

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ФИЛГРАСТИМОМ ПРОЦЕССОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ ДОКСОРУБИЦИН/ДОЦЕТАКСЕЛ

Т.Ю. Хричкова¹, В.Е. Гольдберг², Н.О. Попова², Е.И. Симолина²,
Ю.В. Белевич², В.В. Жданов¹, Л.А. Мирошниченко¹, Е.В. Удут¹,
Е.В. Симанина¹

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,
г. Томск¹
Томский НИИ онкологии, г. Томск²
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: tasha93@mail.ru

Аннотация

Исследованы стимулирующие эффекты препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстима) в отношении гранулоцитарного роста гемопоэза. В исследование включены 77 больных раком молочной железы III–IV стадий, которым проводилась химиотерапия по схеме доксорубицин/доцетаксел. В перерывах между курсами химиотерапии 30 пациенткам назначался филграстим. Препарат вводился подкожно в дозе 300 мкг, двукратно на 8-й и 12-й дни от последнего введения доцетаксела. Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. Показано, что под действием филграстима происходит активация костномозгового гранулоцитопоэза, подавленного цитостатиками. Эффект реализуется на уровне коммитированных предшественников, морфологически дифференцируемых элементов костного мозга и периферической крови, что является следствием стимуляции пролиферативной активности кроветворных клеток-предшественников гранулоцитопоэза под действием гуморальных факторов, выделяемых клетками микроокружения, а также, в значительной степени, ускорением созревания указанных клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гранулоцитопоэз, доцетаксел, филграстим.

Схемы химиотерапии, включающие антрациклины и таксаны, часто используются для лечения больных раком молочной железы (РМЖ) III–IV стадий [3, 11, 12]. При этом эффективность сочетания доцетаксела с доксорубицином в качестве I линии химиотерапии составляет 55–94 %, в качестве II линии – 36–59 %, и демонстрирует наиболее высокие показатели выживаемости [3, 8]. Однако частым осложнением при использовании как доцетаксела, так и доксорубицина является угнетение костномозгового кроветворения, в большей степени гранулоцитарного роста, что проявляется развитием лейкопении с преимущественным снижением в периферической крови количества нейтрофильных гранулоцитов. Нейтропения III–IV степени развивается у 85–100 %, фебрильная нейтропения – у 30–40 % больных, получавших цитостатическую терапию данными препаратами [9].

В тех ситуациях, когда необходимо быстро увеличить количество гранулоцитов в крови, используют преимущественно препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), в

частности филграстим [5, 10, 13]. Вместе с тем становятся известными новые эффекты Г-КСФ в отношении кроветворения, которые требуют дальнейшего изучения механизмов действия этих препаратов. Кроме того, в большом количестве экспериментальных работ показано, что реализация гемостимулирующих эффектов Г-КСФ на фоне различных режимов цитостатической терапии происходит через воздействие на совершенно разные звенья регуляции системы крови [4, 6, 7].

Целью исследования явилась оценка эффективности филграстима в качестве корректора нарушений, возникающих в системе крови у больных раком молочной железы III–IV стадий в процессе химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел, и изучение механизмов, лежащих в основе гемостимулирующего эффекта препарата.

Материал и методы

Было обследовано 77 больных с морфологически верифицированным раком молочной железы III–IV стадий. Все пациентки получали химиотерапию (ХТ) по схеме, включающей внутривенное введение

50 мг/м² доксорубицина (адриабластин, Фармация и Апджон С.п.А., Италия) в 1-й день и 75 мг/м² доцетаксела (таксотер, Авентис Фарма, С.А., Франция) – во 2-й день. Длительность цикла составляла два дня, интервал между курсами – 3 нед. Из представленной группы больных 30 пациенток в перерывах между курсами ХТ получали филграстим подкожно в дозе 300 мкг, который вводился на 8-й и 12-й дни от последнего введения доцетаксела.

Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. Капиллярную кровь для исследования забирали до и после каждого цикла цитостатического лечения. Проведение стерильных пункций осуществляли до начала лечения, а также после I и II курсов химиотерапии. Определение показателей периферической крови (лейкоциты, гемограмма) и дифференциальный подсчет миелограмм в стерильном пунктате производили стандартными гематологическими методами [4].

Клонирование клеток-предшественников гранулоцитопоза (КОЕ-Г) из неприлипающих кардиоцитов костного мозга и периферической крови больных, выделенных на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma, США) (концентрация клеток $2,0 \times 10^5$ мл), осуществляли в полуязвой питательной среде на основе метилцеллюлозы. Интенсивность дифференцировки гемопоэтических предшественников определяли по величине индекса созревания (соотношение колоний к кластерам). Пролиферативную активность КОЕ изучали методом клеточного самоубийства с использованием гидроксимочевины. Колониестимулирующую (КСА) активность супернатантов от прилипающей и неприлипающей фракций костного мозга тестировали микрометодом в 96-луночных планшетах, КСА выражали количеством выросших гранулоцито-макрофагальных колоний (на 10^5 миелокардиоцитов) [2, 4]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Томского НИИ онкологии.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Химиотерапия больных раком молочной железы приводила к статистически значимому снижению количества лейкоцитов после завершения 1, 2 и 3-го курсов. Со стороны показателей периферической крови гемостимулирующий эффект препарата Г-КСФ проявлялся в выраженном увеличении общего количества лейкоцитов на всех этапах исследования, причем не только за счет сегментоядерных нейтрофилов, но и за счет лимфоцитов, моноцитов и палочкоядерных форм нейтрофильных лейкоцитов (рис. 1А, Б).

Картина периферической крови пациентов в целом соответствовала изменениям со стороны ми-

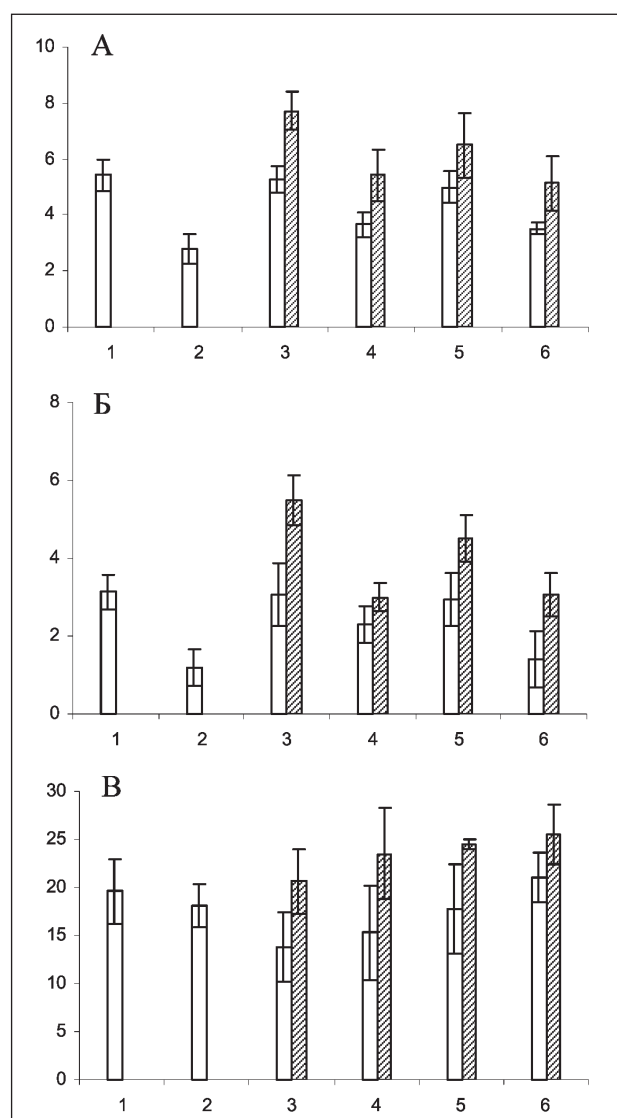


Рис. 1. Изменения общего количества лейкоцитов (А); содержания сегментоядерных нейтрофилов (Б) в периферической крови и уровня КСА (В) в сыворотке крови больных РМЖ в процессе химиотерапии с использованием доксорубицина и доцетаксела (прозрачные столбики), либо их комбинации с филграстимом (заштрихованные столбики). По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – после первого курса, 3 – перед вторым курсом, 4 – после второго курса, 5 – перед третьим курсом, 6 – после третьего курса), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

елоидного роста кроветворения. Применение филграстима в комбинации с режимом доксорубицин/доцетаксел вызывало значительное возрастание количества зрелых нейтрофильных гранулоцитов на всех этапах (в 1,1–1,2 раза) и достоверный рост числа активно пролиферирующих морфологически идентифицируемых элементов гранулоцитарного роста гемопоэза перед 2-м курсом химиотерапии (в 1,14 раза) по сравнению с контрольной группой больных (рис. 2А, Б). Данный факт позволяет говорить о том, что введение цитокина приводит к выраженной активации не только процессов

дифференцировки, но и пролиферации в отделе морфологически дифференцируемых элементов нейтрофильного ростка кроветворения.

Как известно, состояние костномозгового кроветворения во многом зависит от функциональной активности пула кроветворных клеток-предшественников, способных давать начало определенному числу зрелых специализированных клеток крови [1, 2]. Нами установлено, что число КОЕ-Г в костном мозге больных РМЖ при лечении по схеме доксорубин/доцетаксел достоверно возрастало лишь перед вторым курсом ХТ – на 47,1 %. Введение филграстима демонстрировало значительно больший рост числа гранулоцитарных клеток-предшественников в костном мозге больных. Этот показатель в основной группе

больных перед вторым курсом ХТ был на 114 % выше, перед третьим курсом ХТ – на 156,6 %, чем у пациентов, получавших химиотерапию без введения гемостимулятора (рис. 2В). Поскольку количественное состояние пула любых незрелых клеток определяется интенсивностью пролиферации и дифференцировки составляющих его элементов, мы обратили особое внимание на изучение этих процессов в отделе прекурсоров грануломоноцитопоза [1].

Вызванное цитостатическим лечением снижение пролиферативной активности гранулоцитарно-макрофагальных предшественников в последний срок исследования полностью нивелировалось под влиянием препарата Г-КСФ. Более того, он вызывал повышение содержания в костном мозге

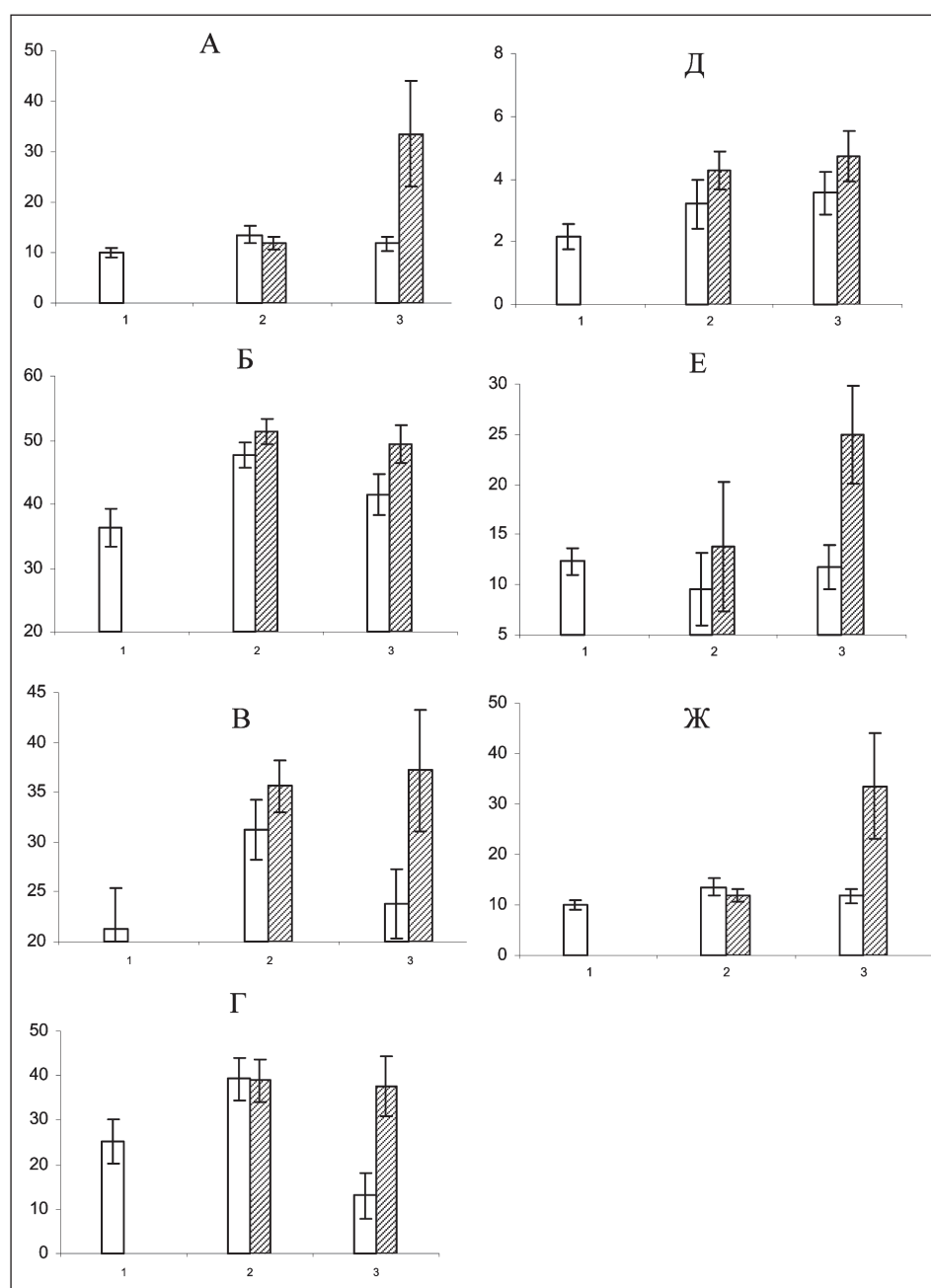


Рис. 2. Изменения содержания незрелых (А) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (Б), количество КОЕ-Г (В), доля КОЕ-Г в S-фазе митотического цикла (Г), интенсивность созревания КОЕ-Г (Д), уровень КСА в супернатантах от адгезирующих (Е) и неадгезирующих (Ж) миелокариоцитов в костном мозге больных РМЖ в процессе химиотерапии с использованием доксорубина и доцетаксела (прозрачные столбики), либо их комбинации с филграстимом (заштрихованные столбики). По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – перед вторым курсом, 3 – перед третьим курсом), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

больных данной группы КОЕ-ГМ, находящихся в S-фазе митотического цикла, до 288,8 % от уровня данного показателя в группе без филграстима. Одновременно с этим в группе пациенток, которым вводили филграстим на фоне таксан-содержащей схемы химиотерапии, как и в группе без стимулятора, наблюдалось ускорение созревания КОЕ-ГМ. Однако интенсивность этого процесса значительно возростала как перед вторым (в 1,34 раза), так и перед третьим (в 1,33 раза) курсами ХТ по сравнению с контрольной группой (рис. 2Г, Д).

Традиционное мнение о том, что гемостимулирующее действие Г-КСФ обусловлено непосредственным его эффектом в отношении кроветворных клеток, не исключает возможности изменения под его влиянием функции добавочных клеток, формирующих микросреду в гемопоэтической ткани. В связи с этим нами были исследованы уровни КСА супернатантов костномозговых нуклеаров в процессе химиотерапии. Введение препарата Г-КСФ больным РМЖ, леченным по схеме доксорубицин/доцетаксел, вызывало достоверный рост уровня КСА от прилипающих и неприлипающих миелокариоцитов к началу третьего курса ХТ (рис. 2Е, Ж).

Назначение филграстима в перерывах между курсами ХТ вызывало значимое повышение КСА

сыворотки крови (на всех этапах лечения), являющейся интегративным показателем, характеризующим суммарный эффект всех содержащихся в ней биологически активных веществ, влияющих на грануломоноцитопоз. Выявленное участие секреторных продуктов клеток микроокружения в активации процессов кроветворения под действием Г-КСФ на фоне цитостатической терапии свидетельствует о наличии опосредованного пути реализации гемостимулирующей активности его препарата. Возрастание КСА сыворотки крови под действием рекомбинантного цитокина подтверждает системный характер стимулирующего эффекта филграстима в отношении секреторной активности аксессуарных клеток (рис. 1 В).

Таким образом, на фоне химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел у больных раком молочной железы наблюдается существенная активация процессов кроветворения под действием препарата Г-КСФ. Данный феномен обусловлен стимуляцией пролиферативной активности кроветворных клеток-предшественников, в том числе под действием гуморальных факторов, выделяемых клетками микроокружения, а также, в значительной степени, ускорением созревания указанных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.
2. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Верещагин Е.И., Жданов В.В., Зюзов Г.Н., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Мирошниченко Л.А., Чайковский А.В., Мадонов П.Г. Гемостимулирующие эффекты иммобилизированной гиалуронидазы и механизмы их развития при цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 5. С. 528–531.
3. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. Таксотер в химиотерапии рака молочной железы // Русский медицинский журнал (Онкология). 2006. Т. 14, № 24. С. 1753–1757.
4. Мирошниченко Л.А., Жданов В.В., Зюзов Г.Н., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Минакова М.Ю., Гольдберг В.Е., Дыгай А.М. Механизмы гемостимулирующих эффектов гранулоцитарного КСФ и пантогаматогена в условиях цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 12. С. 645–649.
5. Anderlini P., Champlin R.E. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals: recent findings and current challenges // Blood. 2008. Vol. 111 (4). P. 1767–1772.
6. Barrios L., Poletti O.H. Effects of filgrastim on granulopoietic cells of mice pretreated with methotrexate // Biocell. 2005. Vol. 29 (1). P. 7–14.
7. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udui E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopoiesis stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. Vol. 155 (5). P. 631–635.
8. Herceg D., Vrbanc D. The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after? // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131 (5–6). P. 133–141.
9. Ishikawa T., Shimizu S., Momiyama N., Ichikawa Y., Shimada H. Advanced in breast cancer chemotherapy // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64. P. 529–535.
10. Lyman G.H., Reiner M., Morrow P.K., Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26 (7). P. 1452–1458. doi: 10.1093/annonc/mdv174.
11. Nabholz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? // Oncologist. 2001. Vol. 6. Suppl. 3. P. 5–12.
12. Pronzato P. New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones // Drugs. 2008. Vol. 68 (2). P. 139–146.
13. Uddin S., Russell P., Farrell M., Davy B., Taylor J., Agrawal S.G. Use of biosimilar filgrastim compared with lenograstim in autologous haematopoietic stem-cell transplant and in sibling allogeneic transplant // Ther. Adv. Hematol. 2015. Vol. 6 (2). P. 53–60. doi: 10.1177/2040620714565962.

Поступила 1.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хричкова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-код: 7866-4221.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе Томского НИИ онкологии. E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com. SPIN-код:

Жданов Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-код:

Мирошнichenко Лариса Аркадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-код: 3115-3442.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

Симанина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: Elena_simanina@mail.ru. SPIN-код:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MECHANISMS OF ACTIVATION OF HEMATOPOIETIC RECOVERY DUE TO FILGASTRIM IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN/DOCETAXEL

**T.Yu. Khrichkova¹, V.E. Goldberg², N.O. Popova², E.I. Simolina²,
Yu.V. Belevich², V.V. Zhdanov¹, L.A. Miroshnichenko¹, E.V. Udut¹,
E.V. Simanina¹**

E.D. Research Institute of Pharmacology Regenerative Medicine, Tomsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²

3, Lenin Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: tasha93@mail.ru¹

Abstract

The effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on hematopoietic recovery was studied. The study included 77 patients with stage III–IV breast cancer who received chemotherapy with oxorubicin/docetaxel. Filgrastim was administered to 30 patients in the intervals between chemotherapy courses. The drug was injected subcutaneously at a dose of 300 mg, twice, on days 8 and 12 days from the last administration of docetaxel. Blood parameters were assessed within 3 cycles of chemotherapy. Filgrastim was shown to stimulate bone marrow granulocytopoiesis depressed by cytostatic drugs. The effect was realized on the level of committed precursors, morphologically differentiated bone marrow and peripheral blood cell elements, being the result of stimulation of the proliferative activity of hematopoietic progenitor cells of granulocytopoiesis under the influence of humoral factors released by cells of the microenvironment, as well as, to a large extent, the acceleration of the maturation of these cells.

Key words: breast cancer, chemotherapy, granulocytopoiesis, docetaxel, filgrastim.

REFERENCES

1. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. The role of the hemopoiesis-inducing microenvironment in the mechanisms of the regeneration of hemopoiesis after cytostatic exposure. Tomsk: STT, 1999. 128 p. [in Russian]
2. Dygai A.M., Bekarev A.A., Vereschagin E.I., Zhdanov V.V., Zyužkov G.N., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Stavrova L.A., Miroshnichenko L.A., Chaikovskiy A.V., Madonov P.G., Artamonov A.V. Hemostimulating effects of immobilized hyaluronidase and their mechanisms during cytostatic-induced myelosuppression // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 149 (5). P. 528–531. [in Russian]
3. Manzhuk L.V., Artamonova E.V. The Taxotere in breast cancer chemotherapy // Russkij medicinskij zhurnal (Onkologija). 2006. Vol. 14 (24). P. 1753–1757. [in Russian]
4. Miroshnichenko L.A., Zhdanov V.V., Zyužkov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic colony-stimulating factor and pantothenic acid in cytostatic myelosuppression // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 150 (12). P. 645–649. [in Russian]
5. Anderlini P., Champlin R.E. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals: recent findings and current challenges // Blood. 2008. Vol. 111 (4). P. 1767–1772.
6. Barrios L., Poletti O.H. Effects of filgrastim on granulopoietic cells of mice pretreated with methotrexate // Biocell. 2005. Vol. 29 (1). P. 7–14.
7. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyužkov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopoiesis stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. Vol. 155 (5). P. 631–635.
8. Herceg D., Vrbanc D. The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after? // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131 (5–6). P. 133–141.
9. Ishikawa T., Shimizu S., Momiyama N., Ichikawa Y., Shimada H. Advanced in breast cancer chemotherapy // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64. P. 529–535.
10. Lyman G.H., Reiner M., Morrow P.K., Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26 (7). P. 1452–1458. doi: 10.1093/annonc/mdv174.

11. Nabholz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? // *Oncologist*. 2001. Vol. 6. Suppl. 3. P. 5–12.

12. Pronzato P. New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones // *Drugs*. 2008. Vol. 68 (2). P. 139–146.

13. Uddin S., Russell P., Farrell M., Davy B., Taylor J., Agrawal S.G. Use of biosimilar filgrastim compared with lenograstim in autologous haematopoietic stem-cell transplant and in sibling allogeneic transplant // *Ther. Adv. Hematol.* 2015. Vol. 6 (2). P. 53–60. doi: 10.1177/2040620714565962.

ABOUT THE AUTHORS

Khrichkova Tatiana Yurievna, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-code: 7866-4221.

Goldberg Viktor Evgenievich, MD, Professor, Head of Chemotherapy Department, Deputy Director for Science and Treatment, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 7587-0560.

Popova Natalia Olegovna, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Simolina Elena Ivanovna, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Belevich Yulia Viktorovna, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: Belevich-Yulia@sibmail.com. SPIN-code:

Zhdanov Vadim Vadimovich, MD, Professor, Deputy Director for Science, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-code:

Miroshnichenko Larisa Arkadievna, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-code: 3115-3442.

Udut Elena Vladimirovna, MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

Simanina Elena Vladislavovna, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: Elena_simanina@mail.ru. SPIN-code: