

Взаимодействие оксима пиностробина и леукомизина с активными формами кислорода в модельных системах

Роднова Е.А.¹, Иванов В.В.¹, Чучалин В.С.¹, Мелентьева А.Н.¹, Арыстан Л.И.², Шульгау З.Т.², Адекенов С.М.²

Interaction of Pinostrobin Oxime and Leucomizin with reactive oxygen species in model systems

Rodnova Ye.A., Ivanov V.V., Chuchalin V.S., Melentiyeva A.N., Arystan L.I., Shulgau Z.T., Adekenov S.M.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“», г. Караганда, Республика Казахстан

© Роднова Е.А., Иванов В.В., Чучалин В.С. и др.

Свободнорадикальные процессы лежат в основе универсального механизма клеточных повреждений при легочной и сердечно-сосудистой патологии, нарушений функций поджелудочной железы и печени, в развитии атеросклероза, катаракты и других заболеваний. В настоящей работе исследовано взаимодействие оксима пиностробина и леукомизина с активными формами кислорода. Проведено исследование взаимодействия оксима пиностробина и леукомизина со стабильным радикалом 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом, супероксидным анион-радикалом, гидроксильным радикалом, а также влияние на стимулированное прооксидантом (пероксидом водорода) перекисное окисление липидов в постъядерной фракции печени. В качестве препаратов сравнения использованы вещества с известной антиоксидантной и антирадикальной активностью — 3,5-дибутил-4-гидроксилолуол, кверцетин и маннитол. В экспериментах показано, что оксим пиностробина и леукомизин проявляют умеренную антирадикальную активность в отношении исследуемых свободных радикалов.

Ключевые слова: оксим пиностробина, леукомизин, антирадикальная активность, активные формы кислорода.

Free radical processes are a common universal mechanism of cellular damage in the pulmonary and cardiovascular diseases, diseases of the pancreas and liver, atherosclerosis, cataracts, etc. In this work, we investigated the interaction of the pinostrobin oxime and leucomisine with active forms of oxygen. The study of the interaction of the pinostrobin oxime and leucomisine with a stable radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, superoxide anion radical, hydroxyl radical, and the effects on stimulated prooxidants (hydrogen peroxide) lipid peroxidation in post-nuclear fraction of liver. As comparison drugs used substances with known antioxidant and antiradical activity — butylated hydroxytoluene, quercetin, and mannitol. The experiments showed that pinostrobin oxime and leucomisine exhibit moderate antiradical activity against the studied free radicals.

Key words: Pinostrobin Oxime, Leucomisine, antiradical activity, reactive oxygen species.

УДК 547.633.4:577.1

Введение

В настоящее время известно, что свободнорадикальные процессы являются общим универсальным механизмом клеточных повреждений при различных заболеваниях. Наиболее выражено действие активных форм кислорода проявляется при легочной и сердечно-сосудистой патологии, заболеваниях поджелудочной железы и печени, ишемически-реперфузионных повреждениях нервной ткани и других органов; велика роль радикалов кислорода в развитии атеросклероза и катаракты [14].

При полном восстановлении O_2 превращается в две молекулы H_2O , при неполном возникают активные формы: супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot-}$, гидропероксильный радикал HO_2^{\cdot} , пероксид водорода H_2O_2 , гидроксильный радикал HO^{\cdot} [6, 10].

Наиболее действенным инициатором окислительной деструкции белков и повреждающим агентом выступает гидроксильный радикал. Результатом взаимодействия HO^{\cdot} с белками являются их внутри- и межмолекулярные ковалентные сшивки (как следствие рекомбинации образующихся свободнорадикальных структур в отсутствие O_2 и $O_2^{\cdot-}$), фрагментация молекул, модификация

аминокислотных остатков, в том числе и образование гидроперекисных группировок, способных в присутствии доноров электронов приводить к дальнейшим превращениям по типу цепных реакций.

Эти процессы усиливаются в присутствии молекулярного кислорода и HO_2^\cdot , увеличивающих содержание пероксильных (ROO^\cdot) радикалов и гидроперекисей (ROOH) [5].

Существенный рост уровня конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), по мнению некоторых авторов, может привести к целому ряду нежелательных эффектов, большинство из которых наблюдались *in vitro* [3, 7]. К ним относят конформацию липидов и белков, изменение структуры и функций мембран, нарушение активности мембранно-связанных ферментов. Карбонильные продукты ПОЛ легко образуют аддукты с нуклеиновыми кислотами и белками, оказывая мутагенное и цитотоксическое действие [5, 9].

В работах ряда исследователей показано антирадикальное и антиокислительное действие фенольных соединений [15—17]. При этом они активны в отношении радикалов, возникающих как в липидной, так и водной фазах. Флавоноиды ингибируют процессы ПОЛ на стадии инициации, взаимодействуя с активными формами кислорода ($\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^\cdot), и на стадии продолжения цепи, выступая донорами атомов водорода для липидных радикалов RO^\cdot и RO_2^\cdot [8].

Оксим пиностробина получен в реакции оксимирования флавоноида пиностробина, выделенного из тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.). В экспериментах *in vivo* показан гепатопротективный эффект оксима пиностробина [4]. Леукомизин — сесквитерпеновый лактон гваянового типа, выделенный из полыни белой (*Artemisia leucodes* Schrenk). Леукомизин является действующим веществом зарегистрированного на территории Республики Казахстан препарата «Атеролид», обладающего гиполлипидемической и антисклеротической активностью [1, 12]. Для веществ с гиполлипидемическим действием рекомендовано исследование их антирадикальных и антиоксидантных свойств [11]. Кроме того, известно, что в реализации гепатопротективных эффектов флавоноидных соединений важную роль играет их антиоксидантная активность [11].

Цель исследования — изучить способность оксима пиностробина и леукомизина взаимодействовать с различными активными формами кислорода в модельных системах.

Материал и методы

Наиболее простым и информативным критерием оценки антиоксидантной активности испытуемых соединений является их способность вступать в реакцию со свободным стабильным радикалом 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом (ДФПГ) [2]. ДФПГ способен легко дегидрировать (окислять) соединения, обладающие подвижным атомом водорода (фенолы, амины, тиолы и др.), оставаясь при этом устойчивым к действию молекулярного кислорода. Взаимодействие ДФПГ с фенолами протекает по механизму гомолитического отрыва атома водорода от гидроксильной группы фенола [10].

В качестве препаратов сравнения были использованы классический антиоксидант — 3,5-дибутил-4-гидрокситолуол (ВНТ) (Sigma Aldrich, США) и флавоноид кверцетин (USP Reference Standard). Испытуемые объекты растворяли в 96%-м этиловом спирте.

Опытные пробы и пробы препаратов сравнения содержали 0,1 мл раствора ДФПГ концентрацией 1 ммоль в 96%-м этаноле и 0,9 мл 96%-го этилового спирта. Конечные концентрации оксима пиностробина и леукомизина составляли 0,5; 1; 2,5; 5; 10; 25; 50; 250; 500; 2 500; 5 000 мкг/мл. Конечные концентрации кверцетина и ВНТ составляли 0,5; 1; 2,5; 5; 10; 25; 50; 250; 500; 2 500; 5 000 мкг/мл. Контрольная проба включала в себя 0,9 мл 96%-го этанола и 0,1 мл спиртового раствора ДФПГ концентрацией 1 ммоль. Пробы инкубировали в течение 30 мин при стандартных условиях, после чего измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) при 517 нм.

Антирадикальную активность оценивали по показателю IC_{50} , соответствующему концентрации испытуемого вещества, при которой происходит восстановление 50% свободных радикалов ДФПГ [19].

Взаимодействие с супероксидным анион-радикалом исследовали в модельной системе, в которой генерация $\text{O}_2^{\cdot-}$ осуществлялась ферментативным способом. При этом электроны с $\text{НАДН}+\text{H}^+$ через феназинметасульфат (ФМС) переносятся на молекулярный кислород с образованием супероксида, который восстанавливает нитросиний тетразолий (НСТ) до формазана, имеющего максимум поглощения при 560 нм [18].

Инкубационная смесь общим объемом 1 мл содержала KH_2PO_4 концентрацией 20 ммоль — КОН буфера (рН 7,4), ФМС (6 мкмоль), НАДН (75 мкмоль), НСТ (50 мкмоль). Оксим пиностробина вводили в модельную систему в виде

растворов в диметилсульфоксиде (ДМСО), его конечные концентрации составляли 0,36; 0,5; 1,25; 2,15 и 2,5 мг/мл. Контрольная проба содержала то же количество ДМСО, что и опытные пробы оксима пиностробина.

Леукомизин вводили в систему в виде раствора на 96%-м этиловом спирте, обеспечивая конечные концентрации 0,01; 0,05; 0,1; 1,0; 5,0 мг/мл. В качестве препарата сравнения использовали этанольные растворы кверцетина, конечные концентрации которого составили 5, 10, 20, 50 мкг/мл. Контрольным раствором служила система с тем же количеством 96%-го спирта этилового, что и пробы леукомизина и кверцетина.

Антирадикальную активность оценивали по показателю IC_{50} — концентрации испытуемого вещества, при которой скорость реакции восстановления НСТ уменьшается в 2 раза.

Генерацию гидроксильного радикала осуществляли в реакции Хабера—Вейса в присутствии дезоксирибозы. Под влиянием гидроксильного радикала происходит деградация дезоксирибозы до малонового диальдегида (МДА). МДА определяли по реакции его взаимодействия с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая протекает при температуре 95—100 °С в кислой среде с образованием окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при длине волны 532 нм [18].

Контрольная реакционная проба общим объемом 1 мл, содержала KH_2PO_4 концентрацией 20 ммоль — КОН буфер (рН 7,4), $FeCl_3$ (0,1 ммоль), ЭДТА (2 ммоль), предварительно смешанных в равных объемах, аскорбиновой кислоты (0,1 ммоль) и дезоксирибозы (2,8 ммоль). Реакцию запускали добавлением H_2O_2 концентрацией 1 ммоль

Опытные пробы вводили в реакционную смесь в виде водных суспензий, предварительно обработанных в течение 3 мин с помощью ультразвукового диспергатора (модель XL2005 Heat system inc. N.Y.) с частотой 22 кГц и мощностью 10 Вт. Конечные концентрации испытуемых веществ составили 5, 25, 50, 250, 500 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали маннитол (USP Reference Standard), конечные концентрации которого составляли 5, 25, 50, 250, 500 мкг/мл. Контрольные и опытные пробы инкубировали 1 ч при температуре 37 °С, после чего к 0,5 мл реакционной среды добавляли 1 мл 0,8%-й ТБК и 1 мл 2,8%-й трихлоруксусной кислоты (ТХУ), смесь помещали в кипящую водяную баню на 15 мин, охлаждали и затем измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 532 нм против контроля, содержащего 0,5 мл

KH_2PO_4 концентрацией 20 ммоль — КОН буфера, 0,5 мл 0,8%-й ТБК и 0,5 мл 2,8%-й ТХУ.

На основании кривой доза — эффект рассчитывали концентрацию исследуемых соединений, при которой наблюдалось 50%-е ингибирование продукции МДА из дезоксирибозы под действием гидроксильного радикала.

ПОЛ в гомогенатах печени инициировали ионами Fe^{2+} и аскорбиновой кислотой. Интенсивность процесса оценивали по содержанию его конечного продукта липопероксидации — МДА, определяемого модифицированным методом J.A. Buege, S.D. Aust (1978). Метод основан на реакции между МДА и ТБК, которые при температуре 95—100 °С в кислой среде образуют триметиновый комплекс, окрашенный в розовый цвет [18].

Навеску печени гомогенизировали с 9 объемами KH_2PO_4 концентрацией 20 ммоль — КОН буфера (рН 7,4) в стеклянном гомогенизаторе в течение 30 с. Поскольку ДНК мешает определению МДА, получали постъядерную фракцию центрифугированием в течение 5 мин при 1 300g.

Реакционная смесь содержала 0,5 мл постъядерной фракции печени, 0,9 мл KH_2PO_4 концентрацией 20 ммоль — КОН буфера (рН 7,4), 0,5 мл смеси железа сульфата (0,04 ммоль) и аскорбиновой кислоты (0,4 ммоль) и 0,1 мл суспензии испытуемых препаратов и препарата сравнения в воде. Конечная концентрация оксима пиностробина и леукомизина составляла 62,5, 100, 125, 250, 500, 1 000 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали ВНТ (3,5-дибутил-4-гидрокситолуол) в конечной концентрации 0,25; 2,5; 12,5; 25,0; 62,5; 125,0 мкг/мл. Пробы ВНТ, оксима пиностробина и леукомизина вводили в реакционную смесь в виде водных суспензий, предварительно обработанных ультразвуком аналогично предыдущей методике. Контрольные пробы содержали 0,1 мл воды очищенной вместо испытуемых препаратов.

Опытные и контрольные пробы инкубировали 30 мин при температуре 37 °С, для остановки перекисного окисления добавляли по 0,5 мл 35%-й ТХУ. Белки осаждали центрифугированием при 1 300g в течение 10 мин. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 0,5 мл 0,6%-го раствора ТБК и кипятили на водяной бане 15 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность при 532 нм.

Содержание МДА рассчитывали в наномолях на 1 г ткани. При расчете использовался коэффициент молярной экстинкции $1,56 \cdot 10^5$ ммоль⁻¹см².

Для каждой концентрации исследуемых субстанций проводили не менее шести измерений. Полученные в

ходе исследования данные были обработаны общепринятыми методами с определением среднего арифметического \bar{X} и стандартного отклонения σ . Проверку статистических гипотез о различии между исследуемыми группами проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение

В результате экспериментов было установлено, что классический антиоксидант ВНТ восстанавливал 50% стабильного радикала ДФПГ в модельной системе при конечной концентрации (11,2 ± 0,5) мкг/мл, а флавоноид кверцетин при (1,7 ± 0,04) соответственно (рис. 1).

Оксим пиностробина в концентрации 5 мг/мл восстанавливал (20,6 ± 0,6)% свободных радикалов ДФПГ, т.е. проявляет весьма умеренную антирадикальную активность в отношении стабильного радикала ДФПГ. В связи с ограниченной растворимостью оксима пиностробина в этаноле более высокие концентрации не исследовались. Препарат сравнения ВНТ на 20% ингибировал радикал ДФПГ при концентрации 0,77 мкг/мл. Таким образом, способность оксима пиностробина восстанавливать стабильный радикал ДФПГ в этой модельной системе примерно в 6,5 тыс. раз ниже, чем у классического антиоксиданта ВНТ.

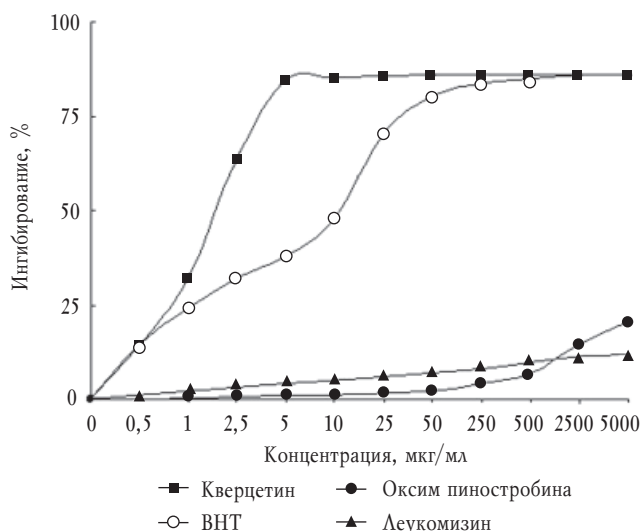


Рис. 1. Ингибирование свободного радикала ДФПГ (в процентах от начального уровня) в модельной системе разными концентрациями оксима пиностробина, леукомизина, ВНТ и кверцетина

Леукомизин проявляет еще меньшую антирадикальную активность относительно радикала ДФПГ, в концентрации 5 мг/мл восстанавливая лишь (11,8 ± 0,5)% свободных радикалов (рис. 1). Леукомизин характеризуется низкой растворимостью в этаноле, поэтому более высокие концентрации также не исследовались.

Эксперимент по оценке антирадикальной активности в отношении анион-радикала кислорода по реакции его восстановления НСТ до формазана показал, что препарат сравнения кверцетин взаимодействует с супероксидным анион-радикалом в диапазоне концентраций 5—50 мкг/мл. IC_{50} для кверцетина составляет (16,1 ± 0,4) мкг/мл (рис. 2).

Оксим пиностробина ингибировал восстановление НСТ в диапазоне концентраций 0,5—2,5 мг/мл, при этом максимальное торможение реакции — (38,0 ± 0,9)% — наблюдали при концентрации исследуемого вещества (2,5 ± 0,03) мг/мл (рис. 2).

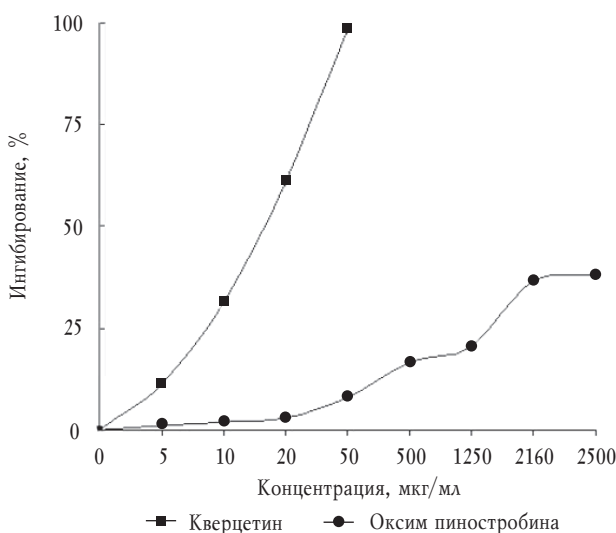


Рис. 2. Ингибирующее влияние кверцетина и оксима пиностробина на восстановление анион-радикалом кислорода НСТ до формазана

Ингибирование на 38% супероксидного анион-радикала под влиянием кверцетина зарегистрировано при концентрации 13 мкг/мл. Для оксима пиностробина такой же процент ингибирования достигается при концентрации 2,5 мг/мл. Полученные данные свидетельствуют, что антирадикальная активность оксима пиностробина при неферментативной генерации супероксидного анион-радикала примерно в 190 раз уступает соответствующему эффекту препарата сравнения «Кверцетина». В предложенной системе леукомизин статистически

достоверно не изменял скорость образования формазана из НСТ, что дает основание заключить, что у этого препарата отсутствует антирадикальная активность в отношении супероксидного анион-радикала.

В следующей серии экспериментов установлено, что классическая ловушка $\cdot\text{OH}$ -радикала маннитола на 50% ингибирует образование МДА из дезоксирибозы в системе, генерирующей $\cdot\text{OH}$ -радикал при концентрации $(42,0 \pm 1,1)$ мкг/мл (рис. 3).

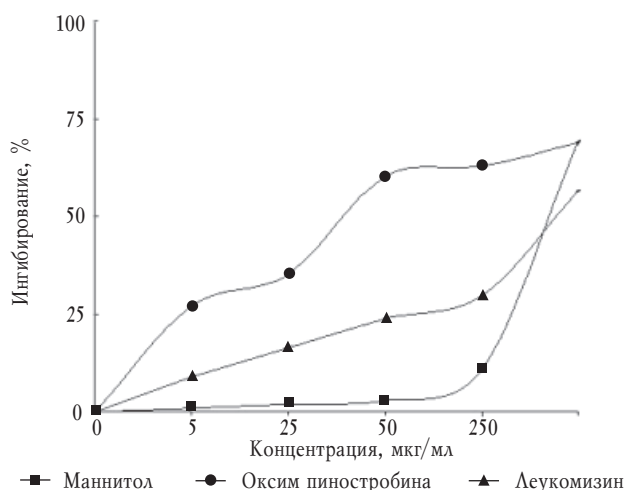


Рис. 3. Влияние оксима пиностробина, леукомизина и маннитола на образование МДА при деградации дезоксирибозы под действием $\cdot\text{OH}$ -радикала в модельной системе

Оксим пиностробина и леукомизин статистически достоверно снижали уровень МДА в конечных концентрациях 50—500 мкг/мл (рис. 4).

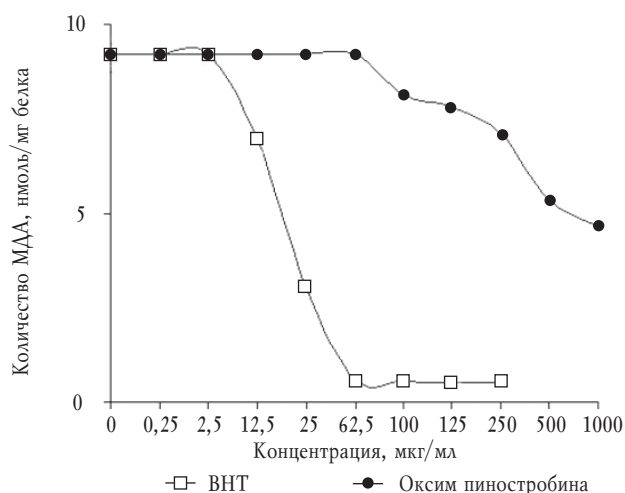


Рис. 4. Влияние оксима пиностробина на образование стимулированного прооксидантами МДА в постъядерной фракции гомогенатов печени крыс

Концентрации (IC_{50}), при которых происходит 50%-е ингибирование образования МДА из дезоксирибозы, составили $(415,0 \pm 21,2)$ и $(450,0 \pm 7,1)$ мкг/мл для оксима пиностробина и леукомизина соответственно. Таким образом, способность исследуемых препаратов взаимодействовать с гидроксильным радикалом в 10 раз ниже, чем у препарата сравнения «Маннитола».

В результате экспериментов установлено, что ВНТ снижал наполовину уровень МДА в постъядерной фракции при стимуляции ПОЛ прооксидантами при концентрации $(20,0 \pm 0,1)$ мкг/мл.

Оксим пиностробина в концентрациях 62,5—1000 мкг/мл достоверно уменьшал уровень стимулированного прооксидантами МДА. Снижение в 2 раза уровня МДА при добавлении оксима пиностробина наблюдается при концентрации препарата $(1000,0 \pm 22,6)$ мкг/мл. Однако исследуемый эффект оксима пиностробина в постъядерной фракции печени в 50 раз ниже антирадикальной активности классического антиоксиданта ВНТ (рис. 4).

Леукомизин во всех исследуемых концентрациях достоверно не снижал уровень МДА при стимуляции ПОЛ прооксидантами в постъядерной фракции печени крыс.

Заключение

Оксим пиностробина и леукомизин очень слабо взаимодействуют со стабильным радикалом ДФПГ в модельной системе, что свидетельствует о низкой восстановительной активности этих соединений.

Леукомизин не взаимодействует с супероксидным анион-радикалом в модельной системе и не обладает прямым антирадикальным эффектом в отношении $O_2^{\cdot-}$ -радикала.

Оксим пиностробина обладает слабым прямым антирадикальным эффектом в отношении супероксидного анион-радикала.

Оксим пиностробина умеренно ингибирует гидроксильный радикал в модельной системе, генерирующей $\cdot\text{OH}$ -радикал, и в постъядерной фракции печени. Леукомизин ингибирует гидроксильный радикал только в модельной системе, генерирующей $\cdot\text{OH}$ -радикал, и не проявлял активности в отношении гидроксильного радикала в постъядерной фракции печени. Эффект может быть обусловлен образованием устойчивого комплекса модифицированного флавоноида и сесквитерпена с ионами железа, которое участвует в реакции Фентона, приводящей к образованию гидроксильного радикала [13].

Полученные результаты дают основание полагать, что в гепатопротективной активности оксима пиностробина *in vivo* важное значение имеет не его способность взаимодействовать с активными радикалами, а другие механизмы, первую очередь мембранно-стабилизирующее действие флавоноидов и индукция ими ферментов антиперекисной защиты через антиоксидант-респонсивный элемент [8].

Литература

1. Аксартов Р.М. Гиполипидемические свойства и фармакокинетика сесквитерпенового лактона «Леукомизин»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астана, 2004. 29 с.
2. Белая Н.И. Физико-химическое исследование реакции полифенольных соединений с пероксильными и дифенилпикрилгидразильными радикалами: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Донецк, 2003. 20 с.
3. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е. Структура и функция биологических мембран. Киев: Вища школа, 1981. 336 с.
4. Донбаева Э.К. Химическая модификация метоксилированных флавоноидов, их строение и биологическая активность: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Караганда, 2008. 28 с.
5. Владимирцов Ю.А., Арчаков А.К. ПОА в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 226 с.
6. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Защита клеток от экзогенных и эндогенных активных форм кислорода: методологические подходы к изучению // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: труды науч. конференции*. СПб., 1998. Т. 2. С. 401—405.
7. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. Киев: Вища школа, 1985. 247 с.
8. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. Прооксиданты и антиоксиданты. Окислительный стресс. М.: Слово, 2006. 556 с.
9. Оситов А.Н., Азизова О.А., Владимирцов Ю.А. Активированные формы кислорода и их роль в организме // *Успехи биол. химии*. 1990. Т. 31. С. 180—208.
10. Розанцев Э.Г., Шолле В.А. Органическая химия свободных радикалов. М., 1979. 343 с.
11. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
12. Тулеуова Г.Х., Итжанова Х.И., Рахимова Б.Б. и др. Состав и технология отечественного препарата «Атеролид» // *Фармация Казахстана*. 2007. № 5. С. 27—28.
13. Халитова А.И., Тулеуов Б.И., Донбаева Э.К. и др. Изучение взаимодействия оксима пиностробина с хлоридом железа (III) спектрофотометрическим методом // *Труды IV Международного Беремжановского съезда по химии и химической технологии*. Караганда, 2008. С. 204—208.
14. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы: эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. СПб., 2000. 348 с.
15. Dugas A.J. et al. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships // *J. Nat. Prod.* 2000. V. 63. P. 327—331.
16. Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. V. 16. P. 845—850.
17. Hirano R. et al. Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2001. V. 47. P. 357—362.
18. Mabakunakorn P. et al. Antioxidant and free radical-scavenging activity of choto-san and its related constituents // *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27. P. 38—46.
19. McCune L.M., Johns T. Antioxidant activity in medicinal plants associated with the symptoms of diabetes mellitus used by the Indigenous Peoples of the North American boreal forest // *Journal of Ethnopharmacology*. 2002. V. 82. P. 197—205.

Поступила в редакцию 29.03.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Е.А. Роднова — аспирант кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск, Россия).

В.В. Иванов — канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск, Россия).

В.С. Чучалин — д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск, Россия).

А.Н. Мелентьева — канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск, Россия).

А.И. Арыстан — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (г. Караганда, Республика Казахстан).

З.Т. Шульгау — канд. мед. наук, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (г. Караганда, Республика Казахстан).

С.М. Адекенов — д-р хим. наук, профессор, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Для корреспонденции

Роднова Екатерина Александровна, тел. 8-923-410-3288; e-mail: kathero@mail.ru