

УДК 615.37.015.4:[615.9:616.36-06:616.155.394]-08-092.9

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РЕАЛЬДИРОНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Мухаметзянова А.Я., Батракова К.В.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»,

Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

В статье представлены данные о состоянии фагоцитарного звена крыс при интоксикации тетрахлорметаном (ТХМ) на 7, 14 и 28 сутки наблюдения и их изменении при использовании иммуномодулятора реальдилона. В результате исследования установлено, что интоксикация ТХМ приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению кислородзависимого метаболизма (НСТ-тест), поглотительной и микробицидной активности фагоцитов, особенно в условиях блокады оксидантного киллинга (что коррелирует со снижением в них активности миелопероксидазы и уровня катионных белков). Применение реальдилона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает оксидантный метаболизм, микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в них активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков, а также предупреждает падение их поглотительной способности.

Ключевые слова: тетрахлорметан, фагоциты, микробицидность, реальдирон

REALDIRONE IMMUNOMODULING ACTIVITY IN TOXIC DAMAGE OF THE LIVER

Mufazalova N.A., Mufazalova L.F., Muhametjanova A.J., Batrakova K.V.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

This paper highlights findings on the phagocyte link state of rats intoxicated with carbon tetrachloride (TCM) at 7, 14 and 28 days of observation and their changes with the use of realdirone, an immunomodulator. The study has shown that TCM intoxication results in the development of severe leucopenia, suppression of oxygen-dependent metabolism (NST-test), absorptive and microbicide activity phagocytes particularly under the conditions of oxidant killing blockade (corresponding to a decrease in their mieloperoxidase activity and the level of cation proteins). The use of realdirone significantly corrects/levels TCM affects on phagocyte cells: it restores intensity of oxygen-dependent metabolism, phagocyte microbicide activity accompanied by an increase in their mieloperoxidase activity and the level of nonenzyme cation proteins as well as it prevents a reduction in their absorption capacity.

Keywords: carbon tetrachloride, phagocytes, microbicide activity, realdirone

Токсическое поражение печени – частое побочное действие химиотерапии онкозаболеваний, существенно ограничивающее достижение максимального терапевтического эффекта цитостатической терапии.

Токсическая гепатопатия нередко усугубляет иммуносупрессию, связанную с опухолевым ростом и применением цитостатиков. Предупреждение и лечение такой комбинированной иммунодепрессии представляет сложную клиническую задачу, поэтому нуждается в экспериментальных исследованиях.

Поражение печени тетрахлорметаном (ТХМ) – классическая модель токсического поражения печени [10, 13]. Особого внимания заслуживает проблема коррекции повреждающего воздействия ТХМ на фагоцитарное звено, поскольку оно осуществляет неспецифическую защиту организма, реагирует на малейшие изменения состояния организма, а также активно участвует в процессах как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что позволяет использовать фагоцитарные реакции в качестве индикатора для оценки состояния всей иммунной системы в целом [4, 6].

Состояние нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов представляет особый интерес еще и потому, что в последние годы их деятельности отводится немаловажная роль в процессах репаративной регенерации печени [11, 14, 15].

В связи с этим целью исследования явилось изучение эффективности реальдилона (рекомбинантный альфа – 2b интерферон), обладающего способностью стимулировать мононуклеарные фагоциты, а также собственной противоопухолевой активностью, для коррекции иммунотоксических эффектов ТХМ [2].

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 90 белых неинbredных крысах массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы (по 10 животных в группе): контроль, ТХМ, ТХМ+Р (реальдирон). Животным на протяжении 4 суток (в – 4, – 3, – 2 и – 1 дни) вводили ТХМ внутривенно в дозе 1,25 мл/кг 50 % раствора в оливковом масле [5]. Реальдирон вводили в дозе 100 000 ЕД на крысу [3] внутримышечно 3-кратно (в 0, 3 и 6 дни) после окончания введения токсиканта.

Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, на

стандартной диете лабораторных животных (ГОСТР 50258-92), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP).

Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, интенсивность кислородзависимого метаболизма (спонтанный и индуцированный НСТ-тест), поглотельную способность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и перитонеальных макрофагов (ПМФ), антимикробную активность ПМЯЛ и ПМФ в условиях функционирования и блокады (азидом натрия) кислородзависимых факторов микробицидности в отношении грибов *Candida albicans*, активность миелопероксидазы (МП) и содержание катионных белков (КБ) в фагоцитах [7, 9]. Результаты регистрировали на 7, 14 и 28 сутки.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики [1], пакета программ Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Оценку значимости различий проводили, вычисляя медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Данные в тексте представлены в процентах к контролю (неинбредные животные).

Результаты исследования и их обсуждение

Воздействие ТХМ приводило на 7 сутки к глубокой лейкопении (до 60,68%, $p = 0,0328$), формирование которой было обусловлено снижением числа лимфоцитов (до 52,58%, $p = 0,0008$). Наблюдалось глубокое угнетение как оксидантных, так и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ. Так, интенсивность кислородзависимого киллинга снизилась почти в 2 раза (индекс инактивации (ИИ) составил 59,47%), что цитохимически подтверждалось снижением активности МП ПМЯЛ (табл. 1). Это сопровождалось усилением кислородзависимого метаболизма в спонтанном НСТ-тесте, что отражает тяжесть токсического воздействия ТХМ. В то же время в условиях индукции отмечено снижение интенсивности оксидантного метаболизма ПМЯЛ (индуцированный НСТ-тест): ПА лат – 72,58% ($p = 0,6282$), ИА лат – 71,53% ($p = 0,2228$), что отражает снижение резервного потенциала нейтрофилов.

Полученные данные могут свидетельствовать об угнетении как пероксидазозависимых, так и пероксидазозависимых

факторов оксидантного киллинга ПМЯЛ при воздействии ТХМ.

В условиях блокады оксидантных механизмов микробицидности азидом натрия ИИ снизился более чем в 2,5 раза (ИИ – 48,70%), а цитохимически наблюдалось почти трехкратное снижение уровня КБ в ПМЯЛ (табл. 2). Отмечено и снижение поглотительной способности ПМЯЛ.

Мононуклеарные фагоциты оказались более устойчивыми к действию ТХМ: на 7 сутки наблюдалось угнетение только неоксидантного киллинга ПМФ (ИИ – 75,59%), что цитохимически сопровождалось снижением уровня КБ в ПМФ.

Применение реальдирона ослабило выраженность лейкопении за счет увеличения числа нейтрофилов (до 134,76%, $p = 0,0023$) при сохранявшейся лимфопении (количество лимфоцитов составило 52,82%, $p = 0,0004$), а также в 1,5 раза (по отношению к ТХМ) повысило активность неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ – 62,34%). Цитохимически это проявилось двукратным (по отношению к ТХМ) повышением уровня КБ в нейтрофилах (табл. 2).

На 14 сутки сохранялась индуцированная ТХМ лейкопения (65,37%, $p = 0,0002$), формирование которой было уже связано со снижением числа как нейтрофилов, так и лимфоцитов (до 62,82% ($p = 0,0021$) и 67,64% ($p = 0,0002$) соответственно).

Как и на 7 сутки, наблюдалась депрессия кислородзависимых механизмов киллинга ПМЯЛ (ИИ – 63,23%), что сопровождалось подавлением кислородзависимого метаболизма ПМЯЛ (индуцированный НСТ-тест) и активности МП (табл. 1). В условиях блокады оксидантных механизмов фунгицидность ПМЯЛ несколько повышалась (по сравнению с 7-ми сутками), хотя оставалась сниженной (ИИ – 63,23%), как и уровень КБ в нейтрофилах (табл. 2).

Воздействие ТХМ привело на 14 сутки к подавлению оксидантных факторов микробицидности ПМФ (ИИ – 86,93%), что сочеталось со снижением интенсивности кислородзависимого метаболизма ПМФ как в спонтанном, так и в индуцированном НСТ-тесте. Это свидетельствует о существенном истощении резервного потенциала ПМФ и способности к образованию активных форм кислорода, которым, как известно, принадлежит ведущая роль в механизмах оксидантного киллинга ПМФ. Также наблюдалось снижение активности МП в мононуклеарных фагоцитах: процент МП – позитивных макрофагов составил 67,92% ($p = 0,0009$), а СЦК – 72,19% ($p = 0,0022$).

Таблица 1

Влияние тетрахлорметана и его комбинации с реальдином на активность миелопероксидазы в ПМЯЛ (СЦК, в % к контролю)

Сутки наблюдения	ТХМ	ТХМ + Р
7	70,24 [53,57–73,81] $P_1 = 0,0003$	75,60 [70,83–80,95]
14	77,14 [72,86 – 82,86] $P_1 = 0,0010$	88,57 [82,86–100,0]
28	72,12 [67,31–94,23]	117,31 [101,92–125,0] $P_2 = 0,0040$

Примечание. Достоверность отличий P_1 – от контроля, P_2 – от ТХМ.

Таблица 2

Влияние тетрахлорметана и его комбинации с реальдином на содержание катионных белков в ПМЯЛ (СЦК, в % к контролю)

Сутки наблюдения	ТХМ	ТХМ+Р
7	38,95 [35,79–43,16] $P_1 < 0,00001$	78,95 [69,47–88,42] $P_2 = 0,0104$
14	69,05 [64,29–72,62] $P_1 = 0,0228$	116,67 [114,29–125,0] $P_2 = 0,0001$
28	74,04 [69,23–76,92] $P_1 = 0,0001$	92,31 [86,54–98,08] $P_2 = 0,0164$

Примечание. Достоверность отличий P_1 – от контроля, P_2 – от ТХМ.

Сохранялась депрессия ТХМ неоксидантного киллинга мононуклеаров (ИИ составил 77,06%), что сопровождалось снижением содержания КБ в ПМФ: процент КБ – положительных клеток составил 59,69 ($p = 0,0082$), а СЦК – 64,08% ($p = 0,0368$). На 14 сутки наблюдалось увеличение как количества ПМФ, участвующих в фагоцитозе, так и их поглотительной способности: ФЧ составило 127,94% ($p = 0,2698$), а ФИ – 131,67% ($p = 0,0012$).

Использование реальдиона (14 сутки) полностью восстанавливало активность оксидантных и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ составил 103,23% и 114,73% соответственно). При этом реальдирон устранял депрессию ТХМ кислородзависимого метаболизма ПМЯЛ. Это согласуется с данными других авторов об активирующем влиянии реальдиона на оксидантный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов, и может свидетельствовать о повышении резервного потенциала ПМЯЛ [8, 12].

Реальдирон устранял депрессию активности МП в ПМЯЛ (табл. 1). Следовательно, применение реальдиона обеспечивало

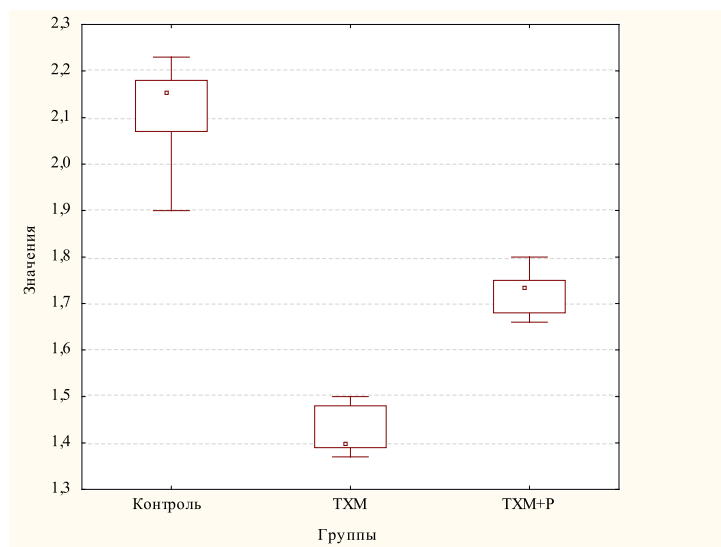
повышение активности пероксидазозависимых и пероксидазозависимых оксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ.

Восстановление активности неоксидантных факторов микробицидности ПМЯЛ (ИИ – 114,73%) под влиянием реальдиона (14-е сутки) сопровождалось двукратным (по сравнению с 7 сутками) повышением уровня КБ в ПМЯЛ (табл. 2).

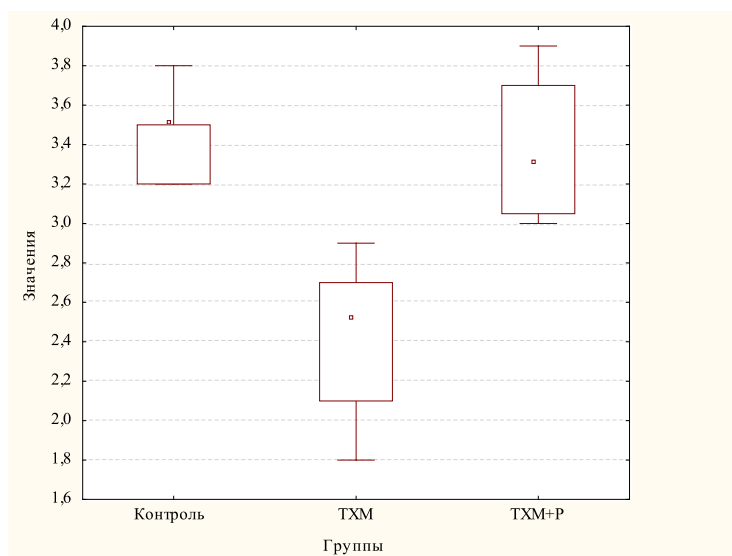
Реальдирон снижал до нормы число фагоцитирующих ПМЯЛ (ФЧ – 90,0%, $p = 1,00$) при восстановлении их поглотительной активности (ФИ – 89,39%, $p = 1,00$).

На 14-е сутки реальдирон устранял индуцированную ТХМ депрессию как кислородзависимых, так и кислороднезависимых механизмов микробицидности ПМФ (ИИ составил 100,15% и 132,97% соответственно). Восстанавливались интенсивность оксидантного метаболизма, уровень МП и КБ в мононуклеарных фагоцитах.

Реальдирон снижал до нормы число ПМФ, участвующих в фагоцитозе (ФЧ – 85,29%, $p = 0,1324$) при сохранении их поглотительной способности на уровне интактных животных (ФИ – 93,33%, $p = 1,0$).



А)



Б)

Влияние ТХМ и его комбинации с реалдироном на содержание КБ (СЦК) (А) и поглотительную способность (ФИ) (Б) в ПМФ (28 сутки наблюдения)

К 28 суткам после интоксикации ТХМ выраженность лейкопении уменьшалась (76,44%, $p = 0,2165$) за счет повышения до нормы числа лимфоцитов (83,75%, $p = 0,7144$) при сохранявшейся нейтропении (61,25%, $p = 0,0005$). Микробицидность ПМЯЛ как в условиях функционирования, так и блокады кислородзависимых механизмов повышалась, но не восстанавливалась (ИИ составил 79,19% и 75,53% соответственно). Это согласовалось с глубоким снижением активности оксидантного

метаболизма и МП в нейтрофильных гранулоцитах (табл. 1).

Усугублялась депрессия токсикантом кислороднезависимых факторов микробицидности ПМФ (ИИ составил 60,52%), что подтверждалось снижением уровня КБ в них: процент КБ – положительных клеток составил 68,0% ($p < 0,00001$), а СЦК – 64,65% ($p < 0,00001$). На 28-е сутки сохранялось увеличение числа ПМФ, участвующих в фагоцитозе (ФЧ – 123,53%, $p = 1,00$) при значимом снижении их по-

плотительной способности (ФИ – 71,43%, $p = 0,0430$).

На 28 сутки сохранялись индуцированные токсикантом лейкопения (68,44%, $p = 0,1093$), обусловленная снижением числа лимфоцитов (до 69,17%, $p = 0,0652$).

На 28-е сутки, так же, как и на 14-е сутки, реальдирон устранял депрессию токсикантом кислородзависимых и кислороднезависимых факторов микробицидности ПМЯЛ (ИИ составил 101,16% и 110,97% соответственно). Восстанавливался оксидантный метаболизм ПМЯЛ и повышалась активности МП ПМЯЛ (табл. 1), что свидетельствует об активации реальдином пероксидазозависимых и пероксидазозависимых механизмов киллинга ПМЯЛ.

Восстановление активности неоксидантных механизмов киллинга ПМЯЛ подтверждалось повышением до нормы уровня КБ в них (табл. 2). Реальдирон нормализовал поглотительную способность в нейтрофилах.

На 28-е сутки реальдирон восстанавливал активность оксидантных механизмов киллинга ПМФ (ИИ – 103,76%) за счет повышения активности кислородзависимого метаболизма ПМФ, что свидетельствует об активации реальдином пероксидазозависимых оксидантных микробицидных систем ПМФ.

В то же время применение реальдиона не устраняло вызванное ТХМ угнетение неоксидантных механизмов киллинга ПМФ (ИИ – 76,01%). Однако цитохимически наблюдалось повышение (по отношению к ТХМ) уровня КБ в ПМФ (рис. А).

Использование реальдиона снижало число ПМФ, участвующих в фагоцитозе, при повышении до нормы их поглотительной активности (рис. Б).

Заключение

Таким образом, воздействие ТХМ на организм, которое рассматривается как экспериментально-химический стресс [Халимов], приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению микробицидности фагоцитов, особенно в условиях блокады оксидантного киллинга (что коррелирует со снижением в них активности миелопероксидазы и уровня катионных белков). Применение реальдиона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в них оксидантного метаболизма, активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков, а также предупреждает падение их поглотительной способности.

Список литературы

1. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Розддрава», 2009. – 346 с.
2. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверова. – М., 2009. – 294 с.
3. Изменение функции печени при стимуляции и депрессии макрофагов у крыс Вистар с токсическим гепатитом / И.А. Гончарова, С.Я. Жанаева // Бюлл. СО РАМН. – 2004. – № 4 (114). – С. 84–87.
4. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374–382.
5. Саратиков А.С. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома Р-450 антиоксидантную функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 392–394.
6. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368–377.
7. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
8. Шкапова Е.А. Клеточная чувствительность к реаферону у больных почечно-клеточным раком после реаферонотерапии / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, А.А. Савченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 90–92.
9. Ягода А.В. Клиническая цитохимия / Под ред. А.В. Ягоды, Н.А. Локтева. – Ставрополь, 2005. – 485 с.
10. Eastmond D.A. Evaluating genotoxicity data to identify a mode of action and its application in estimating cancer risk at low doses: a case study involving carbon tetrachloride // Environ Mol Mut. – 2008. – Vol. 49. – P. 132–141.
11. Fan X. Attenuation of CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF- β 1 / X. Fan, Q. Zhang, S. Li, Y. Lv // PLoS ONE. – 2013. – № 8 (12), Article Number: e82190.
12. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials / O. Dalgard, K. Bjoro, H. Ring – Larsen, H. Verbaan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22. – P. 552–556.
13. Ishola I.O. Hepatoprotective and antioxidant activities of hepacare, a herbal formulation against carbon tetrachloride-induced liver injury / I.O. Ishola, A.A. Akinyede, A.K. Robert, S.A. Omilabu // Drug Research. – 2015. – № 65 (1). – P. 30–39.
14. Jiang Y. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference / Y. Jiang, C. Wang, Y.-Y. Li, X.-C. Wang // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – № 158 (PA). – P. 230–238.
15. Ma J.-N. Anti-hepatic fibrosis effect of low molecular weight chitosan and its influence in TLR4 expression / J.-N. Ma, H.-F. Jing, C.-M. Zhang, Y.-J. Dong // Journal of Jilin University Medicine Edition. – 2014. – № 40 (5). – P. 1013–1017.

References

1. Gareev E.M. Osnovy matematiko-statisticheskoy obrabotki mediko-biologicheskoy informacii. Ufa: Izd-vo GOU VPO «Bashgosmeduniversitet Rozdrava», 2009. 346 p.
2. Ivashkin V.T. Racionalnaja farmakoterapija v gepatologii / V.T. Ivashkin, A.O. Bueverova. M., 2009. 294 p.
3. Izmenenie funkcii pecheni pri stimuljacii i depressii makrofagov u kryss Vistar s toksicheskim gepatitom / I.A. Goncharova, S.Ja. Zhanaeva // Bjull. SO RAMN. 2004. no. 4 (114). pp. 84–87.
4. Pinegin B.V. Nejtrofily: struktura i funkcija / B.V. Pinegin, A.N. Majanskij // Immunologija. 2007. T. 28, no. 6. pp. 374–382.

5. Saratkov A.S. Vlijanie gepatoprotektorov, sodержashih fosfolipidy, na zavisimuju ot citohroma R-450 antitoksicheskiju funkciu pecheni pri jeksperimentalnom toksicheskom gepatite / A.S. Saratkov, A.I. Vengerovskij // Bjull. jeksperim. biologii i mediciny. 1999. T. 127, no. 4. pp. 392–394.
6. Simbircev A.S. Toll belki: specificheskie receptory nespecificheskogo immuniteta / A.S. Simbircev // Immunologija. 2005. no. 6. pp. 368–377.
7. Frejdlin I.S. Sistema mononuklearnih fagocitov. M.: Medicina, 1984. 272 p.
8. Shkapova E.A. Kletohnaja chuvstvitel'nost k reaferonu u bol'nyh pochechno kletohnym rakom posle reaferonoterapii / E.A. Shkapova, L.M. Kurtasova, A.A. Savchenko // Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny. 2007. T. 144, no. 7. pp. 90–92.
9. Jagoda A.V. Klinicheskaja citohimija / Pod red. A.V. Jagody, N.A. Lokteva. – Stavropol, 2005. 485 p.
10. Eastmond D.A. Evaluating genotoxicity data to identify a mode of action and its application in estimating cancer risk at low doses: a case study involving carbon tetrachloride // Environ Mol Mut. 2008. Vol. 49. pp. 132–141.
11. Fan X. Attenuation of CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF- β 1 / X. Fan, Q. Zhang, S. Li, Y. Lv // PLoS ONE. 2013. no. 8 (12), Article Number: e82190.
12. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials / O. Dalgard, K. Bjoro, H. Ring Larsen, H. Verbaan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 22. pp. 552–556.
13. Ishola I.O. Hepatoprotective and antioxidant activities of hepacare, a herbal formulation against carbon tetrachloride-induced liver injury / I.O. Ishola, A.A. Akinyede, A.K. Robert, S.A. Omilabu // Drug Research. 2015. no. 65 (1). pp. 30–39.
14. Jiang Y. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference / Y. Jiang, C. Wang, Y.-Y. Li, X.-C. Wang // Journal of Ethnopharmacology. 2014. no. 158 (PA). pp. 230–238.
15. Ma J.-N. Anti-hepatic fibrosis effect of low molecular weight chitosan and its influence in TLR4 expression / J.-N. Ma, H.-F. Jing, C.-M. Zhang, Y.-J. Dong // Journal of Jilin University Medicine Edition. 2014. no. 40 (5). pp. 1013–1017.

Рецензенты:

Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории № 9 Научно-исследовательского технологического института гербицидов и регуляторов роста растений Академии наук республики Башкортостан, г. Уфа;

Сакаева Д.Д., д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии ГБУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» Министерства здравоохранения республики Башкортостан, г. Уфа.