

ИНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫСЫ

Н. П. Ерофеев¹, Л. Б. Захарова¹, Т. А. Кудрявцева², Е. Н. Парийская¹, С. В. Петленко²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

² ЗАО «МБНПК «Цитомед»», г. Санкт-Петербург

INOTROPIC EFFECT OF PROSTATE EXTRACT ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF RAT PORTAL VEIN

N. P. Erofeev¹, L. B. Zakharova¹, T. A. Kudriavtceva², E. N. Pariyskaya¹, S.V. Petlenko²

¹ Saint Petersburg State University

² Medical-Biological Research-Industrial Complex «CYTOMED», Saint-Petersburg

Резюме. Цель данной работы заключалась в изучении влияния экстракта простаты на сократительную активность гладкомышечных клеток (ГМК) стенки воротной вены крысы и в исследовании механизмов действия данной фармакологической субстанции.

Исследуемые субстанции: экстракт простаты крупного рогатого скота, содержащий биологически активные пептиды с молекулярной массой менее 15 кДа, аминокислота глицин, используемая в качестве криопротектора. Для определения механизма действия тестируемых субстанций на сократительную активность использовали блокатор кальциевых каналов верапамил.

Эксперименты проводились на изолированных фрагментах воротной вены, взятых у 37 крыс-самцов линии Вистар которые помещались в заполненную оксигенированным раствором Кребса рабочую камеру физиологической установки «UgoBasile» (Италия). Данная установка позволяет поддерживать стабильную температуру в рабочей камере с изолированным препаратом вены на уровне $38,0 \pm 0,2$ °C. Регистрация изменений сократительной активности воротной вены проводилась в изометрическом режиме при нагрузке от 300 до 500 мг с помощью тензометрических датчиков SS12LA системы «Віорас» (США).

Полученные результаты показали, что экстракт простаты с молекулярной массой белковой фракции от 0 до 15 кДа обладает выраженным инотропным действием без изменения паттерна частотных характеристик сократительного аппарата ГМК воротной вены.

Все изучаемые субстанции не оказывали значимого воздействия на базальный тонус стенки сосуда, т. е. не вызывали изменений просвета полого органа, в данном случае — кровеносного сосуда.

Применение блокатора кальциевых каналов позволяет предположить, что наблюдаемые в экспериментах эффекты действия лиофилизированных экстрактов простаты связаны с увеличением проницаемости плазматической мембраны ГМК для входа внеклеточного кальция, а возможно, и активацией внутриклеточных хранилищ ионов кальция (саркоплазматического ретикулума).

Изменение сократительной активности ГМК при действии глицина проявлялось в снижении амплитуды фазных сокращений и их частоты. Это объясняется его механизмом действия. Глицин снижает проницаемость мембраны ГМК для ионов кальция через ионотропные каналы и инициирует ток ионов хлора в клетку, что способствует снижению сократительной деятельности.

Установлено, что исследуемые лекарственные препараты обладают выраженным инотропным эффектом и не оказывают действия на тонический компонент сократительной активности гладкомышечного органа. Механизм действия исследованных лиофилизированных препаратов связан с активацией проницаемости плазматических мембран ГМК для ионов кальция (1 рис., библи.: 7 ист.).

Ключевые слова: экстракты простаты, гладкомышечные клетки, воротная вена, сократительная активность.

Abstract. The aim of our research was to describe the influence of prostate gland extract on portal vein smooth-muscle cells contractile activity and to study its pharmacology substance mechanisms.

Substances to study: cattle prostate gland extract with active peptides (with molecular weight 0–15 kDa); amino acid Glycine (used as a cryoprotector); to determinate the influence of tested substances on contractile activity we took a calcium-channel blocker named verapamil.

There were used isolated fragments of portal vein taken from 37 male Vistar rats for the experiments. They were placed in UgoBasile (Italy) filled with oxygenated Krebs solution. It enables to keep stable both temperature of air and studied vein at $38,0 \pm 0,2$ °C. The changes in contractile activity were recorded in isometric regime when the vein was under the weight of between 300 and 500 mg using tensometric sensors SS12LA of Biopac system (USA).

The obtained results revealed that the prostate extract with protein fractionation molecular weight from 10 to 15 kDa has inotropic effect without changing the pattern of smooth-muscle cells contraction characteristics.

All the studied substances did not influence basal vascular wall tone. It means they didn't change lumen of the hollow organ (in our case blood vessel lumen).

Applying calcium-channel blockers makes us suppose that the seen lyophilized prostate extracts effects can be connected with increase of smooth-muscle cells plasmatic membrane permeability to transport calcium into the cell or to activate Intracellular Ca^{2+} storages in endoplasmic reticulum.

The change of smooth-muscle tissue contractile activity under the effect of Glycine can be seen in phasic contractions and their rate amplitude reduction. An explanation of this lies in its mechanism of action. Glycine downgrades smooth-muscle tissue membrane permeability for Calcium through ionotropic channels and initiates chloride-ion current in a cell that encourages contraction reduction. It is established that the studied medical drugs have pronounced inotropic effect; they don't influence tonic component of smooth-muscle organ contractile activity. The mechanism of the researched lyophilized drugs is based on membrane permeability for chloride-ions activation of smooth-muscle cells (1 figs, bibl.: 7 refs).

Key words: contractile activity, prostate extract, smooth muscle cells, vena porte.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что заболевания предстательной железы сопровождаются ишемией, гиперплазией органа, структурными и функциональными нарушениями гладкомышечной ткани органа, которые выражаются в снижении сократимости и повышении тонуса. Вследствие увеличения объема органа развивается стриктура простатической части уретры, сопровождающаяся повышенным сопротивлением потоку мочи и как следствие этого — нарушениями уродинамики [6, 8]. Применяемая в настоящее время фармакологическая терапия, как правило, реализует свои эффекты через многие звенья сложной системы контроля моторики, например через рецепторы плазматических мембран, управление проницаемостью ионных каналов и т. д. Роль лекарственных средств в регуляции тонуса и фазных сокращений гладкомышечных структур предстательной железы, поддержании или модуляции ее архитектоники (главным образом просвета уретры) еще недостаточно хорошо освещена. В связи с этим перспективным является создание сигнальных молекул, лечебное действие которых реализуется в том числе и через механизмы стимуляции сократительного гладкомышечного аппарата предстательной железы. В фундаментальных исследованиях, а также при скрининге фармакологических соединений, обладающих подобными видами активности, применяются изолированные препараты гладких мышц, классическим объектом которых является воротная вена крысы [1, 3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния экстракта простаты на сократительную активность ГМК стенки воротной вены крысы и исследование механизмов действия данной фармакологической субстанции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования биологически активных веществ (простаты экстракт) на сократительную способность ГМК [2] была выбрана воротная вена крысы, поскольку ее стенка содержит как фазные, так и тонические гладкие мышцы, которые формируют тонус полого органа (архитектонику), а также быстрые и медленные реакции в ответ на действующие химические стимулы. Уникальные структурные и функциональные особенности гладкомышечного слоя стенки воротной вены позволяют рассматривать вену в качестве адекватной модели полых висцеральных органов с пейсмекерной

активностью, кровеносных сосудов малого калибра и кровеносных сосудов с выраженной емкостной функцией. Выбор изолированной воротной вены как объекта исследования был продиктован еще тремя важными обстоятельствами:

1. Невозможно получить исчерпывающее представление о действии химического агента на определенные структуры и ткани органа в условиях сохранности системных и локальных регуляторных механизмов (при экспериментах на целом организме).

2. Использование изолированного объекта (его «освобождение» от регуляторных нервных и гуморальных, системных и местных влияний) позволяет судить о реактивности собственно ГМК стенки вены и ее переменных показателей активного и пассивного состояния (как полого органа), таких как амплитуда, частота и базальный тонус [2].

3. В процессе филогенетического развития ГМК претерпели лишь минимальную дифференцировку и специализацию, вследствие чего потребность в кислороде и биологических субстратах у них не очень велика, что значительно облегчает работу с ними в условиях изоляции.

Исследуемые субстанции: экстракт простаты крупного рогатого скота, содержащий биологически активные пептиды с молекулярной массой менее 15 кДа, аминокислота глицин, используемая в качестве криопротектора.

Исследование выполнено с использованием 37 крыс-самцов линии Вистар (питомник лабораторных животных «Рапполово»), сопоставимых по возрасту и массе тела (200 ± 20 г). Эксперименты проводились на изолированных фрагментах воротной вены. Для выделения фрагмента на участок вены накладывались две лигатуры на расстоянии 10–12 мм друг от друга, после чего данный фрагмент экстрактировался и помещался в заполненную раствором Кребса рабочую камеру физиологической установки «UgoBasile» (Италия). Данная установка позволяет поддерживать стабильную температуру в рабочей камере с изолированным препаратом вены на уровне $38,0 \pm 0,2$ °C. В работе использовали оксигенированный раствор Кребса (95% O₂ и 5% CO₂) следующего состава в миллимолях (мМ): NaCl — 118,2; KCl — 4,7; NaHCO₃ — 2,5; KH₂PO₄ — 1,2; MgSO₄ — 0,9; CaCl₂ — 0,2; глюкоза — 11,1. Регистрация изменений сократительной активности воротной вены проводилась в изометрическом режиме при нагрузке от 300 до 500 мг с помощью тензометрических датчиков SS12LA системы «Вюрас». Датчики обеспечивают линейную зависимость и минимальную ширину петли гистерезиса, в связи с чем погрешность от временных и температурных параметров была минимизирована. После экспозиции в течение 30–40 мин, когда сократительная активность вены стабилизировалась, осуществлялась запись фоновой сократительной активности длительностью 10–15 мин.

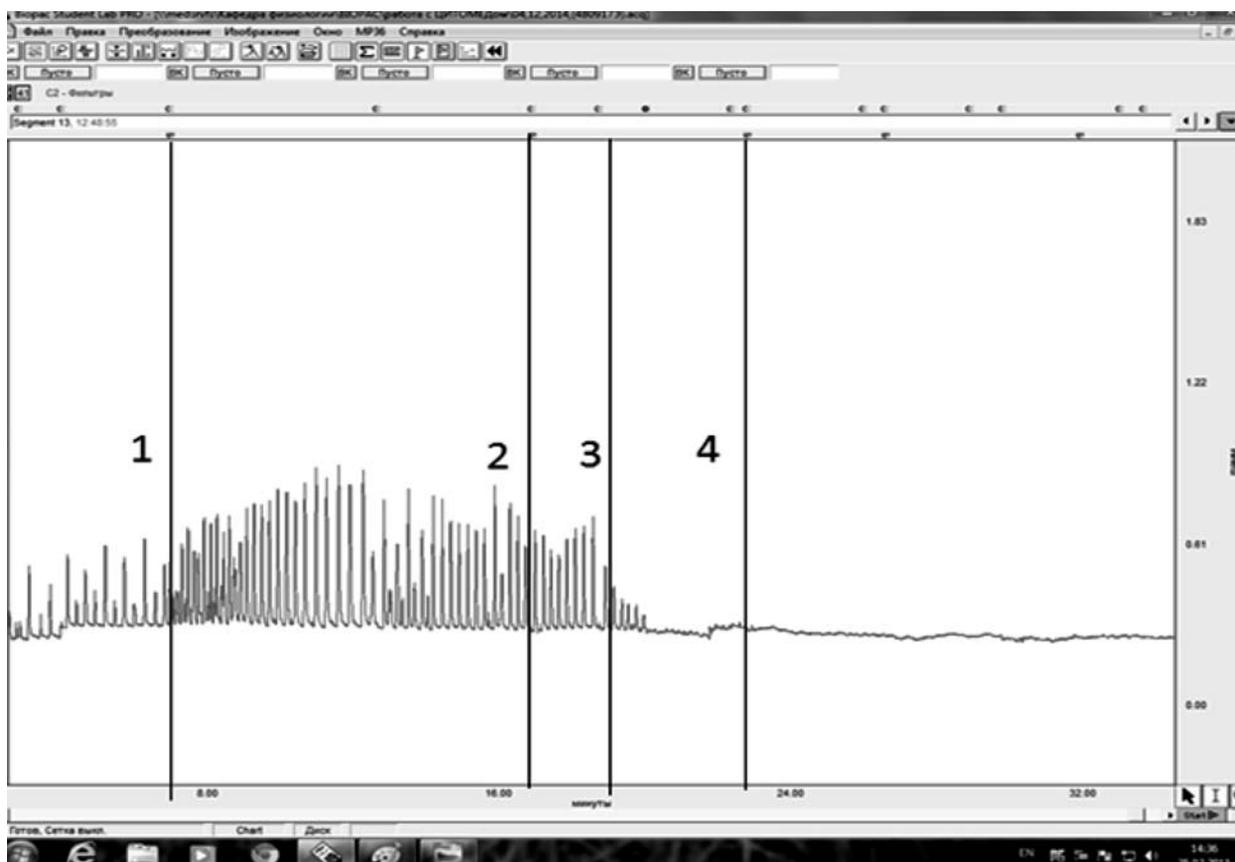


Рис. 1. Типичная кривая эксперимента

Вертикальные линии на рисунке обозначают: 1 — введение исследуемой субстанции; 2 — отмывание вены раствором Кребса; 3 — введение верапамила; 4 — введение субстанции на фоне верапамила

Затем в рабочую камеру объемом 10 мл с фрагментом вены вводилась одна из исследуемых субстанций в количестве 25 мг на 10 мл раствора Кребса (концентрация 2,5 мг/мл). Далее производилась регистрация моторной деятельности вены в течение 20 мин. После этого производилась отмывка фрагмента вены раствором Кребса в течение 20–40 мин.

Для определения механизма действия тестируемых субстанций на сократительную активность вводили блокатор кальциевых каналов верапамил.

Компьютерный анализ изменений сократительной активности воротной вены фазных и тонических сокращений, базального тонуса осуществлялся с использованием программного обеспечения системы «Вюрас». Данное программное обеспечение позволяет регистрировать и рассчитывать наиболее информативные для анализа действия тестируемого препарата параметры: амплитуду, частоту фазных и тонических сокращений, оценивать изменение базального тонуса воротной вены.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ GrafPad Prism 6.01 и Microsoft Excel. Используя программу GrafPad Prism, проводили анализ зависимых выборок с помощью парного t-теста. Анализ

независимых выборок (результаты различных серий) проводили с помощью непараметрических методов статистики (Манна–Уитни). Количественные величины были представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm s$). Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было проведено 37 экспериментов. На рис. 1 представлена типичная кривая записи сократительной активности стенки вены крысы при действии на нее экстракта простаты и блокатора кальциевых каналов (по всем препаратам кривые имели аналогичный вид).

В ходе эксперимента было отмечено, что хотя исследуемые препараты несколько отличаются по степени проявления эффекта, который они оказывали на сократительную активность, все они действуют однонаправленно — увеличивают амплитуду

сокращений. Введение в рабочую камеру с изолированным сосудом исследуемых субстанций приводило к достоверному увеличению амплитуды фазных сокращений по сравнению с их фоновыми величинами на 189,23–271,87% в зависимости от белкового состава препарата. Однако от белкового состава препарата не зависел его эффект на такие характеристики сократительной активности, как частота сокращений и тонус. Характер изменений параметров сократительной активности ГМК стенки воротной вены при воздействии глицина был следующим: частота увеличилась с $4,85 \pm 1,71$ до $6,40 \pm 3,29$ сокращений в минуту, что на 31,95% выше фоновых значений ($p \leq 0,05$); а базальный тонус — с $399,97 \pm 82,11$ до $409,83 \pm 84,21$ мг, что на 2,46% выше фоновых значений ($p \leq 0,01$).

Действие глицином на воротную вену крысы не приводило к значимым изменениям параметров сократительной активности ГМК стенки сосуда, однако отмечалась тенденция к снижению амплитуды сокращений.

Действие изучаемых экстрактов простаты на фоне блокады кальциевых каналов ГМК стенки воротной вены не приводило к возобновлению ее сократительной активности.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Амплитуда сокращений ГМК воротной вены является одним из показателей, который адекватно и быстро реагирует на изменение состава внеклеточной среды. Поэтому амплитуда сокращений прямо отражает сократительную способность органа, в состав которого входит гладкая мышца. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что экстракт простаты с молекулярной массой белковой фракции от 0 до 15 кДа улучшает динамику взаимодействия актина и миозина в ГМК воротной вены. Последнее выразилось в повышении амплитуды сокращений при введении исследуемых субстанций. Таким образом, исследуемые субстанции обладают выраженным инотропным действием.

Анализ изменений частоты под влиянием тестируемых субстанций показал отсутствие перестройки частотных характеристик сократительного аппарата ГМК воротной вены.

Все изучаемые субстанции значимого изменения базального тонуса стенки сосуда не вызывали. Это дает право отметить, что они не влияют на геометрию (просвет) полого органа, в данном случае — кровеносного сосуда. Это значит, что они не оказывают влияния на исходную пассивную и активную компоненты стенки полого органа.

Применение в экспериментах блокатора кальциевых каналов и анализ полученных кривых по-

зволяет нам высказаться о возможном механизме действия лиофилизированных препаратов на ГМК стенки изолированной воротной вены. Наблюдаемые в экспериментах эффекты связаны, по-видимому, с увеличением проницаемости плазматической мембраны ГМК исследуемого сосуда под действием лиофилизированных экстрактов простаты для входа внеклеточного кальция, а возможно, и активацией внутриклеточных хранилищ ионов кальция (саркоплазматического ретикулаума) [4].

Эксперименты по изучению действия глицина показали, что при введении его в рабочую камеру с изолированным сосудом наблюдается тенденция к снижению амплитуды фазных сокращений и их частоты. Это можно объяснить, опираясь на механизм действия глицина. Глицин снижает проницаемость мембраны ГМК для ионов кальция через ионотропные каналы и инициирует ток ионов хлора в клетку, что также способствует снижению сократительной деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что исследованные нами в экспериментах экстракты простаты обладают целевыми свойствами в отношении предстательной железы. Основанием для экстраполяции полученных данных (моделью которых являлись изолированные ГМК стенки воротной вены) на предстательную железу служили следующие данные. Предстательная железа в своей строении содержит значительное количество изученного нами субстрата действия — ГМК. К тому же снаружи предстательная железа покрыта тонкой капсулой с существенным содержанием ГМК. В состав вещества железистых долек также входит гладкомышечная ткань. ГМК предстательной железы формируют циркулярные и продольные слои, окружающие каждую дольку и железу [5]. Поэтому обнаруженные в экспериментах на изолированных гладких мышцах стенки воротной вены инотропные эффекты всех без исключения субстанций на гладкомышечную ткань могут быть перенесены на многочисленные ГМК, входящие в состав предстательной железы. Усиление амплитуды сократительных ответов в ответ на введение экстракта простаты позволяет высказать предположение, что в целом органе повышается пропульсивная деятельность кровеносных и лимфатических сосудов и протоков, в составе стенки которых имеются слои ГМК, при неизменяющейся геометрии их просвета. Данное теоретическое предположение и доказанное в экспериментах усиление сократительной деятельности ГМК, входящих в состав предстательной железы, интенсифицирует артериальный приток и дренаж ткани предстательной железы при ее заболеваниях, например при доброкачественной гиперплазии и хроническом простатите.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемые лекарственные препараты обладают выраженным инотропным действием и не оказывают действия на тонический компонент сократительной активности гладкомышечного органа.

2. Механизм действия предложенных лиофилизированных препаратов связан с увеличением проницаемости плазматических мембран ГМК для ионов кальция.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Барсуков А. Е., Мельников М. В., Ерофеев Н. П., Захарова Л. Б. Фармакокинетические особенности препарата «Детралекс» в терапии хронической венозной недостаточности. *Флебологический журнал*. 2001; 13: 19–21.

2. Blattner P., Klassen X., Denert X., Dering X. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М.: Мир; 1983. 280 с.

3. Мельников М. В., Ерофеев Н. П., Щирая Е. А. К механизму действия микронизированной очищенной фракции флавоноидов на гладкомышечный аппарат стенки вены при варикозной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 119–123.

4. Николс Дж. Г., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж., Фукс П. А. От нейрона к мозгу. М.: Изд-во научной и учебной литературы; 2003. 672 с.

5. Лопаткин Н. А., ред. Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1024 с.

6. Guh J. H., Chueh S. C., Teng C. M. Effects of ouabain on tension response and [3H] noradrenaline release in human prostate. *J. Urol.* 2000; Jan. 163 (1): 338–42.

7. Ventura S., Oliver V. L., White C. W., Xie J. H., Haynes J. M. and Exintaris B. Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Br. J. Pharmacol.* 2011; Jul. 163 (5): 891–907. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01332.x.

REFERENCES

1. Barsukov A. E., Melnikov M. V., Erofeev N. P., Zakharova L. B. Farmakokineticheskiye osobennosti preparata "Detraleks" v terapii khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti [Pharmacokinetic features of a preparation Detraleks in therapy of chronic venous insufficiency]. *Flebolimfologiya*. 2001; 13: 19–21. (in Russian)

2. Blattner P., Klassen Kh., Denert Kh., Dering Kh. Eksperimenty na izolirovannykh preparatakh gladkikh myzhts [Experiments on the isolated preparations of smooth muscles]. М.: Мир; 1983. 280 p. (in Russian)

3. Melnikov M. V., Erofeev N. P., Shchiraya E. A. K mekhanizmu deystviya mikronizirovannoy ochishchennoy fraktsii flavonoidov na gladkomyshechnyy apparat stenki veny pri varikoznoy bolezni [To the mechanism of action of the micronized cleared fraction of flavonoids on the

smoothmuscle device of a wall of a vein at a varicose illness]. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 7: 119–123. (in Russian)

4. Nikols Dzh. G., Martin A. R., Vallas B. Dzh., Fuks P. A. Ot neyrona k mozgu [From neuron to brain]. М.: Izdatel'stvo nauchnoy i uchebnoy literatury; 2003. 672 p. (in Russian)

5. Lopatkin N. A., ed. Urology. National leaders. М.: GEOTAR-media; 2009, 1024. (in Russian)

6. Guh J. H., Chueh S. C., Teng C. M. Effects of ouabain on tension response and [3H] noradrenaline release in human prostate. *J. Urol.* 2000; Jan. 163 (1): 338–42.

7. Ventura S., Oliver V. L., White C. W., Xie J. H., Haynes J. M. and Exintaris B. Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Br. J. Pharmacol.* 2011; Jul. 163 (5): 891–907. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01332.x.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и внесли следующий вклад в данную работу: Н. П. Ерофеев — осуществление общего руководства и обобщение материалов исследования, написание отчетных документов и научной статьи; Л. Б. Захарова — проведение экспериментальной работы, получение первичных результатов и их анализ, написание отчета и научной статьи; Е. Н. Парийская — организация обеспечения экспериментальной работы (приготовление растворов, обеспечение животными), получение и анализ первичных результатов, написание отчета и научной статьи; Т. А. Кудрявцева — организация обеспечения экспериментальной работы, анализ первичных результатов, написание отчета и научной статьи; С. В. Петленко — контроль проведения экспериментов, анализ полученных результатов и написание статьи. Коллектив авторов выражает благодарность заведующей лабораторией медицинского факультета СПбГУ Ольге Павловне Петровой за помощь в статической обработке полученных результатов.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors declare lack of the conflict of interests and have made the following contribution to this work: N. P. Erofeev — implementation of the general management and generalization of materials of research, writing of reporting documents and the scientific article; L. B. Zakharova — carrying out experimental work and receiving primary results and their analysis, writing of the report and scientific article; E. N. Pariyskaya — organization of ensuring experimental work (preparation of solutions, providing with animals), receiving and analysis of primary results, writing of the report and scientific article; T. A. Kudryavtseva — organization of ensuring experimental work, analysis of primary results, writing of the report and scientific article; S. V. Petlenko — control of carrying out experiments, the analysis of the received results and writing of article. The group of authors expresses gratitude to the head of the laboratory of medical faculty of St. Petersburg State University Olga Pavlovna Petrova for the help in static processing of the received results.

EXPERIMENTAL RESEARCH

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ерофеев Николай Павлович — докт. мед. наук, профессор кафедры физиологии, медицинский факультет СПбГУ, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия, д. 8а, тел.: +7(931)2987362, e-mail: proffnp@inbox.ru

Захарова Лидия Борисовна — канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, медицинский факультет СПбГУ, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия, д. 8а, тел.: +7(911)9185113, e-mail: zakharova.l@inbox.ru

Кудрявцева Татьяна Анатольевна — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник ЗАО «МБНПК «Цитомед»», 191023, г. Санкт-Петербург, Мучной пер., д. 2, тел.: +7(921)6461553, e-mail: tkudriavtceva@cytomed.ru

Парийская Елена Николаевна — канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, медицинский факультет СПбГУ, 199106, Санкт-Петербург, 21 линия, д. 8а, тел.: +7(921)3125883, эл. почта: lenap9159@mail.ru

Петленко Сергей Викторович — докт. мед. наук, руководитель отдела клинических исследований ЗАО «МБНПК «Цитомед»», 191023, г. Санкт-Петербург, Мучной пер., д. 2, тел.: +7(911)2422211, e-mail: spetlenko@cytomed.ru

Автор, ответственный за переписку

Захарова Лидия Борисовна
Контактный тел.: +7(911)9185113
e-mail: zakharova.l@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Erofeev Nikolay Pavlovich — Ph. D., Professor of Physiology, Medical Faculty of St. Petersburg State University, 199106, St. Petersburg, 21 line, d. 8a, tel.: +7(931)2987362, e-mail: proffnp@inbox.ru

Zakharova Lidia Borisovna — Ph. D., associate professor of the Department of Physiology, Medical Faculty of St. Petersburg State University, 199106, St. Petersburg, 21 line 8a, tel: +7(911)9185113, e-mail: zakharova.l@inbox.ru

Tatiana Kudryavtseva — Ph. D. in Chemistry, leading researcher of Medical-Biological Research-Industrial Complex "CYTOMED", 191023, Russia, St. Petersburg, Muchnoj pereulok, 2, tel.: +7(921)6461553, e-mail: tkudriavtceva@cytomed.ru

Parijskaya Elena Nikolaevna — Ph. D., associate professor of St. Petersburg State University Faculty of Medicine Department of Physiology, 199106, St. Petersburg, 21 line 8a, tel.: +7(921)3125883, e-mail: lenap9159@mail.ru

Petlenko Sergey Viktorovich — Ph. D., Head of Medical-Biological Research-Industrial Complex CYTOMED, 191023, Russia, St. Petersburg, Muchnoj pereulok, 2, tel.: +7(911)2422211, e-mail: spetlenko@cytomed.ru

Corresponding autor

Zakharova Lidia Borisovna
Contact phone: +7(911)9185113
e-mail: zakharova.l@inbox.ru