

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПАНТОВ МАРАЛА НА ФОНЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОК

И. Н. Смирнова^{1,*}, Н. И. Суслов², И. А. Хлусов³, К. В. Зайцев¹, А. А. Гостюхина¹, С. В. Верещагина⁴, Н. Г. Абдулкина¹

¹ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства»
636070, Российская Федерация, Томская обл., Северск, ул. Мира, д. 4

² ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
634009, Российская Федерация, Томск, Кооперативный пер., д. 5

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, д. 2

⁴ ФГБУЗ «Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»
660037, Российская Федерация, Красноярск, ул. Коломенская, д. 26

Цель работы — изучить влияние порошка пантов марала на жизнедеятельность кроветворных клеток животных *in vivo* и *in vitro*.

В экспериментах *in vivo* в модели депривации сна использовали мышей-самцов линии СВА/СaLac, мышам опытной группы внутривенно превентивно вводили водную дисперсию пантов марала, мыши контрольной группы получали дистиллированную воду. Проводили выделение костного мозга из бедренной кости, клонирование прекурсоров эритро- и грануломоноцитопоэза, рассчитывали количество колоний клеток. Эксперименты *in vitro* проводились с выделением клеток костного мозга бедренных костей, клетки культивировали с добавлением порошка пантов марала (опытная культура) или дистиллированной воды (контрольная культура), через 7 дней подсчитывали число КОЕ. В результате установлено, что добавление пантов марала не оказывает заметного модулирующего влияния на колониеобразующую активность пула стволовых кроветворных клеток мышей *in vitro*. В то же время *in vivo* превентивное назначение порошка пантов мышам перед стрессовым воздействием (депривация сна) предотвращает угнетение процессов эритропоэза и оказывает модулирующее воздействие на активность КОЕ-Э и КОЕ-ГМ, повышая количество КОЕ-Э и уменьшая количество КОЕ-ГМ более чем в 3 раза. Ведущим механизмом модулирующего влияния пантов марала на жизнедеятельность кроветворных и стволовых клеток можно считать влияние биологически активных веществ пантов на нейроэндокринную регуляцию системы кроветворения, проявляющуюся в живом организме.

Ключевые слова: панты марала, гемопоэз, адаптация, стресс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Смирнова И.Н., Суслов Н.И., Хлусов И.А., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Верещагина С.В., Абдулкина Н.Г. Экспериментальное обоснование применения пантов марала на фоне экстремальных психоэмоциональных нагрузок. *Биомедицина*. 2019;15(3):33–40. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-33-40>

Поступила 19.04.2019

Принята после доработки 27.05.2019

Опубликована 10.09.2019

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF MARAL DEER ANTLERS FOR COMBATING EXTREME PSYCHO-EMOTIONAL STRESS

Irina N. Smirnova^{1,*}, Nikolay I. Suslov², Igor A. Khlusov³, Konstantin V. Zaytsev¹, Alena A. Gostyukhina¹, Svetlana V. Vereshchagina⁴, Nataliya G. Abdulkina¹

¹ Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency
636070, Russian Federation, Tomsk region, Seversk, Mira str., 4

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
634009, Russian Federation, Tomsk, Kooperativnyj lane, 5

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
634050, Russian Federation, Tomsk, Moscow road, 2

⁴ Siberian Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency
660037, Russian Federation, Krasnoyarsk, Kolomenskaya str., 26

This work was aimed at investigating the effect of maral antler powder on the activity of animal hematopoietic stem cells both *in vivo* and *in vitro*.

For *in vivo* experiments based on the model of sleep deprivation, male mice of the CBA/CaLac line were used. Prior to the experiment, mice in the experimental and control groups were intragastrically administered with a water dispersion of a maral antler powder and distilled water, respectively. Subsequently, the extraction of bone marrow from the femur, cloning of erythro- and granulo-monocytopenia precursors and count of the number of cell colonies were performed. Experiments *in vitro* involved the extraction of bone marrow cells from the femur followed by their cultivation both in a culture containing a maral antler powder (experimental) and distilled water (control culture). The number of CFU was counted 7 days following the beginning of the experiment.

Maral antlers are found to exhibit no noticeable modulating effect on the colony-forming activity of mouse hematopoietic stem cells *in vitro*. However, according to our *in vivo* experiments on mice, a preventive administration of an antler powder before a stressful influence (sleep deprivation) prevents suppression of erythropoiesis processes, thus exhibiting a modulating effect on the activity of CFU-E and CFU-GM by increasing the number of CFU-E and reducing the number of CFU-GM by more than three times. The modulating effect of maral antlers on the activity of hematopoietic and stem cells is based on the influence of biologically active substances contained therein on the neuroendocrine regulation of the hematopoietic system occurring in living organisms.

Keywords: maral deer antlers, hematopoiesis, adaptation, stress

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

For citation: Smirnova I.N., Suslov N.I., Khlusov I.A., Zaytsev K.V., Gostyukhina A.A., Vereshchagina S.V., Abdulkina N.G. Experimental Substantiation of the Use of Maral Deer Antlers for Combating Extreme Psycho-Emotional Stress. *Journal Biomed.* 2019;15(3):33–40. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-33-40>

Submitted 19.04.2019

Revised 27.05.2019

Published 10.09.2019

Введение

Высокие физические и психоэмоциональные нагрузки в спорте высших достижений вызывают дисбаланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма и приводят к развитию структурно-функциональных изменений гомеостаза, мешающих реализовать потенциал спортсмена, и диктуют необходимость назначения средств и методов коррекции дизадаптоза [4, 5]. Одними из средств, препятствующих развитию срыва адаптационных механизмов, являются препараты из пантов и крови оленей, которые имеют многовековую историю практического применения с целью повышения физической и умственной работоспособности, в т. ч. у спортсменов на всех этапах годичного цикла подготовки [3, 7–9].

Развитие невротических состояний у спортсменов во время соревнований и в условиях тренировочных нагрузок может приводить к усилению гипоксии тканей вследствие снижения эффективности эритрона. Это требует разработки способов фармакологической профилактики и коррекции как самих невротических состояний, так и постстрессорной ингибиции эритрона. В этом плане продукты пантового мараловодства, обладающие обоими потенциальными эффектами, могут оказаться полезными в плане подготовки спортсменов к соревнованиям на пике физической и эмоциональной готовности. Одной из основных точек приложения адаптогенного действия пантов является система кроветворения, особенно пролиферация эритроцитарного ростка, что имеет большое значение при экстремальных нагрузках в спорте. Пантовые препараты по стимулирующему влиянию на рост и размножение эритроидных клеток лишь незначительно уступают рекомбинантному эритропоэтину — наиболее активному на сегодня стимулятору эритропоэза [9]. Введение пантогематогена экспериментальным животным в условиях подавления кроветворения,

вызванного высокой дозой цитостатика, усиливает пролиферацию гранулоцитарно-макрофагальных и эритроидных колоний клеток костного мозга [2]. В основе регуляторного влияния пантов на систему кроветворения при экстремальных физических и психоэмоциональных воздействиях лежит их способность модулировать процессы пролиферации и дифференцировки коммитированных прекурсоров гемопоэза, опосредованная через дистантные (нейроэндокринные) и локальные (гемопоэз-индуцирующее микроокружение) факторы [6].

Тем не менее есть данные о неэффективности препаратов пантов в отношении кроветворных клеток. В связи с этим нами были проведены собственные эксперименты *in vitro* и *in vivo* по изучению влияния продуктов пантового мараловодства на жизнедеятельность кроветворных клеток животных.

Цель работы — изучить влияние порошка пантов марала на жизнедеятельность кроветворных клеток животных *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

Содержание животных и проведение экспериментальных воздействий регламентировалось Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Все животные содержались в стандартных условиях лаборатории при температуре воздуха 20–24°C и влажности 45–65%.

В качестве модели невротического состояния *in vivo* использовали модель депривации парадоксальной фазы сна (ДПС). ДПС проводилась в течение 2-х сут. Мышей помещали на маленькую площадку, окруженную водой. В самом начале эпизодов «быстрого» сна, когда у животных падал

мышечный тонус, мышцы касались мордой холодной воды и просыпались. Как следствие, длительность фазы парадоксального сна сокращалась на 80–90% при почти полной сохранности продолжительности «медленного» сна, который не сопровождается выраженным мышечным расслаблением.

В экспериментах использовали мышей-самцов линии CBA/CaLac массой 18–20 г, мышам опытной группы (n=5) внутрижелудочно превентивно до ДПС вводили водную дисперсию пантов марала в дозе 20 мг/кг, мыши контрольной группы (n=5) получали дистиллированную воду в аналогичных дозах. Дисперсию порошка пантов марала вводили ежедневно, однократно, в течение 5-ти дней в разовой дозе 20 мг/кг (суммарная доза составляла 100 мг/кг) до начала невротического воздействия. Препарат непосредственно перед использованием растворяли в дистиллированной воде и вводили в желудок с применением шприца-зонда. Контрольным мышам назначали эквивалентный объем (0,2 мл) растворителя.

Забор материала после эвтаназии проводили у интактных животных (n=5), а также группы животных после ДПС. Выделение костного мозга из бедренной кости, клонирование прекурсоров эритро- и грануломоноцитопоза в метилцеллюлозной культуре нефракционированных миелокариоцитов осуществляли общепринятыми методами. В качестве стимулятора роста колониеобразующих единиц эритроцитов (КОЕ-Э) применяли рекомбинантный эритропоэтин человека (0,5 ЕД/мл, Sigma-Aldrich), для стимуляции роста колониеобразующих единиц грануломоноцитов (КОЕ-ГМ) использовали гранулоцитомacroфагальный колониестимулирующий фактор мыши (4×10^{-9} г/мл, Sigma-Aldrich). Количество выросших колоний, каждая из которых происходит из одной колониеобразующей клетки, рассчитывали на 105 засеянных в культуре клеток костного мозга.

Эксперименты *in vitro* проводились с использованием биологического материала 5-ти мышей линии CBA/CaLac. Эвтаназию проводили эфирным наркозом, выделяли костный мозг бедренных костей в концентрации $0,5 \times 10^6$ кариоцитов/мл и культивировали в объеме клеточной взвеси 4,5 мл в течение 1 ч с порошком пантов марала (0,1 мг/мл культуры клеток). В контрольные пробирки добавляли соответствующий объем (0,5 мл) дистиллированной воды. Через 7 дней подсчитывали число КОЕ — клонов родоначальной клетки. Под гранулоцитарными прекурсорами (КОЕ-Г) подразумевали колонии из 50-ти и более ядросодержащих элементов, имеющих морфологию гранулоцитов при окраске азуром II-эозином. Родоначальные клетки моноцитов (КОЕ-М) формировали клоны, включающие 30–50 адгезирующих мононуклеаров, морфологически идентифицируемых при обычной окраске как моноциты/макрофаги. Колонии фотографировали, по площади составляющих их клеток определяли число клеточных делений.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета SPSS (версия 17.0). Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Учитывая отсутствие нормального распределения признаков, для определения различий между связанными выборками применяли непараметрический T-критерий Вилкоксона, между несвязанными выборками — U-критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты *in vivo* показали слабую колониеобразующую активность кроветворных прекурсоров интактных животных, не подвергавшихся невротическому воздействию с помощью ДПС (табл. 1). Это характери-

зует сбалансированность (интактность) процессов гемопоэза, характерную для оптимальных условий жизнедеятельности организма.

В течение 5-ти сут после ДПС-воздействия отмечалось волнообразное изменение числа колониеобразующих единиц в культуре костного мозга. При этом образование эритроидных колоний после первоначального увеличения падало до минимума (50% от исходного уровня) к 5-м сут исследования. Напротив, выход КОЕ-ГМ на протяжении всего наблюдения оказался выше исходного значения и достигал максимума ко 2-м сут эксперимента (табл. 1). Таким образом, поведение КОЕ-ГМ при ДПС во многом напоминает динамику изменений при др. видах стрессовых воздействий в фазу резистентности общего адаптационного синдрома. Извест-

но, что к медиаторам и гормонам стресса наиболее чувствительны эритроидные прекурсоры. По-видимому, при ДПС в отношении КОЕ-Э развивается торможение (за счет стресс-лимитирующих систем) или фаза истощения ОАС.

Профилактическое курсовое назначение порошка пантов оказывало выраженное модулирующее действие на рост КОЕ-Э и КОЕ-ГМ, наиболее отчетливо проявившееся в точках экстремума (табл. 1). Превентивное введение порошка пантов мышам способствовало увеличению содержания КОЕ-Э и снижению КОЕ-ГМ более чем в три раза.

Для уточнения механизмов регуляторного действия пантов марала на стволовые клетки была выполнена серия исследований *in vitro*. Установлено (табл. 2), что добавление порошка пантов марала способствовало

Таблица 1. Колониеобразующая активность эритроидных и грануломоноцитарных клеток-предшественников костного мозга мышей после превентивного 5-дневного введения порошка пантов марала на фоне экспериментального невроза, $X \pm t$

Table 1. Colony-forming activity of erythroid and granulomonocytic bone marrow progenitor cells of mouse bone marrow after a preventive 5-day administration of a maral antler powder against the background of experimental neurosis, $X \pm t$

№ группы	Исследуемая группа (n=3)	Количество коммитированных прекурсоров	
		КОЕ-Э	КОЕ-ГМ
1	Культура миелокариоцитов интактных животных (без ДПС и введения препарата) на 10^5 нуклеаров (n=5)	2,01±0,25	0,99±0,15
% от интактного уровня			
2	Культура миелокариоцитов после ДПС (n=5)	50±6# 5-е сут	970±96# 2-е сут
3	Культура миелокариоцитов после ДПС+дисперсия пантов (n=5)	389±75** 5-е сут	300±44** 2-е сут

Примечание: n — число исследованных лунок; # — статистически значимые различия с группой 1 при $p < 0,05$; * — статистически значимые различия с группой 2 согласно U-критерию Манна — Уитни.

Note: n is the number of wells studied; # is statistically significant differences with group 1 at $p < 0,05$; * is statistically significant differences with group 2 according to the Mann — Whitney U-test.

Таблица 2. Содержание (на 10^5 нуклеаров/мл) колониеобразующих единиц моноцитов (КОЕ-М) и гранулоцитов (КОЕ-Г) в жидкой культуре миелокариоцитов мыши после 7 сут культивирования исследуемых групп, X

Table 2. Count (10^5 nuclears/ml) of colony-forming units of monocytes (CFU-M) and granulocytes (CFU-G) in a liquid culture of mouse myelokaryocytes following 7 days of cultivation of the studied groups, X

Исследуемая группа	Число колоний	
	КОЕ-М	КОЕ-Г
Контроль (добавление дистиллированной воды)	1,80	3,90
Водная дисперсия порошка пантов марала	4,15	7,13

тенденции к повышению колониеобразующей способности миелокарицитов мышей в культуре клеток *in vitro*, однако статистически значимых различий между группами не получено.

В опытной и контрольной культурах клеток КОЕ были способны выполнять не более 6–7 клеточных делений, что соответствует размерам колоний в 64–128 клеток.

Итак, добавление пантов марала не оказывает заметного модулирующего влияния на колониеобразующую активность пула стволовых кроветворных клеток мышей *in vitro*.

Заключение

Проведенные исследования показали наличие стимулирующего действия пантов на гемопоэз преимущественно в условиях живого организма, *in vivo*. Согласно общим принципам действия препаратов природного происхождения на кроветворение [1], подобный гемопоэзмодулирующий эффект может быть связан с тремя механизмами регуляции:

1) прямым разнонаправленным влиянием биологически активных веществ пантов марала на кроветворные клетки-предшественники;

2) опосредованным действием через локальную систему гемопоэз-индуцирующего микроокружения;

3) опосредованным эффектом через нейроэндокринную систему (дальноранговый механизм контроля стволовых клеток) — например, через модуляцию активности симпатической нервной системы.

Процессы интактного гемопоэза протекают без заметного участия нейроэндокринной системы. В то же время превентивное введение *in vivo* порошка пантов марала при стресс-воздействии на мышей, обусловленном ДПС, оказывало модулирующее действие на динамику КОЕ-Э и КОЕ-ГМ, наиболее отчетливо проявившееся в точках экстремума. Следовательно, влияние пантов марала на активность гемопоэза можно считать нормализующим, что способствует быстрой адаптации системы кроветворения к стрессирующим факторам, в т. ч. экстремальным физическим и психоэмоциональным нагрузкам у спортсменов.

Таким образом, ведущим механизмом модулирующего влияния пантов марала на жизнедеятельность кроветворных клеток можно считать влияние биологически активных веществ пантов на нейроэндокринную регуляцию системы кроветворения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. *Механизмы локальной регуляции кроветворения*. Томск: STT, 2000. 148 с. [Goldberg E.D., Dygaj A.M., Sherstoboev E.Yu. *Mehanizmy lokal'noj reguljacji krovetvoreniya* [Mechanisms of local regulation of hemopoiesis]. Tomsk: STT Publ., 2000. 148 p. (In Russian)].
2. Гурьянцева Л.А., Удут В.В., Симанина Е.В. Механизмы регуляции системы крови под влиянием гемостимуляторов на фоне цитостатической миелосупрессии. *Сибирский онкологический журнал*. 2005;3:39–43. [Guryantseva L.A., Udut V.V., Simanina E.V. *Mehanizmy reguljacji sistemy krovi pod vlijaniem gemostimuljatorov na fone citostaticheskoj mielosupressii* [Mechanisms of blood system regulation under the influence of Hemostimulators on the background of cytostatic mielosuppression]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian Oncology journal]. 2005;3:39–43. (In Russian)].
3. Никитюк Д.В., Латков Н.Ю., Суслов Н.И., Поздняковский В.М. Природные биологически активные комплексы в решении приоритетных задач спортивного питания. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;4:64–76. [Nikityuk D.V., Latkov N.Yu., Suslov N.I., Pozdnyakovskij V.M. *Prirodnye biologicheski aktivnye komplekсы v reshenii prioritetnyh zadach sportivnogo pitaniya* [Natural biologically active complexes in the decision of priority problems of sports nutrition]. *Chelovek. Sport. Medicina* [Man. Sports. Medicine]. 2017;4:64–76. (In Russian)].
4. Новиков В.С., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. *Функциональное питание человека при экстремальных воздействиях: уч. пособ.* СПб.: Политехника-Принт, 2017. 346 с. [Novikov V.S., Karkischenko V.N., Shustov E.B. *Funkcional'noe pitaniye cheloveka pri jekstremal'nyh vozdeystvijah: uch. posob.* [Functional human nutrition under extreme in-

- fluences: studies manual*]. Saint Petersburg: Politehnika-Print Publ., 2017. 346 p. (In Russian)].
5. *Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции* / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. М.; СПб.: Айсинг, 2014. 448 с. [*Ocherki sportivnoy farmakologii. T. 2. Vektory farmakoprotekcii* [Essays on sports pharmacology. Vol. 2. Pharmacoprotection vectors]. Ed. by N.N. Karkischenko, V.V. Ujba. Moscow, Saint Petersburg: Ajsing Publ., 2014. 448 p. (In Russian)].
 6. Провалова Н.В., Суслов Н.И., Скурихин Е.Г., Минакова М.Ю., Дыгай А.М. Влияние кропанола на локальные механизмы регуляции гемопоза при конфликтной ситуации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;S1:21–25. [Provalova N.V., Suslov N.I., Skurikhin E.G., Minakova M.Yu., Dygaj A.M. Vliyanie kropanola na lokal'nye mehanizmy reguljacji gemopozjeza pri konfliktnoj situacii [Influence of cropanol on local mechanisms of the regulation of hemopoiine in conflict situation]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2005;S1:21–25. (In Russian)].
 7. Семенов В.А., Латков Н.Ю., Кошелев Ю.А., Позняковский В.М. Применение пантогематогена в спортивно-медицинской практике. *Техника и технология пищевых производств*. 2014;2:113–117. [Semenov V.A., Latkov N.Yu., Koshelev Yu.A., Poznyakovskiy V.M. Primenenie pantogematogena v sportivno-medicinskoj praktike [Application of Pantogematogen in sports and medical practice]. *Tehnika i tehnologija pishhevyh proizvodstv* [Technics and technology of food productions]. 2014;2:113–117. (In Russian)].
 8. Смирнова И.Н., Наумов А.О., Барабаш Л.В. Сравнительный анализ эффективности применения природных адаптогенов на основе продуктов пантового оленеводства и пчеловодства у спортсменов зимних сложно-координационных видов спорта на подготовительном этапе годового цикла. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5. [Smirnova I.N., Naumov A.O., Barabash L.V. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti primeneniya prirodnyh adaptogenov na osnove produktov pantovogo olenevodstva i pchelovodstva u sportsmenov zimnih slozhno-koordinacionnyh vidov sporta na podgotovitel'nom jetape godichnogo cikla [Comparative analysis of the effectiveness of the use of natural adaptogenes on the basis of products antler reindeer and beekeeping in winter athletes difficult-coordination sports at the preparatory stage of the annual cycle]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017;5. (In Russian)].
 9. Суслов Н.И., Гурьянов Ю.Г. *Продукция на основе пантогематогена*. Новосибирск: Сибир. универ. изд-во, 2004. 144 с. [Suslov N.I. Guryanov Yu.G. *Produkcija na osnove pantogematogena* [Products on the basis of Pantohematogen]. Novosibirsk: Sibir. univer. publ., 2004. 144 p. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Смирнова Ирина Николаевна*, д.м.н., ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: irin-smirnova@yandex.ru

Суслов Николай Иннокентьевич, д.м.н., проф., ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;
e-mail: suslov_ni@pharmso.ru

Хлусов Игорь Альбертович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: hlusov53@mail.ru

Зайцев Константин Васильевич, к.м.н., ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: exper@med.tomsk.ru

Irina N. Smirnova*, Dr. Sci. (Med.), Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;
e-mail: irin-smirnova@yandex.ru

Nikolay I. Suslov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: suslov_ni@pharmso.ru

Igor A. Khlusov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
e-mail: hlusov53@mail.ru

Konstantin V. Zaytsev, Cand. Sci. (Med.), Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;
e-mail: exper@med.tomsk.ru

Гостюхина Алена Анатольевна, к.б.н., ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: exper@med.tomsk.ru

Верещагина Светлана Викторовна, ФГБУЗ «Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: vereschagina_sv@skc-fmba.ru

Абдулкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: nauka@med.tomsk.ru

Alena A. Gostyukhina, Cand. Sci. (Biol.), Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;

e-mail: exper@med.tomsk.ru

Svetlana V. Vereshchagina, Siberian Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;

e-mail: vereschagina_sv@skc-fmba.ru

Nataliya G. Abdulkina, Dr. Sci. (Med.), Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency;

e-mail: nauka@med.tomsk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author