

Параметры глутатионовой системы и тиоредоксина в плазме крови и асците и полиморфизм гена *GSTP1* Ile105Val как факторы резистентности к платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников

Долгова Д.Р.¹, Генинг Т.П.¹, Абакумова Т.В.¹, Генинг С.О.^{1,2}, Антонеева И.И.^{1,2}, Федотова А.Ю.¹

¹ Ульяновский государственный университет (УлГУ)
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

² Областной клинический онкологический диспансер (ОКОД)
Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90

РЕЗЮМЕ

Введение. Химиотерапия является одним из основных видов лечения распространенного рака яичников (РЯ). У каждой пятой пациентки развивается химиорезистентность после платиносодержащей терапии первой линии. Система детоксикации глутатиона играет важную роль в утилизации платиновых препаратов из опухолевых клеток.

Цель. Оценить окислительно-восстановительный статус плазмы крови и асцитической жидкости у больных РЯ до и после неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы. Мы определили активность глутатионовой системы и уровень тиоредоксина в плазме крови до и после НАХТ и в асцитической жидкости до НАХТ у 30 пациентов на III–IV стадиях (по FIGO) рака яичников. Пациенты были разделены на три группы: БР – без рецидивов в течение 2 лет после завершения химиотерапии; P1 – рецидив заболевания в течение 6 мес после завершения химиотерапии первой линии; P2 – рецидив после 6 мес от момента завершения химиотерапии первой линии.

Результаты. Установлено увеличение активности GT и снижение уровня GSH в плазме после химиотерапии у пациентов с P1, а также противоположная динамика GT и GSH в группе P2. Уровень тиоредоксина в плазме у всех пациентов был ниже, чем в контрольной группе; различия в уровнях между группами не были статистически значимыми. Аллельный вариант 105Val гена *GSTP1* выявлялся с более высокой частотой у пациентов с РЯ, чем в контроле, и чаще в группе P2, чем у P1.

Заключение. Повышение активности GST и GR в плазме больных РЯ может быть прогностическим маркером раннего рецидива. Динамика тиоредоксина не коррелирует с ответом на химиотерапию. Присутствие аллеля 105Val в гене *GSTP1* является фактором риска развития рака яичников, но защитным фактором против раннего рецидива.

Ключевые слова: рак яичников, асцитическая жидкость, химиорезистентность, глутатионовая система, полиморфизм гена *GSTP1*.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (№ МК-3196.2018.7).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ (протокол № 9 от 15.09.2015). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

✉ Долгова Динара Ришатовна, e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Для цитирования: Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Генинг С.О., Антонеева И.И., Федотова А.Ю. Параметры глутатионовой системы и тиоредоксина в плазме крови и асците и полиморфизм гена *GSTP1* Ile105Val как факторы резистентности к платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-67-72>.

Parameters of the glutathione system and thioredoxin in blood plasma and ascites and *GSTP1* Ile105Val gene polymorphism as factors of resistance to platinum-containing chemotherapy in ovarian cancer patients

Dolgova D.R.¹, Gening T.P.¹, Abakumova T.V.¹, Gening S.O.^{1, 2}, Antoneeva I.I.^{1, 2}, Fedotova A.Yu.¹

¹*Ulyanovsk State University*
42, Lva Tolstogo Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

²*Regional Clinical Oncologic Center*
90, 12 Sentyabrya Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Chemotherapy is one of the main types of treatment in ovarian cancer. Standard first-line treatment includes platinum drugs. Every fifth patient develops chemoresistance after platinum-containing first line therapy. Glutathione detoxification systems play an important role in platinum drugs utilization.

Purpose. To assess the redox status of blood plasma and ascitic fluid in ovarian cancer patients before and after neoadjuvant platinum-containing chemotherapy (NACT).

Materials and methods. We determined the activity of the glutathione system and thioredoxin levels in blood plasma before and after NACT and in the ascitic fluid before NACT, and the presence of *GSTP1* gene polymorphism (Ile105Val (rs1695), Ala114Val (rs1138272) in 30 III–IV FIGO stage ovarian cancer patients. Patients were divided into 3 groups: NR – no relapse in 2 years after last chemotherapy course; R1 – relapse in less than 6 months; R2 – relapse in more than 6 months.

Results. We established an increase of the glutathione-transferase activity and a decrease of the GSH level in plasma after chemotherapy in R1 patients, and an opposite dynamic of glutathione-transferase and GSH in the R2 group. Thioredoxin level in plasma of all patients was lower than in the control group; differences in levels between groups were not statistically significant. *GSTP1* 105Val allele was more frequently present in patients than in the control group, and more frequently in R2 than in R1.

Conclusion. The increase in plasma glutathione-transferase and glutathione-reductase levels can be a prognostic marker of early relapse. Thioredoxine dynamics do not correlate with the chemotherapy response. The presence of the *GSTP1* 105Val allele is a risk factor for ovarian cancer development, but a protective factor against early relapse.

Key words: ovarian cancer, ascites, chemoresistance, glutathione system, *GSTP1* gene polymorphism.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation (MK-3196.2018.7).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Education of the UISU (Protocol No. 9 of 15.09.2015). All patients signed informed consent.

For citation: Dolgova D.R., Gening T.P., Abakumova T.V., Gening S.O., Antoneeva I.I., Fedotova A.Yu. Parameters of the glutathione system and thioredoxin in blood plasma and ascites and *GSTP1* Ile105Val gene polymorphism as factors of resistance to platinum-containing chemotherapy in ovarian cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-67-72>.

ВВЕДЕНИЕ

В основе формирования фенотипа опухолевых клеток, резистентного к платиносодержащей химиотерапии (ХТ) при раке яичников (РЯ), лежит в том числе и повышенная активность системы глутатиона. Инактивация цисплатина возможна при связывании с SH-группами глутатиона, причем нейтрализующий эффект прежде всего реализуется глутатион-S-трансферазами (GST) [1]. Показана высокая активность GST в цитозоле платинорезистентных клеток по сравнению с исходными платиночувствительными клеточными линиями SKOV3 и SGC7901, причем ингибирование фермента GSTP увеличило в 4 раза цитотоксичность препаратов платины [2].

Считается, что GST участвует в развитии лекарственной устойчивости с помощью прямого детоксицирующего действия, а также как ингибитор MAP-киназного пути. Установлена роль GST в реализации ответа опухоли на платиносодержащую ХТ при РЯ [3]. При этом увеличение активности GST в асците больных с РЯ коррелирует с низкой чувствительностью к препаратам платины и риском рецидивирования. Экспрессия генов глутатион-зависимых ферментов отражает адаптивный антиоксидантный потенциал организма-опухоленосителя и может служить фактором формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток [4].

Данные литературы относительно тиоловых детоксикационных систем в клетке, представленных тиоредоксином (Trx) и глутаредоксином – регуляторов окислительно-восстановительного потенциала, клеточной пролиферации, репарации ДНК, немногочисленны. Обсуждается роль тиоредоксина в формировании резистентности к доксорубину и цисплатину за счет повышения устойчивости к окислительному стрессу, ингибирования апоптоза через протеинкиназы ASK1 и JNK1 [5].

Цель исследования – изучить параметры глутатионовой системы и тиоредоксина в плазме крови и асците и полиморфизм гена *GSTP1* Ile105Val в качестве факторов химиорезистентности у больных распространенным раком яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больным ($n = 30$, возраст 62 (45–65) года) с верифицированным асцитным РЯ (общее состояние по ECOG 0–2, ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 мес), получавшим неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме AP (цисплатин 75 мг/м² и доксорубин 40 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед) в объеме 2–4 курсов, в последующем была выполнена циторедуктивная операция и адьювантная ХТ. Асцит для анализа отбирали до начала

ХТ. Безклеточную фракцию отбирали после центрифугирования при 1 500 об./мин в течение 10 мин. При динамическом наблюдении все больные были разделены на группы: БР – без рецидива; Р1 – ранний рецидив, безрецидивный период до 6 мес; Р2 – поздний рецидив, безрецидивный период от 6 до 12 мес.

В плазме и асцитической жидкости (АЖ) больных РЯ до начала лечения и после НАХТ определяли активность компонентов глутатионовой системы: GST, глутатион-редуктазы (GR), глутатион-пероксидазы (GPO), уровень восстановленного глутатиона (GSH) [6, 7]; уровень Trx методом иммуноферментного анализа (Cloud Clone Corp., США). Геномную ДНК для анализа полиморфизмов гена *GSTP1* Ile105Val (rs1695), Ala114Val (rs1138272) выделяли набором «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, г. Москва, Россия). Генотипирование образцов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени с Taq-Man зондами (Синтол, г. Москва, Россия). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин в возрасте 52 (45–58) лет. Количественные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля $Me (Q_1-Q_3)$. Ввиду отсутствия нормального распределения в группах для описания статистических различий использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (значимыми различия считали при $p \leq 0,05$). Частоты генотипов полиморфизма гена *GSTP1* Ile105Val, а также соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемым по равновесию Харди – Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Для оценки относительного риска развития заболевания/события вычисляли значение отношения шансов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (95%-е ДИ) с помощью онлайн-калькулятора в исследованиях «случай – контроль» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность GST статистически значимо различается в группах больных РЯ в зависимости от времени наступления рецидива заболевания. Активность GST в плазме у пациентов группы Р1 как до, так и после НАХТ в несколько раз превышала значения активности фермента в контроле и в группах Р2 и БР (рис. 1, а). Данная динамика сохраняется и в АЖ: раннее наступление рецидива связано с высокой активностью фермента до начала ХТ (рис. 1, б). Можно предположить, что высокий детоксикационный потенциал GST наряду с уменьшением свободного GSH, направленные на конъюгирование цитоста-

тика, снижают эффективность платиносодержащей НАХТ. После НАХТ активность фермента во всех изученных группах незначительно снижается, оставаясь повышенной в группе P1. Снижение активности GST в плазме после НАХТ положительно коррелирует с длительностью безрецидивного периода.

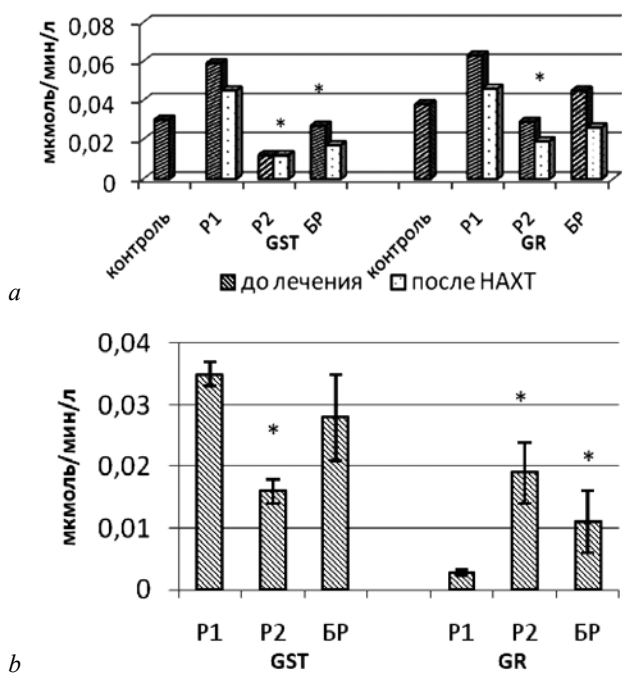


Рис. 1. Уровень GST и GR в плазме крови (а) и асцитической жидкости (б) в зависимости от длительности безрецидивного периода: *данные статистически значимо отличаются от аналогичных в группе P1

Главной функцией GR является поддержание восстановленной формы глутатиона, конъюгирующего с экзогенными токсинами. Изменение активности GR в плазме больных РЯ сходно с динамикой GST в плазме (см. рис. 1, а), что позволяет предположить снижение ферментативного восстановления GSSG после НАХТ.

В плазме крови в группе P1 выявлены наиболее низкие значения GSH по сравнению с остальными исследованными группами (таблица). В группе БР наблюдаются низкие значения GSH в плазме до начала НАХТ, и резкое повышение (в 3,5 раза) – после НАХТ, что, возможно, отражает повышение антиоксидантного статуса организма и, вероятно, может выступать положительным фактором, препятствующим формированию лекарственной устойчивости при применении доксорубина и цисплатина.

Активность GPO, утилизирующей перекись водорода, в плазме крови во всех группах ниже контроля и значимо не различается (см. таблицу).

Анализ асцита позволяет обнаружить дополнительные факторы для уточнения молекулярно-биологического «портрета» опухоли яичников [8]. Нами установлено, что в группе P1 фиксируются наиболее низкие значения GSH в АЖ, максимальный уровень – в группе P2 (см. таблицу). Таким образом, маркерами ранних рецидивов могут быть повышение GST и снижение GSH в плазме после НАХТ. Напротив, низкая активность GST и высокий уровень GSH в плазме и в асците имеют место в группе пациенток БР.

Таблица

Параметр	Уровень GSH и GPO в плазме и асцитической жидкости у больных распространенным раком яичников до и после НАХТ, Me (Q ₁ -Q ₃)					
	GSH, ммоль/л			GPO, мкмоль/мин/л		
	P1, n = 12	P2, n = 8	БР, n = 10	P1, n = 12	P2, n = 8	БР, n = 10
Плазма первичных больных	19,72 (15,64–22,44)	72,8 (54,0–95,5) <i>p</i> = 0,00005	25,16 (23,8–30,2) <i>p</i> = 0,003	9,075 (3,675–11,835)	7,905 (4,372–12,278) <i>p</i> = 0,653	11,048 (10,83–11,67) <i>p</i> = 0,101
Плазма больных после проведения курсов НАХТ	28,9 (14,96–44,4)	47,5 (27,3–74,45) <i>p</i> = 0,219	105,5 (53,16–121,00) <i>p</i> = 0,0006	10,477 (10,41–11,07)	10,695 (6,405–17,10) <i>p</i> = 0,477	8,28 (8,1–9,24) <i>p</i> = 0,619
Асцитическая жидкость больных раком яичников до начала лечения	19,72 (17–27,2)	101 (93–112,5) <i>p</i> = 0,003	32 (20,4–98,5) <i>p</i> = 0,160	19,2 (12,3–30,3)	7,073 (4,22–9,82) <i>p</i> = 0,037	19,83 (15,75–25,62) <i>p</i> = 0,802
Контроль	80,72 (76,5–82,3)			52,01 (50,5–54,0)		

Обсуждается роль Ttx в механизмах противоопухолевой лекарственной устойчивости, однако данное влияние является тканеспецифичным и зависит от микроокружения [9]. Нами установлено, что уровень Ttx в плазме крови, сниженный во всех группах по сравнению с контролем, значимо не отличался до и после платиносодержащей ХТ (рис. 2).

Известно, что чувствительность опухоли к цисплатину определяется активностью ферментов детоксикации, к которым относится GST, и зависит от полиморфизма генов [10]. При сравнении двух групп – больных РЯ и контроля – установлено, что наличие в генотипе функционально ослабленного аллеля GSTP1 (генотип Ile/Val или Val/Val) является фак-

тором риска возникновения РЯ (ОШ = 1,82; 95%-й ДИ 1,1–2,8; $p = 0,035$). В случае второго SNP – Ala114Val – показано, что аллель GSTP1114Val, связанный со снижением функциональной активности фермента, также чаще встречается в выборке

больных РЯ по сравнению с контролем (19% против 5,5%; ОШ = 3,20; 95%-й ДИ 1,5–6,8; $p = 0,023$). Выявлено, что в группе P1 по сравнению с пациентами группы P2 чаще встречается генотип Ile/Ile GSTP1 (ОШ = 4,30; 95%-й ДИ 1,25–14,81; $p = 0,034$).

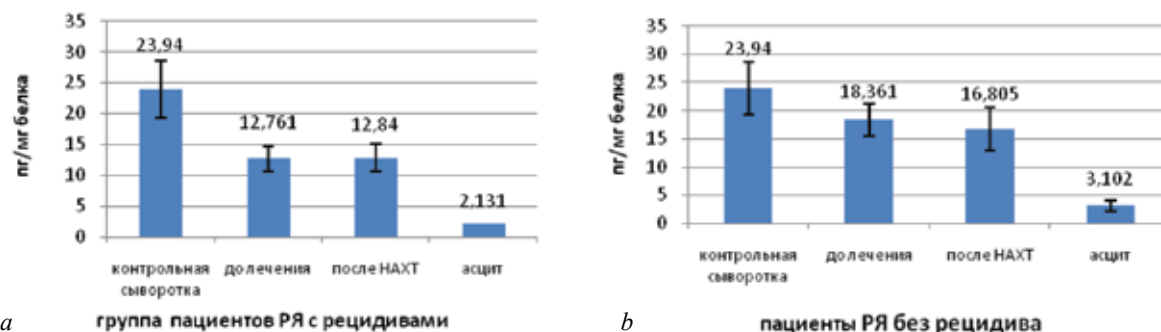


Рис. 2. Уровень тиоредоксина в сыворотке и асцитической жидкости больных раком яичника до и после НАХТ с ранним и поздним рецидивом (а) и без рецидива (б)

ОБСУЖДЕНИЕ

Канцерогенез яичников провоцирует прооксидантное состояние как в опухоли, так и нормальных тканях, а последующая химиотерапия усугубляет это состояние. На поздних стадиях РЯ возникает истощение антиоксидантных ресурсов. При этом система глутатиона в плазме крови может переходить на более высокий уровень функционирования и обеспечивает защиту макромолекул от активных форм кислорода. Данная ситуация в нашем исследовании наблюдается в группе пациентов с длительным безрецидивным периодом. Напротив, при снижении уровня антиоксидантных белков создаются условия для выживания и метастазирования опухоли.

Так, значимо более низкие значения уровня GSH и Trx в плазме наблюдаются в группе пациентов РЯ с рецидивами. Показано, что глутатионовая система играет двойственную роль в процессе канцерогенеза [11]. С одной стороны, ее низкая активность способствует нарушению инактивации канцерогенов. Снижение концентрации GSH и GSH-зависимых ферментов в плазме и асците наблюдается при прогрессировании опухоли. Ранее в эксперименте мы установили тенденцию к снижению перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в асците при прогрессировании РЯ [12]. С другой стороны, белки GSH и Trx в опухоли снижают цитотоксический эффект цисплатина, низкие уровни Trx в цитоплазме клеток РЯ ассоциированы с повышением выживаемости без прогрессирования [13]. Наблюдаемая нами динамика Trx в плазме и асците больных РЯ свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения роли данного редокс-бел-

ка в формировании опухолевых клонов с высоким антиоксидантным статусом.

Согласно данным литературы, активность GSTP различается в зависимости от субстрата: аллель GSTP1105Val снижает общую выживаемость у больных РЯ, получавших платиносодержащую химиотерапию [14]. Таким образом, можно предположить, что гиперэкспрессия гена *GSTP* определяет резистентность опухолевых клеток РЯ к платиносодержащей ХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, платиносодержащая НАХТ оказывает существенное влияние на функциональное состояние глутатионовой системы в плазме больных с РЯ. Так, для пациенток группы P1 характерно снижение уровня GSH и Trx, повышение активности GST и GR в плазме после НАХТ. Напротив, у больных группы BP наблюдается повышение антиоксидантного статуса плазмы за счет уровня GSH и тиоредоксина на фоне сниженной активности GST. В целом система глутатиона и глутатион-зависимых ферментов плазмы крови при канцерогенезе яичников динамично изменяет свой профиль и может быть рекомендована для оценки индивидуальной чувствительности на платиносодержащую химиотерапию как прогностический маркер ранних рецидивов. Присутствие аллеля Ile105Val в гене *GSTP1* является не только фактором риска развития РЯ, но защитным фактором против раннего рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

- Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7265–7279. DOI: 10.1038/sj.onc.1206933.

2. Zou M., Hu X., Xu B., Tong T., Jing Y., Xi L., Zhou W., Lu J., Wang X., Yang X., Liao F. Glutathione S-transferase isozyme alpha 1 is predominantly involved in the cisplatin resistance of common types of solid cancer. *Oncol. Rep.* 2019; 41 (2): 989–998. DOI: 10.3892/or.2018.6861.
3. Boss E.A., Peters W.H., Roelofs H.M., Boonstra H., Steegers E.A., Massuger L.F. Glutathione-S-transferases P1-1 and A1-1 in ovarian cystfluids. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 22 (6): 427–432.
4. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н., Котова Я.М., Ремизов В.И., Щербак Н.П. Экспрессия генов редокс-зависимых изоформ глутатион-S-трансферазы GSTP1-1 и STA4-4 при развитии резистентности опухолевых клеток к доксорубину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007; 143 (3): 298–301.
5. Kalinina E., Chernov N., Novichkova M., Nurmuradov N. Thioredoxins, glutaredoxins and peroxiredoxins in redox-dependent formation of cancer cell resistance. *Free Radical Biology and Medicine.* 2017; 108 (S1): 34–35.
6. Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (22): 7130–7139.
7. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионредуктазы эритроцитов. *Гигиена и санитария.* 2002; 2: 67–69.
8. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А. Асцит как предмет исследований при раке яичников. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18 (1): 116–123. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123.
9. Pontikakis S., Papadaki C., Tzardi M., Trypaki M., Sfakianaki M., Koinis F., Lagoudaki E., Giannikaki L., Kalykaki A., Kontopodis E., Saridaki Z., Malamos N., Georgoulas V., Souglakos J. Predictive value of *ATP7b*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PARP1*, *UIMC1 (RAP80)*, *HOXA9*, *DAXX*, *TXN (TRX1)*, *THBS1 (TSP1)* and *PRR13 (TXR1)* genes in patients with epithelial ovarian cancer who received platinum-taxane first-line therapy. *Pharmacogenomics J.* 2017; 17 (6): 506–514. DOI: 10.1038/tpj.2016.63.
10. Woolston C.M., Deen S., Al-Attar A., Shehata M., Chan S.Y., Martin S.G. Redox protein expression predicts progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49 (8): 1263–1272. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.008.
11. Nunes S.C., Serpa J. Glutathione in ovarian cancer: a double-edged sword. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 1882. DOI: 10.3390/ijms19071882.
12. Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Генинг Т.П., Антонеева И.И. Прогностическая роль параметров редокс-системы асцитической жидкости у больных распространенным раком яичников. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018; (3): 80–86. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17218.
13. Greenwood H.E., McCormick P.N., Gendron T., Glaser M., Pereira R., Maddocks O.D.K., Sander K., Zhang T., Koglin N., Lythgoe M.F., Årstad E., Hochhauser D., Witney T.H. Measurement of tumor antioxidant capacity and prediction of chemotherapy resistance in preclinical models of ovarian cancer by positron emission tomography. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25(8): 2471–2482. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3423.
14. Моисеев А.А., Хрунин А.В., Павлюшина Е.М., Пирогова Н.А., Горбунова В.А., Лимборская С.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и результаты химиотерапии рака яичников. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2008; 19 (1): 59–63.

Вклад авторов

Долгова Д.Р. – разработка концепции и дизайна, интерпретация данных. Антонеева И.И. – подбор клинической базы для анализа. Федотова А.Ю. – анализ и интерпретация данных. Генинг С.О. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Абакумова Т.В. – анализ и интерпретация данных. Генинг Т.П. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Долгова Динара Ришатовна, канд. биол. наук, доцент, кафедра физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск. ORCID 0000-0001-5475-7031.

Генинг Татьяна Петровна, д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск. ORCID 0000-0002-5117-1382.

Абакумова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, доцент, кафедра физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск. ORCID 0000-0001-7559-5246.

Генинг Снежанна Олеговна, аспирант, кафедра онкологии и лучевой диагностики, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ; врач-онколог, отделение химиотерапии гемобластозов и солидных опухолей, ОКОД, г. Ульяновск. ORCID0000-0001-6970-6659.

Антонеева Инна Ивановна, д-р мед. наук, доцент, кафедра физиологии и патофизиологии, Институт медицины, экологии и физической культуры, УлГУ; зав. гинекологическим отделением, ОКОД, г. Ульяновск. ORCID 0000-0002-1525-2070.

Федотова Антонина Юрьевна, инженер-исследователь, Научно-исследовательский медико-биологического центра, УлГУ, г. Ульяновск. ORCID 0000-0003-1027-8885.

✉ Долгова Динара Ришатовна, e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Поступила в редакцию 08.07.2019

Подписана в печать 30.04.2019