

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕНОЛСОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*SORBUS AUCUPARIA L.*) В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О.Ю. Рыбалкина<sup>1\*</sup>, Т.Г. Разина<sup>1</sup>, Е.А. Киселева<sup>1</sup>, Г.И. Калинкина<sup>2</sup>, Н.В. Исайкина<sup>2</sup>,  
Е.П. Зуева<sup>1</sup>, В.В. Жданов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины  
им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН  
634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Рябина обыкновенная (*Sorbus aucuparia L.*) является ярким представителем фенолсодержащих лекарственных растений. Широко распространённое и культивируемое растение имеет достаточную сырьевую базу не только плодов, но и других частей растения (листьев, цветков); является перспективным источником биологически активных комплексов для разработки новых лекарственных средств. В работе установлено содержание основных групп фенольных соединений в экстрактах из плодов, листьев и цветков *S. aucuparia L.*, которые получали по оригинальной технологии подкисленным 95%-ным этанолом. Определяли содержание суммы фенольных соединений, а также флавоноидов, в т. ч. антоцианов, фенолокислот, дубильных веществ. Изучено влияние данных фенолсодержащих экстрактов на развитие перевиваемых опухолей (карцинома легких Льюис, рак лёгкого-67) и эффективность лечения циклофосфаном. Выявлено, что использование растительных комплексов приводит к достоверной ингибции развития метастазов в лёгких, а также повышению противоопухолевой и противометастатической активности циклофосфана в комбинированном лечении. Полученные новые данные представляют интерес для дальнейшего изучения этих фенолсодержащих комплексов с целью создания на их основе лекарственных средств для повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** рябина обыкновенная, фенольные соединения, перевиваемые опухоли, циклофосфан

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Рыбалкина О.Ю., Разина Т.Г., Киселева Е.А., Калинкина Г.И., Исайкина Н.В., Зуева Е.П., Жданов В.В. Оценка эффективности использования фенолсодержащих комплексов из различных частей рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia L.*) в онкологическом эксперименте. *Биомедицина*. 2022;18(4):74–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-4-74-85>

Поступила 06.04.2022

Принята после доработки 27.09.2022

Опубликована 10.12.2022

## EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PHENOL-CONTAINING COMPLEXES EXTRACTED FROM DIFFERENT PARTS OF *SORBUS AUCUPARIA* L. IN AN ONCOLOGICAL EXPERIMENT

Olga Yu. Rybalkina<sup>1\*</sup>, Tatyana G. Razina<sup>1</sup>, Elena A. Kiseleva<sup>1</sup>, Galina I. Kalinkina<sup>2</sup>,  
Nadezhda V. Isaikina<sup>2</sup>, Elena P. Zueva<sup>1</sup>, Vadim V. Zhdanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research  
Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
634028, Russian Federation, Tomsk, Lenina Ave., 3

<sup>2</sup> Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskiy Trakt, 2

Mountain ash (*Sorbus aucuparia* L.) is a prominent representative of phenolic medicinal plants. A widespread and cultivated plant, it has a sufficient raw material base not only of fruits, but also of other parts of the plant (leaves, flowers); it is a promising source of biologically active complexes for the development of new medical drugs. In the work, the content of the main groups of phenolic compounds in plant extracts from fruits, leaves and flowers of *S. aucuparia* L. was determined. Extracts were obtained using the original technology with acidified 95% ethanol. The content of the sum of phenolic compounds was determined, as well as the content of anthocyanins, flavonoids, phenolic acids, tannins. The effect of these phenol-containing complexes on the development of transplanted tumors (Lewis lung carcinoma, lung cancer-67) and the effectiveness of cyclophosphane treatment were studied. It was revealed that the use of plant complexes leads to a significant inhibition of the development of metastases in the lungs, as well as an increase in the antitumor and anti-metastatic activity of cyclophosphane in combined treatment. The new data obtained are of interest for further study of these phenol-containing complexes in order to create drugs based on them to increase the effectiveness of chemotherapy for malignant neoplasms.

**Keywords:** mountain ash, phenolic compounds, transplantable tumors, cyclophosphamide

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Kiseleva E.A., Kalinkina G.I., Isaikina N.V., Zueva E.P., Zhdanov V.V. Evaluation of the Efficiency of Phenol-Containing Complexes Extracted from Different Parts of *Sorbus Aucuparia* L. in an Oncological Experiment. *Journal Biomed.* 2022;18(4):74–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-4-74-85>

Submitted 06.04.2022

Revised 27.09.2022

Published 10.12.2022

### Введение

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности в мире, в т. ч. и в России. Смертность от рака, по прогнозам ВОЗ, будет продолжать расти, и к 2030 г. превысит 11 млн случаев в год. Ежегодно в России выявляется около 500 тыс. человек с впервые установленным онкологическим диагнозом, более половины из них получают химиотерапию. Внедрение новых схем медикаментозной терапии позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов.

В то же время основным недостатком химиотерапии является высокая токсичность препаратов, делающая невозможным увеличение дозы для полного уничтожения опухолевых клеток и уменьшения их инвазивной активности [8]. Из-за малой терапевтической широты цитостатическая терапия приводит к побочным эффектам даже в дозах, рекомендованных для клинического применения. Особую проблему в онкологии представляют микроскопические очаги опухолевого роста, которые в дальнейшем превращаются в метастазы. В настоящее

время на мировом фармацевтическом рынке представлено большое количество цитостатиков, однако по-прежнему актуальным является поиск средств дополнительной терапии, обладающих способностью ингибировать рост опухоли и метастазов, а также повышать эффективность химиотерапии и снижать её побочные проявления. Предпочтение отдаётся композициям из лекарственного растительного сырья, которые, как правило, не обладают токсическими свойствами, экономически выгодны, отличаются широким спектром действия. Многочисленными экспериментальными исследованиями доказана целесообразность использования в схемах цитостатического лечения препаратов природного происхождения [11], при этом наибольший интерес представляют лекарственные растения, в которых основная роль в проявляемых эффектах принадлежит фенольным соединениям, в частности антоцианам [7].

Ярким представителем фенолсодержащих лекарственных растений является рябина обыкновенная (*Sorbus aucuparia* L.) — широко распространённое в природе и культивируемое растение; имеет достаточную сырьевую базу не только плодов, но и других частей растения (листьев, цветков); является перспективным источником биологически активных комплексов для разработки новых лекарственных средств [22, 23]. Согласно Государственной Фармакопее РФ, *S. aucuparia* L. является официальным лекарственным растением [3], плоды которого входят в состав витаминного сбора № 2 в качестве поливитаминного средства [2].

Фармакологическая активность каждой части растения зависит от количественного содержания и характера биологически активных веществ, в частности фенольных соединений. В плодах, листьях и цветках *S. aucuparia* L. содержатся такие фенольные соединения, как различные классы флавоноидов, дубильные вещества [9]. Именно фенольный состав растительного сырья

*S. aucuparia* L. представляет наибольший интерес для медицинской практики, поскольку эти вещества существенно влияют на метаболизм опухолевых клеток, что приводит к подавлению опухолевого роста [20]. Многочисленные экспериментальные данные указывают на возможность повышения эффективности химиотерапии растительными препаратами, содержащими фенольные соединения [4]. Кроме того, комплекс биологически активных веществ (БАВ) различных частей *S. aucuparia* L., обладающих индивидуальными свойствами и способностью усиливать действие друг друга, определяют возможность воздействия на различные звенья патологического процесса. Имеются сведения об ингибирующем влиянии флавоноидов растений на пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток [1]. Таким образом, **целью работы** явилось изучить влияние фенолсодержащих комплексов (ФСК), полученных из плодов, листьев и цветков *S. aucuparia* L. на развитие переносимых опухолей и эффективность цитостатического лечения; определить содержание основных групп фенольных соединений в данных растительных комплексах.

## Материалы и методы

Для получения жидких экстрактов, содержащих комплекс фенольных соединений, использовали цветки, листья и плоды *S. aucuparia* L. (сем. *Rosaceae*), произрастающей в окрестностях г. Томска и собранных в 2019 г.: цветки — в период цветения растения; плоды и листья — в период полного созревания плодов. Сырьё сушили тепловой конвекторной сушкой при температуре 40–50 °С до воздушно-сухого состояния.

ФСК из плодов, цветков и листьев *S. aucuparia* L. получали по оригинальной технологии методом динамической дробной мацерации. Для получения экстрактов использовали лабораторный реактор с паровой рубашкой («Radleys», Германия). Сырьё рябины измельчали до размера ча-

стиц диаметром 0,3–0,5 см. Экстракты готовили в соотношении 1:5 спиртом этиловым 95%-ным, содержащим 1% кислоты хлористоводородной концентрированной. Экстракт плодов рябины обыкновенной на 95%-ном подкисленном спирте представляет собой тёмно-вишнёвую жидкость со специфическим фруктовым запахом кисловато-горького вкуса; аналогичные экстракты цветков рябины обыкновенной — жидкость вишнёвого цвета, экстракт листьев рябины обыкновенной — жидкость бурого цвета (присутствие хлорофилла).

Выбор экстрагента обусловлен необходимостью максимального извлечения из сырья группы фенольных соединений, в т. ч. производных флавана — катехинов и лейкоцианидинов [18], которые в процессе получения ФСК окисляются до антоцианов.

Для исследования химического состава растительных комплексов использовали общепринятые методики спектрофотометрического анализа, основанные на измерении оптической плотности БАВ: антоцианидины и фенолокислоты определяли методом прямой спектрофотометрии в расчёте на цианидин-3-О-глюкозид и хлорогеновую кислоту соответственно. Содержание антоцианидинов в растительных комплексах определяли по удельному показателю поглощения ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) цианидин-3-О-глюкозида, который при длине волны  $542 \pm 2$  нм составляет 100 [1]. Содержание фенолокислот определяли по удельному показателю поглощения ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) кислоты хлорогеновой, который при длине волны  $327 \pm 2$  нм составляет 507. Флавоноиды определяли методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием реакции комплексообразования с 5%-ным спиртовым р-ром алюминия хлорида. Расчёт суммы флавоноидов проводили с использованием удельного показателя поглощения ( $E_{1\text{см}}^{1\%}$ ) комплекса р-ра стандартного образца рутина с алюминия хлоридом при длине волны 415 нм равного 260 (ГФ). Показания снимали на спек-

трофотометре СФ-2000 (Россия). Сумму фенольных соединений и дубильные вещества определяли методом перманганатометрического титрования с осаждением последних р-ром желатина [18].

Эксперименты по оценке влияния фенолсодержащих комплексов из *S. aucuparia* L. на развитие опухолей и метастазов выполнены на 130 мышах-самках линии С57BL/6 (массой 20–21 г в возрасте 3 мес.), полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Мыши конвенциональные 1-й категории (сертификат качества № 188-05). Содержание животных осуществляли по правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Эксперименты проведены в соответствии с приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», Федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [10], «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2013 г.). Дизайн экспериментов одобрен Этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.

Метастазирующие гематогенно опухоли — карциному лёгких Льюис (LLC) и рак лёгкого-67 (РЛ-67) — перевивали внутримышечно по  $5 \times 10^6$  клеток в 0,1 мл физ. р-ра [13]. Исследуемые ФСК деалкоголизировали на водяной бане и вводили мышам внутривенно в дозах 1 и 5 мл/кг ежедневно с 7-х сут после перевивки опухолей в течение 9–11-ти сут. В экспериментах применяли алкилирующий цитостатический препарат циклофосфан (ЦФ) производства ОАО «Биохимик» (Россия), который вводили мышам однократно внутривенно в дозе 125 мг/кг на 11-е сут после трансплантации опухолей.

По окончании экспериментов мышей умерщвляли дислокацией шейного отдела позвоночника, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждённые Министерством здравоохранения РФ. Определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и площадь метастазов в лёгких, вычисляли торможение роста опухоли, частоту метастазирования и индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) в процентах [10].

Количественные показатели представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Для качественных признаков указывалась относительная величина в %. Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона—Манна—Уитни ( $U$ ) и углового преобразования Фишера ( $\phi$ ) (программное обеспечение Statistica). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [6].

## Результаты исследований

По данным химического анализа, фенольные соединения растительных комплексов из плодов, листьев, цветков *S. aucuparia* L. представлены флавоноидами, в т. ч. антоцианидинами, фенолокислотами и дубильными веществами (табл. 1).

Лидирующим по содержанию суммы фенольных соединений является ФСК пло-

дов: содержание этих БАВ в сухом остатке превышало таковые в ФСК листьев и цветков в 2,2 и 1,6 раза соответственно. Из трёх представленных для анализа экстрактов максимальное количество антоцианидинов и фенолокислот также регистрировалось в ФСК плодов, хотя в ФСК листьев и цветков они присутствовали в достаточном количестве для проявления фармакологических эффектов. Показано, что по количеству дубильных веществ доминирующую позицию занял ФСК листьев, превосходя по количеству этих БАВ ФСК плодов и цветков в 4,4 и 4,2 раза (табл. 1). Таким образом, полученные результаты подтверждают обоснованность нашего интереса к плодам, листьям и цветкам *S. aucuparia* L., как к дополнительным источникам лекарственных средств для повышения эффективности химиотерапии опухолей.

В экспериментах на мышах-самках линии C57BL/6 с карциномой лёгких Льюис выявлено уменьшение массы первичной опухоли под влиянием фенолсодержащих комплексов плодов и листьев *S. aucuparia* L., вводимых в дозах 1 и 5 мл/кг: ТРО составило 12–27%. Кроме того, обнаружено достоверное ингибирующее влияние растительных комплексов на развитие метастатического процесса. Так, при введении мышам ФСК плодов в дозе 1 мл/кг количество метастазов в лёгких и их площадь оказались меньше в 1,8 и 3,3 раза. При использовании ФСК цвет-

**Таблица 1.** Результаты определения фенольных соединений в растительных комплексах плодов, листьев, цветков *Sorbus aucuparia* L., полученных спиртом этиловым 95%-ным, содержащим 1% кислоты хлористоводородной концентрированной

**Table 1.** Determination of phenolic compounds in plant complexes from berries, leaves and flowers of *Sorbus aucuparia* L. extracted with ethyl alcohol 95% containing 1% concentrated hydrochloric acid

Объект исследования	ФСК плодов	ФСК листьев	ФСК цветков
БАВ	Содержание, % на сухой остаток экстракта		
Сумма фенольных соединений	7,30±0,37	3,25±0,20	4,54±0,20
Флавоноиды, в расчёте на рутин	0,11±0,01	0,37±0,01	0,65 ±0,03
Антоцианидины, в расчёте на цианидин-3-О-глюкозид	3,30±0,20	2,59±0,10	2,41±0,12
Фенолокислоты, в расчёте на хлорогеновую кислоту	2,97±0,15	1,79±0,06	1,82±0,08
Дубильные вещества	0,19±0,01	0,84±0,01	0,20±0,00



ков число метастатических узлов достоверно снизилось в 2,4 (1 мл/кг) и 2,2 (5 мл/кг) раза, при этом площадь метастатического поражения уменьшилась в 5,8 и 3,6 раза соответственно. ФСК листьев в дозе 5 мл/кг оказывал тормозящее влияние на развитие метастазов, уменьшая их количество (в 2,3 раза) и площадь (в 6,8 раза) по сравнению с показателями у мышей контрольной группы. В этой группе мышей отмечено снижение частоты метастазирования опухоли со 100% в контроле до 75% у получавших ФСК листьев (табл. 2).

Применение циклофосфана в экспериментах в указанном режиме привело к умеренному ингибирующему влиянию на рост первичного опухолевого узла: ТРО в представленных сериях не превышало 47%. Под действием цитостатика наблюдалась ингибция развития гематогенных метастазов (табл. 2).

При добавлении в схему химиотерапии растительных комплексов *S. aucuparia* L. отмечено существенное повышение противометастатического действия циклофосфана. Так, у животных, получавших фенолсодержащий комплекс плодов, многократно меньше оказалось как количество, так и площадь метастатического поражения лёгких. Частота метастазирования в группах сочетанного использования цитостатика и ФСК плодов в дозах 1 и 5 мл/кг составила 20 и 38% соответственно против 90% у мышей группы монокимиотерапии, ИИМ достигал 99% (табл. 2).

При введении циклофосфана совместно с ФСК листьев в дозе 5 мл/кг выявлено достоверное уменьшение всех показателей процесса диссеминации: частота метастазирования составила 63% против 100%, количество метастазов снизилось в 7,4 раза, их площадь оказалась в 12,7 раза меньше, чем у животных группы монокимиотерапии, при этом индекс ингибирования метастазирования составил 95%. Если же совместно с цитостати-

ком вводили ФСК листьев в дозе 1 мл/кг, метастазы в лёгких мышей полностью отсутствовали (табл. 2).

Использование цитостатика и ФСК цветков *S. aucuparia* L. в дозах 1 и 5 мл/кг вызывало достоверное уменьшение как количества (в 3,3 и 3,8 раза), так и площади (в 3,4 и 8,0 раза) метастазов в лёгких; ИИМ составил 94 и 97% соответственно. Кроме того, у мышей, получавших на фоне химиотерапии этот фенолсодержащий комплекс в дозе 5 мл/кг, достоверно ниже оказалась частота метастазирования — 44% против 89% у получавших только цитостатик (табл. 2).

У мышей с РЛ-67, получавших изучаемые фенолсодержащие комплексы в изолированном режиме введения, масса первичной опухоли не отличалась от контрольных значений. У животных с опухолью, получавших ФСК плодов, листьев и цветков *S. aucuparia* L., в обеих изучаемых дозах наблюдалось достоверное ингибирующее влияние на процесс метастазирования, судя по количеству метастатических узлов в лёгких и площади поражения. Анализ индекса ингибирования метастазирования в % — интегрального показателя угнетения процесса диссеминации, позволил выстроить ряд его значений по мере увеличения противометастатического эффекта: 31 (ФСК листьев, 1 мл/кг) < 38 (ФСК цветков, 5 мл/кг) < 53 (ФСК листьев, 5 мл/кг) < 55 (ФСК плодов, 5 мл/кг) < 67 (ФСК цветков, 1 мл/кг) < 77 (ФСК плодов, 1 мл/кг).

В то же время, если цитостатик не оказал ингибирующего влияния на опухолевый узел, то при добавлении в схему химиотерапии ФСК из листьев наблюдалось торможение роста первичной опухоли относительно показателя в группе монокимиотерапии.

При анализе метастазирования РЛ-67 выявлено, что у животных, получавших только цитостатик, наблюдалось снижение количества и площади метастазов в лёгких. При использовании фенолсодержащего

**Таблица 2.** Влияние фенолсодержащих комплексов плодов, листьев, цветков *Sorbus aucuparia* L. на развитие LLC у мышей-самок линии C57BL/6 и эффективность лечения циклофосфаном

**Table 2.** Effect of phenol-containing complexes extracted from berries, leaves and flowers of *Sorbus aucuparia* L. on the development of LLC in C57BL/6 female mice and the effectiveness of treatment with cyclophosphamide

Группа наблюдения, доза×количество введений (количество животных)	Масса опухоли ( $\bar{X} \pm m$ ), г	Торможение роста опухоли, %	Частота метастазирования, %	Количество ме- тастазов на 1 мышшь ( $\bar{X} \pm m$ )	Площадь мета- стазов на 1 мышшь ( $\bar{X} \pm m$ ), мм <sup>2</sup>	ИИМ, %
<b>ФСК плодов</b>						
1. Контроль (9)	6,20±0,22	–	100	20,9±2,5	29,1±6,1	–
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (10)	3,91±0,40 $p_{1-2}<0,01$	37	90	6,4±2,3 $p_{1-2}<0,01$	1,4±0,8 $p_{1-2}<0,01$	72
3. ФСК плодов, 1 мл/кг×12 (10)	5,46±0,24 $p_{1-3}<0,05$	12	100	11,7±1,2 $p_{1-3}<0,01$	8,7±1,1 $p_{1-3}<0,01$	44
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК пло- дов, 1 мл/кг×12 (10)	3,42±0,46	45	20 $p_{2-4}<0,01$	0,6±0,4 $p_{2-4}<0,01$	0,04±0,03 $p_{2-4}<0,01$	99
5. ФСК плодов, 5 мл/кг×12 (10)	4,95±0,20 $p_{1-5}<0,01$	20	100	18,1±4,0	24,9±11,6	13
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК пло- дов, 5 мл/кг×12 (8)	3,25±0,40	48	38 $p_{2-6}<0,01$	0,4±0,2 $p_{2-6}<0,01$	0,12±0,01 $p_{2-6}<0,01$	99
<b>ФСК листьев</b>						
1. Контроль (9)	4,30±0,23	–	100	17,3±4,4	28,0±20,6	–
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (10)	2,29±0,33 $p_{1-2}<0,01$	47	100	11,1±1,0	3,8±0,9 $p_{1-2}<0,01$	36
3. ФСК листьев, 1 мл/кг×10 (10)	3,29±0,28 $p_{1-3}<0,01$	23	100	13,5±2,7	9,5±2,9	22
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК листь- ев, 1 мл/кг×10 (8)	2,55±0,14	41	0	0	0	100
5. ФСК листьев, 5 мл/кг×10 (8)	3,14±0,22 $p_{1-5}<0,01$	27	75 $p_{1-5}<0,01$	7,5±2,4 $p_{1-5}<0,01$	4,1±1,1 $p_{1-5}<0,05$	67
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК листь- ев, 5 мл/кг×10 (8)	2,19±0,23	49	63 $p_{2-6}<0,01$	1,5±0,5 $p_{2-6}<0,01$	0,3±0,2 $p_{2-6}<0,01$	95
<b>ФСК цветков</b>						
1. Контроль (11)	4,29±0,27	–	100	18,3±2,6	28,4±8,2	–
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (9)	2,59±0,29 $p_{1-2}<0,01$	40	89	4,9±1,0 $p_{1-2}<0,01$	2,4±1,1 $p_{1-2}<0,01$	76
3. ФСК цветков, 1 мл/кг×11 (10)	4,34±0,29	–1	90	7,6±1,6 $p_{1-3}<0,01$	4,9±1,4 $p_{1-3}<0,01$	63
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК цвет- ков, 1 мл/кг×11 (10)	3,11±0,23	28	70 $p_{1-4}<0,01$	1,5±0,5 $p_{2-4}<0,01$	0,7±0,4 $p_{2-4}<0,05$	94
5. ФСК цветков, 5 мл/кг×11 (10)	4,41±0,17	–3	100	8,2±2,0 $p_{1-5}<0,01$	7,8±2,1 $p_{1-5}<0,05$	55
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК цвет- ков, 5 мл/кг×11 (9)	2,49±0,22	42	44 $p_{2-6}<0,01$	1,3±0,7 $p_{2-6}<0,05$	0,3±0,3 $p_{2-6}<0,05$	97

**Примечание:** в таблицах 2–3 нижним индексом после уровня значимости  $p$  указаны номера сравниваемых групп.  
**Note:** in Tables 2–3, the numbers of the compared groups are indicated before the significance level  $P$ .

комплекса плодов *S. aucuparia* L. совместно с циклофосфаном достоверно меньше оказались все показатели процесса диссеминации. Так, единичные метастазы в лёгких отмечены у 10 и 38% мышей, получавших циклофосфан совместно с ФСК плодов в дозах 1 и 5 мл/кг, ИИМ составил 99 и 62%

соответственно. Аналогичные результаты получены при включении в схему химиотерапии ФСК листьев *S. aucuparia* L. У животных, которым вводили совместно с цитостатиком ФСК цветков в дозах 1 и 5 мл/кг, количество метастазов уменьшилось в 4,8 и 4,4 раза ( $p<0,05$ ); а их площадь — в 8,0

( $p < 0,05$ ) и 12,0 раза соответственно, относительно этих данных у леченных только циклофосфаном. Частота метастазирования в группе мышей, получавших на фоне цитостатика ФСК в дозе 1 мл/кг, снизилась до 40 от 75% ( $p < 0,01$ ) в группе монокимиотерапии; уменьшение этого показателя у получавших в схеме химиотерапии ФСК цветков в дозе 5 мл/кг (55%) носило характер тенденции; ИИМ составил 97 и 95% соответственно (табл. 3).

### Обсуждение результатов

Выявленная фармакологическая активность растительных комплексов плодов, цветков и листьев *S. aucuparia* L. может определяться набором биологически активных веществ, в частности фенольных соединений, которые не только обладают индивидуальными свойствами, но и усиливают действие друг друга [15]. Химический анализ изучаемых фенолсодержащих комплексов показал, что в их состав входит большое количество флавоноидов, в т. ч. антоцианидинов, обладающих широким спектром фармакологической активности.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности существенного повышения противометастатического действия циклофосфана фенолсодержащими комплексами плодов, листьев и цветков *S. aucuparia* L. Возможным механизмом, лежащим в основе повышения эффективности химиотерапии, является способность фенольных соединений препятствовать избыточной генерации свободных радикалов, образованных в результате метаболизма циклофосфана, что приводит к увеличению защитной реакции организма. Согласно данным литературы, антиоксидантные свойства присущи флавоноидам, в т. ч. и антоцианам: благодаря фенольной структуре и наличию гидроксильных групп в углеродных кольцах они напрямую связывают активные кислородные радикалы, вступая во взаимодействие с ними и приводя к ста-

билизации молекул, тем самым защищая ДНК здоровых клеток от повреждающего воздействия интермедиантов и продуктов перекисного окисления липидов [16, 24]. Напротив, в опухолевых клетках некоторые флавоноиды снижают активность антиоксидантных ферментов, что приводит к развитию окислительного стресса и способствует их апоптозу [12].

Следует отметить также способность изучаемых растительных комплексов самостоятельно тормозить развитие первичного опухолевого узла. Одним из механизмов, лежащих в основе противоопухолевого действия растительных экстрактов, богатых флавоноидами, в т. ч. антоцианами, является их воздействие на протеины – регуляторы клеточного цикла (p53, p21, p27, циклин D 1, циклин A), в результате чего подавляется деление опухолевых клеток [5, 13, 14, 17, 21].

Помимо противоопухолевого действия изучаемых фенолсодержащих комплексов плодов и листьев *S. aucuparia* L., в проведенных экспериментах показана антиметастатическая активность этих растительных комплексов. По-видимому, в механизме противометастатического действия имеет значение антиангиогенный эффект антоцианов, который опосредуется несколькими механизмами: угнетением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего рост кровеносных сосудов, васкуляризацию опухолей и их метастазирование; и подавлением экспрессии рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках через ингибирование активации сигнального пути STAT3 [19]. Помимо этого, известно, что флавоноиды оказывают не только прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, но и, что не менее важно, стимулируют реакции иммунитета, устраняют гиперкоагуляцию, корректируют нарушения обмена веществ, что имеет прямое отношение к противометастатическому действию [4].



**Таблица 3.** Влияние фенолсодержащих комплексов плодов, листьев, цветков *Sorbus aucuparia* L. на развитие РЛ-67 у мышей-самок линии C57BL/6 и эффективность лечения циклофосфаном

**Table 3.** Effect of phenol-containing complexes extracted from berries, leaves and flowers of *Sorbus aucuparia* L. on the development of RL-67 in female mice of the C57BL/6 line and the effectiveness of treatment with cyclophosphamide

Группа наблюдения, доза/количество введений (количество животных)	Масса опухоли ( $\bar{X} \pm m$ ), г	Торможе- ние роста опухоли, %	Частота метаста- зирова- ния, %	Количество метастазов на 1 мышь ( $\bar{X} \pm m$ )	Площадь метастазов на 1 мышь ( $\bar{X} \pm m$ ), мм <sup>2</sup>	ИИМ, %
<b>ФСК плодов</b>						
1. Контроль (10)	2,76±0,45	—	100	9,1±1,4	9,7±3,9	—
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (10)	2,09±0,28	24	100	4,5±0,7 $p_{1-2} < 0,01$	0,6±0,2 $p_{1-2} < 0,01$	51
3. ФСК плодов, 1 мл/кг×12 (10)	3,20±0,45	—16	50 $p_{1-3} < 0,01$	4,1±1,7 $p_{1-3} < 0,05$	3,6±2,1 $p_{1-3} < 0,01$	77
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК плодов, 1 мл/кг×12 (10)	2,85±0,40	—3	10 $p_{2-4} < 0,01$	0,2±0,2 $p_{2-4} < 0,01$	0,02±0,01 $p_{2-4} < 0,01$	99
5. ФСК плодов, 5 мл/кг×12 (10)	2,39±0,22	13	80 $p_{1-5} < 0,01$	5,1±1,6 $p_{1-5} < 0,05$	0,6±0,4 $p_{1-5} < 0,01$	55
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК плодов, 5 мл/кг×12 (8)	2,04±0,40	26	38 $p_{2-6} < 0,01$	0,9±0,5 $p_{2-6} < 0,05$	0,06±0,04 $p_{2-6} < 0,05$	62
<b>ФСК листьев</b>						
1. Контроль (9)	4,99±2,00	—	100	11,7±1,7	18,8±5,2	—
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (10)	4,77±0,26	4	90	4,7±0,9 $p_{1-2} < 0,01$	2,3±1,0 $p_{1-2} < 0,01$	64
3. ФСК листьев, 1 мл/кг×11 (10)	5,26±0,26	—5	100	8,1±0,9 $p_{1-3} < 0,05$	7,1±1,5 $p_{1-3} < 0,05$	31
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК листьев, 1 мл/кг×11 (10)	4,14±0,20 $p_{2-4} < 0,05$	17	20 $p_{2-4} < 0,01$	0,3±0,2 $p_{2-4} < 0,01$	0,02±0,01 $p_{2-4} < 0,01$	99
5. ФСК листьев, 5 мл/кг×11 (10)	4,59±0,25	8	90	6,1±1,4 $p_{1-5} < 0,05$	4,3±1,2 $p_{1-5} < 0,01$	53
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК листьев, 5 мл/кг×11 (10)	4,60±0,18	8	10 $p_{2-6} < 0,01$	0,1±0,1 $p_{2-6} < 0,01$	0,01±0,01 $p_{2-6} < 0,01$	99
<b>ФСК цветков</b>						
1. Контроль (11)	4,93±0,24	—	100	11,8±1,1	18,2±4,6	—
2. ЦФ, 125 мг/кг×1 (12)	3,55±0,30 $p_{1-2} < 0,01$	28	75 $p_{1-2} < 0,01$	4,8±1,7 $p_{1-2} < 0,01$	2,4±1,5 $p_{1-2} < 0,01$	69
3. ФСК цветков, 1 мл/кг×12 (10)	5,28±0,24	—7	80 $p_{1-3} < 0,01$	4,8±1,2 $p_{1-3} < 0,01$	4,5±1,9 $p_{1-3} < 0,01$	67
4. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК цветков, 1 мл/кг×12 (10)	3,18±0,25	35	40 $p_{2-4} < 0,05$	1,0±0,4 $p_{2-4} < 0,05$	0,3±0,3 $p_{2-4} < 0,05$	97
5. ФСК цветков, 5 мл/кг×12 (10)	5,15±0,28	—4	100	7,3±1,2 $p_{1-5} < 0,01$	9,7±3,0	38
6. ЦФ, 125 мг/кг×1 + ФСК цветков, 5 мл/кг×12 (11)	3,96±0,30	20	55	1,1±0,4 $p_{2-6} < 0,05$	0,2±0,1	95

## Выводы

Представленные данные фармакологических исследований влияния фенолсодержащих комплексов плодов, листьев и цветков *S. aucuparia* L. на развитие перевиваемых опухолей животных и эффективность ци-

тостатического лечения доказывают рациональность их использования в качестве новых источников лекарственного сырья с целью создания препаратов для дополнительной терапии злокачественных новообразований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е. *Растения в комплексной терапии опухолей*. М.: Изд-во РАМН, 2008:232. [Gol'dberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Krylova S.G., Gol'dberg V.E. *Rasteniya v kompleksnoy terapii opukholey* [Plants in the complex therapy of tumors]. Moscow: Russian Academy of Medical Sciences Publ., 2008:232. (In Russian)].
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации: научное издание. М.: Минздрав России, 2018:1004. [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii: nauchnoe izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: scientific publication]. Moscow: Ministry of Health Care of Russia Publ., 2018:1004. (In Russian)].
3. Государственный реестр лекарственных средств: научное издание. М.: Минздрав России, 2020:1006. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv: nauchnoe izdanie [State Register of medicines: scientific publication]. Moscow: Ministry of Health Care of Russia Publ., 2020:1006. (In Russian)].
4. Зверев Я.Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):181–194. [Zverev Ya.F. *Protivopukhlevaya aktivnost' flavonoidov* [Antitumor activity of flavonoids]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2019;18(2):181–194. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-181-194.
5. Зиновьева В.Н., Спасов А.А. Механизмы антиканцерогенных эффектов растительных полифенолов I. Блокирование инициации канцерогенеза. *Биомедицинская химия*. 2012;58(2):160–175. [Zinov'eva V.N., Spasov A.A. *Mekhanizmy antikantserogennykh effektivov rastitel'nykh polifenolov. Blokirovanie initsiatsii kantserogeneza* [Mechanisms of plant polyphenols anti-cancer effects I. Blockade of carcinogenesis initiation]. *Biomeditsinskaya Khimiya* [Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry]. 2012;58(2):160–175. (In Russian)]. DOI: 10.18097/pbmc20125802160.
6. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа, 1980:293. [Lakin G.F. *Biometrics*. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 1980:293. (In Russian)].
7. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Скворцова В.В., Байтман Т.П., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А. Противоопухолевая активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды. *Российский биотерапевтический журнал*. 2013;12(2):59. [Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Skvortsova V.V., Baytman T.P., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. *Protivopukhlevaya aktivnost' rastitel'nykh ekstraktov, soderzhashchikh bioflavonoidy* [Antitumor activity of plant extracts containing bioflavonoids]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* [Russian Journal of Biotherapy]. 2013;12(2):59–59. (In Russian)].
8. Переводчикова Н.И. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина, 2005:704. [Perevodchikova N.I. *Rukovodstvo po himioterapii opukholevykh zabolevaniy* [Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases]. Moscow: Prakticheskaya medicina Publ., 2005:704. (In Russian)].
9. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейства Actinidiaceae — Malvaceae, Euphorbiaceae — Haloragaceae. СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009:243–245. [Rastitel'nye resursy Rossii: dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyy sostav i biologicheskaya aktivnost'. T. 2. Semejstva Actinidiaceae — Malvaceae, Euphorbiaceae — Haloragaceae [Plant resources of Russia: wild flowering plants, their composition and biological activity. Vol. 2. Families Actinidiaceae — Malvaceae, Euphorbiaceae — Haloragaceae]. Saint Petersburg; Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdanij KMK Publ., 2009:243–245. (In Russian)].
10. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005:832. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Medicina Publ., 2005:832. (In Russian)].
11. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Гананольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapol'skiy V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. *Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoy farmakologii* [Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]. 2017;15(2):56–63. (In Russian)]. DOI: 10.17816/RCF15256-63.
12. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. Пушчино: Synchronbook, 2013:310. [Tarahovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino: Sunchrobook Publ., 2013:310. (In Russian)].
13. Adams L.S., Phung S., Yee N., Seeram N.P., Li L., Chen S. Blueberry phytochemicals inhibit growth and

- metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Cancer Res.* 2010;70(9):3594–3605. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3565.
14. Adams L.S., Kanaya N., Phung S., Liu Z., Chen S. Whole blueberry powder modulate the growth and metastases of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice. *J. Nutr.* 2011;141(10):1805–1812. DOI: 10.3945/jn.111.140178.
15. Bobinaitė R., Grootaert C., Van Camp J., Šarkinas A., Liaudanskas M., Žvikas V., Viškelis P., Rimantas Venskutonis P. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of the extracts isolated from the pomace of rowanberry (*Sorbus aucuparia* L.). *Food Res. Int.* 2020;136:109310. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109310.
16. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.* 2002;13(10):572–584. DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
17. Huayi H.Y., Nong C.Z., Cuo L.X. The proliferation inhibition effect and apoptosis induction of Mangiferin on BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cell. *Chinese J. Dig.* 2002;16(22):341–343.
18. Isaikina N.V., Kalinkina G.I., Razina T.G. Zueva E.P., Rybalkina O.Yu., Ulirich A.V., Fedorova E.P., Shilova A.B. *Sorbus aucuparia* L. fruit is a source of the drug for increasing the efficiency of tumor chemotherapy. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2018;44(7):899–905. DOI: 10.1134/S1068162018070038
19. Iwashima T., Kudome Y., Kishimoto Y., Saita E., Tanaka M., Taguchi C., Hirakawa S., Mitani N., Kondo K., Iida K. Aronia berry extract inhibits TNF- $\alpha$ -induced vascular endothelial inflammation through the regulation of STAT3. *Food Nutr. Res.* 2019;63:175–186. DOI: 10.29219/fnr.v63.3361.
20. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: Implication for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000;52(4):673–751.
21. Moon S.C., Choi H.J., Chung T.W., Lee J.H., Lee S.O., Jung M.H., Kim B.J., Choi J.Y., Ha K.T. *Sorbus commixta* water extract induces apoptotic cell death via a ROS-dependent pathway. *Oncol. Lett.* 2018;16(4):4193–4200. DOI: 10.3892/ol.2018.9217.
22. Sarv V., Venskutonis P.R., Bhat R. The *Sorbus* spp. – underutilised plants for foods and nutraceuticals: Review on polyphenolic phytochemicals and antioxidant potential. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):813. DOI: 10.3390/antiox9090813.
23. Soltys A., Galanty A., Podolak I. Ethnopharmacologically important but underestimated genus *Sorbus*: A comprehensive review. *Phytochem. Rev.* 2020;19:491–526. DOI: 10.1007/s11101-020-09674-9
24. Wang S.Y., Jiao H. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48(11):5677–5684. DOI: 10.1021/jf000766i.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Рыбалкина Ольга Юрьевна\***, к.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН; e-mail: [olgatomsk87@gmail.com](mailto:olgatomsk87@gmail.com)

**Разина Татьяна Георгиевна**, д.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН; e-mail: [razinatg22@gmail.com](mailto:razinatg22@gmail.com)

**Киселёва Елена Александровна**, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН; e-mail: [elena\\_kis@sibmail.com](mailto:elena_kis@sibmail.com)

**Olga Yu. Rybalkina\***, Cand. Sci. (Biol.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [olgatomsk87@gmail.com](mailto:olgatomsk87@gmail.com)

**Tatyana G. Razina**, Dr. Sci. (Biol.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [razinatg22@gmail.com](mailto:razinatg22@gmail.com)

**Elena A. Kiseleva**, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [elena\\_kis@sibmail.com](mailto:elena_kis@sibmail.com)

**Калинкина Галина Ильинична**, д.фарм.н., проф., ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**e-mail:** [galina\\_kalinkina@mail.ru](mailto:galina_kalinkina@mail.ru)

**Исайкина Надежда Валентиновна**, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**e-mail:** [nadezhda.isaykina@gmail.com](mailto:nadezhda.isaykina@gmail.com)

**Зуева Елена Петровна**, д.б.н., проф., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН;

**e-mail:** [zep0929@mail.ru](mailto:zep0929@mail.ru)

**Жданов Вадим Вадимович**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра» РАН;

**e-mail:** [zhdanov\\_vv@pharmso.ru](mailto:zhdanov_vv@pharmso.ru)

**Galina I. Kalinkina**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;

**e-mail:** [galina\\_kalinkina@mail.ru](mailto:galina_kalinkina@mail.ru)

**Nadezhda V. Isaikina**, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation;

**e-mail:** [nadezhda.isaykina@gmail.com](mailto:nadezhda.isaykina@gmail.com)

**Elena P. Zueva**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

**e-mail:** [zep0929@mail.ru](mailto:zep0929@mail.ru)

**Vadim V. Zhdanov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

**e-mail:** [zhdanov\\_vv@pharmso.ru](mailto:zhdanov_vv@pharmso.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author