу, г. Оулу, Финляндия

Аннотация

Обоснование. Антропогенная деятельность человека способствует включению соединений цинка в биологический круговорот на тех территориях, где есть загрязнение данным металлом. Это приводит к накоплению данного вещества в органах и тканях, что может оказывать нейротоксическое воздействие на организм.

Цель. Оценить токсический эффект сукцината цинка на структуру и функцию коры больших полушарий головного мозга лабораторных крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на 12 крысах-самцах линии Wistar возрастом 2 мес. Животных разделяли на 2 группы – контрольную и экспериментальную, по 6 крыс в каждой. Животным экспериментальной группы в течение 30 дней внутрижелудочно вводили раствор, содержащий сукцинат цинка в дозе 100 мг/кг, крысы из группы 1 служили интактным контролем. Проведен флуоресцентный анализ активности коферментов мозга, для которого использовано возбуждение при длинах волн 365 и 450 нм, что соответствует восстановленной форме никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и флавинадениндинуклеотида (FAD); а также морфологический анализ моторной коры больших полушарий головного мозга.

Результаты. Анализ спектров флуоресценции продемонстрировал статистически значимое снижение ее интенсивности в экспериментальной группе для кофермента NADH (0,855 [0,092]) по сравнению с контролем (0,709 [0,062]); $p < 0,05$. Отличий по интенсивности спектров флуоресценции для кофермента FAD не установлено. Морфологический анализ выявил наличие токсических и дистрофических процессов в коре головного мозга у животных экспериментальной группы: полнокровие сосудов, местами – расширение периваскулярного пространства, небольшое количество нейронов в виде клеток-теней.

Заключение. Действие сукцината цинка на структуры коры головного мозга характеризуется снижением интенсивности флуоресценции кофермента NADH и отсутствием изменений флуоресценции кофермента FAD, что может свидетельствовать об инициации митохондриальной дисфункции и нарушении процессов оксигенации нейронов. Морфологический анализ демонстрирует развитие дистрофических изменений.

Ключевые слова: сукцинат цинка, моторная кора, спектральный анализ флуоресценции, никотинамидадениндинуклеотид восстановленный, флавинадениндинуклеотид.

Рубрики MeSH:

ЦИНК - ТОКСИЧНОСТЬ

МОТОРНАЯ КОРА - ИЗМЕНЕНИЯ

НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД - АНАЛИЗ

ФЛАВИНАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД - АНАЛИЗ

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ - МЕТОДЫ

Для цитирования: Пьявченко Г.А., Алексеев А.Г., Серёгина Е.С. и др. Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 29–35. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.29-35

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); научный сотрудник АО «Ретиноиды»

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (953) 614-40-40

Е-mail: gennadii.pivchenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Evaluation of the zinc succinate toxic effect on the cerebral cortex of rat

Gennadii A. Piavchenko^{1,2}, Aleksander G. Alekseev³, Evgenia S. Seryogina³,
Olga A. Stelmashchuk³, Evgeny A. Zherebtsov^{3,4}, Andrey V. Dunaev³, Sergey L. Kuznetsov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow, Russia;

³Turgenev Orel State University, Orel, Russia;

⁴University of Oulu, Oulu, Finland

Abstract

Background. Anthropogenic human activity contributes to the inclusion of zinc compounds in the biological cycle in areas where there is pollution with this metal. This leads to the accumulation of the substance in organs and tissues, which can have a neurotoxic effect on the body.

Aim. To evaluate the toxic effect of zinc succinate on the structure and function of the cerebral cortex of laboratory rats.

Materials and methods. The study was performed on 12 Wistar male rats aged 2 months. The animals were divided into 2 groups: control and experimental, 6 rats each. Within 30 days, the animals of the experimental group were intragastrically injected with a solution containing zinc succinate in a dose of 100 mg/kg. The rats from group 1 served as intact controls. Fluorescent analysis of coenzyme activity of the brain was performed, for which excitation was used at wavelengths of 365 nm and 450 nm, which corresponds to the reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and flavin adenine dinucleotide (FAD); morphological analysis of the motor cortex of the cerebral hemispheres.

Results. Analysis of fluorescence spectra demonstrated a statistically significant decrease in its intensity in the experimental group for the coenzyme NADH (0.855 [0.092]) compared with the control (0.709 [0.062]); $p < 0.05$. Differences in the intensity of the fluorescence spectra for coenzyme FAD is not found. Morphological analysis revealed the presence of toxic and dystrophic processes in the cerebral cortex in animals of the experimental group: the vessels are predominantly full-blooded, in some places the expansion of the perivascular space is visualized, a small number of neurons in the form of shadow cells.

Conclusion. The effect of zinc succinate on the structure of the cerebral cortex is characterized by a decrease in the fluorescence intensity of coenzyme NADH, and the absence of changes in the fluorescence of coenzyme FAD, which may indicate the initiation of mitochondrial dysfunction and impaired oxygenation of neurons. Morphological analysis demonstrates the development of dystrophic changes.

Keywords: zinc succinate, motor cortex, fluorescence spectral analysis, reduced nicotinamide adenine dinucleotide, flavin-adenine dinucleotide.

MeSH terms:

ZINC - TOXICITY

MOTOR CORTEX - ABNORMALITIES

NICOTINAMIDE-ADENINE DINUCLEOTIDE - ANALYSIS

FLAVIN-ADENINE DINUCLEOTIDE - ANALYSIS

SPECTRUM ANALYSIS - METHODS

For citation: Piavchenko G.A., Alekseev A.G., Seryogina E.S. et al. Evaluation of the zinc succinate toxic effect on the cerebral cortex of rat. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 29–35. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.29-35

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Assistant Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, J.-s.c. "Retinoids".

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@yandex.ru

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений

NADH – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный FAD – флавинадениндинуклеотид

Известно, что соли цинка при хроническом действии на организм оказывают токсический эффект на все органы и ткани, в особенности на центральную нервную систему. Так, по данным литературы, увеличение концентрации соединений цинка может приводить к развитию нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы [1, 2]. Добыча, обработка и производство цинка способствуют его интенсивному рассеянию в биоценозах. Происходят поступление соединений цинка в атмосферу в составе техногенной пыли, оседание в водоемах, а также на поверхности почв и растений. В районах добычи содержание цинка в биологических объектах превышает допустимые уровни, он поступает в организм человека по пищевым цепям и концентрируется в органах и тканях. Особенно опасно хроническое воздействие цинка на организм людей, профессионально вовлеченных в производство. В химической промышленности, сельском хозяйстве и фармации зачастую применяется такое соединение, как сукцинат цинка. Имеются данные, что при хронической интоксикации сукцинатом цинка в малых дозах наблюдается угнетение двигательной активности животных, что подтверждает версию о наибольшем токсическом воздействии таких веществ на корковые структуры головного мозга [3].

Моторная кора головного мозга у крыс является основным источником активирующих импульсов в мотонейроны спинного мозга, являясь местом инициации основного двигательного ответа. Сигналы, посылаемые определенными участками моторной коры, стимулируют двигательную активность в той или иной части тела, что свидетельствует о наличии проекционных зон активирующего воздействия. Структурно она представляет собой кору агранулярного типа, имеет наиболее выраженные III и V пластинки, в которых располагаются достаточно крупные нейроны пирамидной формы. Эти клетки посылают нисходящие импульсы для проведения сигнала.

«Золотым стандартом» оценки структуры органов и тканей является проведение их морфологического исследования. Совместно с методами классической морфологии эффективным методом изучения параметров метаболизма в структурах головного мозга *in vivo* является анализ параметров эндогенной флуоресценции клеток [4]. Данный метод основан на возбуждении эндогенных и экзогенных флуорофоров биоткани и регистрации их флуоресценции. Метод флуоресцентной спектроскопии обладает высокой чувствительностью [5] и позволяет проводить оценку интенсивности метаболических процессов и состояния кислородного обмена тканей.

Цель исследования: изучение структурных и функциональных изменений в коре больших полушарий головного мозга крыс-самцов линии Wistar при введении сукцината цинка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 12 крысах-самцах линии Wistar возрастом 2 мес. Животные были получены из питомника «Андреевка», филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Все процедуры по уходу за животными выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами Центра доклинических исследований АО «Ретиноиды». Исследование проводили в соответствии со стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» [6]. Манипуляции с животными, а также условия их содержания рассмотрены и утверждены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды». Исследование одобрено Комитетом по этике АО «Ретиноиды» (протокол №5 от 18.09.2018).

Крысы находились в отдельных помещениях для содержания лабораторных животных в контролируемых условиях окружающей среды (20–26°C при относительной влажности 30–70%). Температуру и влажность в комнате контролировали ежедневно с помощью автоматических электронных термометров и психрометров в течение всего дня. В комнатах содержания животных поддерживали 12-часовой цикл освещения и 10-кратную смену объема воздуха комнаты в час.

Кормление животных осуществляли с использованием сбалансированного гранулированного корма для грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия) в соответствии с суточными физиологическими потребностями [7]. Дистиллированную деионизированную воду давали *ad libitum*.

По прибытии в виварий ветеринарный врач оценивал состояние животных, во время двухнедельного периода карантина осуществлял ежедневный осмотр. Непосредственно перед переводом в чистую зону и формированием экспериментальных групп проводили клинический осмотр, после чего давали разрешение на передачу животных в эксперимент. Особи с видимыми отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Животных разделяли на 2 группы – контрольную и экспериментальную, по 6 крыс в каждой. Рандомизацию в группы осуществляли методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака, так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего более чем на 10%. Животным экспериментальной группы в течение 30 дней внутрижелудочно вводили раствор, содержащий сукцинат цинка в дозе 100 мг/кг, крысы из группы 1 служили интактным контролем.

Исследование флуоресценции моторной коры головного мозга

Процедура осуществлялась на 31-й день эксперимента. Для проведения исследования животных обеих групп погружали в сон путем внутримышечного введения препарата Золетил 100 (действующие вещества: тилетамина гидрохлорид 250 мг и золазепам гидрохлорид 250 мг, Vibrac, Франция) в стандартных дозировках. Операционный доступ к моторной коре головного мозга крыс осуществляли путем просверливания окна в костной ткани черепа, предварительно зафиксировав голову животного в стереотаксическом аппарате. Над участком моторной коры головного мозга удаляли кожно-апоневротический лоскут с частью кости черепа. Во время измерений исследуемые зоны мозга обрабатывали теплым физиологическим раствором.

Для измерений *in vivo* использовали многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М» (ООО «Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА»», г. Москва, РФ) с измерительным каналом флуоресцентной спектроскопии. Система обеспечивает многоволновое возбуждение флуоресценции на разных длинах волн, регистрирует излучение и обрабатывает полученный сигнал. Измерительный канал флуоресцентной спектроскопии включает возбуждение флуоресценции на длинах волн ультрафиолетового (длина волны – 365 нм, мощность – 1,5 мВт) и синего (длина волны – 450 нм, мощность – 3,5 мВт) света. Упомянутые мощности возбуждения флуоресценции предусмотрены на кончике волоконного зонда, который индуцирует поток света возбуждения в ткани не более $0,16 \text{ Вт} \times \text{м}^2$ для 365 нм и $0,37 \text{ Вт} \times \text{м}^2$ для 450 нм. Спектрометр снабжен полихроматором с дифракционной решеткой, а в качестве детектора использовали CCD-детектор (прибор с зарядовой связью, charge-coupled device) [TCD1304AP, Toshiba, Япония].

Сигналы с измерительного прибора записывали на поверхности моторной коры головного мозга крысы [8] с интервалом 5–10 с. Для каждого полушария регистрировали по 10 спектров в каждой области.

Для обнаружения сигналов флуоресценции использовано возбуждение при 365 и 450 нм, что соответствует длинам волн возбуждения восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и флавинадениндинуклеотида (FAD).

Изменения флуоресценции основных флуорофоров NADH и FAD тесно связаны с эффективностью кровотока в большинстве органов, а также с процессами тканевого дыхания в клетках и тканях [9]. Выбор длин волн был основан на том факте, что при воздействии на биологическую ткань ультрафиолетовым светом (например, при 365 нм) эндогенное возбуждение флуоресценции NADH наблюдают в диапазоне 490–510 нм [5]. При возбуждении

синим светом (например, при 430–450 нм) флавины флуоресценции регистрируют в диапазоне около 510–520 нм [3].

Морфологическое исследование коры головного мозга

После проведения анализа спектров флуоресценции моторной коры проводили эвтаназию животных ингаляцией CO_2 в газовой камере, после чего осуществляли забор мозга для проведения морфологического анализа воздействия внутрижелудочного введения сукцината цинка на организм. Выполняли фиксацию кусочков мозга в жидкости Карнуа с последующей заливкой в парафин. Получали срезы толщиной 5 микрометров, которые в дальнейшем окрашивали 1% раствором водного крезилвиолета на ацетатном буфере в термостате (56°C) в течение 20 мин, а также гематоксилином и эозином по стандартным методикам [10], после чего просветляли и накрывали покровными стеклами.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы «Origin Pro» (Origin-Lab Corporation, USA). Нормальность распределения полученных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Все изученные признаки не соответствовали нормальному типу распределения; данные представлены как медиана и межквартильный размах (Me, 25 и 75-й процентиля); сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Уровень вероятности не менее 95% считали статистически значимым ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ спектров флуоресценции коры головного мозга

Для анализа функциональной активности моторной коры головного мозга, принимающей участие в регуляции двигательного поведения у крыс, получали спектр с ее участков для каждого полушария и усредняли их для каждой группы животных. Искомым параметром выбрали максимальную интенсивность флуоресценции. Нормализацию спектра на обратно отраженное излучение проводили путем деления спектра на интенсивность обратно рассеянного излучения.

На длине волны 365 нм (рис. 1, а) интенсивность флуоресценции группы контроля превышала уровень 0,7 отн. ед., медиана выборки находилась в промежутке 0,8–0,9 отн. ед. Значения параметра интенсивности флуоресценции для экспериментальной группы находятся ниже уровня 0,7 отн. ед., медиана выборки расположена в промежутке 0,7–0,75 отн. ед. Уровни интенсивности флуоресценции с возбуждением для контрольной и экспе-

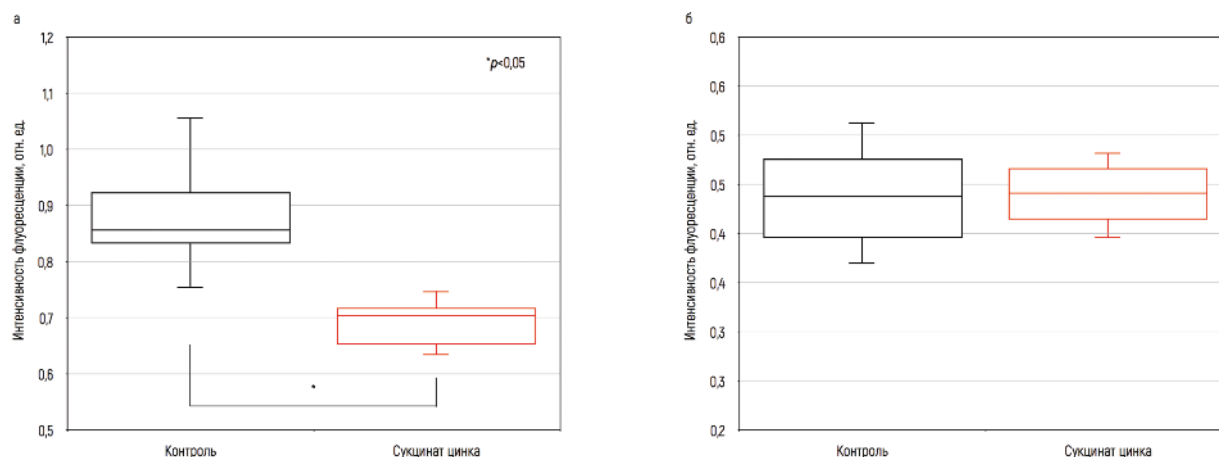


РИС. 1. Диаграммы распределения максимальной интенсивности флуоресценции для длин волн 365 нм (а) и 450 нм (б) в моторной коре головного мозга у крыс контрольной и экспериментальной групп.

FIGURE 1. Distribution charts of maximum fluorescence intensity for wavelengths of 365 nm (a) and 450 nm (b) in the motor cortex in rats of the control and experimental groups.

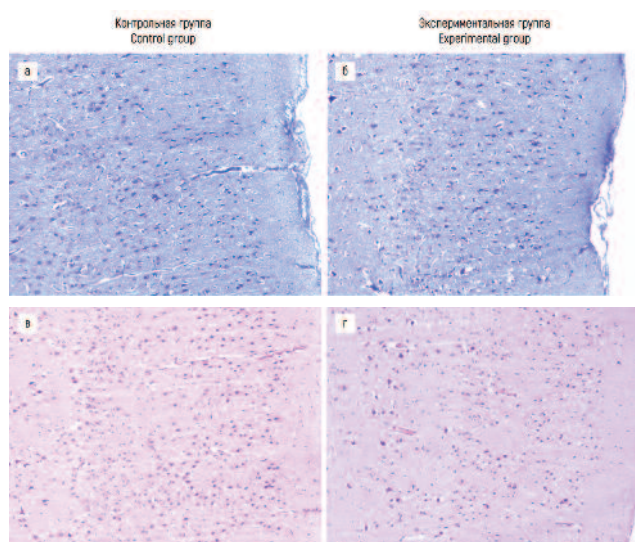


РИС. 2. Фрагменты моторной коры больших полушарий мозга крыс контрольной группы (а, в) и экспериментальной группы через 1 мес после введения сукцината цинка (б, г). Окраска крезилевым фиолетовым (а, б) и гематоксилином и эозином (в, г); $\times 400$.

FIGURE 2. Fragments of the motor cortex of the rat brain in intact (control) group (a, c) and 1 month after the administration of zinc succinate (b, d) (experimental group), stained with cresyl violet (a, b) and hematoxylin and eosin (c, d); $\times 400$.

риментальной групп статистически значимо различаются ($p < 0,05$).

В изученных группах не выявлено существенных различий по интенсивности флуоресценции с возбуждением на длине волны 450 нм (рис. 1, б). Медиана обеих выборок находится в пределах 0,40–0,45 отн. ед. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния использованного вещества на концентрацию и вследствие этого – автофлуоресценцию кофермента FAD. Однако на фоне

общей картины угнетения процессов, способствующих выработке кофермента NADH, подобная реакция клеточных систем организма, по всей видимости, приводит к подавлению метаболических процессов в клетках и тканях.

Таким образом, при внутривенном введении сукцината цинка интенсивность флуоресценции на длине волны 365 нм заметно падала. На длине волны 450 нм значимого изменения интенсивности флуоресценции не наблюдали.

Морфологический анализ органов и тканей животных

Морфологический анализ мозга животных подопытных групп продемонстрировал наличие выраженных структурных изменений у животных, получавших сукцинат цинка, по сравнению с интактными животными. Так, у животных интактной группы наблюдаются в основном пирамидные нейроны с телами округлой формы, а также слабой прокраской цитоплазмы с базофильными гранулами, отростки нейронов не контурируются (рис. 2, а, в).

Анализ моторной коры больших полушарий головного мозга у животных экспериментальной группы показал, что мягкая мозговая оболочка прослеживается в виде мелких фрагментов, сосуды преимущественно полнокровны, местами визуализируется расширение периваскулярного пространства, гистоархитектоника сохранена. Большинство нейронов окрашено бледно, округлой формы, набухание умеренного их количества, небольшое количество нейронов в виде клеток-теней. Клетки глии небольших размеров с гиперхромными, интенсивно окрашенными ядрами; нейрофагия не визуализируется (рис. 2, б, г).

Таким образом, морфологический анализ коры головного мозга у крыс, получавших сукцинат

цинка в дозе 100 мг/кг, в сравнении с животными интактной группы показал наличие токсических и дистрофических изменений в структурах головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Можно полагать, что снижение интенсивности флуоресценции кофермента NADH может свидетельствовать о подавлении метаболических процессов в клетках и тканях, а также развитию клеточной смерти. Развитие данного процесса приводит к гибели нейронов. При кратковременной ишемии клеток интенсивность флуоресценции NADH возрастает, однако в условиях хронического эксперимента наблюдается обратный эффект [11, 12].

При этом накопление сукцината цинка способствует повреждению нейронов в участках коры головного мозга у крыс. Избыток цинка концентрируется в митохондриях и приводит к их дисфункции и как следствие — нарушению процессов тканевого дыхания [13]. Сукцинат цинка может вызывать митохондриальную дисфункцию, а также спровоцировать деполяризацию митохондрий [3]. Наблюдается угнетение метаболизма тканей в исследуемых обла-

стях, что, согласно данным литературы [5, 14], может привести к возникновению необратимых патологических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано снижение интенсивности флуоресценции кофермента NADH, в то время как интенсивность флуоресценции кофермента FAD оставалась на том же уровне, что может свидетельствовать об инициации митохондриальной дисфункции и нарушении процессов оксигенации нейронов. Данные морфологического анализа демонстрируют токсическое воздействие сукцината цинка на структуры коры головного мозга.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Ретиноиды», а также РФФИ в рамках научного проекта № 18-02-00669.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lemire J, Mailloux R, Appanna VD. Zinc toxicity alters mitochondrial metabolism and leads to decreased ATP production in hepatocytes. *J Appl Toxicol* 2008; 28 (2): 175–82. DOI: 10.1002/jat.1263
2. Safonova OA, Popova TN, Slivkin AI et al. Effects of a preparation containing pantogam, succinic acid, and chitosan on activities of the glutathione system and NADPH-generating enzymes in rat tissues under conditions of cerebral ischemia/reperfusion. *Bull Exp Biol Med* 2015; 159 (2): 221–4. DOI: 10.1007/s10517-015-2927-4
3. Sensi SL, Paoletti P, Koh J-Y et al. The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc. *J Neurosci* 2011; 31 (45): 16076–85. DOI: 10.1523/jneurosci.3454-11.2011
4. Dufort S, Sancey L, Wenk C et al. Optical small animal imaging in the drug discovery process. *BBA Biomembranes* 2010; 1798 (12): 2266–73. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.03.016
5. Dunaev AV, Dremmin VV, Zhrebtsov EA et al. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow. *Med Eng Phys* 2015; 37 (6): 574–83. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011
6. Environment Directorate OECD. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33 (1): 1–172.
7. Meyer O, Svendsen O. Animal Models in Pharmacology and Toxicology. In: *Handbook of laboratory animal science*, ed. Jann Hau, Gerald L. Van Hoosier Jr. 2nd ed. CRC Press 2003.
8. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* Sixth Edition. Academic press. 2007.
9. Hillman EMC, Chen BR, Bouchard MB et al. *Optical Imaging and Microscopy of the Living Brain*. 2013. DOI: 10.1364/fio.2012.fw5c.1
10. Pyavchenko GA, Shmarkova LI, Nozdryn VI. Changes in the Number of Neurons in the Rat Motor Cortex and Movement Activity with Age. *Neurosci Behav Physiol* 2016; 46 (3): 270–73. DOI: 10.1007/s11055-016-0228-7
11. Menshanov PN, Bannova AV, Dygalo NN. Dexamethasone suppresses the locomotor response of neonatal rats to novel environment. *Behav Brain Res* 2014; 271: 43–50. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.053
12. Mironov SL, Richter DW. Oscillations and hypoxic changes of mitochondrial variables in neurons of the brainstem respiratory centre of mice. *J Physiol* 2001; 533 (1): 227–36. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0227b.x
13. Dineley KE, Richards LL, Votyakova TV, Reynolds IJ. Zinc causes loss of membrane potential and elevates reactive oxygen species in rat brain mitochondria. *Mitochondrion* 2005; 5 (1): 55–65. DOI: 10.1016/j.mito.2004.11.001
14. Mokry M, Gal P, Harakal'ová M et al. Experimental study on predicting skin flap necrosis by fluorescence in the FAD and NADH bands during surgery. *Photochem Photobiol* 2007; 83 (5): 1193–96. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00132.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пьявченко Геннадий Александрович, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); научный сотрудник АО «Ретиноиды». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Gennadii A. Piavchenko, Assistant Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, J.-s.c. “Retinoids”. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Алексеев Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>

Серёгина Евгения Сергеевна, магистрант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-4040>

Стельмашук Ольга Андреевна, аспирант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4860-2938>

Жеребцов Евгений Андреевич, старший научный сотрудник Научно-технологического центра биомедицинской фотоники ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева»; научный сотрудник в Университете Оулу. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3635-1430>

Дунаев Андрей Валерьевич, ведущий научный сотрудник Научно-технологического центра биомедицинской фотоники ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

Кузнецов Сергей Львович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Aleksander G. Alekseev, Ph.D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Operative Surgeons and Disaster Medicine, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>

Evgenia S. Seryogina, Master Student of the Instrumentation, Metrology and Certification Department, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-4040>

Olga A. Stelmashchuk, PhD Student of the Instrumentation, Metrology and Certification Department, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4860-2938>

Evgeny A. Zherebtsov, Researcher of Research & Development Center of Biomedical Photonics, Turgenev Orel State University; Postdoctoral Researcher, University of Oulu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3635-1430>

Andrey V. Dunaev, Leading Researcher of Research & Development Center of Biomedical Photonics, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

Sergey L. Kuznetsov, Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>