

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 576.35:57.017.6

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ О ВЛИЯНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ГЕРОНТОЛОГИИ**Г.В. Моргунова, А.А. Клебанов, А.Н. Хохлов***

*Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова;
Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12*

** e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Рассматриваются проблемы, возникающие при интерпретации данных, полученных при испытании потенциальных геропротекторов в цитогеронтологических экспериментах. Подчеркивается, что такие препараты/физические факторы должны влиять на процессы, приводящие к увеличению с возрастом вероятности смерти многоклеточных организмов (главным образом — человека, старение которого интересует геронтологов в первую очередь). При этом, по мнению авторов, соединения, активность которых направлена на лечение возрастных болезней, вряд ли можно относить к геропротекторам. Отмечается, что на модельных системах, использующих культивируемые клетки, исследователи, как правило, оценивают их жизнеспособность, критерии которой в значительной степени зависят от концепции старения, разделяемой экспериментаторами. При этом принципиально важно, на каких именно клетках проводятся такие эксперименты — нормальных или трансформированных клетках многоклеточных организмов, одноклеточных эукариотических или прокариотических организмах и др. В частности, биологически активные соединения, уменьшающие жизнеспособность культивируемых раковых клеток, могут продлевать жизнь экспериментальным животным и человеку, как и препараты, увеличивающие жизнеспособность культивируемых нормальных клеток. Анализируются различные проблемы с интерпретацией данных тестирования потенциальных геропротекторов, полученных на модели Хейфлика, модели “стационарного старения”, клеточно-кинетической модели и в экспериментах по оценке эффективности клонирования. Обсуждаемые подходы проиллюстрированы на примере результатов геронтологических исследований известного ингибитора mTOR — рапамицина. Заключается, что факторы, обеспечивающие замедление “стационарного старения” (хронологического старения) культивируемых клеток, по-видимому, являются наиболее перспективными геропротекторами, хотя конкретные механизмы их действия могут сильно различаться.

Ключевые слова: цитогеронтология, жизнеспособность клеток, старение, репликативное старение, “стационарное старение”, возрастные болезни, геропротекторы, геропромоторы, обзор.

В предыдущей работе [1] мы проанализировали различные подходы к определению жизнеспособности культивируемых клеток в цитогеронтологических экспериментах. При этом особый акцент был сделан на проблемах, возникающих при снятии кривых выживания [2] культивируемых клеток в используемой в лаборатории авторов модели “стационарного старения” [3–7]. Предполагалось, что решение проблем такого рода должно обеспечить успешное тестирование потенциальных геропротекторов в экспериментах на данной модели, а также на некоторых других цитогеронтологических модельных системах. Однако оставались открытыми следующие вопросы об интерпретации полученных в исследованиях такого рода данных применительно к человеку, старение которого интересует нас в первую очередь:

1) Насколько важно для интерпретации полученных результатов, разделяют ли исследователи классическое определение старения как совокупности изменений организма, приводящих к увеличению вероятности его смерти [8–11]?

2) И еще один вопрос, напрямую не связанный с цитогеронтологией, но очень важный для экспериментальной геронтологии в целом: всегда ли увеличение продолжительности жизни (ПЖ) организма под влиянием изучаемого фактора позволяет считать его геропротектором (т.е. тем, что замедляет процесс старения)?

3) Всегда ли факторы (химические или физические), улучшающие жизнеспособность культивируемых клеток, должны замедлять старение многоклеточного организма? И, соответственно, наоборот.

4) Насколько важно, какие критерии жизнеспособности клеток использованы при тестировании геропротекторов в цитогеронтологических экспериментах?

5) Как может интерпретация полученных результатов зависеть от того, на каких клетках проведены исследования?

Вопросы 1 и 2. Известно, что существуют как стареющие, так и нестареющие организмы. Первых от вторых можно отличить только по форме кривых выживания соответствующих когорт [8]. Если стареющие организмы вымирают “по Гомпертцу”, то нестареющие — “по экспоненте” (в очень редких случаях полного отсутствия гибели, как, например, в случае находящихся в определенных условиях популяций пресноводной гидры [12], кривая выживания представляет собой просто горизонтальную прямую). И именно по характеру модификации таких кривых под влиянием того или иного фактора мы делаем вывод о том, влияет ли он на процесс старения. Можно полагать, что “истинный” геропротектор должен сдвигать кривую выживания вправо без изменения ее формы, т.е. увеличивая как среднюю, так и максимальную ПЖ. И при этом кривая выживания не должна быть экспоненциальной! Впрочем, какой-нибудь гипотетический “бессмертизатор”, делающий кривую выживания горизонтальной (т.е. фактически отменяющий смерть членов когорты) мы бы тоже отнесли к геропротекторам. Хотелось бы также подчеркнуть, что, как мы полагаем, при таком подходе не очень важно, является ли старение запрограммированным процессом или оно определяется стохастическими процессами, запускаемыми после завершения программы развития [7, 10, 11, 13–15].

Факторы же, увеличивающие ПЖ нестареющих организмов, по-видимому, нельзя считать геропротекторами, так как они не влияют на процесс увеличения с возрастом вероятности смерти.

Что касается препаратов, с помощью которых борются с возрастными болезнями, то формально в этом случае мы замедляем (или откладываем) увеличение вероятности смерти, однако, что очень важно, практически никак не влияем на максимальную (видовую) ПЖ. Если считать и эти лекарства геропротекторами, то тогда к ним можно отнести практически все, что обеспечивает нормальное существование организма (вода, пища, витамины, микроэлементы и т.п.). Мы разделяем точку зрения, согласно которой возрастные болезни являются следствием старения, а не наоборот.

Вопросы 3, 4 и 5. Исследуя потенциальные геропротекторы в цитогеронтологических экспериментах (т.е. в экспериментах на клеточных культурах) мы, как правило, оцениваем их влияние на жизнеспособность клеток. Однако критерии этой жизнеспособности могут принципиально различаться в зависимости от того, какой теории старения придерживается конкретный исследователь. В течение многих лет была очень популярна кон-

цепция, согласно которой причина старения многоклеточного организма кроется в ограниченном митотическом потенциале составляющих его нормальных клеток [16, 17]. Поэтому препараты, увеличивающие пролиферативный потенциал (“лимит Хейфлика”) таких клеток *in vitro*, автоматически причислялись к геропротекторам (необходимо подчеркнуть, что речь идет именно о пролиферативном *потенциале* клеток, а не об их пролиферативной *активности*; к сожалению, эти показатели в цитогеронтологической литературе очень часто смешиваются). При этом игнорировались данные, согласно которым старение организма определяется во многом его постмитотическими или очень медленно размножающимися клетками (нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты, яйцеклетки и др.), которые за время жизни “хозяина” никогда не успевают реализовать даже “нормальный” потенциал делений [8, 18]. Большинство клеток организма человека не делятся или делятся очень медленно не потому, что *не могут* этого делать, а потому что *не должны*. Поэтому индукция теломеразной активности в нормальных клетках, приводящая к значительному увеличению их митотического потенциала (возможно, даже делающая его неограниченным) в таких клетках не может быть реализована. Ну а для клеток организма, уже обладающих теломеразой (стволовые клетки, клетки зародышевого пути), такая индукция тем более бесполезна. Впрочем, согласно определенной точке зрения [19], некоторый “мозаицизм” по пролиферативным показателям, существующий в высокоорганизованном многоклеточном организме, все же позволяет считать укорочение теломер важным фактором для старения и долголетия.

Если же исследуемое соединение положительно влияет именно на пролиферативную *активность* клеток, что проявляется, например, в увеличении их способности к колониеобразованию, то последствия воздействия такого препарата на организм могут быть двоякими. С одной стороны, для некоторых клеток (например, тех, которые участвуют в процессах регенерации) такая стимуляция может быть полезна. С другой стороны, это воздействие может, во-первых, стимулировать к делению те клетки, которые, как уже упоминалось выше, *не должны* делиться, а во-вторых, увеличить вероятность быстрого размножения имеющихся в организме предраковых (или даже раковых) клеток. Не исключено также повышение частоты возникающих доброкачественных опухолей. Впрочем, хотелось бы подчеркнуть, что методика оценки способности клеток к образованию колоний является одной из немногих, обеспечивающих получение данных о характеристиках *отдельных* клеток, а не клеточной популяции в целом [20]. В последнем случае из-за усреднения мы теряем информацию о возможных клеточных субпопуляциях, которые могут по-разному реагировать на исследуемое вещество. Например, у некоторых клеток количество

популярного биомаркера старения 8-оксо-2'-дез-оксигуанозина в ДНК [21] под влиянием изучаемого фактора может увеличиваться, у некоторых — уменьшаться, а у некоторых — оставаться неизменным. В результате, оценивая содержание 8-оксо-2'-дез-оксигуанозина в среднем, мы можем сделать выводы об отсутствии изменений этого показателя.

Некоторые показатели, используемые для оценки жизнеспособности клеток в цитогеронтологических экспериментах, могут быть чисто “коррелятивными” [22], так что их интерпретация становится еще более сложной. Например, это касается величины насыщающей плотности клеточной культуры. Известно, что для нормальных диплоидных клеток этот показатель хорошо обратно коррелирует с возрастом донора клеток (причинно-следственные связи в этом случае остаются неясными). В нашей так называемой “клеточно-кинетической модели” [23] мы использовали именно его для оценки потенциальных геропротекторов. Предполагалось, что факторы, увеличивающие насыщающую плотность культуры и, тем самым, снижающие “биологический возраст” клеток, должны положительно влиять на жизнеспособность и старение многоклеточного организма. Однако в этом случае мы можем столкнуться с теми же проблемами интерпретации данных, которые касаются экспериментов по оценке эффективности клонирования. Совсем не очевидно, что во всех случаях улучшение способности клеток достигать высокой насыщающей плотности в культуре приведет к замедлению старения многоклеточного организма. Не исключено, что оно вообще никак не повлияет на процесс старения, а, возможно, даже ускорит его.

Очень важно, на каких именно клетках проводятся цитогеронтологические эксперименты по тестированию потенциальных геропротекторов — нормальных или трансформированных клетках многоклеточных организмов, одноклеточных эукариотических или прокариотических организмах и т.п. Как уже отмечалось выше, различия в интерпретации данных тестирования геропротекторов, полученных на нормальных и трансформированных клетках животных или человека, могут становиться совершенно очевидными при попытке перенесения таких результатов на людей, значительная часть которых умирает от онкологических заболеваний. В частности, биологически активные соединения, уменьшающие жизнеспособность культивируемых раковых клеток, могут продлевать жизнь экспериментальным животным и человеку, как и препараты, увеличивающие жизнеспособность культивируемых нормальных клеток. Использование одноклеточных организмов — бактерий [24], дрожжей [25, 26], микроводорослей [27] и микоплазм [28, 29] — позволяет оценивать влияние тех или иных препаратов на клетки, представляющие собой самостоятельные организмы. Однако бактерия, например, так сильно отличается от клетки млекопитающего, что одни и те же вещества могут убить первую, но практиче-

ски никак не повлиять на жизнеспособность второй (например, это касается антибиотиков).

Нам представляется, что модель “стационарного старения” позволяет во многих случаях избежать значительной части перечисленных проблем, ибо для любых используемых в экспериментах клеток ключевым фактором, запускающим их “старение”, является ограничение клеточной пролиферации с помощью того или иного достаточно физиологического способа. Классический пример — хронологическое старение дрожжей [25, 26], данные исследования которого часто вполне успешно используются для изучения механизмов старения людей и животных. В частности, в экспериментах на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* было продемонстрировано, что известный ингибитор mTOR, рапамицин, в небольших дозах, достаточных для замедления деления дрожжевых клеток, но не блокирующих полностью этот процесс, увеличивает ПЖ культуры в модели хронологического старения [30, 31]. Впоследствии обнаружили, что это соединение продлевает жизнь экспериментальным животным — мышам [32, 33] и дрозофилам [34]. Необходимо отметить, что, согласно представлениям некоторых исследователей [31, 35], положительный “геронтологический” эффект рапамицина может быть связан с активацией аутофагии. Не исключается также, что благоприятное действие рапамицина на ПЖ животных может определяться подавлением под его влиянием возникновения и развития злокачественных опухолей [36, 37]. Как уже отмечалось выше, в таком случае считать его геропротектором вряд ли возможно. Помимо всего прочего, интересно отметить, что со временем у животных может развиваться привыкание к рапамицину, поэтому некоторые авторы полагают целесообразным применение препарата в комбинации с другими биологически активными соединениями, например, с ресвератролом [38]. К сожалению, проблемы такого рода вряд ли могут быть “пойманы” на уровне цитогеронтологических исследований.

С учетом всего изложенного у нас складывается впечатление, что наименьшее количество проблем с интерпретацией данных, касающихся тестирования потенциальных геропротекторов в цитогеронтологических экспериментах, возникает при проведении подобных исследований на модели “стационарного старения” (основанной на концепции ограничения клеточной пролиферации как основной причины накопления с возрастом в клетках многоклеточных организмов макромолекулярных повреждений, приводящих к ухудшению функционирования тканей и органов и, как следствие, к увеличению вероятности смерти) нормальных клеток, хотя и в этом случае окончательного ответа на вопрос о том, является ли изучаемый фактор геропротектором, мы не получим. Для этого все равно потребуются как эксперименты на животных, так и клинические исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Khokhlov A.N., Morgunova G.V.* On the constructing of survival curves for cultured cells in cytogerontological experiments: a brief note with three hierarchy diagrams // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. Vol. 70. N 2. P. 67–71.
2. *Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., Nasonov M.M., Morgunova G.V.* Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 1. P. 10–14.
3. *Vilenchik M.M., Khokhlov A.N., Grinberg K.N.* Study of spontaneous DNA lesions and DNA repair in human diploid fibroblasts aged in vitro and in vivo // *Studia biophysica.* 1981. Vol. 85. N 1. P. 53–54.
4. *Khokhlov A.N.* Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. Vol. 663. P. 475–476.
5. *Akimov S.S., Khokhlov A.N.* Study of “stationary phase aging” of cultured cells under various types of proliferation restriction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 854. P. 520.
6. *Khokhlov A.N.* Cell proliferation restriction: is it the primary cause of aging? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 854. P. 519.
7. *Khokhlov A.N.* Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 14–20.
8. *Khokhlov A.N.* From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytogerontological studies // *Biophysics.* 2010. Vol. 55. N 5. P. 859–864.
9. *Khokhlov A.N., Wei L., Li Y., He J.* Teaching cytogerontology in Russia and China // *Adv. Gerontol.* 2012. Vol. 25. N 3. P. 513–516.
10. *Khokhlov A.N.* Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochastics? // *Biogerontology.* 2013. Vol. 14. N 6. P. 703–708.
11. *Khokhlov A.N.* Decline in regeneration during aging: appropriateness or stochastics? // *Russ. J. Dev. Biol.* 2013. Vol. 44. N 6. P. 336–341.
12. *Khokhlov A.N.* On the immortal hydra. Again // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 4. P. 153–157.
13. *Hayflick L.* Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both // *PLoS Genet.* 2007. Vol. 3. N 12. e220.
14. *Khokhlov A.N.* Does aging need an own program or the existing development program is more than enough? // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. Vol. 80. N 7. P. 1507–1513.
15. *Khokhlov A.N.* What will happen to molecular and cellular biomarkers of aging in case its program is canceled (provided such a program does exist)? // *Adv. Gerontol.* 2014. Vol. 4. N 2. P. 150–154.
16. *Hayflick L.* The cell biology of aging // *J. Invest. Dermatol.* 1979. Vol. 73. N 1. P. 8–14.
17. *Hayflick L.* Aging under glass // *Mutation Research/DNAging.* 1991. Vol. 256. N 2–6. P. 69–80.
18. *Cristofalo V.J., Allen R.G., Pignolo R.J., Martin B.G., Beck J.C.* Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: A reevaluation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. N 18. P. 10614–10619.
19. *Mikhelson V.M., Gamaley I.A.* Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals // *Curr. Aging Sci.* 2012. Vol. 5. N 3. P. 203–208.
20. *Khokhlov A.N., Prokhorov L.Yu., Ivanov A.S., Archakov A.I.* Effects of cholesterol- or 7-ketocholesterol-containing liposomes on colony-forming ability of cultured cells // *FEBS Lett.* 1991. Vol. 290. N 1–2. P. 171–172.
21. *Есупов Д.С., Горбачева Т.А., Хайруллина Г.А., Клебанов А.А., Нгуен Тхи Нгок Ту, Хохлов А.Н.* Изучение накопления 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК при “стационарном старении” культивируемых клеток // *Усп. геронтол.* 2008. Т. 21. № 3. С. 485–487.
22. *Khokhlov A.N.* Cytogerontology at the beginning of the third millennium: from “correlative” to “gist” models // *Russ. J. Dev. Biol.* 2003. Vol. 34. N 5. P. 321–326.
23. *Khokhlov A. N.* The cell kinetics model for determination of organism biological age and for geroprotectors or geropromoters studies // *Biomarkers of aging: expression and regulation.* Proceeding / Ed. by F. Licastro and C.M. Caldarera. Bologna: CLUEB, 1992. P. 209–216.
24. *Nyström T.* Aging in bacteria // *Curr. Opin. Microbiol.* 2002. Vol. 5. N 6. P. 596–601.
25. *Aging research in yeast: Subcell. Biochem.* Vol. 57 / Eds. M. Breitenbach, S.M. Jazwinski, and P. Laun. Springer Netherlands, 2012. 368 pp.
26. *Khokhlov A.N.* Which aging in yeast is “true”? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 11–13.
27. *Ушаков В.Л., Гусев М.В., Хохлов А.Н.* Имеет ли смысл изучать механизмы старения на сине-зеленых водорослях? Критический обзор, часть 1 // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16. Биология.* 1992. № 1. С. 3–15.
28. *Хохлов А.Н., Ушаков В.Л., Капитанов А.Б., Наджарян Т.Л.* Влияние геропротектора хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на пролиферацию клеток *Acholeplasma laidlawii* // *Докл. АН СССР.* 1984. Т. 274. № 4. С. 930–933.
29. *Kapitanov A.B., Aksenov M.Y.* Ageing of procaryotes. *Acholeplasma laidlawii* as an object for cell ageing studies: a brief note // *Mech. Ageing Dev.* 1990. Vol. 54. N 3. P. 249–258.
30. *Powers R.W. III, Kaerberlein M., Caldwell S.D., Kennedy B.K., Fields S.* Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling // *Genes Dev.* 2006. Vol. 20. N 2. P. 174–184.
31. *Alvers A.L., Wood M.S., Hu D., Kaywell A.C., Dunn W.A. Jr., Aris J.P.* Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin // *Autophagy.* 2009. Vol. 5. N 6. P. 847–849.
32. *Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D., Nelson J.F., Astle C.M., Flurkey K., Nadon N.L., Wilkinson J.E., Frenkel K., Carter C.S., Pahor M., Javors M.A., Fernandez E., Miller R.A.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // *Nature.* 2009. Vol. 460. N 7253. P. 392–395.
33. *Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M. et al.* Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction // *Aging Cell.* 2014. Vol. 13. N 3. P. 468–477.
34. *Bjedov I., Toivonen J.M., Kerr F., Slack C., Jacobson J., Foley A., Partridge L.* Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster* // *Cell Metab.* 2010. Vol. 11. N 1. P. 35–46.
35. *Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G.* Autophagy and aging // *Cell.* 2011. Vol. 146. N 5. P. 682–695.
36. *Blagosklonny M.V.* Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition // *Cell Cycle.* 2006. Vol. 5. N 18. P. 2087–2102.

37. Neff F., Flores-Dominguez D., Ryan D.P. et al. Rapamycin extends murine lifespan but has limited effects on aging // J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123. N 8. P. 3272–3291.

38. Alayev A., Berger S.M., Kramer M.Y., Schwartz N.S., Holz M.K. The combination of rapamycin and resveratrol blocks autophagy and induces apoptosis in breast cancer cells // J. Cell Biochem. 2015. Vol. 116. N 3. P. 450–457.

Поступила в редакцию
23.02.16

INTERPRETATION OF DATA ABOUT THE IMPACT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS ON VIABILITY OF CULTURED CELLS OF VARIOUS ORIGIN FROM A GERONTOLOGICAL POINT OF VIEW

G.V. Morgunova, A.A. Klebanov, A.N. Khokhlov*

*Evolutionary Cyto gerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
Leninskiye gory 1-12, Moscow, 119234, Russia*

** e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Problems related to the interpretation of data obtained during testing of potential geroprotectors in cyto gerontological experiments are considered. It is emphasized that such compounds/physical factors should influence on the processes leading to the age-related increase of death probability of multicellular organisms (primarily — of man, in whose aging gerontologists are mainly interested). However, in the authors' opinion, compounds which cure age-related diseases unlikely could be classified as geroprotectors. It is noted, that, in the model systems using cultured cells, researchers, as a rule, evaluate their viability criteria of which, to a great extent, depend on the aging theory shared by the experimenters. Besides, it is very important what cells are used in the studies — normal or transformed cells of multicellular organisms, unicellular eukaryotic or prokaryotic organisms, etc. In particular, biologically active compounds which decrease the viability of cultured cancer cells may increase the life span of experimental animals and humans, as well as compounds which increase the viability of normal cultured cells. Various problems with interpretation of data obtained with the Hayflick model, the stationary phase aging model, and the cell kinetics model, as well as in experiments on evaluation of cell colony-forming efficiency are analyzed. The approaches discussed are illustrated on the example of the results from gerontological investigations of a famous mTOR inhibitor, rapamycin. It is assumed that factors retarding the stationary phase aging (chronological aging) of cultured cells are, apparently, the most promising geroprotectors although the specific mechanisms of their action may vary considerably.

Key words: *cyto gerontology, cell viability, aging, senescence, replicative aging, stationary phase aging, age-related diseases, geroprotectors, geropromoters, review.*

Сведения об авторах:

Моргунова Галина Васильевна — аспирантка сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

Клебанов Александр Александрович — научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru