

УДК 618.19-006.55:615.277.3

ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОЙ ДНК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОК ГЕМО- И ЛИМФОПОЭЗА

¹Лыков А.П., ¹Бондаренко Н.А., ¹Повещенко О.В., ¹Кабаков А.В., ¹Райтер Т.В.,
¹Казаков О.В., ²Стрункин Д.Н., ¹Повещенко А.Ф., ¹Коненков В.И.
¹ФГБУ «НИИ КЭЛ» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: lykovalex@freemail.ru;
²ФГБУ «НИИ КИ» СО РАМН, Новосибирск

Помимо традиционных цитостатических препаратов при онкологической патологии, в том числе и при раке молочной железы, используют иммуномодуляторы. В последнее время в медицинскую практику внедряются препараты на основе нуклеиновых кислот, в частности Панаген. Однако механизмы влияния фрагментированной ДНК на пролиферативный потенциал клеток гемо- и лимфопоэза изучены недостаточно. Показано, что при экспериментальном раке молочной железы у крыс линии Wistar терапия фрагментированной ДНК стимулирует спонтанный уровень пролиферации лимфоцитов, снижает спонтанную пролиферацию клеток костного мозга и спленоцитов. В то же время она не оказывает существенного влияния на уровень стимулированной конканавалином А пролиферации лимфоцитов, снижает уровень ответа на митогенный стимул клеток костного мозга и спленоцитов.

Ключевые слова: экзогенная ДНК, рак молочной железы, полихимиотерапия, пролиферация

THE EFFECT OF EXOGENOUS DNA IN EXPERIMENTAL BREAST CANCER IN RATS WISTAR AT THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEMO- AND LYMPHOPOIETIC CELLS

¹Likov A.P., ¹Bondarenko N.A., ¹Poveschenko O.V., ¹Kabakov A.V., ¹Rayter T.V.,
¹Kazakov O.V., ²Strunkin D.N., ¹Poveschenko A.F., ¹Konenkov V.I.
¹FSBI «Scientific institution of clinical and experimental lymphology» SB RAMS,
Novosibirsk, e-mail: lykovalex@freemail.ru;
¹FSBI «Scientific institution of clinical immunology» SB RAMS, Novosibirsk

In addition to the traditional cytotoxic drugs with cancer, including breast cancer, use of immunomodulators. Recently introduced into medical practice the preparations on the basis of nucleic acids, in particular Panagen. However, the mechanisms of influence fragmented DNA of cell proliferative potential hemo- and lymphopoiesis studied enough. It is shown that experimental breast cancer in rats Wistar therapy fragmented DNA stimulates spontaneous level proliferation of lymphocytes, reduces the spontaneous proliferation of bone marrow cells and splenocytes. At the same time, no significant impact on the level stimulated by concanavalin A proliferation of lymphocytes, reduces the level of mitogenic response to the stimulus of bone marrow cells and splenocytes.

Keywords: exogenous DNA, breast cancer, polychemotherapy, proliferation

Побочным эффектом неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) является развитие иммуносупрессии, что преодолевается назначением препаратов, способных активировать иммунную систему и тем самым повысить защитные механизмы организма опухоленосителя [3, 7–8]. Известно, что препараты нуклеиновых кислот, применяемые в терапии пациентов с онкологической патологией, способствуют активации как факторов неспецифической защиты организма (нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллерные клетки), так и факторов специфической защиты организма (Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки).

Поэтому целью исследования стало изучение влияния полихимиотерапии на параметры иммунной системы *in vivo* на фоне лечения фрагментированной ДНК из

плаценты человека у крыс линии Wistar с РМЖ, индуцированной введением метилнитрозомочевины.

Материалы и методы исследования

Эксперименты на лабораторных животных проведены в соответствии с «Правилами работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и с соблюдением принципов Хельсинкской декларации ВМА (2000). Эксперимент выполнен на 25 крысах-самках линии Wistar с массой 300–350 г. Животные содержались на стандартной лабораторной диете и имели свободный доступ к воде. РМЖ у 21 крысы линии Wistar индуцировали введением N-метил-N-нитрозомочевины (Sigma-Aldrich, США) 5 раз с интервалом в 7 дней подкожно в область одной и той же молочной железы (2-я молочная железа справа) [9]. Было сформировано 6 групп животных: 1-я группа – интактные особи ($n = 4$); 2-я группа – животным проведено только оперативное удаление пораженной молочной железы ($n = 3$);

3-я группа – животным проведено оперативное удаление пораженной молочной железы, подключена полихимиотерапия и введение фрагментированной ДНК ($n = 5$); 4-я группа – животным проведено оперативное удаление опухоли и проводилась полихимиотерапия ($n = 5$); 5-я группа – животным не удалялась опухоль молочной железы, но проводилась полихимиотерапия ($n = 4$). 6-ю группу составили животные, которым индуцировали РМЖ (опухоленосители), но не проводилось хирургическое вмешательство и полихимиотерапия ($n = 4$). Курс полихимиотерапии (ПХТ) включал в себя: 5-фторурацил (Ebewe, Австрия) из расчета 15 мг/кг внутривенно на 1 и 8 день курса терапии; метотрексат (Ebewe, Австрия) из расчета 2,5 мг/кг внутривенно на 1 и 8 день курса терапии; циклофосфан (ОАО «Биохимия», Саранск) из расчета 3 мг/кг внутривенно ежедневно однократно 14 дней. Курс терапии фрагментированной ДНК (5 мг/кг) проводили внутривенным введением однократно в течение 14 дней через 3 часа после введения циклофосфана. В экспериментах использовали субстанцию препарата Панаген с содержанием фрагментированной ДНК 1,7 мг/мл. Препарат Панаген (ЛСР № 004429/08 от 09.06.08) представляет собой фрагментированный нуклеопротеидный комплекс, выделенный из плаценты человека. Оперативное лечение проводили через 6 месяцев от момента индукции РМЖ. Животных из эксперимента выводили через 6 месяцев под наркозом (40 мг/кг нембутана внутривенно; Sigma-Aldrich, США), что обуславливалось необходимостью прижизненного сбора лимфы из грудного лимфатического протока. Ядродержащие клетки костного мозга (КМ) получали при помощи перфузии бедренных костей лабораторных животных [2]. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) от линии крыс Wistar ($n = 5$) получали из клеток КМ. Ядродержащие клетки КМ ресуспендировали в среде DMEM (Биолот, СПб) и пропускали через фильтр (размер пор 80 мкм) для удаления клеточного дебриса, подсчитывали количество жизнеспособных клеток. Для получения КМ-ММСК ядродержащие клетки КМ инкубировали в пластиковых флаконах (TPP, Швейцария) в среде DMEM (Биолот, СПб), дополненной 100 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Хабаровск), 2 mM L-глутамин (ICN, США) и 15 % FCS при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. Через 48 часов неприкрепленные к пластику клетки удаляли, а прилипающую фракцию клеток культивировали до получения конфлюэнтного слоя. Снятие КМ-ММСК при пассировании осуществляли с использованием 0,25 % раствора трипсина/0,02 % раствора ЭДТА (ICN, США). Суспензию спленоцитов получали измельчением селезенки от лабораторных животных [2]. Мононуклеарные клетки (МНК) из лимфы получали осаждением при 1500 об/мин в течение 5 минут с последующей 2-кратной отмывкой в 3ФР. Пролиферативный потенциал клеток КМ, спленоцитов и МНК из лимф оценивали в МТТ-тесте в присутствии и отсутствии Конканавалина А (Sigma-Aldrich, США) в дозе 10 мкг/мл оценивали спектрофотометрически (длина волны 492 нм) по включению 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид – МТТ (Sigma-Aldrich, США) через 72 часа и выражали в условных единицах оптической плотности. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0, меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (Lq)

и верхним (Hq) квартилями; достоверность различия рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни и принималась при значениях $p < 0,05$ [1].

Результаты исследований и их обсуждение

Представлялось важным изучить, как влияет включение экзогенной ДНК к неoadьювантной химиотерапии на функциональную активность клеток гемо- и лимфоэза. Так, отмечено статистически значимое увеличение спонтанной пролиферативной активности МНК из лимфы в группах крыс, подвергшихся оперативному вмешательству и ПХТ, в группе, получавшей лечение фрагментированной ДНК, и в группе опухоленосителей, по сравнению с интактными животными (табл. 1). Интенсивность пролиферативного потенциала МНК в ответ на митогенный стимул была сопоставимой во всех группах, за исключением группы, подвергшейся оперативному вмешательству и дополненной ПХТ. Интегральный показатель пролиферации, выражаемый в индексе стимуляции, выявил, что его значение статистически значимо выше по сравнению с группой животных, получавших терапию фрагментированной ДНК, и группой сравнения по РМЖ.

Анализ пролиферативной активности клеток КМ в группах животных с РМЖ выявил статистически значимые различия как в спонтанном, так и митоген-стимулированном тесте (табл. 2). Так, наивысшая спонтанная пролиферативная активность отмечена в группе крыс, подвергшихся только оперативному вмешательству, и в группе опухоленосителей. В остальных экспериментальных группах спонтанный пролиферативный потенциал клеток КМ был статистически значимо ниже по сравнению с интактными животными. Аналогичная картина наблюдается и для пролиферативной активности клеток КМ при стимуляции митогеном. Клетки КМ крыс из группы, подвергшейся только удалению молочной железы, имели статистически значимо высокую пролиферацию в ответ на дополнительную стимуляцию их Конканавалином А. В то же время в остальных экспериментальных группах пролиферативный потенциал клеток КМ был статистически значимо меньшим по сравнению с аналогичным показателем для интактных животных.

Как видно из табл. 3, спонтанная пролиферативная активность спленоцитов животных из опытных групп была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным параметром в интактной группе. Уровень спонтанной пролиферации в группе, получавшей лечение фрагментированной

ДНК, был статистически значимо меньшим по сравнению с другими опытными группами, особенно с группой опухоленосителей.

Аналогичная картина характерна и для пролиферативной активности спленоцитов, индуцированной митогенным стимулом.

Таблица 1

Показатели пролиферативной активности мононуклеаров из грудного лимфатического протока крыс-самок линии Wistar (Me; Lq-Hq)

Параметры	Спонтанный уровень пролиферации	Конканавалин А-индуцированный уровень пролиферации	Индекс стимуляции
Интактные (1)	0,192; 0,162–0,215 $p_{1-3} = 0,049$ $p_{1-4} = 0,020$ $p_{1-6} = 0,043$	0,240; 0,189–0,281 $p_{1-4} = 0,021$	1,25; 1,10–1,40 $p_{1-3} = 0,049$ $p_{1-6} = 0,043$
Прооперированные без ПХТ (2)	0,226; 0,212–0,294 $p_{2-4} = 0,034$	0,301; 0,251–0,312 $p_{2-4} = 0,034$	1,11; 1,06–1,42
Прооперированные ПХТ + ДНК (3)	0,267; 0,263–0,309	0,257; 0,210–0,326 $p_{3-4} = 0,027$	0,96; 0,80–1,05
Прооперированные + ПХТ (4)	0,354; 0,347–0,380 $p_{4-5} = 0,021$ $p_{4-6} = 0,021$	0,413; 0,355–0,456 $p_{4-6} = 0,043$	1,10; 1,02–1,20
ПХТ без оперативного лечения (5)	0,215; 0,204–0,278	0,300; 0,197–0,405	1,13; 0,93–1,61
Опухоленосители (6)	0,304; 0,257–0,316	0,235; 0,205–0,304	0,92; 0,73–1,05

Примечание. МНК – мононуклеарные клетки; ПХТ – полихимиотерапия; фрДНК – фрагментированная ДНК из плаценты человека; p – достоверность различий.

Таблица 2

Показатели пролиферативной активности клеток костного мозга крыс-самок линии Wistar (Me; Lq-Hq)

Исследуемые параметры	Спонтанный уровень пролиферации	Конканавалин А-индуцированный уровень пролиферации	Индекс стимуляции
Интактные (1)	0,359; 0,349–0,359 $p_{1-2} = 0,034$ $p_{1-3} = 0,014$ $p_{1-4} = 0,021$ $p_{1-5} = 0,021$ $p_{1-6} = 0,021$	0,651; 0,646–0,656 $p_{1-2} = 0,034$ $p_{1-3} = 0,014$ $p_{1-4} = 0,021$ $p_{1-5} = 0,021$ $p_{1-6} = 0,021$	1,82; 1,81–1,86 $p_{1-2} = 0,034$ $p_{1-3} = 0,014$ $p_{1-4} = 0,021$ $p_{1-5} = 0,021$ $p_{1-6} = 0,021$
Прооперированные без ПХТ (2)	0,456; 0,450–0,4604 $p_{2-3} = 0,025$ $p_{2-4} = 0,034$ $p_{2-5} = 0,034$ $p_{2-6} = 0,034$	0,799; 0,790–0,810 $p_{2-3} = 0,025$ $p_{2-4} = 0,034$ $p_{2-5} = 0,034$ $p_{2-6} = 0,034$	1,75; 1,71–1,80 $p_{2-3} = 0,025$ $p_{2-4} = 0,034$ $p_{2-5} = 0,034$ $p_{2-6} = 0,034$
Прооперированные ПХТ + ДНК (3)	0,232; 0,230–0,232 $p_{3-4} = 0,014$ $p_{3-5} = 0,014$ $p_{3-6} = 0,014$	0,437; 0,430–0,437 $p_{3-4} = 0,014$ $p_{3-5} = 0,014$ $p_{3-6} = 0,014$	1,88; 1,86–1,88 $p_{3-4} = 0,014$ $p_{3-5} = 0,014$ $p_{3-6} = 0,014$
Прооперированные + ПХТ (4)	0,133; 0,131–0,136 $p_{4-5} = 0,021$ $p_{4-6} = 0,021$	0,272; 0,267–0,285 $p_{4-5} = 0,021$ $p_{4-6} = 0,021$	2,05; 2,03–2,08 $p_{4-5} = 0,021$ $p_{4-6} = 0,021$
ПХТ без оперативного лечения (5)	0,309; 0,304–0,314 $p_{5-6} = 0,021$	0,283; 0,274–0,293 $p_{5-6} = 0,021$	0,91; 0,87–0,96 $p_{5-6} = 0,021$
Опухоленосители (6)	0,369; 0,364–0,374	0,563; 0,558–0,568	1,53; 1,50–1,54

Примечание. МНК – мононуклеарные клетки; ПХТ – полихимиотерапия; фрДНК – фрагментированная ДНК из плаценты человека; p – достоверность различий.

Таким образом, анализ функциональной активности клеток гемо- и лимфопоэза по данным пролиферативного потенциала как в спонтанном, так и митоген-стимулиро-

ванном тесте выявил, что не во всех случаях терапия животных фрагментированной ДНК способствовала активации пролиферации клеток гемо- и лимфопоэза.

Таблица 3

Показатели пролиферативной активности спленоцитов крыс-самок линии Wistar (Me; Lq-Hq)

Параметры	Спонтанный уровень пролиферации	Конканавалин А-индуцированный уровень пролиферации	Индекс стимуляции
Интактные (1)	0,083; 0,070–0,107 p ₁₋₂ = 0,034 p ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₄ = 0,021 p ₁₋₅ = 0,021 p ₁₋₆ = 0,021	0,063; 0,057–0,074 p ₁₋₂ = 0,034 p ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₄ = 0,021 p ₁₋₅ = 0,021 p ₁₋₆ = 0,021	0,76; 0,69–0,81 p ₁₋₂ = 0,034 p ₁₋₃ = 0,014 p ₁₋₅ = 0,021 p ₁₋₆ = 0,021
Прооперированные без ПХТ (2)	0,400; 0,397–0,417 p ₂₋₃ = 0,025 p ₂₋₄ = 0,034 p ₂₋₅ = 0,034 p ₂₋₆ = 0,034	0,420; 0,410–0,431 p ₂₋₃ = 0,025 p ₂₋₄ = 0,034 p ₂₋₅ = 0,034 p ₂₋₆ = 0,034	1,03; 1,03–1,03 p ₂₋₃ = 0,025 p ₂₋₄ = 0,034 p ₂₋₅ = 0,034 p ₂₋₆ = 0,034
Прооперированные ПХТ + ДНК (3)	0,170; 0,160–0,170 p ₃₋₄ = 0,014 p ₃₋₅ = 0,014 p ₃₋₆ = 0,014	0,148; 0,148–0,150 p ₃₋₄ = 0,014 p ₃₋₆ = 0,014	0,87; 0,87–0,88 p ₃₋₄ = 0,014 p ₃₋₅ = 0,014 p ₃₋₆ = 0,027
Прооперированные + ПХТ (4)	0,252; 0,247–0,265 p ₄₋₅ = 0,021 p ₄₋₆ = 0,021	0,179; 0,172–0,189 p ₄₋₆ = 0,021	0,70; 0,65–0,76 p ₄₋₅ = 0,021 p ₄₋₆ = 0,021
ПХТ без оперативного лечения (5)	0,363; 0,359–0,374 p ₅₋₆ = 0,021	0,160; 0,152–0,170 p ₅₋₆ = 0,021	0,43; 0,40–0,47 p ₅₋₆ = 0,021
Опухоленосители (6)	0,790; 0,780–0,795	0,651; 0,649–0,656	0,82; 0,82–0,83

Примечание. МНК – моноклеарные клетки; ПХТ – полихимиотерапия; фрДНК – фрагментированная ДНК из плаценты человека; p – достоверность различий.

Полученные результаты по количественному составу органов кроветворения и лимфопоэза также не противоречат литературным данным о нормализации состава периферической крови после введения цитостатических препаратов [5]. Так, нами через 2 недели после окончания курса ПХТ экспериментальным животным при РМЖ не выявлено статистически значимых различий по количеству моноклеарных клеток в лимфе грудного протока между всеми группами животных, что указывает на тот факт, что органы гемопоэза преодолели повреждающее действие цитостатиков. Более того, транзиторная лимфопения, возникающая на фоне терапии цитостатиками, способствует появлению в организме нового пула лимфоцитов, способных эффектив-

но оказывать цитотоксический эффект на клетки опухоли [4]. Более того, полученные данные о восстановлении пула моноклеарных клеток в лимфе, в том числе и на фоне терапии экзогенной ДНК, согласуются с данными авторов, указывающих на стимуляцию процессов регенерации кроветворения введением чужеродной ДНК [6]. В то же время на фоне терапии фрагментированной ДНК животных с РМЖ отмечено возрастание количества спленоцитов, ядродержащих клеток костного мозга и костномозговых мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток по сравнению с контрольной группой по РМЖ. Нами не найдено литературных данных, в которых также бы исследовали количественный состав органов гемо- и лимфопоэза на

фоне ПХТ и дополнительного введения экзогенной ДНК. Кроме этого, получены новые данные о функциональной активности мононуклеаров лимфы грудного протока, спленоцитов, ядродержащих клеток костного мозга (пролиферативный потенциал, цитокинпродуцирующая активность), которые также указывают на разнонаправленное влияние фрагментированной ДНК. Так, под влиянием фрагментированной ДНК отмечено снижение пролиферативного потенциала клеток КМ и спленоцитов по сравнению с контрольной группой животных по РМЖ.

Заключение

Следовательно, исходя из изложенного, необходимо учитывать вероятность благоприятного влияния фрагментированной ДНК на пролиферативный потенциал опухолевых клеток и с осторожностью назначать его при онкопатологии.

Выражаем благодарность за техническую и организационную помощь в проведении экспериментов Алямкиной Е.А., Долговой Е.В., Рогачеву В.А. и Богачеву С.С., сотрудникам ИЦИГА.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Кудяева О.Т. Влияние препаратов, изменяющих соотношение Th1/Th2, на частоту развития клинических вариантов хронической реакции трансплантат против хозяина / О.Т. Кудяева, Е.В. Гойман, А.П. Лыков // БЭБИМ. – 2005. – № 9. – С. 325–327.
3. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – № 4. – С. 203–216.
4. Кухарев Я.В. Связь иммунологических показателей с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы / Я.В. Кухарев, М.Н. Стахеева, А.В. Дорошенко // СОЖ. – 2013. – № 2. – С. 50–57.
5. Масная Н.В. Реакция клеток кроветворных и лимфоидных органов у мышей разных линий на введение тимусзависимого антигена и циклофосфана / Н.В. Масная, А.А. Чурин, Е.Ю. Шерстобоев // БЭБИМ. – 2005. – № 1. – С. 42–47.
6. Масычева В.И. Изучение гемостимулирующей активности нуклеопротеидного комплекса, выделенного из плаценты человека / В.И. Масычева, Е.Д. Даниленко, Г.Г. Шимица // СОЖ. – 2012. – № 5. – С. 34–38.
7. Стенина М.Б. Перспективные направления развития лекарственной терапии рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – № 4. – С. 262–272.
8. Стенина М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова // Практическая онкология. – 2011. – № 1. – С. 6–11.
9. Чочиева А.Р. Химиопрофилактика рака молочной железы в эксперименте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2010. – 47 с.

References

1. Glanz S. Medical-biological statistics / M: Praktika. 1999. 459p.
2. Kudaeva O.T. Effects of preparations modifying th1/th2 ratio on the incidence of clinical variants of chronic graft-versus-host reaction / O.T. Kudaeva, E.V. Goiman, A.P. Lykov / Bull. Exp. Biol. Medic., 2005, no.9, pp. 325–327.
3. Kuligina E.S. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer / E.S. Kuligina / Prakticheskaja onkologija, 2010, no. 4, pp. 203–216.
4. Kukharev Y.V. Relationship of the immunological parameters with neoadjuvant chemotherapy effectiveness in breast cancer patients / Y.V. Kukharev, M.N. Stakheeva, A.V. Doroshenko / Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2013, no. 2, pp. 50–57.
5. Masnaya N.V. The reaction of cells of hematopoietic and lymphoid organs in mice of different lines on the introduction thymusdependent antigen and cyclophosphane / N.V. Masnaya, A.A. Churin, E.Yu. Sherstoboev / Bull. Exp. Biol. Medic., 2005, no. 1, pp. 42–47.
6. Masycheva V.I. Study of hemostimulation activity of the nucleoprotein complex derived from human placenta / V.I. Masycheva, E.D. Danilenko, G.G. Shimina / Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2012, no. 5, pp. 34–38.
7. Stenina M.B. Perspective directions of development of drug therapy for breast cancer / M.B. Stenina / Prakticheskaja onkologija, 2002, no. 4, pp. 262–272.
8. Stenina M.B. Breast cancer: the most important scientific events and the conclusions of the last years / M.B. Stenina, M.A. Frolova / Prakticheskaja onkologija, 2011, no. 1, pp. 6–11.
9. Shoshieva A.R. Chemoprophylaxis of breast cancer in experiment / A.R. Shoshieva / Avtoferat Diss. Doctor of medical science, 2010, 47 p.

Рецензенты:

Бгацова Н.П., д.б.н., зав. лабораторией ультраструктурных исследований, ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАМН, г. Новосибирск;

Горчаков В.Н., д.м.н., зав. лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы, ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.