

Гистологический анализ механических разрушений в *ex-vivo* почках человека и свиньи под действием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука

В.А. Хохлова^{1,2,*}, Я.Н. Ванг^{2,†}, С.В. Буравков^{3,‡}, А.Д. Максвелл^{4,§}, Т.Д. Хохлова^{5,¶},
Д.В. Лин^{4,**}, О.А. Сапожников^{1,2,††}, М.Р. Бэйли^{2,‡‡}, Дж.Р. Шэйд^{4,§§}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, кафедра акустики, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²Центр промышленного и медицинского ультразвука университета шт. Вашингтон, Сиэтл, США

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 31 кор. 5

⁴Департамент урологии Медицинской школы университета шт. Вашингтон, Сиэтл, США

⁵Департамент гастроэнтерологии Медицинской школы университета шт. Вашингтон, Сиэтл, США

(Статья поступила 15.11.2014; Подписана в печать 08.12.2014)

Большинство современных клинических приложений высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в неинвазивной хирургии (HIFU) основано на быстром нагревании среды за счет поглощения энергии ультразвуковой волны, ведущем к тепловой денатурации ткани в области фокуса. Недавно, учеными университета штата Вашингтон и МГУ был разработан новый метод, позволяющий механически разрушать ткани при импульсно-периодическом воздействии сфокусированными волнами с высокоамплитудными ударными фронтами. Используются импульсы миллисекундной длительности, вызывающие сверхбыстрый нагрев ткани в фокусе и ее взрывное вскипание в течение каждого из импульсов. Взаимодействие ударных фронтов с образующейся паро-газовой полостью миллиметрового размера приводит к механической дезинтеграции ткани на субклеточные фрагменты. Работоспособность метода уже была показана на *ex-vivo* тканях говяжьей печени и сердца, а также свиной почке *in-vivo*. В данной работе механические разрушения были получены в *ex-vivo* тканях человеческой и свиной почки. Приводится описание проведенных экспериментов, обсуждаются результаты сравнительного анализа и гистологических исследований полученных разрушений.

PACS: 43.35.Wa

УДК: 534.7, 534.2

Ключевые слова: мощный фокусированный ультразвук, неинвазивная хирургия, механическое разрушение биологической ткани, гистология.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности (в англоязычной литературе — high intensity focused ultrasound, HIFU) стало одним из наиболее эффективных и быстро развивающихся направлений медицинской физики [1-3]. Самой широкой областью применения HIFU является безоперационное разрушение новообразований, при этом основным механизмом разрушения ткани является ее нагрев: за счет поглощения энергии звуковой волны происходит быстрое, за несколько секунд, повышение температуры ткани в области фокуса пучка, приводящее к тепловому некрозу. Разрушение новообразований почки с помощью HIFU терапии является актуальной клинической проблемой в связи

с ростом количества случаев почечной карциномы [5] и увеличением процента больных на более поздней стадии заболевания [6]. Так, в рекомендациях Американской Урологической Ассоциации по терапии новообразований почки отмечено: «Тепловая абляция является возможным вариантом лечения пациентов, для которых хирургическое вмешательство связано с высоким риском, которые согласны на активное лечение и продолжительное радиологическое наблюдение после лечения» [4]. Существующие методы тепловой абляции — лазерная и радиочастотная катетерная абляция — инвазивны и не позволяют разрушать опухоли размером более 3–4 см³, в то время как именно опухоли большого размера часто связаны с рецидивом заболевания [7]. Кроме того, возможности визуализации области разрушения и контроля воздействия весьма ограничены [8]. Исследования, описанные в этой работе, нацелены на улучшение методов неинвазивной абляции новообразований почки.

Сравнительно недавно, в 2004 году, учеными из университета штата Мичиган был предложен принципиально новый подход к разрушению биоткани с помощью HIFU (гистотрипсия), при котором происходит локальное механическое разрушение ткани на субклеточные составляющие [9]. Данный метод основан на использовании высокоамплитудных импульсов микросекундной длительности для возбуждения кавитаци-

*E-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

†E-mail: ynwang@u.washington.edu

‡E-mail: sergey@wolf.ru

§E-mail: amax38@u.washington.edu

¶E-mail: tanyak@apl.washington.edu

**E-mail: dlin@u.washington.edu

††E-mail: oleg@acs366.phys.msu.ru

‡‡E-mail: bailey@apl.washington.edu

§§E-mail: grschade@uw.edu

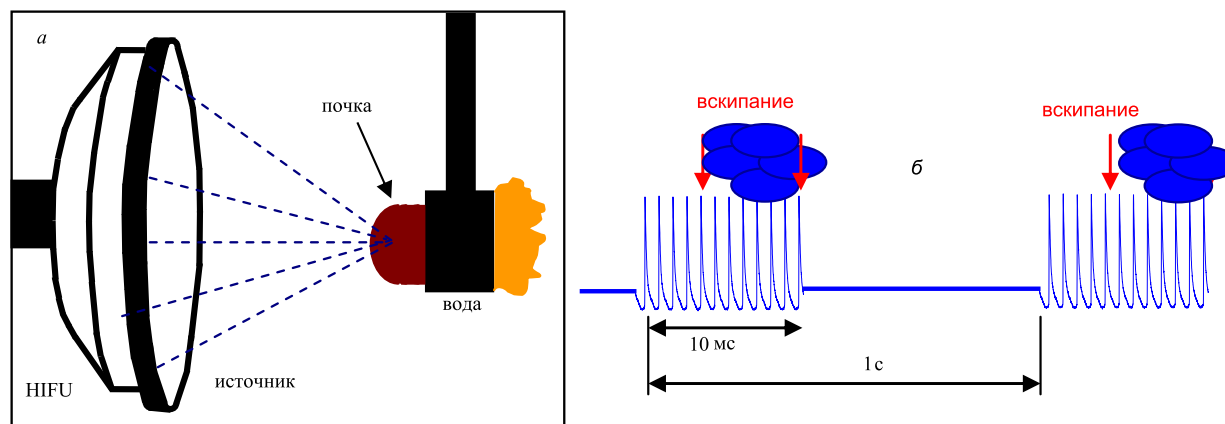


Рис. 1: Эксперимент по облучению свиной и человеческой почки *ex-vivo*: (а) схема установки и (б) протокол импульсно-периодического воздействия в режиме образования высокоамплитудных ударных фронтов в фокусе

онного облака в ткани в фокальной области HIFU-источника [10, 11]. Первые опыты на свиной почке показали принципиальную возможность разрушения ее ткани методом гистотрипсии [12]. Как механически разрушенная область, так и кавитационное облако были хорошо видны с помощью ультразвукового диагностического ультразвукового наблюдения (УЗИ), являющегося, таким образом, простым и удобным способом контроля терапии. Однако стали понятны и проблемы с введением метода гистотрипсии в клиническую практику: статистический характер процесса кавитации и необходимость создания огромных акустических давлений в фокусе излучателя, которые было невозможно обеспечить существующими клиническими HIFU системами [13].

1. МЕТОД ГИСТОТРИПСИИ ПОСРЕДСТВОМ ИНИЦИАЦИИ КИПЕНИЯ — «КИПЯЩАЯ» ГИСТОТРИПСИЯ

Несколькими годами позже, в университете штата Вашингтон совместно с учеными из МГУ был разработан альтернативный подход к механическому разрушению ткани, который назвали «кипящей» гистотрипсией. Этот метод использует менее интенсивные, но более длинные миллисекундные импульсы, позволяющие периодически, в течение каждого из импульсов, достигать температуры кипения внутри фокальной области HIFU-пучка. Такое быстрое увеличение температуры ткани обусловлено поглощением энергии ультразвука на ударных фронтах, образующихся в небольшой области вокруг фокуса за счет нелинейных акустических эффектов [14]. Взаимодействие ударной ультразвуковой волны с образующейся при вскипании ткани парогазовой полостью миллиметровых размеров приводит к механическому разрушению (раздроблению) ткани на мелкие фрагменты микронных размеров [15]. Физическим механизмом такого раздробления является акустический фонтан, образующийся внутри паровой по-

лости и последующая атомизация ткани [16]. Сравнительное описание параметров и физических механизмов, использующихся в двух подходах гистотрипсии, проведено в недавней работе [17].

Принципиальная возможность кипящей гистотрипсии (КГ) говяжьей печени и сердечной мышцы *ex-vivo* при облучении была продемонстрирована в наших предыдущих работах [15]. Было показано, что КГ приводит к механическому раздроблению ткани на субклеточные компоненты, без теплового эффекта, в том случае, если длительность ультразвукового импульса немного превышает время кипения, а коэффициент заполнения в импульсно-периодическом режиме не превышает 2% [18]. Таким образом, метод кипящей гистотрипсии может оказаться очень перспективным в абляционном лечении новообразований почки. Недавно были проведены первые успешные эксперименты *in-vivo* на печени свиньи [19]. Однако все имеющиеся до последнего времени результаты были получены при исследованиях на тканях животных, отклик которых может отличаться от отклика человеческой биоткани. Недавно в университете штата Вашингтон были проведены первые сравнительные эксперименты на аутопсийной почке человека и *ex-vivo* почке свиньи. Целью настоящей работы являлось проведение детального гистологического сравнения полученных разрушений для создания основы дальнейших исследований на живых моделях.

2. ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Почка была взята у умершего больного, следуя утвержденной аутопсийной программе медицинского центра, по истечении менее четырех часов после смерти; почка свиньи — по истечении менее четырех часов часа после забоя животного. Образцы ткани дегазировались в течение получаса в фосфатном физиологическом растворе (PBS). HIFU-излучатель с рабочей частотой 1 МГц состоял из семи элементов, располо-



Рис. 2: Характерные разрушения, полученные методом «кипящей гистотрипсии» в почке свиньи (а) и человеческой почке (б) *ex vivo*

женных на поверхности сферической чашки с диаметром 147 см и фокусным расстоянием 14 см [20]. Фокус излучателя находился на глубине 1–2 см внутри почки в ее внешней части (корковом веществе) (рис. 1а). Использовался следующий протокол облучения [21]: длительность импульсов составляла 10 мс, частота повторения импульсов — 1 с, акустическая мощность — 465 Вт (рис. 1б). Согласно методу дирейтинга для HIFU полей [22], амплитуда ударного фронта в фокусе *in situ* (в ткани) составляла 98 МПа, пиковое положительное давление — 86 МПа, пиковое отрицательное давление — 17 МПа, общее количество импульсов — 180. В процессе облучения зона воздействия визуализировалась при помощи диагностического ультразвука (УЗИ). Такая визуализация была возможна благодаря возникновению сильного акустического рассеяния на образующихся при вскипании ткани парогазовых пузырьках.

После облучения HIFU в режиме, описанном выше, ткань в месте воздействия иссекалась и часть образцов анализировались визуально (рис. 2), часть подвергалась стандартной гистологической обработке. При визуальном анализе участки разрушенной ткани выглядели как полости, заполненные жидкостью (размолотой тканью). После удаления жидкости, как видно на рис. 2, края участков разрушения имели такую же структуру и цвет, как и окружающая необлученная ткань, что свидетельствовало об отсутствии теплового эффекта или его минимальном проявлении.

Другая часть образцов подвергалась стандартной гистологической обработке, включающей фиксацию в формалине, обезвоживанию в спиртах восходящей концентрации и заливку в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, полученные на микротоме, после депарафинирования окрашивались гематоксилин-эозином (H&E) и реактивом Шиффа (PAS-реакция) и заключались под покрывное стекло.

3. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗРУШЕНИЙ В ПОЧКАХ ЧЕЛОВЕКА И СВИНЬИ

Детальный сравнительный гистологический анализ полученных методом «кипящей гистотрипсии» разру-

шений в корковом веществе почки свиньи и человека проводился на факультете фундаментальной медицины МГУ. Исследование и фотографирование проводилось на микроскопе Zeiss Axio Imager (Германия).

Результаты исследований гистологических срезов почки человека на малых увеличениях приведены на рис. 3. Отмечается полная дезинтеграция ткани с потерей клеточного состава, в то же время окружающая ткань не повреждена. Перифокальная область не имеет четкой демаркационной зоны, в ней можно видеть частичное повреждение клеток, более отчетливо видное при больших увеличениях на рис. 5. Повреждение в зоне разрушения равномерное с отсутствием какого-либо градиента по направлениям. Отмечается зона частичного разрушения клеток с нарушением тканевой структуры, выпадение ядер, слияние плазматических мембран клеток и образование липосомоподобных структур. За зоной частичного разрушения следует практически неизменная ткань.

Область фокуса ультразвуковой абляции, представленная на рис. 4в и 4г, характеризуется наличием полностью разрушенных клеток, обрывками незамкнутых плазматических мембран и множественными пустотами. Встречаются отдельные неразрушенные ядра клеток. Содержимое множественных пустот, по-видимому, было заполнено цитоплазматической и интерстициальной жидкостью и при гистологической проводке потеряно. На PAS-реакции можно встретить отдельные скопления гликопротеидов, полисахаридов и гликолипидов, окрашенных в красные цвета. В области, не подвергнутой абляции, отчетливо видно нормальное строение почки с сохранением гистологических структур. Клубочки образованы кровеносными капиллярами, на которые распадается приносящая артериола. Базальная мембрана капилляров клубочков плотная, гомогенная содержит PAS-позитивные мукополисахариды. Клетки эндотелия нередко вакуолизированы. Клубочек капилляров покрыт плоскими клетками размерами до 20–30 мкм со светлой цитоплазмой, тесно соприкасающимися друг с другом и составляющими внутренний слой капсулы Шумлянско-Боумана. Почечные канальцы также не изменены, в отдельных случаях можно видеть щеточную каемку (на PAS-реакции).

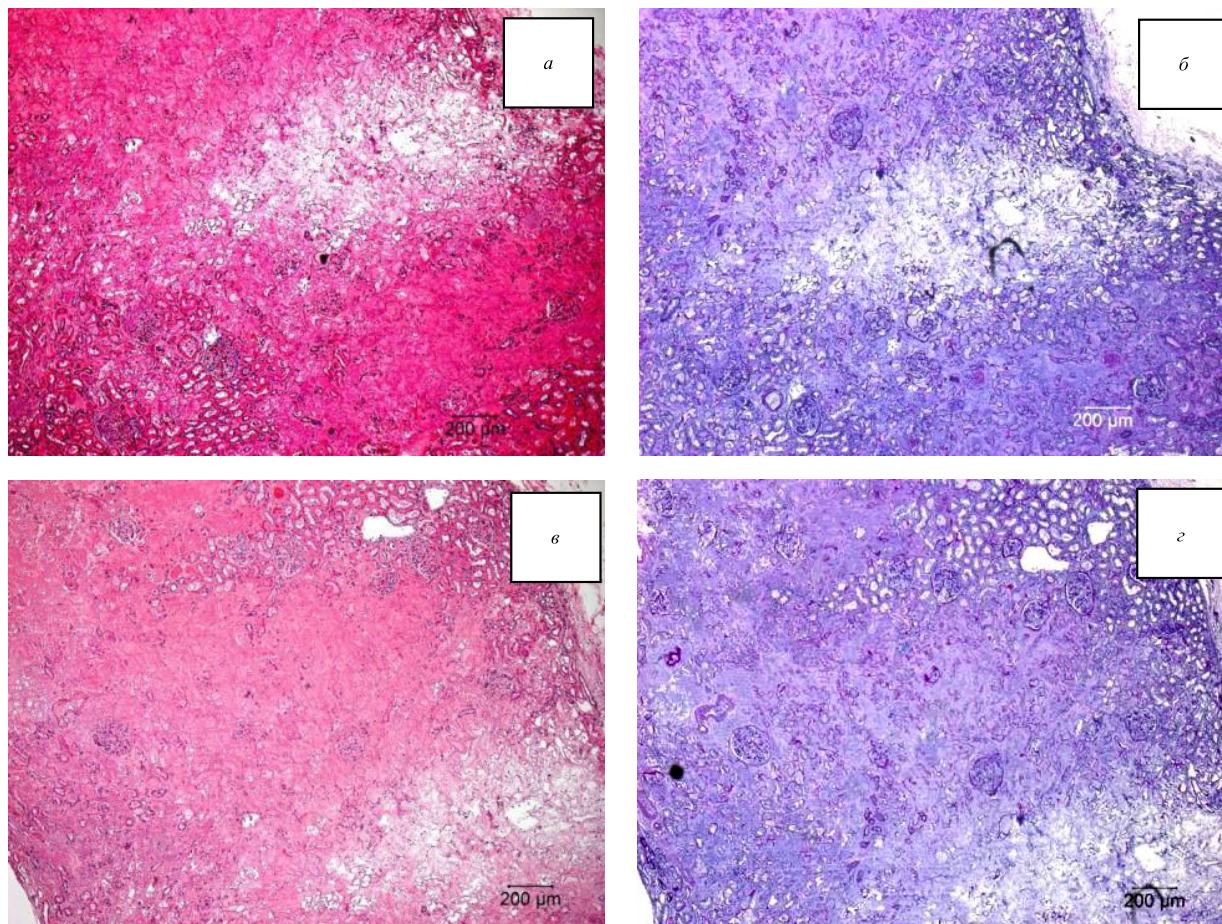


Рис. 3: Гистологические срезы почки человека, окрашенные гематоксилин-эозином (ГЭ) (а, в) и Шифф-реактивом (PAS) (б, г), при малом увеличении (объектив Х5). Зона УЗ абляции представлена белым неокрашиваемым участком размером ориентировочно 1000 мкм на 600 мкм (фокус абляции). Маркерная линия — 200 мкм

Края участков разрушений, полученных в почке свиньи, имеют неровную форму с множественными инвагинациями по сравнению с более плавными краями разрушений в почке человека. Измерить размеры разрушений не представляется возможным в силу того, что нет уверенности в том, что в обоих случаях срезы были центральными, т.е. прошли через максимальную плоскость повреждения. Учитывая, что параметры ультразвукового поля были одинаковыми в обоих случаях, можно предположить, что плотность ткани была ниже в случае с почкой свиньи и для разрушения ее ткани требовалось меньше энергии, чем для почки человека. Такое различие могло быть вызвано тем, что почка человека не была интактной (взята от умершего от болезни человека), а ее более высокая плотность могла быть обусловлена развитыми склеротическими процессами в результате болезни. Как видно из рис. 5а, б, фокус повреждения гомогенен, однако окружен значительным пустым пространством, по-видимому, ранее заполненным газообразным содержимым. В перифокальной области видны локальные повреждения кровеносных сосудов с лизисом форменных

элементов крови, а также заполненными детритом из фокуса повреждения (рис. 5в, г). Проникновение детрита в сосуды из разрушенной области было вызвано, по-видимому, акустическими течениями, возникающими в полости под действием HIFU-импульсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительное гистологическое исследование зон облучения почек человека и свиньи методом «кипящей» гистотрипсии показало, что ультразвуковая абляция приводит к локальному повреждению почечной ткани, с полной деструкцией клеток в области фокуса. При визуальном исследовании, размер и внешний вид разрушений для обеих почек были примерно одинаковыми. Гистологический анализ при больших увеличениях показал, что в зоне абляции обнаруживались полностью разрушенные клетки, обрывки незамкнутых плазматических мембран и множественные пустоты. Встречались отдельные неразрушенные ядра клеток. Содержимое множественных пустот, по-

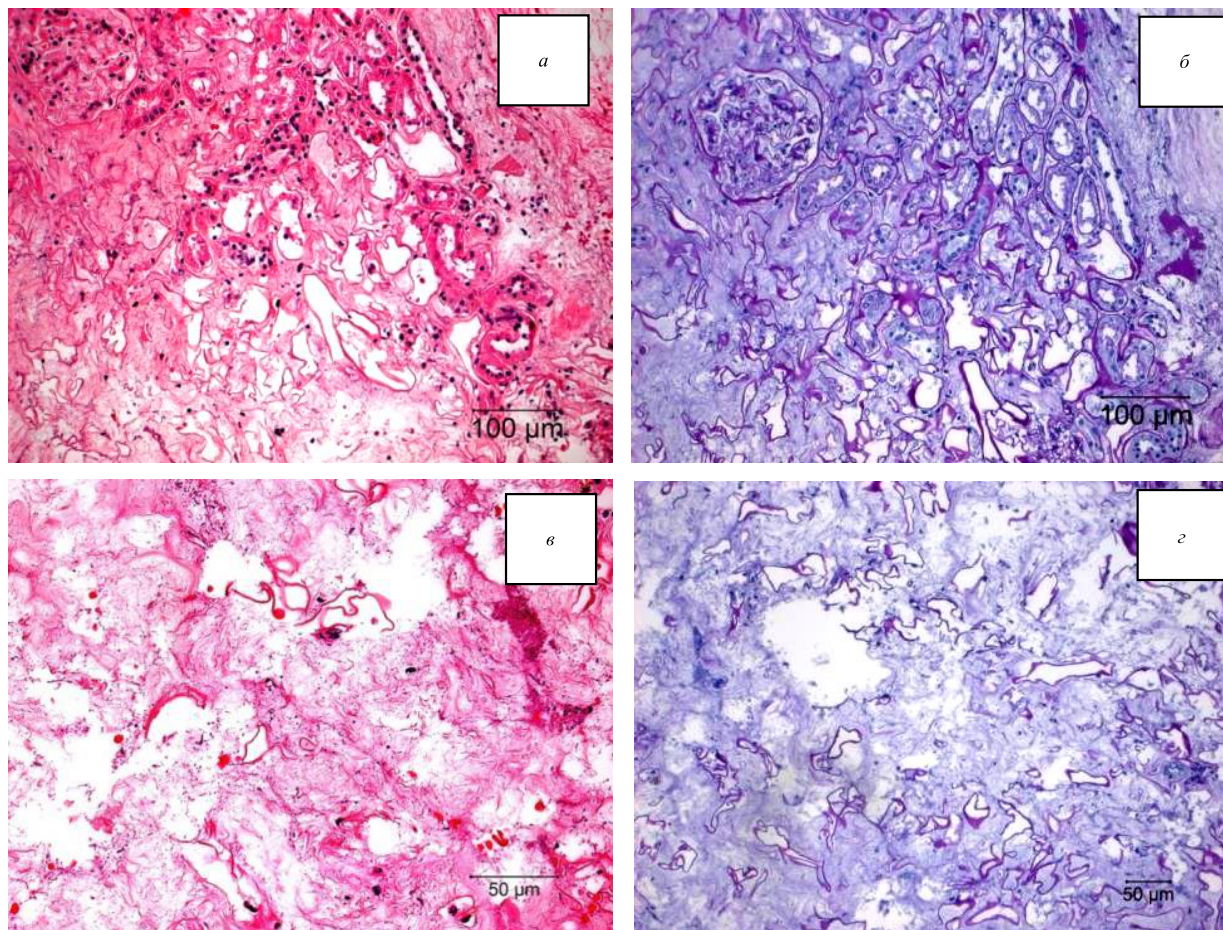


Рис. 4: Гистологические срезы почки человека, окрашенные ГЭ (а, в) и реактивом Шиффа (PAS реакции) (б, г) при средних (X20) (а, б) и больших увеличениях (X40) (в, г). На рисунках а) и б) представлена перифокальная область после воздействия HIFU. Маркерная линия на рис. 2а и рис. 2б — 100 мкм, на рис. 2в и рис. 2г — 50 мкм

видимому, было заполнено цитоплазматической и интерстициальной жидкостью либо было газообразным, и при гистологической проводке это содержимое было потеряно. При окраске реактивом Шиффа (PAS реакции) можно было встретить отдельные скопления гликопротеидов, полисахаридов и гликолипидов, окрашенные в красный цвет. Изменений в зоне, не подвергнутой ультразвуковой абляции, практически не наблюдалось. Гистологическая структура в этой области соответствовала нормальной структуре почечной ткани.

В то же время, гистологический анализ показал некоторые отличия в разрушениях, полученных в человеческой и свиной почках. Края разрушений в почке человека имели более правильную плавную форму, в то время как в почке свиньи в аналогичном эксперименте фокус повреждения был извитой формы с множеством инвагинаций. На малых увеличениях можно было видеть границу полностью разрушенной и неповрежденной ткани, однако на больших увеличениях отмечается область частично поврежденной ткани с нарушением тканевой структуры, выпадением ядер, слиянием плазматических мембран клеток

и образованием липосомоподобных структур. После зоны частичного разрушения была видна зона практически неизменной ткани с сохраненной гистологической структурой.

Можно сказать, что при выбранных режимах ультразвуковой абляции почечная ткань подвергается полному разрушению в фокальной области как у человека, так и у свиньи. Общий размер и форма разрушений примерно одинаковы и определяются структурой фокальной области HIFU-пучка. Таким образом, почка свиньи может использоваться как удобная модель для апробации режимов «кипящей» гистотрипсии *ex vivo*, а также в доклинических исследованиях *in vivo*. При этом необходимо иметь в виду и выявленные различия. Ткань почки человека более устойчива к разрушению, т. е. при одинаковых параметрах HIFU-поля в фокусе для ее полного разрушения требуется большее количество импульсов [21]. Возможно, по той же причине в почке человека повреждения имеют более правильную форму, чем в свиной почке. В перифокальной области не встречаются повреждения сосудов с лизисом форменных элементов крови и забросом в них детрита

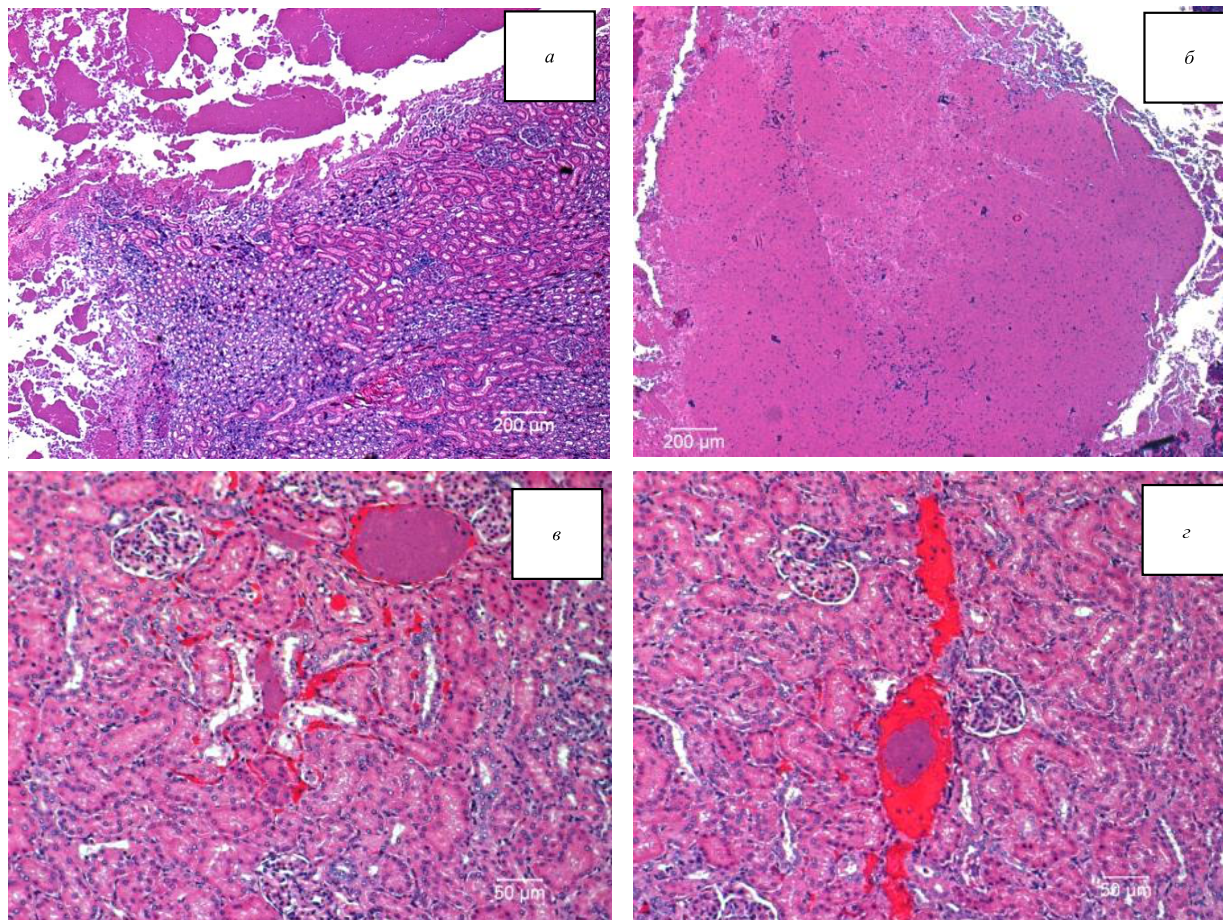


Рис. 5: Гистологические срезы почки свиньи, окрашенные ГЭ при малых (X5) (а, б) и больших увеличениях (X20) (в, г). Длина маркера — 200 мкм (а, б) и 50 мкм (в, г)

из фокуса повреждения. В дальнейшем область повреждения, по-видимому, будет подвергаться резорбции, приводя, в конечном счете, к развитию соединительной ткани и образованию рубца.

Работа выполнена финансовой при поддержке грантов NIH R01EB007643, 2T32DK007779-11A1, NSBRI through NASA NCC 9-58 и РФФИ (грант № 13-02-00183-а).

- [1] Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. ред. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Пер. с англ. (М.: Физматлит, 2008). 544 с.
- [2] Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Каргл С.Г., Крам Л.А. Акуст. журн. **49**, № 4. С. 437. (2003).
- [3] Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. (М.: Фазис, 2013). 656 с.
- [4] Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A., Blute M.L., Chow G.K., Derweesh I.H., Faraday M.M., Kaouk J.H., Leveillee R.J., Matin S.F. et al. Journ. of Urology. **182**(4). P. 1271. (2009).
- [5] Siegel R, Naishadham D., Jemal A. CA: A Cancer Journal for Clinicians. **63**(1). P. 11. (2013).
- [6] Kane C.J., Mallin K., Ritchey J., Cooperberg M.R., Carroll P.R. Cancer. **113**(1). P. 78. (2008).
- [7] Psutka S.P., Feldman A.S., McDougal W.S., McGovern F.J., Mueller P., Gervais D.A. Euro Urol. **63**(3). P. 486-492. (2013).
- [8] Venkatesan A.M., Wood B.J., Gervais D.A. Radiology. **261**(2). P. 375. (2011).
- [9] Xu Z., Ludomirsky A., Eun L.Y., Hall T.L., Tran B.C., Fowlkes J.B., Cain C.A. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. **51**(6). P. 726. (2004).
- [10] Xu Z., Raghavan M., Hall T.L., Mycek M.-A., Fowlkes J.B., and Cain C.A. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. **55**. P. 1122. (2008).
- [11] Maxwell A.D., Wang T.-Y., Cain C.A., and Fowlkes J.B. J. Acoust. Soc. Am. **130**(4). P. 1888. (2011).
- [12] Roberts W.W., Hall T.J., K. Ives, Wolf J.S. Jr., Fowlkes J.B., Cain C.A. Journal of Urology. **175**. P. 734. (2006).
- [13] Xu Z., Hall T.L., Fowlkes J.B., Cain C.A. J. Acoust. Soc. Am. **122**. P. 229. (2007).
- [14] Canney M.S., Khokhlova V.A., Bessonova O.V., Bailey M.R., Crum L.A. Ultrasound in Med. and Biol. **36**(2).

- P. 250. (2010).
- [15] *Khokhlova T.D., Canney M.S., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Crum L.A., Bailey M.R.* J. Acoust. Soc. Am. **130**(5). P. 3498. (2011).
- [16] *Simon J.C., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A., Wang Y.-N., Crum L.A., and Bailey M.R.* Phys. Med. Biol. **57**(23). P. 8061. (2012).
- [17] *Maxwell A., Sapozhnikov O., Bailey M., Crum L., Xu Z., Fowlkes B., Cain C., Khokhlova V.* Acoustics Today. **8**(4). P. 24. (2012).
- [18] *Wang Y.-N., Khokhlova T.D., Bailey M.R., Hwang J.-H., Khokhlova V.A.* Ultrasound in Medicine & Biology. **39**(3). P. 424. (2013).
- [19] *Khokhlova T.D., Wang Y.-N., Simon J.C., Cunitz B.W., Starr F., Paun M., Crum L.A., Bailey M.R., Khokhlova V.A.* Proceedings of the National Academy of Sciences. May 19. (2014).
- [20] *Maxwell A.D., Kreider W., Yuldashev P.V., Khokhlova T.D., Sapozhnikov O.A., Bailey M.R., Khokhlova V.A.* Conference Program and Abstracts of the 13th International Symposium for Therapeutic Ultrasound. May 12–16. P. 131. (Shanghai, China, 2013).
- [21] *Schade G.R., Wang Y.-N., Maxwell A.D., Khokhlova T.D., Lin D.W., Sapozhnikov O.A., Bailey M.R., Khokhlova V.A.* Abstract Book of the 14th International Symposium for Therapeutic Ultrasound. April 2-5. P. 284 (Las Vegas, Nevada, USA). (2014).
- [22] *Бессонова О.В., Хохлова В.А., Кэнни М.С., Бэйли М.Р., Крам Л.А.* Акуст. журн. **56**(2). С. 296. (2010).

Histological analysis of mechanical lesions induced by high intensity focused ultrasound in ex-vivo human and porcine kidneys

V. A. Khokhlova^{1,2,a}, Y.-N. Wang^{2,b}, S.V. Buravkov^{3,c}, A.D. Maxwell^{4,d}, T.D. Khokhlova^{5,e}, D.W. Lin^{4,f}, O.A. Sapozhnikov^{1,2,g}, M.R. Bailey^{2,h}, G.R. Schade^{4,i}

¹*M. V. Lomonosov Moscow State University, Physics Faculty, Department of Acoustics, 119991, Moscow, Russia*

²*University of Washington, Center for Industrial and Medical Ultrasound; Seattle, WA, USA*

³*Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва*

⁴*University of Washington, School of Medicine, Departments of Urology; Seattle, WA, USA*

⁵*University of Washington, School of Medicine, Department of Gastroenterology; Seattle, WA, USA*

E-mail: ^avera@acs366.phys.msu.ru, ^bynwang@u.washington.edu, ^csergey@wolf.ru, ^damax38@u.washington.edu,

^etanyak@apl.washington.edu, ^fdlin@u.washington.edu, ^goleg@acs366.phys.msu.ru, ^hdlin@u.washington.edu,

ⁱgrschade@uw.edu

Most current clinical applications of high intensity focused ultrasound in noninvasive surgery (HIFU) rely on the rapid heating of the propagation medium caused by absorption of the ultrasound wave energy, which results in thermal denaturation of tissue in the focal region of ultrasound beam. Recently, scientists from the University of Washington and Moscow State University have developed a new method to mechanically destroy tissue using pulse-periodic focused waves with high amplitude shock fronts. Such millisecond duration pulses cause ultrafast heating of tissue at the focus and explosive boiling in tissue during each of the pulses. Interaction of shock fronts with millimeter size vapor-gas cavity leads to mechanical disintegration of tissue into subcellular fragments. The efficiency of the method has already been shown in ex-vivo tissues of bovine liver and heart, as well as in porcine kidney in-vivo. In this paper, mechanically disintegrated lesions obtained in ex-vivo human and porcine kidney tissues were analyzed histologically. The results of comparative histological studies are discussed.

PACS: 43.35.Wa

Keywords: high intensity focused ultrasound, noninvasive surgery, mechanical ablation, histology.

Received 15.11.2014.

Сведения об авторах

1. Хохлова Вера Александровна — докт. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-29-52, e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru.
2. Як-Нам Ванг — PhD, e-mail: ynwang@u.washington.edu.
3. Буравков Сергей Викторович — докт. мед. наук, профессор; e-mail: sergey@wolf.ru.
4. Адам Дуглас Максвелл — PhD; e-mail: amax38@u.washington.edu.
5. Хохлова Татьяна Дмитриевна — канд. физ.-мат. наук, e-mail: tanyak@apl.washington.edu.
6. Даниэл Вей Лин — MD; e-mail: dlin@u.washington.edu.
7. Сапожников Олег Анатольевич — докт. физ.-мат. наук, профессор; тел.: (495) 939-29-52, e-mail: oleg@acs366.phys.msu.ru.
8. Майкл Роллинз Бэйли — PhD, e-mail: bailey@apl.washington.edu.
9. Джорж Ричард Шэйд — MD, e-mail: grschade@uw.edu.