

ИССЛЕДОВАНИЕ ДНК-ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО НОРМОТИМИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ ЦИТРАТА, ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА И ОКСИДА АЛЮМИНИЯ МЕТОДОМ ДНК-КОМЕТ *IN VIVO*

Владимир Иосифович КОНЕНКОВ¹, Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ¹,
Андрей Юрьевич ЛЕТЯГИН¹, Татьяна Геннадьевна БОРОВСКАЯ²,
Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА¹, Маргарита Владимировна РОБИНСОН¹,
Максим Александрович КОРОЛЕВ¹, Анастасия Анатольевна КОТЛЯРОВА¹,
Татьяна Викторовна ПОПОВА¹, Эдмунд Эдмундович РАЧКОВСКИЙ¹,
Анна Владимировна ВЫЧУЖАНИНА², Валерия Александровна МАШАНОВА²

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,

Томский научно-исследовательский медицинский центр РАН

634028, г. Томск, ул. Ленина, 3

Цель исследования – изучить влияние нормотимического лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия на уровень ДНК-повреждений (тест ДНК-комет) *in vivo* методом щелочного гель-электрофореза. Показано, что через 3 и 18 ч после введения препарата в высшей (2000 мг/кг) и терапевтической (400 мг/кг) дозах процент содержания ДНК «в хвосте» в клетках костного мозга не отличается от показателей негативного контроля, что может свидетельствовать об отсутствии возможного канцерогенного действия литийсодержащего препарата. С другой стороны, при сроке экспозиции 3 ч количество ДНК-повреждений в других органах (почки, печень, толстый кишечник) после введения препарата в токсической дозе, напротив, возрастало, хотя степень выраженности этого эффекта была невысокой. При снижении дозы (400 мг/кг) и увеличении срока эксперимента (до 18 ч) этот эффект не выявлялся, что свидетельствует о способности лекарственного средства усиливать репарацию ДНК-повреждений. Учитывая, что препараты лития обладают выраженным токсическим действием на почки, ЖКТ, печень, то повышение процента ДНК в «хвосте» в клетках этих органов может быть следствием цитостатического действия лекарственного средства.

Ключевые слова: лекарственное средство, комплекс лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия, повреждение ДНК, метод ДНК-комет.

В последние годы во всем мире, в том числе и в России, растет распространенность заболеваний нервной системы, включая психоэмоциональные расстройства. Одной из основных причин увеличения встречаемости данной патологии является существование высокой стрессовой нагрузки на

человека в современных условиях. Препараты лития, благодаря своей высокой эффективности, существуют на фармацевтическом рынке уже более 45 лет в качестве психотропных лекарственных средств при патологиях, где основными симптомами является изменение настроения [2, 8, 9].

Коненков В.И. – д.м.н., проф., академик РАН, научный консультант, e-mail: vikonenkov@gmail.com

Рачковская Л.Н. – к.х.н., зав. лабораторией, e-mail: noolit@niikel.ru

Летягин А.Ю. – д.м.н., проф., руководитель НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Боровская Т.Г. – д.б.н., проф., зав. лабораторией, e-mail: repropharm@yandex.ru

Шурлыгина А.В. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, e-mail: anna_v_s@mail.ru

Робинсон М.В. – д.б.н., старший научный сотрудник, e-mail: mil777@ngs.ru

Королев М.А. – к.м.н., зав. лабораторией, e-mail: kormax@bk.ru

Котлярова А.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: noolit@niikel.ru

Попова Т.В. – научный сотрудник, e-mail: noolit@niikel.ru

Рачковский Э.Э. – к.х.н., старший научный сотрудник, e-mail: noolit@niikel.ru

Вычужанина А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник, e-mail: repropharm@yandex.ru

Машанова В.А. – младший научный сотрудник, e-mail: repropharm@yandex.ru

Литий, в отличие от других нормотимиков, обладает наиболее широким спектром терапевтического действия и характеризуется многообразием механизмов его реализации. Главная проблема, возникающая при использовании солей лития в клинической практике, связана с очень узким «терапевтическим коридором» его концентраций, что обуславливает высокий риск токсических реакций [13]. В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН синтезирован комплекс лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (в дальнейшем – комплекс лития), в котором молекулы цитрата лития иммобилизованы в порах полимерной матрицы и постепенно высвобождаются из них по мере прохождения через желудочно-кошечный тракт. Это способствует длительному поддержанию стабильной концентрации лития в крови и снижению риска развития токсических эффектов [2]. Таким образом, комплекс лития можно рассматривать как перспективное лекарственное средство для лечения психоэмоциональных расстройств.

Повреждение ДНК, как известно, является генотоксическим событием, которое может индуцировать канцерогенез. Несмотря на то что литийсодержащие препараты уже достаточно длительное время существуют на фармацевтическом рынке, данные об их возможных мутагенных и канцерогенных свойствах фрагментарны [7, 10, 14]. В то же время интерес к вопросу о влиянии препаратов лития на опухолевый рост повышается в связи не только с их возможными канцерогенными свойствами, но и с тем, что в последние годы появились публикации, свидетельствующие о способности солей лития ингибировать рост злокачественных опухолей и усиливать эффективность цитостатической химиотерапии [11, 12]. В настоящее время доказана возможность применения ряда краткосрочных тестов, к числу которых принадлежит тест ДНК-повреждений (метод ДНК-комет) [5]. Оценка канцерогенности литийсодержащих препаратов в этом тесте также ранее не проводилась.

Целью настоящей работы является изучение влияния препарата на уровень ДНК-повреждений (тест ДНК-комет) *in vivo* методом щелочного гель-электрофореза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали новое нормотимическое лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия («комплекс лития»). Препарат в терапевтической дозе 400 мг/кг и в высшей дозе

2000 мг/кг растворяли в 2%-м крахмальном геле на дистиллированной воде и вводили мышам внутрижелудочно через зонд. Эксперименты выполнены на 40 мышах – самцах линии C₅₇Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 8–11 недель, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск. Отклонения по массе тела и возрасту не превышали 10 % в соответствии со стандартными рекомендациями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [1, 4] и правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1987).

Животным групп 1 и 5 (позитивный контроль) однократно внутрибрюшинно вводили метилметансульфонат в дозе 40 мг/кг за 3 и 18 ч до эвтаназии. Мышам групп 2 и 6 (негативный контроль) однократно внутрижелудочно (через зонд) вводили 2%-й крахмальным гелем (растворитель) за 3 и 18 ч до эвтаназии. Комплекс лития вводили однократно внутрижелудочно за 3 и 18 ч до эвтаназии: животным групп 3 и 7 – в терапевтической дозе 400 мг/кг, мышам групп 4 и 8 – в высшей дозе 2000 мг/кг. Каждая экспериментальная группа включала 5 животных. Все экспериментальные процедуры выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей.

Эвтаназию животных путем дислокации шейных позвонков проводили через 3 и 18 ч после введения препаратов, выделяли бедренную кость, печень, почку и прямую кишку. Эпифизы бедренной кости срезали и из диафиза вымывали клетки костного мозга предварительно охлажденным до 4 °С фосфатно-солевым буфером, содержащим 20 мМ EDTA-Na₂ и 10 % ДМСО (рН 7,5). Печень, почку и кишку гомогенизировали в 3 мл того же буфера. Уровень повреждений ДНК клеток регистрировали методом ДНК-комет [5]. При наличии разрывов ДНК нарушается структурная организация хроматина и утрачивается сверхспирализация ДНК, что приводит к формированию фрагментов ДНК, не связанных с клеткой. В электрическом поле фрагменты ДНК вытягиваются по направлению к аноду, что и придает наблюдаемым объектам вид «комет». Количество ДНК, мигрировавшей по направлению к аноду («хвост» кометы), может использоваться в качестве показателя, характеризующего уровень повреждений ДНК в изучаемых клетках.

Суспензии клеток помещали в раствор легкоплавкой агарозы, ресуспендировали, наносили на предварительно покрытые 1%-й универсальной агарозой предметные стекла, накрывали покровным стеклом и помещали на лед. После затвердевания агарозы микропрепараты помещали в стеклянную кювету (тип Шиффендекер), заливали предварительно охлажденным до 4 °С лизирующим буфером и инкубировали не менее 1 ч. По окончании лизиса микропрепараты переносили в камеру для электрофореза (Sub Cell GT, «Bio-Rad», США), которую заполняли буфером для электрофореза (300 мМ NaOH, 1 мМ EDTA-Na₂, pH > 13). Приготовленные микропрепараты инкубировали в течение 20 мин для реализации щелочно-лабильных сайтов и щелочной денатурации ДНК. Затем проводили электрофорез в течение 20 мин при напряженности поля 1 В/см и силе тока ~300 мА. По окончании электрофореза микропрепараты перемещали в стеклянную кювету, фиксировали в 70%-м растворе этилового спирта в течение 15 мин и высушивали. Непосредственно перед микрофотографированием микропрепараты окрашивали флуоресцирующим красителем SYBR Green I (Sigma-Aldrich, США) (1 : 10000 в ТЕ-буфере с 50 % глицерина) в течение 20 мин в темноте. Анализ проводился на флуоресцентном микроскопе (Микромед 3 Люм, Россия), совмещенном с цифровой камерой высокого разрешения, при увеличении × 200. Полученные с микропрепаратов изображения ДНК-комет фотографировали и анализировали с использованием программного обеспечения CometD. В качестве показателя поврежденности ДНК использовали процентное содержание ДНК в «хвосте» [4–6]. С каждого микропрепарата проанализировано по 100 клеток. Критерием токсичности являлось статистически значимое повышение количества ДНК-повреждений в исследуемых органах и тканях по сравнению с негативным контролем. При статистической обработке полученного экспериментального материала

проводили подсчет среднего значения параметра и стандартной ошибки. Межгрупповые различия оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Полученные показатели сравнивали с негативным контролем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение мышам метилметансульфоната (позитивный контроль) привело к увеличению по сравнению с негативным контролем (в 3,6–4,2 раза) количества ДНК-повреждений в клетках всех исследуемых органов и тканей, что согласуется с данными литературы [6]. При введении комплекса лития в высшей дозе (2000 мг/кг) процентное содержание ДНК в хвосте в клетках костного мозга достоверно не отличалось от контрольных значений (позитивный контроль), а в клетках прямой кишки, печени, почки, оказался выше, чем в негативном контроле. При введении комплекса лития в дозе 400 мг/кг этот эффект сохранялся, но был выражен в меньшей степени (табл. 1).

Через 18 ч после введения метилметансульфоната уровень ДНК-повреждений в клетках эпителия прямой кишки, печени, почке достоверно превышал таковые значения в негативном контроле. При введении животным комплекса лития в дозе 2000 мг/кг, процентное содержание ДНК «в хвосте» в клетках печени, костного мозга и почки не отличалось от соответствующих значений негативного контроля. В клетках прямой кишки этот показатель оставался повышенным. При введении комплекса лития в дозе 400 мг/кг уровень ДНК-повреждений во всех исследуемых органах и тканях не отличался от негативного контроля (табл. 2).

Анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует об отсутствии однозначного ответа на вопрос, приводит ли введение тестируемого препарата к возрастанию ДНК-

Таблица 1

Влияние комплекса лития на уровень ДНК-повреждений (процентное содержание ДНК «в хвосте») в органах и тканях мышей-самцов через 3 ч после введения препарата

Группа животных	Клетки прямой кишки	Клетки печени	Клетки костного мозга	Клетки почки
Комплекс лития 400 мг/кг	5,49 ± 0,48*	5,08 ± 0,36*	3,33 ± 0,28	5,27 ± 0,49*
Комплекс лития 2000 мг/кг	7,90 ± 0,20*	6,57 ± 0,32*	3,28 ± 0,40	7,15 ± 0,52*
Негативный контроль	4,21 ± 0,32	3,76 ± 0,44	3,49 ± 0,43	3,78 ± 0,30
Позитивный контроль	16,58 ± 0,6*	14,63 ± 0,73*	12,49 ± 1,25*	16,02 ± 1,23*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя негативного контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние комплекса лития на уровень ДНК-повреждений (процентное содержание ДНК в хвосте) в органах и тканях мышей через 18 ч после введения препарата ($M \pm SE$)

Группа животных	Клетки прямой кишки	Клетки печени	Клетки костного мозга	Клетки почки
Комплекс лития 400 мг/кг	3,20 ± 0,25	2,90 ± 0,22	2,94 ± 0,24	3,35 ± 0,34
Комплекс лития 2000 мг/кг	5,22 ± 0,44*	4,63 ± 0,71	3,26 ± 0,26	4,12 ± 0,75
Негативный контроль	3,48 ± 0,18	3,01 ± 0,24	2,78 ± 0,28	3,22 ± 0,30
Позитивный контроль	7,33 ± 0,27*	7,27 ± 0,33*	5,69 ± 0,41*	8,01 ± 0,49*

повреждений. Так, этот показатель в клетках костного мозга при экспозиции как через 3, так и 18 ч после начала эксперимента не повышается, что может свидетельствовать об отсутствии возможного канцерогенного действия литийсодержащего препарата. С другой стороны, количество ДНК-повреждений в других органах (почки, печень, толстый кишечник), напротив, возрастало, хотя выраженность этого увеличения оказалось невысокой и была значительно ниже, чем после введения метилметансульфоната (эталонного генотоксиканта). Следует отметить, что препараты лития, как отмечено выше, достаточно токсичны и обладают выраженным повреждающим действием на почки, желудочно-кишечный тракт, печень и др. В связи с этим повышение процентного содержания ДНК в «хвосте» может быть расценено как проявление цитотоксического действия препарата, которое характерно для литийсодержащих соединений в целом [3]. Обращает на себя внимание наличие дозовой зависимости ДНК-повреждающего эффекта комплекса лития. Кроме того, способность препарата вызывать повышение процентного содержания ДНК «в хвосте» с течением времени снижается до уровня контрольных значений (негативный контроль). Это может свидетельствовать о повышении интенсивности репаративной регенерации ДНК в печени, почках, толстом кишечнике. Способность солей лития к стимуляции репаративных процессов может быть обусловлена влиянием на аутофагию, которая играет важную роль в поддержке геномной целостности [15].

Данные об отсутствии у препарата канцерогенных свойств подтверждаются результатами, полученными в других краткосрочных тестах (тест Эймса, микроядерный тест в клетках костного мозга млекопитающих) [14]. В дальнейшем, несомненно, научный и практический интерес представляет сравнение экспериментальных данных, полученных в тесте ДНК-комет после введения синтезированного комплекса на основе лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана с официальным препаратом – карбонатом лития.

ВЫВОДЫ

1. Препарат лития не вызывает повышения процентного содержания ДНК «в хвосте» в клетках костного мозга.
2. Лекарственное средство приводит к повышению процентного содержания ДНК «в хвосте» в клетках почек, печени, толстой кишки (срок экспозиции 3 ч).
3. При повышении срока экспозиции и снижении дозы препарата уровень ДНК-повреждений не отличается от значений негативного контроля.
4. Повышение процентного содержания ДНК «в хвосте» (в тесте ДНК-комет) на фоне введения тестируемого лекарственного средства является, очевидно, результатом не его мутагенного действия, а способности угнетать репарацию ДНК в тканях толстой кишки и почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белицкий Г.А., Ревазова Ю.А., Абилов С.К., Арзамасцев Е.В., Верстакова О.Л., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Журков В.С., Ингель Ф.И., Куничан А.Д., Мизгирев И.В., Сычева Л.П., Танирбергенев Т.Б., Худoley В.В., Юрченко В.В. Методические рекомендации по оценке канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 914 с.
2. Бородин Ю.И., Робинсон М.В., Дарнева И.С., Рачковская Л.Н., Королев М.А., Летагин А.Ю. Соединения лития в биологии и медицине. Новосибирск: Азарт, 2016. 50 с.
3. Гаврилова Ю.С., Бгатова Н.П., Соловьева А.О., Трифонова К.Э., Лыков А.П., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Клетки-мишени различных форм лития в гетерогенной популяции гепатокарциномы-29 // Цитология. 2016. 58. (3). 186–191.
4. Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К., Никитина В.А., Воронина Е.С., Середенин С.Б. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследо-

ваниях // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2013. 914 с.

5. Сорочинская У.Б., Михайленко В.М. Применение метода ДНК-комет для оценки повреждений ДНК, вызванных различными агентами окружающей среды // Онкология. 2008. 10. (3). 303–309.

6. Эмедова Т.А., Мишенина О.В., Мадонов П.Г., Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Машанова В.А. Изучение канцерогенности иммобилизованных субтилизинов методом ДНК-комет // Мед. и образ. в Сибири. 2015. (6). 10–12.

7. Akbaba G.B., Turkez H., Sönmez E., Tatar A., Yilmaz M. Genotoxicity in primary human peripheral lymphocytes after exposure to lithium titanate nanoparticles in vitro // Toxicol. Ind. Health. 2016. 32. (8). 1423–1429.

8. Cipriani A., Hawton K., Stockton S. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis // BMJ. 2013. 346. f3646.

9. Comai S., Tau M., Pavlovic Z., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior a translational approach part 2 clinical studies using

atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium // Clin. Psychopharmacol. 2012. 32. (2). 237–260.

10. Léonard A., Hantson P., Gerber G.B. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of lithium compounds // Mutat. Res. 1995. 339. (3). 131–137.

11. Maeng Y.-S., Lee R., Lee B., Choi S., Kim E.K. Lithium inhibits tumor lymphangiogenesis and metastasis through the inhibition of TGFBIp expression in cancer cells // Scientific Reports. 2016. 6. 20739.

12. Malhi G.S., Tanious M., Pritha D., Coulston C.M., Berk M. Mechanisms of action of lithium therapy // Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2013. 47. (Suppl. 1). 56–57.

13. Sheean G.L. Lithium neurotoxicity // Clin. Exp. Neurol. 1991. 28. 112–127.

14. Weiner M.L., Batt K.J., Putman D.L., Curren R.D., Yang L.L. Genotoxicity evaluation of lithium hypochlorite // Toxicology. 1990. 65. (1-2). 1–22.

15. Xu F., Li X., Yan L., Yuan N., Fang Y., Cao Y., Xu L., Zhang X., Xu L., Ge C., An N., Jiang G., Xie J., Zhang H., Jiang J., Li X., Yao L., Zhang S., Zhou D., Wang J. Autophagy promotes the repair of radiation-induced DNA damage in bone marrow hematopoietic cells via enhanced STAT3 signaling // Radiat. Res. 2017. 18. 7. (3). 382–396.

STUDY OF DNA DAMAGE BY NEW NORMOTHYMIC MEDICINAL ON THE BASIS OF THE COMPLEX OF LITHIUM CITRATE, POLYMETHYLSILOXANE AND ALUMINUM OXIDE BY DNA COMET ASSAY *IN VIVO*

Vladimir Iosifovich KONENKOV¹, Lyubov' Nikiforovna RACHKOVSKAYA¹,
Andrey Yur'evich LETYAGIN¹, Tat'yana Gennad'evna BOROVS KAYA²,
Anna Veniaminovna SHURLYGINA¹, Margarita Vladimirovna ROBINSON¹,
Maksim Aleksandrovich KOROLEV¹, Anastasiya Anatol'evna KOTLYAROVA¹,
Tat'yana Viktorovna POPOVA¹, Edmund Edmundovich RACHKOVSKIY¹,
Anna Vladimirovna VYCHUZHANINA², Valeriya Aleksandrovna MASHANOVA²

¹ *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Gol'dberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Tomsk National Research Medical Center of RAS
634028, Tomsk, Lenin str., 2*

The aim of the study was to study the effect of the normotimic drug based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and alumina on DNA damage level (DNA comet test) *in vivo* by alkaline gel electrophoresis. It was shown that at 3 and 18 hours after the drug administration at the highest dose (2000 mg/kg) and therapeutic dose (400 mg/kg), the percentage of DNA in the tail in the cells of the bone marrow does not differ from the negative controls. That may indicate absence of possible carcinogenic action of the lithium-containing drug. On the other hand, the amount of DNA damage in other organs (kidney, liver, large intestine) increased with an exposure time of 3 hours after administration of the drug in a toxic dose. Although, the degree of this effect expression was not high. When the dose was reduced (400 mg/kg) and the duration of the experiment was increased (up to 18 hours), this effect was not detected. That indicates the ability of the drug to enhance DNA damage repair. Given that lithium preparations have a pronounced toxic effect on kidneys, gastrointestinal tract, liver, the increase in the percentage of DNA in the tail in these organs can be a consequence of the cytostatic action of the drug.

Key words: medicinal product, a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide, DNA damage, DNA comet assay.

*Konenkov V.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, scientific advisor,
e-mail: vikonenkov@gmail.com*

Rachkovskaya L.N. – candidate of chemical sciences, head of laboratory, e-mail: noolit@niikel.ru

Letyagin A.Yu. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Borovskaya T.G. – doctor of biological sciences, professor, head of laboratory, e-mail: repropharm@yandex.ru

Shurlygina A.V. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher, e-mail: anna_v_s@mail.ru

Robinson M.V. – doctor of biological sciences, senior researcher, e-mail: mil777@ngs.ru

Korolev M.A. – candidate of medical sciences, head of laboratory, e-mail: kormax@bk.ru

Kotlyarova A.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: noolit@niikel.ru

Popova T.V. – researcher, e-mail: noolit@niikel.ru

Rachkovskiy E.E. – candidate of chemical sciences, senior researcher, e-mail: noolit@niikel.ru

Vychuzhanina A.V. – candidate of biological sciences, senior researcher, e-mail: repropharm@yandex.ru

Mashanova V.A. – junior researcher, e-mail: repropharm@yandex.ru