

ISSN 1561-8323 (print)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 612.111:616-006

Поступило в редакцию 08.08.2017

Received 08.08.2017

**Член-корреспондент И. В. Залуцкий¹, В. С. Лукашевич¹, Н. Ю. Лукьянова²,
С. Б. Кондрашова¹, Ю. А. Рудниченко¹, А. А. Басалай¹, В. Ф. Чехун²**¹*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*²*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого
Национальной академии наук Украины, Киев, Украина***ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ЛАКТОФЕРРИНА НА РАЗВИТИЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аннотация. Системное введение лактоферрина *per os* вызывало подавление развития карциномы Эрлиха на 39,4 %. При этом наблюдались положительные воздействия на состояние антиоксидантной и иммунной систем: снижение процесса пероксидации белков и усиление антиоксидантной активности; восстановление уровня IL-1 β и TGF β 1 при статистически достоверном увеличении в сыворотке крови TNF- α , который, как известно, подавляет рост опухолевых клеток и регулирует ряд обменных процессов, а также активность иммунного ответа. Вместе с тем показано снижение в сыворотке крови содержания тестостерона и эстрадиола. Выявленный эффект подавления лактоферрином развития опухоли связан, по-видимому, со значительным (в 5,28 раза) увеличением в сыворотке крови концентрации железа, которое играет важную роль в обеспечении систем регуляции жизнедеятельности опухолевых клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, карцинома Эрлиха, лактоферрин, тестостерон, эстрадиол, цитокины, перекисное окисление

Для цитирования: Влияние экзогенного лактоферрина на развитие экспериментальной модели карциномы молочной железы / И. В. Залуцкий [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 5. – С. 103–108.

**Corresponding Member Joseph V. Zalutsky¹, Vladimir S. Lukashevich¹, Natalia Y. Lukianova²,
Svetlana B. Kondrashova¹, Yulia A. Rudnichenko¹, Anastasia A. Basalay¹, Vasili F. Chekhun²**¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*²*R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy
of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine***INFLUENCE OF EXOGENOUS LACTOFERRIN ON THE DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL
OF MAMMARY GLAND CARCINOMA**

Abstract. A systemic administration of lactoferrin *per os* suppressed the development of Ehrlich's carcinoma by 39.4 %. In this case, positive actions upon the state of antioxidant and immune systems were observed: decrease in the peroxidation of proteins and increase in the antioxidant activity; the restoration of IL-1 β and TGF β 1 levels with a statistically reliable increase in the blood serum TNF- α , which, as known, suppresses the growth of tumor cells and regulates a number of metabolic processes, and also the activity of immune response. At the same time, a decrease in the blood serum of the content of testosterone and estradiol is shown. The revealed effect of lactoferrin suppression of the development of tumor is apparently associated with a significant (by a factor of 5.28) increase in the blood serum of the iron concentration, which plays an important role in providing regulation systems of the vital activity of tumor cells.

Keywords: cancer of mammary gland, the carcinoma of Ehrlich, lactoferrin, testosterone, estradiol, cytokins, the peroxide oxidation

For citation: Zalutsky J. V., Lukashevich V. S., Lukianova N. Y., Kondrashova S. B., Rudnichenko Yu. A., Basalay A. A., Chekhun V. F. Influence of exogenous lactoferrin on the development of an experimental model of mammary gland carcinoma. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 5, pp. 103–108 (in Russian).

Введение. В настоящее время раком молочной железы (РМЖ) страдает практически каждая десятая женщина в мире. Среди мужского населения эта патология встречается в 100 раз реже. В последние годы отмечена тенденция к развитию заболевания у женщин в возрасте менее 50 лет.

В структуре онкологической заболеваемости женщин Республики Беларусь РМЖ занимает первое место и составляет 18,4 % [1]. **Основная категория больных этой формой рака – пациентки** возрастного периода 60–64 года, т. е. в состоянии менопаузы. Приблизительно у 70 % женщин опухоли гормоночувствительны: это означает, что в ядрах клеток содержатся рецепторы к стероидным гормонам – эстрадиолу, прогестерону. Эти гормоны являются основными факторами роста опухоли. Немаловажную роль в организме женщины играют и андрогены: они участвуют в регуляции секреции гонадотропинов, синтезе липидов, регрессии фолликулов в яичниках, выработке β -эндорфинов, факторов роста [2].

В соответствии с международными рекомендациями все злокачественные опухоли молочной железы делятся на 3 категории: гормоночувствительные – при содержании рецепторов в ядрах >10 % позитивных клеток; относительно гормоночувствительные – от 1 до 10 % клеток; не чувствительные к эндокринным воздействиям – менее 1 % клеток [3].

Установлено, что развитие опухоли приводит к существенному изменению содержания свободного железа (под «свободным», или «лабильным» железом принято понимать большой пул слабосвязанного, легко диализуемого двухвалентного железа). Для опухолевых клеток характерно повышенное его содержание, причем активные формы кислорода (АФК) инактивируют железосвязывающие белки [4].

В этом свете как претендент на возможное профилактическое или лечебное средство обращает на себя внимание лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин из семейства трансферринов. Впервые ЛФ был выделен в 1939 г. из коровьего молока, в 1960 г. – из молока человека, в дальнейшем он был обнаружен в желчи, секрете кишечно-желудочного тракта, синовиальной жидкости, слезной жидкости, сперме, а также в крови. Он синтезируется также в созревающих нейтрофилах на миелоцитарной стадии развития этих клеток и накапливается во вторичных гранулах нейтрофилов. Синтез ЛФ контролируется гормонами или тканеспецифическими транскрипционными факторами. Неполный список свойств ЛФ включает в себя антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые активности, регуляцию роста и дифференциацию клеток, противовоспалительные, иммуномодулирующие характеристики и др. [5].

В конце 2010 г. в Беларуси совместно с российскими учеными впервые было получено молоко трансгенных по человеческому ЛФ коз с высоким содержанием ЛФ (до 6 г/л). В начале 2011 г. была разработана технология лабораторного получения и выделен высокоочищенный отечественный препарат рекомбинантного человеческого ЛФ из молока трансгенных коз [6]. В ближайшие годы предполагается масштабирование его производства и проведение полных клинических испытаний.

Недавно авторами была показана гормонотерапевтическая активность ЛФ, в частности его способность при системном употреблении повышать сывороточный уровень тестостерона [7]. Учитывая, что андрогенотерапия является одним из способов коррекции онкопатологии молочной железы, а также свойство ЛФ к высокоаффинному связыванию железа (что может существенным образом влиять на пролиферативную активность феррумчувствительных опухолевых клеток) этот полифункциональный белок может оказаться эффективным действующим началом для разработки профилактических или лечебных препаратов при раке молочной железы.

Цель исследования – изучение механизмов опухолередуцирующего действия рекомбинантного ЛФ человека на рост солидной опухоли карциномы Эрлиха, как модели РМЖ.

Материалы и методы исследований. В экспериментах использовали самок мышей линии Af (характеризующейся высокой частотой возникновения спонтанных опухолей) массой 19–27 г. Были сформированы три экспериментальные группы: контрольная, группа с привитой карциномой Эрлиха и группа, получавшая лактоферрин *per os* в дозе 100 мг/кг массы превентивно в течение 1,5 мес. и далее (2 недели) сочетанно с прививкой карциномы Эрлиха. Животных размещали в отдельных клетках (по 20 особей в каждой) при свободном доступе к воде и пище. По окончании хронического эксперимента мыши были взяты в острый опыт.

Содержание общего тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы «Хема» (Lot 5022

кат. № K209; Lot 502 кат. № K208 соответственно; Россия), а уровень железа с помощью набора (НТПК «Анализ X», Беларусь). Отношение тестостерон/эстрадиол в сыворотке крови мышей устанавливали расчетным путем.

Измерение уровней трансформирующего ростового фактора (TGF- β 1), интерлейкина (IL1 β) и фактора некроза опухоли (TNF- α) в сыворотке крови мышей проводили с использованием иммуноферментного набора фирмы R&D Systems (mouse TGF- β 1 ELISA DuOSet, Lot 1336940, Cat. № DY 1679, mouse IL1 β ELISA DuOSet, Lot 1351927, Cat. № DY 401 и mouse TNF- α ELISA DuOSet, Lot 332127, Cat. № DY 410-05) согласно инструкции. Исследования проводили на ИФ-анализаторе Biotek ELx-808 (США).

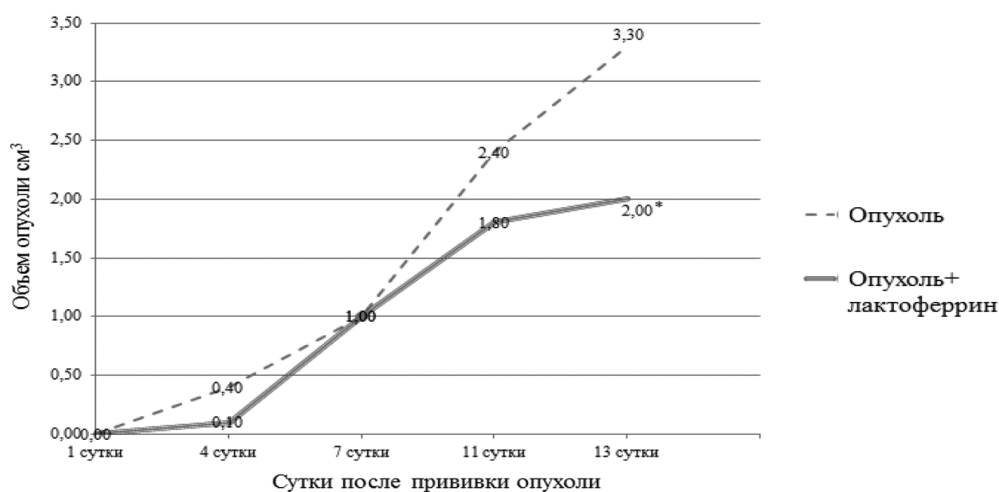
Материалом для исследований показателей перекисного окисления белков (ПОБ) была сыворотка крови. Степень ПОБ оценивали по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием общих динитрофенилгидразонов (ОДГ), имеющих максимум поглощения при 490 нм, альдегидфенилгидразонов (АДГ), имеющих максимум поглощения при 405 нм, и кетонфенилгидразонов (КДГ), имеющих максимум поглощения при 630 нм [8].

Активность супероксиддисмутазы (СОД) – ключевого фермента антиоксидантной защиты (АОЗ) определяли по степени торможения реакции окисления кверцетина [9].

Каталазная активность (предотвращение накопления перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона) в сыворотке крови оценивалась с помощью спектрофотометрического метода, основанного на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [10].

Экспериментальные данные обработаны с помощью MS Excel, Origin 6.1 и представлены в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка. Статистическая значимость полученных результатов была оценена по *U*-критерию Манна–Уитни для непараметрических выборок, в случае нормального распределения данных в вариационных рядах применяли *t*-критерий Стьюдента с использованием пакета программ Statistica 6.0. Достоверным считали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На рисунке представлена диаграмма развития привитой опухоли карциномы Эрлиха при сочетанном введении лактоферрина. На 7-е сутки опухоль в группе мышей-опухоленосителей и опухоль в группе с сочетанием лактоферрина одинаковы по объему. Далее, начиная с 8-х суток и на всем остальном периоде наблюдения объем опухоли под воздействием ЛФ снижался, причем к 13-м суткам эта разница статистически достоверна и составляла 39,4 %.



Динамика развития карциномы Эрлиха под воздействием лактоферрина. * – достоверные отличия от группы мышей-опухоленосителей ($p < 0,05$)

Dynamics of Ehrlich's carcinoma due to lactoferrin administration. * – reliable differences from the group of mouse-tumor carriers ($p < 0.05$)

Изменения содержания показателей ПОБ и активности ферментов АОЗ во всех экспериментальных группах представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Изменение показателей перекисного окисления белков и активности ферментов антиоксидантной защиты в крови мышей в норме, при экспериментальной опухоли и введении лактоферрина

T a b l e 1. Change in the index of peroxidation and the ferment activity of antioxidant protection in the blood of mice in health, with experimental tumor and lactoferrin administration

Показатель Index	Группа Group		
	Контроль Control	Опухоль Tumor	Опухоль + лактоферрин Tumor + lactoferrin
Общие дифенилгидразоны (ОДГ) (ед. опт. пл/мл сыворотки)	0,06±0,01	0,23±0,05*	0,05±0,004*
Спонтанно окисленные альдегидгидразоны (АДГ) (ед. опт. пл/мл сыворотки)	0,10±0,01	0,19 ±0,05*	0,06±0,01*
Кетондинитрофенилгидразоны (КДГ) (ед. опт. пл/мл сыворотки)	0,26±0,02	0,35±0,05*	0,18±0,03*
СОД (У/мл)	4,58±0,25	8,57±1,21*	6,09±1,14*
Каталаза (мкат/л)	15,04±0,66	20,39±0,99*	12,09±1,50*

П р и м е ч а н и е: * – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

N o t e: * – reliable differences from the control group ($p < 0.05$).

Установлено падение уровня ОДГ на 22,23 %, количества АДГ на 35,42 % и содержания КДГ на 31,25% соответственно в крови мышей с привитой опухолью и введении на ее фоне ЛФ (по сравнению со значениями у интактных животных). У этой же группы крыс также показано достоверное увеличение активности СОД на 33,07 % и снижение активности каталазы (по принципу обратной связи) по сравнению с контролем. При межгрупповом сравнении результатов (группа «опухоль + лактоферрин» с группой «опухоль») установлено достоверное снижение количества продуктов перекисного окисления белков, активности СОД и каталазы и рост концентрации железа.

Полученные данные указывают на факт подавления процесса пероксидации белков и усиления антиоксидантной активности ферментов в организме животных с экспериментально вызванным раком молочной железы, которым вводили ЛФ на фоне данной патологии.

В группе мышей-опухоленосителей уровень общего тестостерона и эстрадиола незначительно снижался на 36,1 и 16,5 % соответственно по сравнению с контрольной группой (табл. 2). В свою очередь, недостоверно уменьшалось содержание железа в сыворотке крови исследуемой группы (на 2,1 %).

Т а б л и ц а 2. Некоторые биохимические и иммунологические показатели в сыворотке крови экспериментальных животных

T a b l e 2. Some biochemical and immunological indices in the serum blood of experimental animals

Показатель Index	Группа Group		
	Контроль Control	Опухоль Tumor	Опухоль + лактоферрин Tumor + lactoferrin
Общий тестостерон (нмоль/л)	2,69 ± 0,54	1,72 ± 0,24	1,26 ± 0,12
Эстрадиол (нмоль/л)	1,21 ± 0,12	1,01 ± 0,08	0,59 ± 0,04 [#]
Индекс тестостерон/эстрадиол	2,45 ± 0,59	3,00 ± 1,34	2,29 ± 0,34
Железо (мкмоль/л)	23,56 ± 1,73	23,07 ± 1,94	121,77 ± 28,62 ^{#*}
IL 1β (пг/мл)	19,59 ± 2,08	10,09 ± 1,66*	16,8 ± 3,07
TGF-β1 (нг/мл)	71,44 ± 5,21	100,58 ± 5,04*	48,48 ± 0,89 [#]
TNF-α (пг/мл)	27,17 ± 1,97	27,53 ± 2,6	41,26 ± 8,21 [#]

П р и м е ч а н и е: * – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$); # – достоверные отличия от группы мышей-опухоленосителей ($p < 0,05$).

N o t e: * – reliable differences from the control group ($p < 0.05$); # – reliable differences from the group of mouse-tumor carriers ($p < 0.05$).

Уровень IL-1 β у мышей с привитой опухолью статистически значимо снижался на 48,5 % по отношению к контролю. Напротив, содержание TGF- β 1 достоверно возрастало на 40,8 %. Источником данного противовоспалительного цитокина могут быть как сами опухолевые клетки, так и клетки-эффекторы, круг которых расширяется по мере роста опухоли, так как организм все в большей степени использует воспалительный тип ответа на новообразование.

После перорального введения ЛФ на протяжении двух месяцев экспериментальным животным с привитой опухолью содержание эстрадиола в сыворотке крови статистически значимо снижалось на 41,6 % по отношению к группе мышей-опухоленосителей что, возможно, связано со способностью ЛФ снижать активность или синтез ароматазы, которая участвует в конвертации тестостерона в эстрадиол. В свою очередь, достоверно увеличивалось содержание железа в сыворотке крови исследуемой группы (в 5,28 раза).

Уровень TGF- β 1 значительно ($p < 0,05$) снижался на 51,8 % по отношению к группе мышей с привитой опухолью. Напротив, содержание TNF- α достоверно увеличивалось на 49,9 %.

Заключение. Системное введение лактоферрина *per os* вызывало подавление развития карциномы Эрлиха на 39,4 %. При этом наблюдались положительные воздействия на состояние антиоксидантной и иммунной систем:

снижение процесса пероксидации белков и усиление антиоксидантной активности;

восстановление уровня IL-1 β и TGF β 1 при статистически достоверном увеличении в сыворотке крови TNF- α , который, как известно, подавляет рост опухолевых клеток и регулирует ряд обменных процессов, а также активность иммунного ответа.

Вместе с тем показано снижение в сыворотке крови содержания тестостерона и эстрадиола.

Выявленный эффект подавления лактоферрином развития опухоли карциномы Эрлиха связан, по-видимому, со значительным (в 5,28 раза) увеличением в сыворотке крови концентрации железа, которое играет важную роль в обеспечении систем регуляции жизнедеятельности опухолевых клеток [11]. Связывание железа с лактоферрином характеризуется исключительно высоким сродством (10^{-20} М) и его дефицит в очаге злокачественной трансформации приводит к подавлению пролиферативной активности и жизнеспособности опухолевых клеток.

Благодарности. Исследования выполнены при финансовой поддержке БРФФИ (грант M15УК/A-040).

Acknowledgements. The investigations are sponsored by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Grant M15УК/A-040).

Список использованных источников

1. Антоненкова, Н. Н. Проспективное рандомизированное исследование эффективности экземестана в адъювантной гормонотерапии больных раком молочной железы / Н. Н. Антоненкова // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 127–138.
2. Стенина, М. Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы / М. Б. Стенина // Практическая онкология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 12–18.
3. Goldhirsh, A. Endocrine therapies in breast cancer / A. Goldhirsh, R. D. Gelber // Seminars in Oncology. – 1996. – Vol. 23, N 4. – P. 494–505.
4. Белкин, А. В. Флуоресцентный спектральный анализ крови женщин, больных раком молочной железы, и его интеграция в реологические характеристики крови / А. В. Белкин // Вестн. Тюменского гос. ун-та. Медико-биолог. науки. – 2014. – № 6. – С. 108–113.
5. Brock, J. H. Lactoferrin – 50 years on / J. H. Brock // Biochem. Cell Biol. – 2012. – Vol. 90, N 3. – P. 245–251. doi: org/10.1139/o2012-018
6. Получение рекомбинантного лактоферрина человека из молока коз-производителей и его физиологические эффекты / В. С. Лукашевич [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – № 1. – С. 72–81.
7. Рудниченко, Ю. А. Экспериментальное исследование влияния рекомбинантного человеческого лактоферрина на уровни андрогенов и основные показатели липидного обмена / Ю. А. Рудниченко, В. С. Лукашевич, И. В. Залуцкий // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 566–571.
8. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R. L. Levine [et al.] // Meth. Enzymol. – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478.
9. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине. – Рига, 1990. – С. 45–54.
10. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
11. Иванов, С. Д. Железо и рак. Роль ионов железа в процессе канцерогенеза и при лучевой терапии опухоленосителей / С. Д. Иванов // Успехи современной биологии. – 2013. – Т. 133, № 5. – С. 481–494.

References

1. Antonenkova N. N. A prospective, randomized study of the efficacy of exemestane in adjuvant hormone therapy in breast cancer patients. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2006, no. 10, pp. 127–138 (in Russian).
2. Stenina M. B. Hormone therapy of disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 12–18 (in Russian).
3. Goldhirsh A., Gelber R. D. Endocrine therapies in breast cancer. *Seminars in Oncology*, 1996, vol. 23, no. 4, pp. 494–505.
4. Belkin A. V. Fluorescent spectral blood analysis of women with breast cancer and its integration into the rheological properties of blood. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. Mediko-biologicheskie nauki = Bulletin of Tyumen State University. Medico-Biological Sciences*, 2014, no. 6, pp. 108–113 (in Russian).
5. Brock J. H. Lactoferrin – 50 years on. *Biochemistry and Cell Biology*, 2012, vol. 90, no. 3, pp. 245–251. doi.org/10.1139/o2012-018
6. Lukashovich V. S., Budevich A. I., Semak I. V., Kuznetsova V. N., Malyushkova E. V., Pyzh A. E., Novakovskaya S. A., Rudnichenko Yu. A., Popkov N. A., Ivashkevich O. A., Zalutsky I. V. Production of recombinant human lactoferrin from the milk of goat-producers and its physiological effects. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2016, vol. 60, no. 1, pp. 72–81 (in Russian).
7. Rudnichenko Yu. A., Lukashovich V. S., Zalutsky I. V. Experimental study of the influence of recombinant human lactoferrin on the levels of androgens and basic parameters of lipid and protein metabolism. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2016, vol. 62, no. 5, pp. 566–571. doi.org/10.18097/pbmc20166205566 (in Russian).
8. Levine R. L., Garland D., Oliver C. N., Amici A., Climent I., Lenz A.-G., Ahn B.-W., Shaltiel S., Stadtman E. R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymology*, 1990, vol. 186, pp. 464–478. doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-h
9. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple, sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation. *Kislородnye radikaly v khimii, biologii i meditsine* [Oxygen Radicals in Chemistry, Biology and Medicine]. Riga, 1990, pp. 45–54 (in Russian).
10. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Method for the determination of catalase activity. *Laboratornoe delo* [Laboratory Science], 1988, no. 1, pp. 16–18 (in Russian).
11. Ivanov S. D. Iron and cancer. The role of iron ions in carcinogenesis and radiation therapy of tumors bearings. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*, 2013, vol. 133, no. 5, pp. 481–494 (in Russian).

Информация об авторах

Залуцкий Иосиф Викторович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: IZalutsky@gmail.com.

Лукашевич Владимир Сергеевич – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lukashvs@rambler.ru.

Лукьянова Наталья Юрьевна – заведующий лабораторией. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, Киев, Украина). E-mail: nataluk10@gmail.com.

Кондрашова Светлана Болеславовна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: svetlana.condraschova2011@yandex.ru.

Рудниченко Юлия Анатольевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: link060619@list.ru.

Басалай Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com.

Чехун Василий Федорович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, Киев, Украина). E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua.

Information about the authors

Zalutsky Joseph Viktorovich – Corresponding Member, D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: IZalutsky@gmail.com.

Lukashovich Vladimir Sergeevich – Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lukashvs@rambler.ru.

Lukyanova Natalia Yurievna – Head of the Laboratory. R. E. Kavetsky Institute of Experimental Patology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine (45, Vasilkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: nataluk10@gmail.com.

Kondrashova Svetlana Boleslavovna – Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svetlana.condraschova2011@yandex.ru.

Rudnichenko Julia Anatolievna – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: link060619@list.ru.

Basalay Anastasia Alexandrovna – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com.

Chekhun Vasili Fiodorovich – Academician, D. Sc. (Medicine), Director. R. E. Kavetsky Institute of Experimental Patology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine (45, Vasilkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua.