

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ ГОНАДОТРОПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРЫС С ДИАБЕТОМ ТИПА 1

А.А. Бахтюков^{1,*}, К.В. Деркач¹, В.Н. Сорокоумов^{1,2}, А.О. Шпаков¹

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
198504, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский просп., 26

При диабете 1-го типа синтез тестостерона в семенниках нарушается, что ведёт к андрогенной недостаточности. Длительное использование высоких доз гонадотропинов для её коррекции снижает чувствительность рецепторов лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина человека (ЛГ/ХГЧ) в клетках Лейдига к эндогенным гонадотропинам. Целью работы было изучить влияние трёхдневной обработки самцов крыс Wistar со стрептозотоциновым диабетом 1-го типа с помощью аллостерического агониста рецептора ЛГ/ХГЧ 5-амино-*N*-мет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамида (ТП03, 15 мг/кг/сут.) на стероидогенные эффекты ХГЧ, используемого в низкой дозе (10 МЕ/крысу, однократно, подкожно). Предобработка диабетических крыс с помощью ТП03 усиливала стимулирующий эффект ХГЧ на уровень тестостерона, слабо влияя на его эффекты на экспрессию генов стероидогенных белков (*Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*) и рецептора ЛГ/ХГЧ (*Lhr*). Таким образом, при диабете 1-го типа ТП03 повышает стероидогенный эффект низких доз ХГЧ, но не меняет его эффект на экспрессию генов рецептора ЛГ/ХГЧ и ферментов стероидогенеза в семенниках.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, стероидогенез, аллостерический регулятор, рецептор лютеинизирующего гормона, гонадотропин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (№ 19-75-20122).

Для цитирования: Бахтюков А.А., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Шпаков А.О. Применение аллостерического агониста рецептора лютеинизирующего гормона для снижения эффективной дозы гонадотропина при лечении андрогенной недостаточности крыс с диабетом типа 1. *Биомедицина*. 2022;18(3):72–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-72-78>

Поступила 11.04.2022

Принята после доработки 18.04.2022

Опубликована 10.09.2022

APPLICATION OF AN ALLOSTERIC AGONIST OF THE LUTEINIZING HORMONE RECEPTOR FOR REDUCING THE EFFECTIVE DOSE OF GONADOTROPIN IN THE TREATMENT OF ANDROGEN DEFICIENCY IN RATS WITH TYPE 1 DIABETES

Andrey A. Bakhtyukov^{1,*}, Kira V. Derkach¹, Viktor N. Sorokoumov^{1,2},
Alexander O. Shpakov¹

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences
194223, Russian Federation, Saint Petersburg, Thoreza Ave., 44

²Saint Petersburg State University
198504, Russian Federation, Saint Petersburg, Peterhof, Universitetskii Ave., 26

In type 1 diabetes mellitus, the impaired testosterone synthesis in the testes leads to androgen deficiency. The long-term application of high gonadotropin doses for its correction decreases the sensitivity of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin (LH/hCG) receptors in Leydig cells to the endogenous gonadotropins. The aim of this work was to study the effect of a 3-day treatment of male Wistar rats with streptozotocin type 1 diabetes with the 5-amino-*N*-*tert*-butyl-2-(methylsulfonyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide allosteric LH/hCG receptor agonist (TP03, 15 mg/kg/day) on steroidogenic effects of a relatively low-dose hCG (10 IU/rat, single dose, s.c.). Pretreatment of diabetic rats with TP03 enhanced the stimulatory effect of hCG on testosterone levels, slightly modifying its effects on the expression of steroidogenic proteins (*Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*) and LH/hCG receptor (*Lhr*) genes. Thus, in type 1 diabetes, TP03 increases the steroidogenic effect of low-dose hCG, at the same time as maintaining its effect on the gene expression of LH/hCG receptor and steroidogenesis enzymes in the testes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, steroidogenesis, allosteric regulator, luteinizing hormone receptor, gonadotropin

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

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (No. 19-75-20122).

For citation: Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Shpakov A.O. Application of an Allosteric Agonist of the Luteinizing Hormone Receptor for Reducing the Effective Dose of Gonadotropin in the Treatment of Androgen Deficiency in Rats with Type 1 Diabetes. *Journal Biomed.* 2022;18(3): 72–78. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-72-78>

Submitted 11.04.2022

Revised 18.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД-1) приводит к нарушению метаболизма и многих физиологических функций, затрагивая почти все системы организма. Одним из направлений в клинической эндокринологии является изучение андрогенной недостаточности у мужчин-пациентов с СД-1. Мощными триггерами нарушений репродуктивной функции являются гипергликемия, инсулиновый дефицит и воспалительные процессы [4]. В условиях СД-1 снижается

синтез тестостерона тестикулярными клетками Лейдига и нарушается сперматогенез, что ведёт к бесплодию [5]. У крыс с СД-1 снижается экспрессия и количество белка StAR (Steroidogenic acute regulatory protein, ген *Star*), ответственного за транспорт холестерина в митохондрии, где осуществляется первые стадии тестикулярного стероидогенеза. При СД-1 в семенниках также снижаются экспрессия и активность цитохрома P450_{ssc}, катализирующего превращение холестерина в прегненолон (ген *Cyp11a1*),

и цитохрома P450c17, превращающего прогестерон в 17-ОН-прогестерон и далее в андростендион (ген *Cyp17a1*), что приводит к дефициту тестостерона [8].

Длительное применение высоких доз препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижает чувствительность клеток Лейдига к эндогенному ЛГ, следствием чего является снижение продукции тестостерона после окончания лечения [7]. Альтернативой гонадотропинам являются аллостерические агонисты рецептора ЛГ/ХГЧ на основе тиено[2,3-*d*]-пиримидина, взаимодействующие с аллостерическим сайтом, локализованным в трансмембранном домене рецептора [6]. Нами ранее была разработана серия производных тиено[2,3-*d*]-пиримидина, в т.ч. наиболее активные из них — ТП03 и ТП04, которые с высокой эффективностью стимулировали стероидогенез при различных способах введения [3]. В отличие от ХГЧ, они не снижали ответ клеток Лейдига на эндогенный ЛГ [1, 2]. Показано также, что ТП03 и ТП04 стимулировали продукцию тестостерона у самцов крыс со стрептозотоциновым диабетом [1, 2]. Мы предположили, что предобработка крыс этими соединениями будет усиливать действие ХГЧ, снижая его эффективную дозу в условиях патологических изменений в семенниках, вызванных СД-1.

Целью работы было изучить эффект трёхдневной предобработки самцов крыс с СД-1 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамидом (ТП03) на стероидогенные эффекты взятого в низкой дозе, однократно вводимого ХГЧ, а также на экспрессию гена рецептора ЛГ/ХГЧ.

Материалы и методы

Для экспериментов использовали трёхмесячных самцов крыс Wistar, которые

содержались в стандартных условиях вивария ИЭФБ РАН со свободным доступом к воде и корму. Все процедуры осуществляли в строгом соответствии с требованиями комитета по биоэтике ИЭФБ РАН, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и European Communities Council Directive 1986 (86/609/ЕЕС).

СД-1 вызывали инъекцией стрептозотина (СТЗ) в дозе 45 мг/кг (в/б, в 0,1 М цитратном буфере, pH=4,5) самцам крыс. Контрольные крысы получали цитратный буфер без СТЗ. Эффективность развития СД-1 оценивали через 10 дней по уровню глюкозы в крови через 2 ч после потребления стандартной кормовой смеси, отбирая животных с уровнем глюкозы выше 15 мМ. Спустя 30 дней после индукции СД-1 крыс распределили на группы (в каждой n=5): «Контроль», «СД-1», «СД-1+ТП03-1Д», «СД-1+ТП03-3Д», «СД-1+ХГЧ-1Д» и «СД-1+ТП03-3Д+ХГЧ». Соединение ТП03 синтезировали, как описано ранее, растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили в дозе 15 мг/кг/сут. в/б однократно или в течение 3 сут. [1, 3]. ХГЧ («Московский эндокринный завод», Россия) растворяли в физ. р-ре и вводили однократно в дозе 10 МЕ/крысу (п/к) на 3-й день за 3 ч до выведения животных из эксперимента. Крысы групп «Контроль» и «СД-1» получали ДМСО (в/б). Дозы препаратов ТП03 и ХГЧ были выбраны на основе результатов предварительных экспериментов. Образцы плазмы получали через 1, 3 и 5 ч после однократного введения ТП03 или ДМСО. На 3-й день введения ТП03 или ДМСО образцы плазмы получали перед 3-й инъекцией препаратов и через 2 и 3,5 ч после их введения (или 1,5 и 3 ч после обработки ХГЧ). Образцы тканей семенников забирали после декапитации животных через 3,5 ч после введения ТП03 или ДМСО (или 3 ч после введения ХГЧ). Уровень тестостерона определяли с помощью ИФА-наборов («ИФА-Тестостерон», «Алкор-Био», Россия). Для анализа экс-

Таблица 1. Уровни тестостерона в крови крыс с СД-1 при обработке агонистом рецептора ЛГ/ХГЧ
Table 1. Testosterone levels in the blood of rats with DM1 after treatment with LH/hCG receptor agonist

А. Однократное введение СД-1-самцам крыс аллостерического агониста ТПО3				
Группа/время (ч)	0	1	3	5
Контроль	13,59±2,82	17,34±5,11	13,50±2,69	13,45±2,86
СД-1	5,72±2,24 ^a	6,67±3,93 ^a	5,75±2,75 ^a	6,81±3,14 ^a
СД-1+ТПО3-1Д	5,94±1,24 ^a	15,91±7,30	20,59±6,24 ^b	13,37±5,19 ^b
Б. Трёхдневная обработка СД-1-крыс ТПО3 в сочетании с однократно вводимым ХГЧ				
Группа/время (ч)	0	2	3,5	
Контроль	13,04±2,72	14,28±2,60	11,74±3,76	
СД-1	6,22±2,78	4,04±1,13	4,59±2,11	
СД-1+ТПО3-3Д	9,98±2,17	18,11±7,60	21,39±10,14	
СД-1+ХГЧ-1Д	6,85±3,58 ^a	16,51±10,17	41,89±17,56 ^{a, b}	
СД-1+ТПО3-3Д+ХГЧ	6,46±2,77 ^a	41,63±12,34 ^{a, b, c, d}	52,56±14,74 ^{a, b, c}	

Примечания: *a* – отличия от группы «Контроль», *b* – от группы «СД-1», *c* – от группы «СД-1+ТПО3-3Д», *d* – от группы «СД-1+ХГЧ-1Д» статистически значимы при $p < 0,05$; $M \pm SD$; $n = 5$.

Notes: *a* – differences from the “Control”, *b* – from the “DM1”, *c* – from the “DM1+TP03-3D”, and *d* – from the “DM1+hCG-1D” are significant at $p < 0,05$; $M \pm SD$; $n = 5$.

прессии генов из семенников выделяли тотальную РНК с помощью «ExtractRNA» («Евроген», Россия), затем получали кДНК с помощью реакции обратной транскрипции («MMLV RT Kit», «Евроген», Россия). ПЦР в реальном времени осуществляли с помощью амплификатора «Applied Biosystems® 7500 Real-Time PCR System» («Life Technologies, Thermo Fisher Scientific Inc.», США) и реагента «qPCR-HS SYBR+Low ROX» («Евроген», Россия). В работе использовали ранее описанные последовательности праймеров для генов крысы *Lhr*, *Star*, *Cyp11a1* и *Cyp17a1*, а также гена *Actb*, используемого как референсный [1, 2]. Статистическую обработку данных проводили с помощью дисперсионного анализа, используя пакет программ SPSS (версия 23.0.0.0), с апостериорным критерием Тьюки. Данные представлены как $M \pm SD$, $n = 5$.

Результаты и их обсуждение

У крыс с СД-1 уровень глюкозы в крови был значительно повышен через 2 ч после потребления пищи («СД-1» — $21,2 \pm 3,9$ мМ, «Контроль» — $6,3 \pm 0,4$ мМ, $p < 0,05$), а масса тела снижена («СД-1» — 241 ± 20 г, «Контроль»

— 327 ± 18 г, $p < 0,05$). У самцов крыс с СД-1 был снижен уровень тестостерона в крови — до 38,4–42,6% от такового в контроле, что указывает на развитие у них андрогенной недостаточности (табл. 1А). Однократная инъекция ТПО3 через 3 ч повышала уровень тестостерона на 258% (табл. 1А).

В семенниках СД-1-крыс экспрессия генов *Star*, *Cyp11a1* и *Cyp17a1*, кодирующих белок StAR и цитохромы P450_{ssc} и P450_{c17}, была снижена до 31,6%, 35,3% и 34,7% от её уровня в контроле (табл. 2), что согласуется с данными других авторов об ослаблении тестикулярного стероидогенеза при СД-1 [8]. Однократная инъекция ТПО3 повышала экспрессию генов *Lhr* и *Star* выше её уровня в контроле (табл. 1А).

Далее изучали влияние трёхдневной предобработки СД-1-крыс с помощью ТПО3 на эффекты однократно вводимого ХГЧ в относительно низкой дозе. На 3-й день сравнивали эффекты ТПО3 (15 мг/кг/сут., 3 дня) и ХГЧ (10 МЕ/крысу, однократно). Трёхдневная обработка СД-1-крыс с помощью ТПО3 повышала уровень тестостерона на 366%. При этом однократная инъекция ХГЧ повышала его на 812%, что свидетельствует об ожидаемой

Таблица 2. Экспрессия генов *Lhr*, *Star*, *Cyp11a1* и *Cyp17a1* в семенниках самцов крыс с СД-1 при однократном введении им ТП03 или ХГЧ, а также в условиях трёхдневной обработки ТП03, в т. ч. в сочетании с однократно вводимым ХГЧ

Table 2. Expression of *Lhr*, *Star*, *Cyp11a1* and *Cyp17a1* genes in the testes of male rats with DM1 after a single injection of TP03 or hCG, as well as under the conditions of a 3-day treatment with TP03, including combined with a single dose of hCG

Группа	<i>Lhr</i>	<i>Star</i>	<i>Cyp11a1</i>	<i>Cyp17a1</i>
Контроль	1,02±0,18	1,01±0,20	1,02±0,22	1,01±0,15
СД-1	1,03±0,10	0,32±0,07 ^a	0,36±0,11 ^a	0,35±0,08 ^a
СД-1+ТП03-1Д	1,86±0,16 ^{a, b}	1,93±0,31 ^{a, b}	0,97±0,10 ^b	1,48±0,20 ^b
СД-1+ХГЧ-1Д	1,84±0,42 ^{a, b}	1,96±0,43 ^{a, b}	1,86±0,32 ^{a, b}	2,31±0,45 ^{a, b}
СД-1+ТП03-3Д	1,44±0,25	1,20±0,13 ^b	0,90±0,09 ^b	1,00±0,16 ^b
СД-1+ТП03-3Д+ХГЧ	1,46±0,37	1,86±0,45 ^{a, b, c}	1,65±0,31 ^{a, b, c}	1,19±0,20 ^{b, d}

Примечания: *a* – отличия от группы «Контроль», *b* – от группы «СД-1», *c* – от группы «СД-1+ТП03-3Д», *d* – от группы «СД-1+ХГЧ-1Д» статистически значимы при $p < 0,05$; $M \pm SD$; $n = 5$.

Notes: *a* – differences from the “Control”, *b* – from the “DM1”, *c* – from the “DM1+TP03-3D”, and *d* – from the “DM1+hCG-1D” are significant at $p < 0,05$; $M \pm SD$; $n = 5$.

более высокой эффективности гонадотропина, взаимодействующего с высокоаффинным ортостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГЧ. Предобработка ТП03 достоверно усиливала эффект ХГЧ, который через 1,5 ч после введения гонадотропина был на 152% выше такового в группе «СД-1+ХГЧ-1Д» и на 130% выше такового в группе «СД-1+ТП03-3Д» (табл. 1Б). Выявленный потенцирующий эффект ТП03 может быть обусловлен частичной аддитивностью эффектов аллостерического (ТП03) и ортостерического (ХГЧ) агонистов, которые взаимодействуют с неперекрывающимися сайтами в молекуле рецептора ЛГ/ХГЧ и не конкурируют между собой. Следует отметить, что через 3 ч после введения ХГЧ в группе «СД-1+ТП03-3Д+ХГЧ» сохранялась тенденция к усилению стероидогенного эффекта ХГЧ, но различия с группой без предобработки ТП03 уже не были значимыми.

Изучение генной экспрессии в семенниках СД-1-крыс показало, что однократные инъекции ХГЧ в значительной степени повышали экспрессию генов *Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1* и *Lhr* (табл. 2). Трёхдневное введение ТП03 повышало экспрессию *Star*, *Cyp11a1* и *Cyp17a1*. Стимулирующий эффект ХГЧ на СД-1-крыс с предобработкой ТП03

на экспрессию *Star* и *Cyp11a1*, был сопоставим с таковым при введении ХГЧ крысам без такой предобработки, в то время как экспрессия гена *Cyp17a1* в группе «СД-1+ТП03-3Д+ХГЧ» была ослаблена. Снижение экспрессии *Cyp17a1* может быть связано с ингибирующим влиянием на неё высоких уровней андрогенов в семенниках, достигаемых в результате совместного воздействия ХГЧ и ТП03. Существенных различий экспрессии гена рецептора ЛГ/ХГЧ между группами «СД-1+ХГЧ-1Д» и «СД-1+ТП03-3Д+ХГЧ» выявлено не было (табл. 2).

Выводы

Трёхдневная предобработка с помощью ТП03, аллостерического агониста рецептора ЛГ/ХГЧ, усиливает эффект однократно введённого ХГЧ, взятого в относительно низкой дозе 10 МЕ/крысу, на тестикулярный стероидогенез у СД-1-крыс с выраженным андрогенным дефицитом. На основе этого имеются основания полагать, что аллостерические агонисты рецептора ЛГ/ХГЧ способны не только сами стимулировать тестикулярный стероидогенез, но и повышать эффективность стероидогенного ответа гонадотропинов, что позволяет снизить их фармакологические дозы, в т. ч. при СД-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Dar'in D.V., Stepochkina A.M., Shpakov A.O. A low molecular weight agonist of the luteinizing hormone receptor stimulates adenylyl cyclase in the testicular membranes and steroidogenesis in the testes of rats with type 1 diabetes. *Biochemistry (Mosc). Suppl. Ser. A: Membr. Cell Biol.* 2019;13(4):301–309. DOI: 10.1134/S1990747819040032.
2. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Gureev M.A., Dar'in D.V., Sorokoumov V.N., Romanova I.V., Morina I.Y., Stepochkina A.M., Shpakov A.O. Comparative study of the steroidogenic effects of human chorionic gonadotropin and thieno[2,3-D]pyrimidine-based allosteric agonist of luteinizing hormone receptor in young adult, aging and diabetic male rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(20):7493. DOI: 10.3390/ijms21207493.
3. Derkach K.V., Dar'in D.V., Bakhtyukov A.A., Lobanov P.S., Shpakov A.O. In vitro and in vivo studies of functional activity of new low molecular weight agonists of the luteinizing hormone receptor. *Biochemistry (Mosc). Suppl. Ser. A: Membr. Cell Biol.* 2016;10(4):294–300. DOI: 10.1134/S1990747816030132.
4. Maresch C.C., Stute D.C., Alves M.G., Oliveira P.F., de Kretser D.M., Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: A systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24(1):86–105. DOI: 10.1093/humupd/dmx033.
5. Rato L., Alves M.G., Duarte A.I., Santos M.S., Moreira P.I., Cavaco J.E., Oliveira P.F. Testosterone deficiency induced by progressive stages of diabetes mellitus impairs glucose metabolism and favors glycogenesis in mature rat Sertoli cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015;66:1–10. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.07.001.
6. van Koppen C.J., Zaman G.J., Timmers C.M., Kelder J., Mosselman S., van de Lagemaat R., Smit M.J., Hanssen R.G. A signaling-selective, nanomolar potent allosteric low molecular weight agonist for the human luteinizing hormone receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 378(5):503–514. DOI: 10.1007/s00210-008-0318-3.
7. Veldhuis J.D., Liu P.Y., Takahashi P.Y., Keenan D.M. Dynamic testosterone responses to near-physiological LH pulses are determined by the time pattern of prior intravenous LH infusion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;303:720–728. DOI: 10.1152/ajpendo.00200.2012.
8. Wagner I.V., Klötting N., Savchuk I., Eifler L., Kulle A., Kralisch-Jäcklein S., Dötsch J., Hiort O., Svechnikov K., Söder O. Diabetes type 1 negatively influences Leydig cell function in rats, which is partially reversible by insulin treatment. *Endocrinology.* 2021;162(4):bqab017. DOI: 10.1210/endo/bqab017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бахтыков Андрей Андреевич*, к.б.н., ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук;
e-mail: bahtyukov@gmail.com

Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук;
e-mail: derkach_k@list.ru

Сорокоумов Виктор Николаевич, к.х.н., ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: sorokoumov@gmail.com

Andrey A. Bakhtyukov*, Cand. Sci. (Biol.), Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: bahtyukov@gmail.com

Kira V. Derkach, Cand. Sci. (Biol.), Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: derkach_k@list.ru

Viktor N. Sorokoumov, Cand. Sci. (Chem.), Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg State University;
e-mail: sorokoumov@gmail.com

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., ФГБУН
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук;

e-mail: alex_shpakov@list.ru

Alexander O. Shpakov, Dr. Sci. (Biol.), Sechenov
Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: alex_shpakov@list.ru
