

60. Zou J., Crews F.T. Inflammation-IL-1 β Signaling Mediates Ethanol Inhibition of Hippocampal Neurogenesis // *Front Neurosci.* – 2012. – № 6. – P. 77.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ_ККФПННТД (конкурс региональных проектов «Сибирь», № 13-04-98091).

Сведения об авторах

Кувачева Наталья Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.

Моргун Андрей Васильевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2433952; e-mail: 441682@mail.ru.

Хилажева Елена Дмитриевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: elena.hilazheva@mail.ru.

Малиновская Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Горина Яна Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: pozhilenkova@yandex.ru.

Фролова Ольга Васильевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: frolova_olga86@mail.ru.

Труфанова Людмила Васильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: trufanova@mail.ru.

Мартьянова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© ЗАМАЙ Т. Н., ЗАМАЙ С. С., БОРИСОВ А. Г., САВЧЕНКО А. А., ЗАМАЙ Г. С., КОЛОВСКАЯ О. С., ЗАМАЙ А. С., МЕЗЬКО В. С.

УДК 57.089.2

МИКРОФЛЮИДНЫЕ УСТРОЙСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Т. Н. Замай¹, С. С. Замай¹, А. Г. Борисов², А. А. Савченко¹, Г. С. Замай¹, О. С. Коловская¹, А. С. Замай¹, В. С. Мезько²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина;

² ООО «МедБиоТех», директор – к. м. н. А. Г. Борисов.

Резюме. В обзоре рассматриваются работы, в которых показаны перспективы диагностики онкологических заболеваний с помощью методов определения уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови онкобольных. Указаны основные трудности выявления циркулирующих опухолевых клеток с помощью традиционных методов и преимущества использования микрофлюидных систем. Обсуждаются основные типы микрофлюидных устройств, способных выявлять даже одиночные циркулирующие опухолевые клетки в крови онкобольных. Отмечается, что несмотря на успехи, достигнутые в разработке методов детекции циркулирующих опухолевых клеток, в клиническую практику микрофлюидные устройства для диагностики онкозаболеваний пока не внедрены.

Ключевые слов : диэлектрофорез, микрофлюидные устройства, аптамеры, онкологические заболевания, циркулирующие опухолевые клетки, диагностика.

Одним из наиболее важных свойств опухолевых клеток является изменение их морфологии, выражающееся в ухудшении адгезионных взаимодействий клеток друг с другом и внеклеточным матриксом, что приводит к увеличению их подвижности и попаданию в кровоток [2]. Подсчитано, что опухоль массой 1 грамм высвобождает в кровяное русло ежедневно около 1 млн. опухолевых клеток, часть

из которых может давать метастазы [20] (рис.1). Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) появляются в кровяном русле уже на ранних стадиях канцерогенеза, а также при его рецидивах, поэтому их число является важным показателем степени развития опухолевого процесса. Экспериментально установлено, что уровень ЦОК может стать предиктором выживаемости пациентов с метастатическим

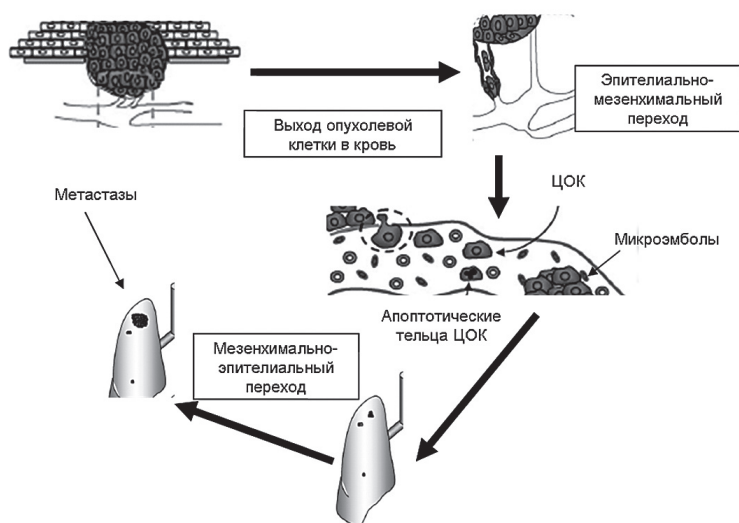


Рис. 1. Основные этапы развития метастазов.

раком [21]. По этой причине показатель содержания ЦОК в крови важен как для оценки прогноза течения опухолевого процесса, так и для персонализированной терапии и мониторинга лечения.

Преимуществом диагностики канцерогенеза с помощью ЦОК является возможность неинвазивной биопсии опухоли. По этой причине детекция ЦОК может стать важным методом уточнения прогноза канцерогенеза и, кроме того, служить контролем роста опухоли в реальном времени и использоваться для мониторинга индивидуальной противоопухолевой терапии.

Методы детекции циркулирующих опухолевых клеток

В настоящее время наиболее часто используемыми методами оценки уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови являются центрифугирование в градиенте фикола, полимеразная цепная реакция [23], магнитная сепарация и проточная цитометрия [17,25]. При магнитной сепарации применяются магнитные частицы, конъюгированные с антителами для выделения опухолевых клеток и антителами для удаления клеток крови. Этот принцип используется в CellSearch™ анализе (единственный метод определения ЦОК, разрешенный в США для клинического использования). Метод определения ЦОК с помощью проточной цитометрии пока не нашел широкого применения в клинических исследованиях по причине низкого содержания циркулирующих опухолевых клеток в крови [16,25]. Самые большие перспективы в настоящее время имеет метод выявления ЦОК в крови с помощью микрофлюидных устройств [11, 13, 15, 17, 24].

Микрофлюидные устройства

Микрофлюидные устройства по сравнению с другими методами детекции циркулирующих опухолевых клеток имеют ряд важных преимуществ, в частности, позволяют выделять клетки без использования антител. В этом случае разделение биологических объектов основывается на различии

их физико-химических свойств, тогда как обычно для детекции опухолевых клеток используют меченые антитела, а в последнее время стали применять аптамеры [1, 10, 22, 27, 30].

Другим не менее важным преимуществом использования микрофлюидных устройств для детекции биологических объектов является то, что для анализа требуется малый объем образца, в то время как обычно для выявления ЦОК ввиду слишком низкого содержания их в крови требуется от 1 до 10 мл крови [19]. Хотя именно это преимущество микрофлюидных устройств может создавать и определенные проблемы, например, приводить к недостаточной чувствительности детектирования, поскольку объем используемого образца, необходимый для детекции, зависит от эффективности сенсора и концентрации детектируемой мишени, а, как известно, детектируемые мишени в биологических жидкостях находятся в чрезвычайно низких концентрациях (10^{-12} и меньше). Таким образом, определение может выходить за пределы теоретически достижимой чувствительности. Для преодоления этого недостатка в микрофлюидных устройствах используют концентраторы.

Микрофлюидные устройства, применяемые в настоящее время в научных исследованиях и медицине, представлены широким спектром различных модификаций. В них используют разнообразные принципы разделения, концентрирования и детекции. В целом все микрофлюидные системы можно разделить на две группы. К первой группе относятся микрофлюидные устройства, которые позволяют выделять ЦОК только на основании различия физико-химических свойств нормальных и опухолевых клеток [17, 24]. Ко второй группе относятся микрофлюидные системы, использующие белковые антитела [26] или аптамеры (14, 18) для улавливания циркулирующих опухолевых клеток (рис. 2).

В микрофлюидных устройствах, использующих для связывания циркулирующих опухолевых клеток антитела и аптамеры, применяют разнообразные поверхности, в зависимости от типа детектора. Для электрохимической детекции в качестве электродов чаще используют

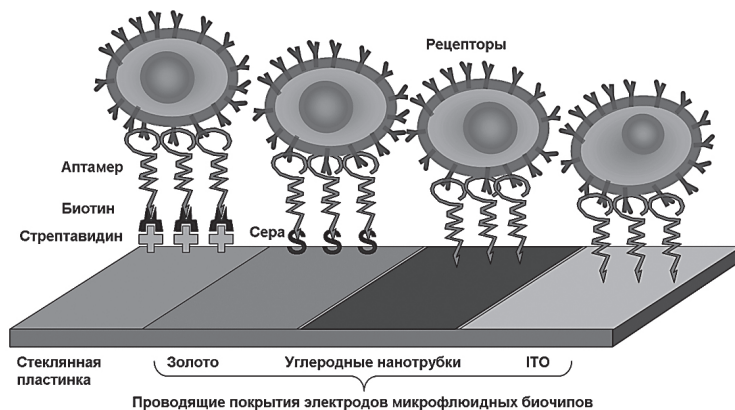


Рис. 2. Аптамеры, иммобилизованные на различных поверхностях.

поверхность с золотым напылением [4] и полидиметилсилоксаном (PDMS) [6], реже в качестве материала для электрода применяют углерод, хотя он имеет низкую абсорбцию биомолекул и отличную биосовместимость [5]. В зависимости от задач и способа детекции биологических мишеней могут применяться эти или другие типы поверхностей, различные конфигурации канавок на которых получают в основном с помощью фотолитографии.

В микрофлюидных устройствах применяют три основных метода разделения – аффинную хроматографию, магнитную сепарацию и методы, основанные на различии физико-химических свойств клеток (размер, способность к деформации, диэлектрофоретические свойства и др.).

Микрофлюидная платформа, основанная на аффинной хроматографии

Микрофлюидная аффинная хроматография – метод, в котором захват опухолевых клеток из гетерогенной клеточной популяции происходит путем специфического связывания с субстрат-иммобилизованными высокоаффинными лигандами [17,31]. В таких микрофлюидных устройствах зачастую используют PDMS-каналы, на поверхности которых иммобилизованы белковые антитела или аптамеры. Технология применения такого типа микрофлюидных устройств позволяет с очень большой вероятностью выделять из крови онкобольных циркулирующие опухолевые клетки [8].

Микрофлюидные платформы с магнитной сепарацией

Магнитная сепарация основана на взаимодействии между антигеном на поверхности клетки и антителами, конъюгированными с магнитными частицами. В литературе описано несколько микрофлюидных устройств, работающих по принципу магнитной сепарации и позволяющих концентрировать из крови онкобольных циркулирующие опухолевые клетки [13,15]. Принцип работы микрофлюидного устройства на основе магнитной сепарации представлен на рисунке 3. Для клеточной сепарации используют различные антитела, выбор которых зависит от типа клеток, например, для выделения клеток рака простаты используют антитела PSMA и CD10 [7].

Микрофлюидные платформы, основанные на разделении опухолевых клеток по размерам

Для выделения опухолевых клеток могут быть использованы их различия в размерах [9,32]. В такого рода устройствах подразумевается, что опухолевые клетки по своим размерам больше, чем эритроциты и лимфоциты. Такие микрофлюидные устройства позволили выделить циркулирующие опухолевые клетки из крови онкобольных раком простаты, груди и прямой кишки [31].

Микрофлюидные платформы, основанные на разделении опухолевых клеток методом диэлектрофореза

Диэлектрофорез – это явление перемещения микрочастицы в неоднородном электрическом поле, вызванное взаимодействием вынужденного (индуцированного) диполя микрочастицы с внешним электрическим полем [3]. Принцип концентрирования биологических объектов с помощью диэлектрофореза заключается в том, что в неоднородном переменном электрическом поле клетки поляризуются, что заставляет их двигаться: при положительной поляризации в сторону с большей напряженностью электрического поля, а при отрицательной – в сторону более низкой напряженности. На границе между этими областями при определенной равновесной частоте электрического поля клетки становятся неподвижными.

С помощью переменного электрического поля, используя различные его характеристики, можно добиться концентрирования клеток или их разделения, в частности, популяции лимфоцитов на субпопуляции [28], отделения опухолевых клеток от нормальных, живых от неживых и т. д. [12]. В частности, в статье С.-Т. Huang с соавт. [11] показана возможность сепарации и концентрирования клеток HeLa [рис. 4]. Кроме того, использование диэлектрофореза делает возможным сепарацию биологических объектов по размерам [29] и морфологии [28], что крайне важно, поскольку это дает возможность оценивать не только

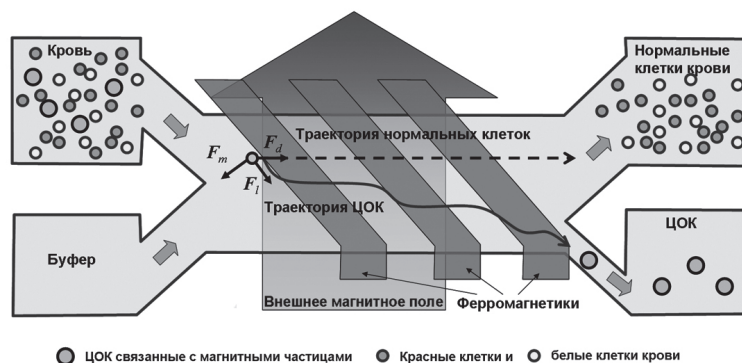


Рис. 3. Микрофлюидное устройство для магнитной сепарации циркулирующих опухолевых клеток.

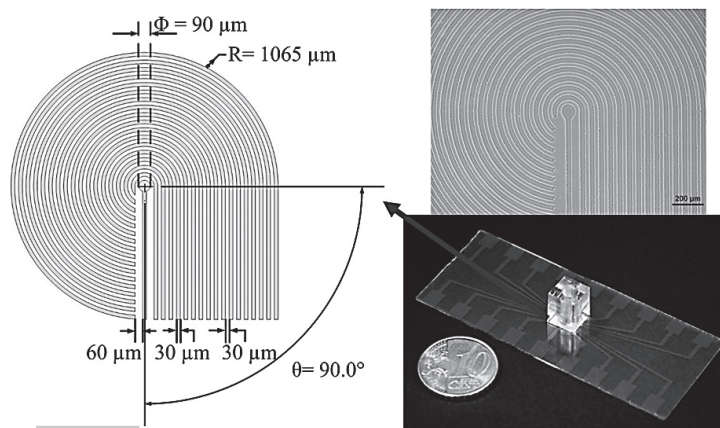


Рис. 4. Микрофлюидная камера, способная разделять опухолевые и нормальные клетки [11].

количество клеток в популяции, в частности, циркулирующих опухолевых клеток, но и их производных — апоптотических телец и микроэмбол.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что в настоящее время одним из наиболее перспективных и активно развивающихся методов диагностики онкологических заболеваний и мониторинга противоопухолевой терапии является определение содержания циркулирующих опухолевых клеток в крови онкобольных. Циркулирующие опухолевые клетки появляются в кровяном русле на самых ранних стадиях опухолевого процесса и при его рецидивах. Выявление циркулирующих опухолевых клеток в крови затруднено, поскольку их содержание невелико, и поэтому для выявления опухолевых клеток требуется большой объем крови — до 10 мл. В связи с этим в настоящее время активно развиваются методы, использующие микрофлюидные устройства. На сегодняшний день разработано большое количество разнообразных микрофлюидных устройств, использующих различные принципы выделения и детекции опухолевых клеток. Однако, несмотря на то, что исследователями на образцах крови онкобольных убедительно доказана способность микрофлюидных устройств выявлять в образцах крови даже одиночные циркулирующие опухолевые клетки, в клиническую практику эти устройства для диагностики онкозаболеваний пока не внедрены.

Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (Государственный контракт № 14.512.11.0086).

MICROFLUIDIC APPLIANCES IN CANCER DIAGNOSTICS

T. N. Zamay¹, S. S. Zamay¹, A. G. Borisov²,
A. A. Savchenko¹, G. S. Zamay¹,
O. S. Kolovskaya¹, V. S. Mezko²

¹Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

²MedBioTech, Ltd

Abstract. The review regards the articles that show the prospects of cancer diagnostics using the methods of determining the levels of circulating tumor cells in the blood of cancer patients. Are identified the main difficulties of detecting the circulating tumor cells using traditional methods and the advantages of microfluidic systems. Are discussed the main types of microfluidic appliances that can detect even single circulating tumor cells in the blood of cancer patients. It is noted that, despite the progress made in the development of methods for the detection of circulating tumor cells, microfluidic devices for the diagnosis of cancer is not yet implemented in the clinical practice.

Key words: dielectrophoresis, microfluidic appliances, aptamers, cancer, circulating tumor cells, diagnostics.

Литература

1. Коловская О.С., Замай Т.Н., Замай А.С. и др. Взаимодействие ДНК-аптамер/белок как причина апоптоза и остановки пролиферации в клетках асцитной карциномы Эрлиха // Биологические мембраны. — 2013. — Т. 30, № 5-6. — С.1-14.
2. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 229-235.
3. Abgrall P., Gu A.M. Lab-on-chip technologies: making a microfluidic network and coupling it into a complete microsystem—a review // J. Micromech. Microeng. — 2007. — Vol. 17. — P. R15-R49.
4. Bang G.S., Cho S., Kim N.-G. A novel electrochemical detection method for aptamers biosensors // Biosens. Bioelectron. — 2005. — Vol. 21. — P. 863-870.
5. Cai H., Le T.M.-H., Hsing I.-M. Label-free protein recognition using an aptamer-based impedance measurement assay // Sens. Actuator B. — 2006. — Vol. 114. — P. 433-437.
6. Chen J., Li J., Sun Y. Microfluidic approaches for cancer cell detection, characterization, and separation // Lab. Chip. — 2012. — Vol. 12. — P. 1753-1767.
7. Estes M.D., Ouyang B., Ho S.M. et al. Isolation on prostate cancer cell subpopulations of functional interest by use of an on-chip magnetic bead-based cell separator // J. Micromech. Microeng. — 2009. — Vol. 19. — P. 095015.
8. Gleghorn J.P., Pratt E.D., Denning D. et al. Capture of circulating tumor cells from whole blood of prostate cancer patients using geometrically enhanced differential immunocapture (GEDI) and a prostate-specific antibody // Lab Chip. — 2010. — Vol. 10. — P. 27-29.
9. Gossett D.R., Weaver W.M., Mach A.J. et al. Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems // Anal. Bioanal. Chem. — 2010. — Vol.397. — P.3249-3267.
10. Huang Y., Chang H., Tan W. Cancer cell targeting using multiple aptamers conjugated on nanorods // Anal. Chem. — 2008. — Vol. 80. — P. 567-572.
11. Huang C.-T., Amstislavskaya T.G., Chen G.-H. et al. Selectively Concentrating Cervical Carcinoma Cells from Red Blood Cells Utilizing Dielectrophoresis with Circular ITO Electrodes in Stepping Electric Fields // Journal of Medical and Biological Engineering. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 51-58.
12. Jen C.-P., Chen W.-F. An insulator-based dielectrophoretic microdevice for the simultaneous filtration and focusing of biological cells // Biomicrofluidics. — 2011. — Vol. 5. — P. 044105(1)-044105(11).
13. Kim S., Han S.-I., Park M.-J. et al. Circulating Tumor Cell Microseparator Based on Lateral Magnetophoresis and Immunomagnetic Nanobeads // Anal. Chem. — 2013. — Vol. 85. — P. 2779-2786.

14. Lee J.A., Hwang S., Kwak J. et al. An electrochemical impedance biosensor with aptamer-modified pyrolyzed Carson electrode for label-free protein detection // *Sensor and Actuators B.* – 2008. – Vol. 129. – P. 372-379.

15. Liu Z., Huang F., Du J. et al. Rapid isolation of cancer cells using microfluidic deterministic lateral displacement structure // *Biomicrofluidic.* – 2013. – Vol. 7. – P. 011801(1)-011801(9).

16. Marrinucci D., Bethel K., Kolatkar A. et al. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers // *Phys. Biol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 1-9.

17. Nagrath S., Sequist L.V., Maheswaran S. et al. Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology // *Nature.* – 2007. – Vol. 450. – P. 20-27.

18. Nguyen T., Pei R., Stojabovic M. et al. An aptamer-based microfluidic device for thermally controlled affinity extraction // *Microfluidic Nanofluid.* – 2009. – Vol. 6. – P. 479-487.

19. Pantel K., Alix-Panabieres C. Circulating tumor cells in cancer patients: challenges and perspectives // *Trends in Molecular Medicine.* – 2010. – Vol. 16. – P. 398-406.

20. Parkinson D.R., Dracopoli N., Petty B.G. et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use // *Journal of Translational Medicine.* – 2012. – Vol. 10. – P. 138.

21. Paterlini-Brechot P., Benali N.L. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions // *Cancer Letters.* – 2007. – Vol. 253. – P. 180-204.

22. Sasaki T., Kurodab M., Katashimac K. et al. In Vitro Assessment of Factors Affecting the Apparent Diffusion Coefficient of Ramos Cells Using Bio-phantoms // *Acta Med. Okayama.* – 2012. – Vol. 66, № 3. – P. 263-270.

23. Schuler F., Dolken G. Detection and monitoring of minimal residual disease by quantitative Real-Time PCR // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 363. – P. 147-156.

24. Shao H., Chung J., Balaj L. et al. Protein typing of circulating microvesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy // *Nature Medicine.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1835-1840.

25. Soontornworajit B., Wang Y. Nucleic acid aptamers for clinical diagnosis: cell detection and molecular imaging // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – Vol. 399. – P. 1591-1599.

26. Stoff S.L., Hsu C.-H., Tsurkov D.I. et al. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 43. – P. 18392-18397.

27. Wang Y., Tan J., Asgar W. et al. Velocity Effect on Aptamer-Based Circulating Tumor Cell Isolation in Microfluidic Devices // *J. Physical Chemistry B.* – 2011. – Vol. 115. – P. 13891-13896.

28. Yang J., Huang Y., Wang X. et al. Dielectric Properties of Human Leucocyte Subpopulations Determined by Electrorotation as a Cell Separation Criterion // *Biophysical Journal.* – 1999. – Vol. 76. – P. 3307-3314.

29. Zehe A., Ramirez A., Starostenko O. Mathematical modeling of electro-rotation spectra of small particles in liquid solutions. Application to human erythrocyte aggregates // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2004. – Vol. 37, № 2. – P. 173-183.

30. Zhang Y., Chen Y., Han D. et al. Aptamers selected by cell-SELEX for application in cancer studies // *Bioanalysis.* – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 907-918.

31. Zheng X., Cheung L.S., Schroeder J.A. et al. A high-performance microsystem for isolating circulating tumor cells // *Lab Chip.* – 2011. – Vol. 11. – P. 3269-3276.

32. Zheng S., Lin H., Liu Q. et al. Membrane microfilter devices for selective capture, electrolysis and genomic analysis of human circulating tumor cells // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – Vol. 1162. – P. 154-161.

Сведения об авторах

Замай Татьяна Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: tzamay@yandex.ru.

Замай Сергей Сергеевич – кандидат физико-математических наук, главный специалист Управления инновационной деятельности ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2408844; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru.

Борисов Александр Геннадьевич – кандидат медицинских наук, директор ООО «МедБиоТех»

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1г; тел. 8(391)2712939; e-mail: 2712939@mail.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(3912)283640; e-mail: aasavchenko@mail.ru.

Замай Галина Сергеевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: zamay_galina@mail.ru.

Коловская Ольга Сергеевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: zamaykin@gmail.com.

Замай Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495085; e-mail: annazamay@yandex.ru.

Мезько Василий Сергеевич – научный сотрудник ООО «МедБиоТех».

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1г; тел. 8(391)2495865; e-mail: mezkovs@mail.ru.