



ЛЕЙТРАГИН ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЖИВОТНЫХ В МОДЕЛИ ФАТАЛЬНОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ И ЛЕЧЕБНОМ РЕЖИМАХ ВВЕДЕНИЯ

В.Н. Каркищенко, И.А. Помыткин^{*}, М.Т. Гасанов, М.С. Нестеров, Ю.В. Фокин,
Л.А. Таболякова, О.В. Алимкина, Д.В. Хвостов

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Настоящая работа посвящена изучению эффектов лейтрагина, опиоидного пептида — аналога эндогенного динорфина 1-6, на выживаемость животных в экспериментальной фатальной модели «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у мышей линии C57Bl/6Y при разных режимах введения. Актуальность поиска новых средств лечения ОРДС связана с пандемией COVID-19, для которого эти факторы обуславливают тяжелое течение болезни. Нами впервые показано, что введение лейтрагина в сочетанном режиме, внутримышечная инъекция плюс ингаляция, приводило к статистически значимому повышению выживаемости животных как в режиме лечения (после индукции ОРДС), так и при профилактическом курсовом введении (до индукции ОРДС). Лейтрагин многократно снизил коэффициенты риска гибели животных с ОРДС относительно контроля. Обнаруженное нами профилактическое действие лейтрагина заслуживает особого внимания, т. к. оно позволяет предотвратить возникновение заболевания, переход легкой стадии поражения легких в тяжелую, а также уменьшить риск развития ОРДС и снизить риск летального исхода. Таким образом, использование лейтрагина может быть новым эффективным подходом к лечению и профилактике респираторных заболеваний, сопровождающихся «цитокиновым штормом» и ОРДС, в т. ч. коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: лейтрагин, острый респираторный дистресс-синдром, мыши линии C57Bl/6Y, «цитокиновый шторм», выживаемость, лечение, профилактика, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина*. 2020;16(4):44–51. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-44-51>

Поступила 29.07.2020

Принята после доработки 08.09.2020

Опубликована 26.10.2020

PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC ADMINISTRATION OF LEUTRAGIN INCREASES THE SURVIVAL RATE OF ANIMALS IN A MODEL OF FATAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Vladislav N. Karkischenko, Igor A. Pomytkin*, Melik T. Gasanov, Maxim S. Nesterov,
Yuriy V. Fokin, Lidiya A. Taboyakova, Oksana V. Alimkina, Daniil V. Khvostov

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

This study aims to investigate effects of leutrugin, an opioid peptide analogue of endogenous dynorphin 1-6, on animal survival in an experimental model of “cytokine storm” and fatal acute respiratory distress syndrome (ARDS) in C57Bl/6Y mice under different administration regimens. The aforementioned factors cause a severe course of COVID-19, which explains the current interest in seeking new treatments for ARDS. It was shown that both the prophylactic (before ARDS induction) and therapeutic (after ARDS induction) administration of leutrugin in a combined mode — intramuscular injection plus inhalation — leads to a statistically significant increase in the survival rate of animals. Compared to the control, leutrugin significantly reduced the risk of death in animals with ARDS. The discovered prophylactic effect of leutrugin deserves special attention due to its potential in preventing the onset of the disease and impeding the development of severe lung damage, thus reducing the risk of ARDS and fatal outcomes. Thus, the use of leutrugin can be seen as a new effective approach to the treatment and prevention of respiratory diseases associated with a “cytokine storm” and ARDS, including the coronavirus infection COVID-19.

Keywords: leutrugin, acute respiratory distress syndrome, C57Bl/6Y mice, “cytokine storm”, survival, treatment, prophylaxis, COVID-19

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Prophylactic and Therapeutic Administration of Leutrugin Increases the Survival Rate of Animals in a Model of Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal Biomed.* 2020;16(4):44–51. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-44-51>

Submitted 29.07.2020

Revised 08.09.2020

Published 26.10.2020

Введение

Лейтрагин — это опиоидный пептид с аминокислотной последовательностью Туг-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, структурный аналог эндогенного опиоидного пептида динорфин 1-6, полученный заменой остатка Gly во втором положении динорфина на D-Ala. Лейтрагин обладает сходным с динорфином 1-6 профилем опиоидной активности и преимущественно связывается с δ -рецепторами [5, 14]. Динорфин 1-6 способен ингибировать канонический путь активации транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF- κ B), подавляя таким образом транс-

крипционную активацию NF- κ B-зависимых генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления [8, 12]. Подобная способность лейтрагина подавлять транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (IL-6), у животных в модели «цитокинового шторма» и фатального острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) была показана нами в одной из статей настоящего выпуска.

Цель настоящей работы — исследовать эффективность лейтрагина для снижения

гибели животных в использованной экспериментальной модели ОРДС в разных режимах введения, а именно в режиме лечения (после индукции ОРДС), режиме профилактики (после индукции ОРДС), а также в смешанном режиме профилактики и лечения, до и после индукции ОРДС.

Материалы и методы

Животные

Исследования проводились в Научном центре биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) на мышах линии C57Bl/6Y, самках в возрасте около 2,5 мес., начальной средней массой 20±2,0 г. Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.) и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Мышей содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 5 особей. Животные соответствовали категории конвенциональных. Животные получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и естественно-искусственном освещении с циклом 12/12. Вновь прибывшие животные находились на карантине 7 дней в клетках. Все эксперименты проводились в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов, а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [1, 2, 3].

Модель острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

Животным индуцировали острое поражение легких и респираторный дистресс-синдром последовательным введением α-галактозилцерамида, ингаляционно в дозе 1 мкг/мышь, и через 24 ч — смесью липополисахарида *E. coli* в количестве 300 мкг/мышь, 100 мкг/мышь мурамил-пептида и 10 мкл/мышь полного адьюванта Фрейнда, здесь и далее обозначаемую как «LPS», интратрахеально под общим наркозом (золетил+ксилазин).

Введение препаратов

Для оценки эффекта лейтрагина на выживаемость животных при введении в режиме лечения животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации и разделены на 4 группы по 20 особей в каждой. В первой и второй группах животные не подвергались оперативному вмешательству. Животные в первой группе получали физ. р-р внутримышечно (группа «Saline») ежедневно однократно, а во второй группе — лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мкг/кг и внутривенно ингаляционно в дозе 100 мкг/кг (группа «L»). Через 30 мин после индукции ОРДС и далее ежедневно животные третьей группы получали физ. р-р внутримышечно (группа «LPS»), а в четвертой группе — лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мкг/кг и внутривенно ингаляционно в дозе 100 мкг/кг (группа «LPS+L»). Выживаемость животных наблюдали в течение 336 ч.

Для оценки эффекта лейтрагина на выживаемость животных при введении в режиме профилактики животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации и разделены на 3 группы. Животным во всех группах индуцировали ОРДС. Животные первой группы через 30 мин после индукции ОРДС и далее ежедневно получали физ. р-р внутримышечно (группа «LPS+Saline», $n=10$). Во второй группе животные получали лейтрагин внутримы-

шечно в дозе 10 мг/кг и внутрилегочно ингаляционно в дозе 100 мг/кг до индукции ОРДС в течение 6-ти дней однократно (группа «LPS+L1», $n=20$). В третьей группе животные получали лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мг/кг и внутрилегочно ингаляционно в дозе 100 мг/кг до индукции ОРДС в течение 6-ти дней и после индукции ОРДС ежедневно однократно (группа «LPS+L2», $n=20$). Выживаемость животных наблюдали в течение 120 ч.

Статистическая обработка

В статистическом анализе кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера с оценкой коэффициентов риска (hazard ratio) по Мантелю — Ханзелу, с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Введение лейтрагина в режиме лечения повышает выживаемость животных с ОРДС

Для того чтобы оценить эффекты лейтрагина на выживаемость животных с «цитокиневым штормом» и ОРДС, животным

индуцировали ОРДС и вводили физ. р-р (LPS) или лейтрагин сочетанно внутримышечно и ингаляционно (LPS+L), как описано в разделе «Материалы и методы». В двух контрольных группах без ОРДС животным вводили физ. р-р внутримышечно (Saline) или лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мг/кг и внутрилегочно ингаляционно в дозе 100 мг/кг (L). Схема введения препаратов показана на рис. 1а. Выживаемость животных наблюдали в течение 336 ч. Результаты представлены на рис. 1б в виде кривых выживаемости Каплана — Мейера.

Анализ кривых выживаемости свидетельствует о наличии статистически значимых отличий между группами (логранговый тест Мантеля — Кокса, $p < 0,0001$). Индукция ОРДС вызвала гибель 50 и 90% животных в течение 12 и 336 ч соответственно (LPS). Сочетанное ежедневное введение лейтрагина животным с ОРДС, инъекционно (внутримышечно) и ингаляционно, существенно повысило их выживаемость (LPS+L; $p < 0,0001$) по сравнению с нелечеными животными с ОРДС (LPS), при этом лейтрагин снизил коэффициент риска гибели (hazard ratio) у животных

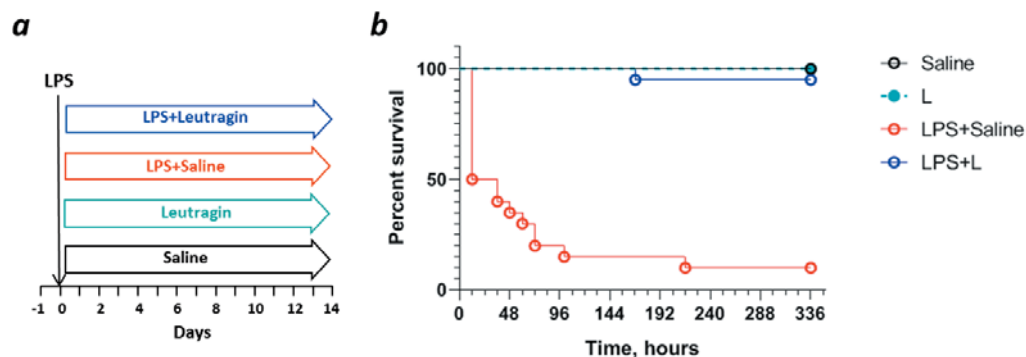


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана — Мейера для мышей линии C57Bl/6Y с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС): (а) — схема введения веществ; (б) — процент выживания (percent survival) животных без ОРДС, получавших физ. р-р (Saline) или лейтрагин (L), а также животных с ОРДС, получавших физ. р-р (LPS) или лейтрагин (LPS+L).

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for C57Bl/6Y mice with acute respiratory distress syndrome (ARDS): (a) — administration regimens; (b) — survival rates of animals without ARDS treated with saline (Saline) or leutragin (L), and animals with ARDS treated with saline (LPS) or leutragin (LPS+L).

с ОРДС в 30,1 раза относительно нелеченых животных с ОРДС.

Таким образом, введение лейтрагина в режиме лечения (после индукции ОРДС) эффективно повышало выживаемость животных с «цитокиновым штормом» и ОРДС.

Профилактическое введение лейтрагина повышает выживаемость животных с ОРДС

Для того чтобы оценить эффект профилактического введения лейтрагина на выживаемость животных с «цитокиновым штормом» и ОРДС, животным вводили лейтрагин в течение 6-ти дней до индукции ОРДС (рис. 2b; LPS+L1) или в течение 6-ти дней до и 6-ти дней после индукции ОРДС (рис. 2c; LPS+L2), как описано в разделе «Материалы и методы». Животным контрольной группы вводили физ. р-р после индукции ОРДС (рис. 2a; LPS+Saline). Выживаемость животных наблюдали в течение 120 ч после индукции ОРДС. Результаты представлены на рис. 2d в виде кривых выживаемости Каплана — Мейера.

Анализ кривых Каплана — Мейера показывает, что существует статистически значимое отличие между группами (логранговый тест Мантеля — Кокса, $p < 0,0001$). Попарное сравнение кривых показывает, что лейтрагин при профилактическом введении (LPS+L1) статистически значимо снизил гибель животных с ОРДС ($p = 0,0002$) по сравнению с нелечеными животными с ОРДС (LPS+Saline), а также снизил коэффициент риска гибели (hazard ratio) животных в 16,7 раза относительно нелеченых животных с ОРДС. Таким образом, лейтрагин эффективно снижал гибель животных при профилактическом введении (до индукции ОРДС).

Введение лейтрагина в смешанном режиме до и после индукции ОРДС (LPS+L2) еще более эффективно снизило гибель животных ($p < 0,0001$) и уменьшило коэффициент риска гибели (hazard ratio) животных в 49,5 раза относительно нелеченых животных с ОРДС.

Обсуждение результатов

В настоящей работе впервые показано, что лейтрагин, аналог эндогенного динорфина 1-6, статистически значимо повышал

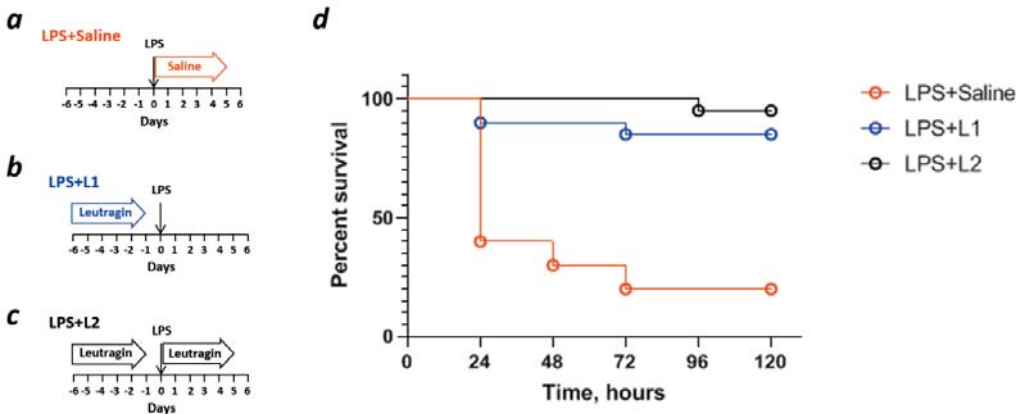


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана — Мейера для мышей линии C57Bl/6Y с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС): (a), (b), (c) — схемы введения веществ; (d) — процент выживания (percent survival) животных, получавших физ. р-р после индукции ОРДС (LPS+Saline), получавших лейтрагин до индукции ОРДС (LPS+L1), или получавших лейтрагин до и после индукции ОРДС (LPS+L2).

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for C57Bl/6Y mice with acute respiratory distress syndrome (ARDS): (a), (b), (c) — administration regimens; (d) — survival rates of animals treated with saline after ARDS induction (LPS+Saline), treated with leutragin before ARDS induction (LPS+L1), or treated with leutragin before and after ARDS induction (LPS+L2).

выживаемость животных в модели «цитокриновое шторма» и острого фатального дистресс-синдрома при введении в режиме лечения после индукции ОРДС, режиме профилактики до индукции ОРДС, а также в смешанном режиме — до и после ОРДС.

При введении в режиме лечения, после индукции ОРДС, лейтрагин повысил выживаемость животных с 10 до 95% (рис. 1b; 336 ч) и снизил коэффициент риска гибели (hazard ratio) животных в 30,1 раза относительно нелеченых животных с ОРДС.

В другой серии экспериментов, при профилактическом введении до индукции ОРДС, лейтрагин повысил выживаемость животных с 20 до 85% (рис. 2d; 120 ч) и снизил коэффициент риска гибели животных в 16,7 раза относительно нелеченых животных с ОРДС. В этой же серии смешанное профилактическое (до ОРДС) и лечебное введение лейтрагина (после ОРДС) повысило выживаемость животных до 95% и снизило коэффициент риска гибели животных почти в 50 раз относительно нелеченых животных с ОРДС.

Ранее мы показали, что лейтрагин ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов у животных в этой же модели ОРДС, которая построена как двухэтапный процесс гиперактивации системы врожденного иммунитета [4, 7, 11]. Внутривнегочное введение α -галактозилцерамида сенситизирует систему врожденного иммунитета, активируя инвариантные натуральные киллеры (iN-kT) [6]. Последующее интратрахеальное введение липополисахарида *E. coli*, мурамилпептида и полного адьюванта Фрейнда активирует соответствующие рецепторы распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), а именно toll-подобный рецептор 4 (TLR4) в случае липополисахарида, и NOD2-рецептор в случае мурамилпептида и полного адьюванта Фрейнда [13]. TLR4/NOD2 рецепторы запускают канонический путь активации ядерного фактора

каппа В (NF- κ B), приводящий к транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины и др. медиаторы воспаления. Таким образом, активация NF- κ B и экспрессия провоспалительных цитокинов лежит в основе «цитокриновое шторма» и ОРДС в указанной модели.

Ранее мы показали, что лейтрагин ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6, в этой модели. В контексте ключевой роли, которую играет повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов в развитии ОРДС, повышение выживаемости животных при введении лейтрагина, вероятнее всего, связано именно с его способностью ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов и «цитокриновое шторм» в этой модели.

Обнаруженный нами эффект профилактического действия лейтрагина в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома заслуживает особого внимания, т. к. он позволяет предотвратить возникновение заболевания или переход легкой стадии поражения легких в тяжелую, а также уменьшить риск развития ОРДС и снизить риск летального исхода.

Актуальность поиска новых средств лечения «цитокриновое шторма» и ОРДС связана с развитием пандемии COVID-19, для которого эти факторы, особенно повышенная продукция интерлейкина-6, обуславливают тяжелое течение болезни [9, 10].

Заключение

В настоящей работе впервые показано, что лейтрагин, аналог эндогенного динорфина 1-6, повышает выживаемость животных в модели «цитокриновое шторма» и острого фатального дистресс-синдрома при введении в режиме как профилактики, так и лечения.

Обнаруженный нами эффект повышения выживаемости животных при профилактическом применении лейтрагина заслуживает особого внимания, т. к. этот эффект

позволяет предотвратить возникновение заболевания, переход легкой стадии поражения легких в тяжелую, уменьшить риск развития ОРДС, а также снизить риск летального исхода в условиях «цитокинового шторма» и ОРДС.

В целом полученные в настоящей работе результаты подтверждают выдвинутую

нами гипотезу, что опиоидергическая система иммунных клеток представляет собой фармакологическую мишень в терапии «цитокинового шторма», и воздействие на эту систему открывает перспективы лечения жизнеугрожающих состояний, в т. ч. тяжелого острого респираторного синдрома при COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с. [Karkischenko N.N. *Alternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodirovaniya [Biomedicine alternatives. Vol. 1. Fundamentals of biomedicine and pharmaco-modeling]*. Moscow: Izdatel'stvo VPK, 2007. 320 p. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004. 607 с. [Karkischenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya [Basics of biomodeling]*. Moscow: Mezhakademicheskoye Izdatel'stvo VPK, 2004. 607 p. (In Russian)].
3. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [*Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskih issledovaniyah [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]*. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
4. Aoyagi T., Yamamoto N., Hatta M., Tanno D., Miyazato A., Ishii K., et al. Activation of pulmonary invariant NKT cells leads to exacerbation of acute lung injury caused by LPS through local production of IFN- γ and TNF- α by Gr-1+ monocytes. *Int. Immunol.* 2011;23(2):97–108.
5. Corbett A.D., Paterson S.J., McKnight A.T., Magnan J., Kosterlitz H.W. Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor. *Nature.* 1982;299(5878):79–81. DOI: 10.1038/299079a0.
6. Crosby C.M., Kronenberg M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(9):559–574.
7. D'Alessio F.R. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS. *Methods Mol. Biol.* 2018;1809:341–350.
8. Fazalul Rahiman S.S., Morgan M., Gray P., Shaw P.N., Cabot P.J. Dynorphin 1-17 and Its N-Terminal Biotransformation Fragments Modulate Lipopolysaccharide-Stimulated Nuclear Factor-kappa B Nuclear Translocation, Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-alpha in Differentiated THP-1 Cells. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153005. DOI: 10.1371/journal.pone.0153005.
9. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutsкая M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13–24.
10. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1021–1028.
11. Kudo D., Toyama M., Aoyagi T., Akahori Y., Yamamoto H., Ishii K., et al. Involvement of high mobility group box 1 and the therapeutic effect of recombinant thrombomodulin in a mouse model of severe acute respiratory distress syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2013;173(2):276–287.
12. Mitchell S., Vargas J., Hoffmann A. Signaling via the NFkB system. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2016;8(3):227–241. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
13. Ogawa C., Liu Y.J., Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy. *Curr. Bioact. Compd.* 2011;7(3):180–197.
14. Yarygin K.N. The interactions of opioids with enterocytes membranes: evidence for enzyme-catalysed covalent binding. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1990;55:2328–2338.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Помыткин Игорь Анатольевич*, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Гасанов Мелик Тофикович, к.м.н., доц., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Нестеров Максим Сергеевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Табоякова Лидия Александровна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: lida-vet@mail.ru

Алимкина Оксана Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Хвостов Даниил Владиславович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Igor A. Pomytkin*, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Melik T. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Maxim S. Nesterov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Yuriy V. Fokin, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Lidiya A. Taboyakova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: lida-vet@mail.ru

Oksana V. Alimkina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: alimkina@scbmt.ru

Daniil V. Khvostov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author