

УДК 612.018/453:616.379-008.64:615.357:57.084

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ В ДИНАМИКЕ ПРИЕМА МИФЕПРИСТОНА PER OS

Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Селятицкая В.Г.

ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: labend@mail.ru

Проведено исследование влияния длительного введения *per os* блокатора глюкокортикоидных рецепторов – мифепристон (МФ) – на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников здоровых крыс и крыс со стрептозотоциновым диабетом. У здоровых крыс в ответ на введение МФ отмечена выраженная реакция со стороны коры надпочечников, что проявилось их гипертрофией, усилением синтеза кортикостероидов на ранних этапах стероидогенеза, повышением содержания кортикостерона в сыворотке крови и увеличением экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой. При этом реакция со стороны надпочечников развивалась постепенно, достигая своего максимума после 5–6 введений препарата. У крыс после введения стрептозоточина на фоне сопутствующей стрептозотоциновому диабету резко выраженной активации глюкокортикоидной функции надпочечников в ответ на введение МФ дополнительных изменений величин исследованных показателей, характеризующих глюкокортикоидную функцию коры надпочечников, не обнаружено.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, надпочечники, кортикостерон, экскреция с мочой свободного кортикостерона, мифепристон

GLUCOCORTICOID FUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX OF THE RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES IN THE DYNAMICS OF MIFEPRISTONE INTAKE PER OS

Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Selyatitskaya V.G.

Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS,
Novosibirsk, e-mail: labend@mail.ru

The effect of the long-term administration of glucocorticoid receptor antagonist mifepristone (MF) *per os* on glucocorticoid function of the adrenal cortex of healthy rats and rats with streptozotocin-induced diabetes was investigated. In healthy rats in response to administration of MF has been found marked reaction of the adrenal cortex, which was manifested their hypertrophy, increased synthesis of corticosteroids in the early stages of steroidogenesis, increased levels of corticosterone in the serum and increase the excretion of unmetabolized corticosterone with urine. Wherein reaction from the adrenal developed gradually, reaching its maximum after 5–6 drug administration. In rats additional changes in the investigated parameters characterizing glucocorticoid function of the adrenal cortex after injection of streptozotocin on the background of the streptozotocin diabetes pronounced activation glucocorticoid function of the adrenal glands in response to the administration of MF, are not found.

Keywords: streptozotocin-induced diabetes, adrenal, corticosterone, urinary free corticosteron, mifepristone

Стероидный препарат мифепристон (МФ) обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и глюкокортикоидных гормонов, в силу чего он выступает как конкурентный антагонист этих гормонов, модифицируя их эффекты на уровне тканей-мишеней [11]. Использование МФ в схемах лечения болезни Кушинга и прогестеронзависимых заболеваний способствует улучшению у пациентов гликемического контроля, нормализует артериальное давление, вызывает потерю массы тела и снижение окружности талии, уменьшает депрессию и улучшает общее самочувствие [7, 8, 9]. Лечение больных с бессимптомной опухолью надпочечников МФ привело к снижению у них инсулинорезистентности [6]. Клинические наблюдения согласуются с результатами экспериментальных исследований. Так, введение МФ приводило к снижению концентрации глюкозы в крови натощак и после глюкозной нагрузки, а также уменьшению

содержания мРНК ключевых ферментов глюконеогенеза в печени тучных мышей с сахарным диабетом 2 типа [15].

С другой стороны, прием МФ может стимулировать повышение уровня циркулирующих глюкокортикоидных гормонов из-за нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГТАКС) по механизмам обратной связи, но при этом вызывать и симптоматическую надпочечниковую недостаточность, гипокалиемию и другие побочные эффекты [8, 10]. Такая активация синтеза глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников пациентов с болезнью Кушинга на фоне приема МФ снижает его эффективность как блокатора глюкокортикоидных рецепторов и ограничивает терапевтическую ценность препарата [11].

Все вышесказанное указывает на необходимость проведения детальных исследований механизмов влияния МФ на

функциональную активность ГТАКС, подразумевая при этом как синтез кортикостероидных гормонов в надпочечниках, так и их эффекты в тканях-мишенях в условиях здорового и патологически измененного организма.

В работе проведено сравнительное исследование влияния длительного приема *per os* МФ на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников здоровых крыс и животных со стрептозотоциновым диабетом.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводили на половозрелых крысах-самцах породы Вистар ($n = 20$) с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Животных содержали в одиночных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Стрептозотоциновый диабет у крыс моделировали однократным внутрибрюшинным введением раствора стрептозотоцина (SIGMA) в 0,85% водном растворе NaCl в дозе 50 мг/кг массы тела после 12-часового голодания. Через 12 суток после введения стрептозотоцина крыс использовали в эксперименте с МФ. Использовали применяемый в акушерской практике таблетированный препарат «Мифепристон» (МИР-ФАРМ ЗАО Россия), предназначенный для перорального введения. Таблетки, содержащие по 200 мг МФ, растирали и готовили суспензию из расчета 20 мг МФ в 1 мл воды.

Были сформированы 5 групп животных: 1-я группа – интактные крысы; 2-я группа – крысам в течение 13 дней ежедневно в утреннее время (10–11 часов) дозатором вводили *per os* по 0,25 мл воды; 3-я группа – крысам аналогично вводили *per os* суспензию МФ из расчета 20 мг/кг массы тела [3]; 4-я группа – крысам со стрептозотоциновым диабетом вводили *per os* воду; 5-я группа – крысам со стрептозотоциновым диабетом вводили *per os* суспензию МФ. Для оценки суточной экскреции неметаболизированного кортикостерона индивидуально у каждой крысы проводили сбор мочи с использованием мочесборников в течение всего периода введения МФ. Животных выводили из эксперимента на следующие сутки после последнего введения МФ также в утреннее время (10–11 часов). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы с использованием диагностического набора BioCоп (Германия) для подтверждения наличия диабета.

В качестве основного показателя глюкокортикоидной функции надпочечников измеряли экскрецию неметаболизированного свободного кортикостерона с мочой [1], в качестве дополнительных показателей, также характеризующих функциональное состояние коры надпочечников, измеряли относительную массу надпочечников, концентрацию кортикостерона в сыворотке крови и содержание кортикостерона и прогестерона в гомогенатах надпочечников. После экстракции стероидов из биологического материала [14] определяли содержание кортикостерона радиоиммунным методом с использованием [1, 2, 6, 7-³H]-Corticosterone (Amersham) и Corticosterone antiserum (Sigma-Aldrich), прогестерона – иммуноферментным методом с использованием наборов Progesterone-ELISA kits (ХЕМА, Москва).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), для множественных сравнений применяли критерий Краскела – Уоллиса, для парных сравнений – критерий Манна – Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости. Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание глюкозы в сыворотке крови крыс 4-й и 5-й групп через 12 дней после введения им стрептозотоцина составило $25,2 \pm 1,7$ ммоль/л, что было выше в четыре раза, чем у крыс 2-й и 3-й групп – $6,3 \pm 0,2$ ммоль/л, и указывало на сформированный стрептозотоциновый диабет с выраженной гипергликемией.

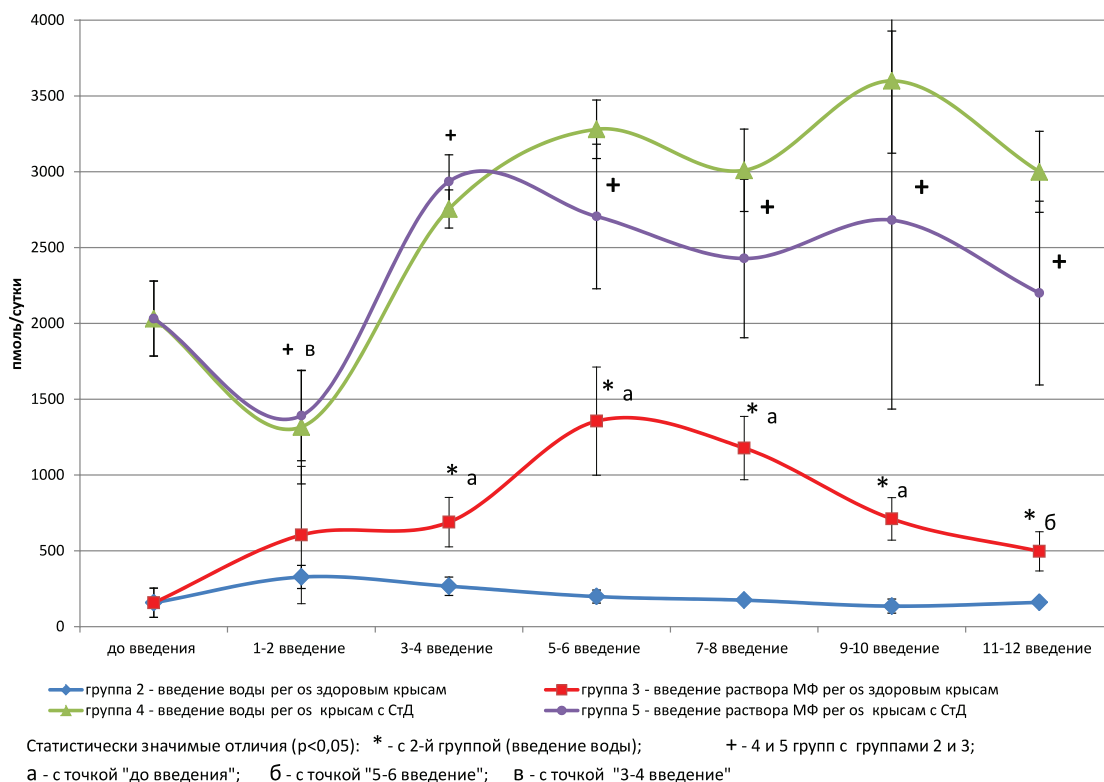
Экскреция кортикостерона с мочой у интактных крыс составила в среднем на всех сроках эксперимента $157,4 \pm 96,3$ пмоль/сутки. На рисунке представлены результаты измерения суточной экскреции кортикостерона в динамике эксперимента у крыс 2-й, 3-й (здоровые животные) и 4-й, 5-й (крысы со стрептозотоциновым диабетом) групп. У здоровых крыс в ответ на введение воды, что сопровождалось хэндлингом (взятием крыс в руки), величина суточной экскреции гормона имела тенденцию к повышению после 1–2 введения воды. Это закономерно, так как известно, что хэндлинг является мягким стрессорным воздействием и сопровождается повышением концентрации кортикостерона в крови [4]. В дальнейшем суточная экскреция кортикостерона у крыс 2-й группы не отличалась от величины соответствующего показателя у интактных крыс.

В ответ на введение МФ у крыс 3-й группы экскреция кортикостерона начинала повышаться, достигая максимума после 5–6 введения препарата. Затем началось постепенное снижение величины этого показателя, однако и в конце эксперимента (после 11–12 введений) она оставалась выше, чем у интактных и крыс 2-й группы. Полученные данные позволяют говорить о том, что у здоровых крыс в динамике введения МФ растет активность глюкокортикоидной функции надпочечников. Подобная реакция со стороны гормональной системы, как правило, сопровождается через определенное время ингибированием ее активности, несмотря на продолжение воздействий [2], что мы и отмечали по экскреции кортикостерона с мочой через 7–8 и больше введений МФ. Трудно сказать, на каком уровне – центральном или периферическом, организации ГТАКС в конкретной ситуации осуществляется подобное ингибирование,

однако есть основания предполагать определенную роль в этом гипоталамических механизмов [2].

У крыс со стрептозотоциновым диабетом суточная экскреция кортикостерона более чем в 10 раз превышала величину показателя у здоровых крыс (см. рисунок, точка до введения). В ответ на 1–2 введение воды или МФ у крыс 4-й и 5-й групп экскреция кортикостерона снизилась, а, как мы уже

обсуждали выше, у крыс 2-й группы – здоровых животных, повысилась. Полученные результаты свидетельствуют о формировании стойкой активации глюкокортикоидной функции надпочечников и нарушении стресс-реактивности у крыс с экспериментальным диабетом, что согласуется с результатами, полученными нами ранее [12, 14], а также со сведениями из научной литературы [5].



Суточная экскреция кортикостерона с мочой у крыс в динамике эксперимента

В ответ на неоднократное введение воды или МФ отмечена тенденция к повышению величины экскреции кортикостерона у крыс как 4-й, так и 5-й групп. Однако если у крыс 4-й группы величина этого показателя оставалась до конца эксперимента на высоком уровне, то у крыс 5-й группы, аналогично крысам 3-й группы, наметилась слабая тенденция к снижению величины экскреции кортикостерона с мочой.

В таблице представлены результаты измерения содержания кортикостероидов в надпочечниках и кортикостерона в крови, что также характеризует глюкокортикоидную функцию надпочечников.

У здоровых крыс после многократного введения МФ повысилась относительная масса надпочечников, что соответствует результатам о повышении у них экскреции кортикостерона с мочой. У крыс со стрептозотоциновым диабетом величина этого

показателя была еще выше, но введение МФ не оказало дополнительного влияния на массу надпочечников, что может быть связано с предшествующей выраженной гипертрофией этой железы, обусловленной введением стрептозотоцина.

У крыс 3-й группы после введения МФ содержание прогестерона в надпочечниках было повышено в два раза относительно величины этого показателя у животных 1-й группы (без введения препаратов) и 2-й группы (введение воды). Известно, что повышение содержания прогестерона в надпочечниках связано с усилением синтеза прегненолона на ранних этапах стероидогенеза, в этой связи можно предположить, что введение МФ не только способствует гипертрофии надпочечников, но и активировывает активность процессов синтеза кортикостероидов на этапе образования прегненолона из холестерина. Содержание прогестерона

в надпочечниках крыс после введения им воды или МФ на фоне стрептозотоцинового диабета (4-я и 5-я группы) было повышено относительно крыс 1-й группы, но не различалось между собой, что соответствует результатам измерения у них массы надпочечников (см. таблицу). Содержание в над-

почечниках кортикостерона, аналогично содержанию прогестерона, было повышено у животных 3-й, 4-й и 5-й групп. Следовательно, у крыс со стрептозотоциновым диабетом дополнительной активации синтеза кортикостероидов в надпочечниках в ответ на введение МФ не происходило.

Относительная масса надпочечников, содержание прогестерона и кортикостерона в надпочечниках, концентрация кортикостерона в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатель	Животные без диабета			Животные со стрептозотоциновым диабетом		p
	Группа 1 – без введения препаратов	Группа 2 – введение воды	Группа 3 – введение МФ	Группа 4 – введение воды	Группа 5 – введение МФ	
	1	2	3	4	5	
Относительная масса надпочечников, мг/100 г массы тела	13,9 ± 0,9	13,8 ± 0,6	18,4 ± 0,3	23,5 ± 1,6	23,7 ± 1,5	1,2–3 < 0,05 1,2,3–4,5 < 0,05
Содержание прогестерона в надпочечниках, пкмоль/мг ткани	2,28 ± 0,27	3,04 ± 0,65	5,57 ± 0,99	6,17 ± 1,04	6,18 ± 0,87	1,2–3,4,5 < 0,05
Содержание кортикостерона в надпочечниках, пкмоль/мг ткани	20,1 ± 2,2	21,5 ± 6,1	23,4 ± 2,2	23,9 ± 5,5	26,3 ± 4,8	
Концентрация кортикостерона в сыворотке крови, нмоль/л	132,6 ± 55,2	238,3 ± 58,2	278,5 ± 31,9	339,3 ± 23,0	432,1 ± 78,2	1–3,4,5 < 0,05

Концентрация кортикостерона в сыворотке крови была повышена у животных 2-й группы относительно у крыс 1-й группы, но не достоверно; у крыс 3-й группы после введения МФ концентрация кортикостерона повышалась дополнительно относительно крыс 2-й группы и становилась достоверно выше, чем у животных 1-й группы. У крыс 4-й и 5-й групп со стрептозотоциновым диабетом концентрация кортикостерона была еще выше, чем у крыс 3-й группы, но не различалась между собой.

Таким образом, у здоровых крыс в ответ на введение им *per os* МФ отмечена выраженная реакция со стороны ГТАКС, что проявилось гипертрофией надпочечников, усилением синтеза кортикостероидов на ранних этапах стероидогенеза, повышением содержания кортикостерона в сыворотке крови и увеличением экскреции свободного кортикостерона с мочой. При этом следует отметить, что, судя по величине экскреции этого гормона с мочой, реакция со стороны ГТАКС на введение МФ развивалась постепенно, достигая своего

максимума после 5–6 введений препарата. Затем ее выраженность начинала снижаться, но экскреция кортикостерона у крыс 3-й группы даже в конце эксперимента оставалась выше величины этого показателя у крыс 2-й группы (с введением воды) почти в три раза.

У крыс после введения стрептозотоцина на фоне сопутствующей стрептозотоциновому диабету резко выраженной активации ГТАКС [14] в ответ на введение МФ дополнительных существенных изменений величин исследованных показателей, характеризующих глюкокортикоидную функцию коры надпочечников, не было обнаружено.

Ранее нами было показано, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом меньше, чем у здоровых крыс повышению концентрации кортикостерона в ответ на трехкратное интраперитонеальное введение мифепристона соответствовало большее увеличение активности фермента тирозин-аминотрансферазы в печени крыс. При этом количество мРНК гена глюкокортикоидного рецептора в печени крыс без диабета не

изменялось после введения мифепристона, а в печени крыс со стрептозотоциновым диабетом – повышалось [13]. Сопоставление ранее полученных и приведенных в настоящей работе результатов затруднительно в связи с разными сроками и формами введения МФ. Однако общие выявленные закономерности позволяют высказать предположение, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом реакция со стороны ГГКС на введение МФ выражена в меньшей степени, чем у здоровых крыс, но этот феномен ассоциирован с более выраженной реакцией клеток-мишеней на глюкокортикоидные гормоны. Можно также предполагать, что реакция со стороны надпочечников может быть различна в разные сроки после начала введения МФ, что, однако же, требует проведения дальнейших исследований.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» ФГБУ «НЦКЭМ» СО РАМН.

Список литературы

1. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 320–324.
2. Armario A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors? / A. Armario // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 485–501.
3. Reduced expression of IL-3 mediates intestinal mast cell depletion in diabetic rats: role of insulin and glucocorticoid hormones / V. de F. Carvalho, Ede O., Barreto F.A., Farias-Filho L.H., Gomes L.de L., Mendonça, R.S. Cordeiro, M.A. Martins, e Silva P.M. Rodrigues // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2009. – Vol. 90, № 2. – P. 148–155.
4. Castelhanos-Carlos M.J. The impact of light, noise, cage cleaning and in-house transport on welfare and stress of laboratory rats / M.J. Castelhanos-Carlos, V. Baumans // *Lab Anim.* – 2009. – Vol. 43, № 4. – P. 311–327.
5. Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis / O. Chan, K. Inouye, M.C. Riddell, M. Vranic, S.G. Matthews // *Minerva Endocrinol.* – 2003. – Vol. 28, № 2. – P. 87–102.
6. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol: a pilot study / M. Debono, R. Chadarevian, R. Eastell, R.J. Ross, J. Newell-Price // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60984.
7. Feelders R.A. Medical Treatment of Cushing's Disease / R.A. Feelders, L.J. Hofland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 425–438.
8. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone / M. Flerseriu, M.E. Molitch, C. Gross, D.E. Schteingart, T.B. 3rd Vaughan, B.M. Biller // *Endocr Pract.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 313–326.
9. Flerseriu M. Medical management of Cushing's disease: what is the future? / M. Flerseriu, S. Petersenn // *Pituitary*. – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 330–341.
10. Hepatic glucocorticoid receptor antagonism is sufficient to reduce elevated hepatic glucose output and improve glucose control in animal models of type 2 diabetes / P.B. Jacobson, T.W. von Geldern, L. Ohman, M. Osterland, J. Wang, B. Zinker, D. Wilcox, P.T. Nguyen, A. Mika, S. Fung, T. Fey, A. Goos-Nilsson, M. Grynfarb, T. Barkhem, K. Marsh, D.W. Beno, B. Nga-Nguyen, P.R. Kym, J.T. Link, N. Tu, D.S. Edgerton, A. Cherrington, S. Efendic, B.C. Lane, T.J. Opgenorth // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 314, № 1. – P. 191–200.
11. Johanssen S. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome / S. Johanssen, B. Allolio // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157, № 5. – P. 561–569.
12. Functional state of adrenocortical system in rats with manifest alloxan-induced diabetes mellitus / V.G. Selyatitskaya, O.P. Cherkasova, T.V. Pankina, N.A. Palchikova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 146, № 6. – P. 708–710.
13. Effect of mifepristone on glucocorticoid receptor gene expression in liver of streptozotocin-diabetic rats / V.G. Selyatitskaya, N.A. Palchikova, Yu.E. Gerbek, N.V. Kuznetsova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 156, № 2. – P. 177–180.
14. Selyatitskaya V.G. Adrenocortical system activity in alloxan-resistant and alloxan-susceptible Wistar rats / V.G. Selyatitskaya, N.A. Palchikova, N.V. Kuznetsova // *J. Diabetes Mellitus*. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 165–169.
15. Effect of RU486 on hepatic and adipocyte gene expression improves diabetes control in obesity-type 2 diabetes / A.L. Taylor, N. Frizzell, A.M. McKillop, P.R. Flatt, V.A. Gault // *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41, № 12. – P. 899–904.

References

1. Kubacheva K.K., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V., Silnitskiy P.A. *Arterialnaya gipertenziya*, 2009, no 3, pp. 320–324.
2. Armario A. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, Vol. 5, no. 5, pp. 485–501.
3. Carvalho V. de F., Barreto Ede O., Farias-Filho F.A., Gomes L.H., Mendonça L.de L., Cordeiro R.S., Martins M.A., Rodrigues e Silva P.M. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2009, Vol. 90, no. 2, pp. 148–155.
4. Castelhanos-Carlos M.J., Baumans V. *Lab Anim.*, 2009, Vol. 43, no. 4, pp. 311–327.
5. Chan O., Inouye K., Riddell M.C., Vranic M., Matthews S.G. *Minerva Endocrinol.*, 2003, Vol. 28, no. 2, pp. 87–102.
6. Debono M., Chadarevian R., Eastell R., Ross R.J., Newell-Price J. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 4, pp. e60984.
7. Feelders R.A., Hofland L.J. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, Vol. 98, no. 2, pp. 425–438.
8. Flerseriu M., Molitch M.E., Gross C., Schteingart D.E., Vaughan T.B. 3rd, Biller B.M. *Endocr Pract.*, 2013, Vol. 19, no. 2, pp. 313–326.
9. Flerseriu M., Petersenn S. *Pituitary*, 2012, Vol. 15, no. 3, pp. 330–341.
10. Jacobson P.B., von Geldern T.W., Ohman L., Osterland M., Wang J., Zinker B, Wilcox D., Nguyen P.T., Mika A., Fung S., Fey T., Goos-Nilsson A., Grynfarb M., Barkhem T., Marsh K., Beno D.W., Nga-Nguyen B., Kym P.R., Link J.T., Tu N., Edgerton D.S., Cherrington A., Efendic S., Lane B.C., Opgenorth T.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, Vol. 314, no. 1, pp. 191–200.
11. Johanssen S., Allolio B. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, Vol. 157, no. 5, pp. 561–569.
12. Selyatitskaya V.G., Cherkasova O.P., Pankina T.V., Palchikova N.A. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2008, Vol. 146, no. 6, pp. 708–710.
13. Selyatitskaya V.G., Palchikova N.A., Gerbek Yu.E., Kuznetsova N.V. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2013, Vol. 156, no. 2, pp. 177–180.
14. Selyatitskaya V.G., Palchikova N.A., Kuznetsova N.V. *J. Diabetes Mellitus*, 2012, Vol. 2, no. 2, pp. 165–169.
15. Taylor A.L., Frizzell N., McKillop A.M., Flatt P.R., Gault V.A. *Horm. Metab. Res.*, 2009, Vol. 41, no. 12, pp. 899–904.

Рецензенты:

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, вр.и.о. директора, зав. лабораторией медицинских биотехнологий, ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН, г. Новосибирск;

Лушников Е.Л., д.б.н., профессор, зав. лабораторией цитологии и клеточной биологии, ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 15.05.2014.