

О.Ю. Рыбалкина, К.А. Лопатина, Е.А. Сафонова, Л.А. Ефимова

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ С РАЗЛИЧНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Научно-исследовательский институт фармакологии им. Е.Д. Гольдберга (Томск)

Представлены результаты скринингового исследования влияния альгината натрия с различной молекулярной массой на развитие перевиваемых опухолей мышей и эффективность цитостатической терапии. Установлено, что альгинаты натрия как с высокой ($M = 403$ kDa), так и с низкой ($M = 1-10$ kDa и $M = 1$ kDa) молекулярной массой тормозят рост аденокарциномы Эрлиха; использование альгината натрия ($M = 20-30$ kDa) в схеме химиотерапии повышает эффективность лечения. Угнетают развитие процесса метастазирования карциномы легких Льюис альгинаты с низкой молекулярной массой, а при совместном назначении с циклофосфаном альгинаты натрия ($M = 403$ kDa и $M = 20-30$ kDa) повышают его противометастатическое действие.

Ключевые слова: альгинат натрия, перевиваемые опухоли, циклофосфан

PERSPECTIVES OF USING SODIUM ALGINATE WITH DIFFERENT MOLECULAR WEIGHT IN THE COMPLEX CANCER THERAPY

O.Yu. Rybalkina, K.A. Lopatina, E.A. Safonova, L.A. Efimova

Goldberg Research Institute of Pharmacology, Tomsk

The article presents the results of screening research of influence of sodium alginate with different molecular weight on the development of transplantable tumor in mice and the effectiveness of cytostatic treatment. It was determined that sodium alginates with both high ($M = 403$ kDa) and low ($M = 1-10$ kDa and $M = 1$ kDa) molecular weight suppress growth of Ehrlich ascites carcinoma; using sodium alginate ($M = 20-30$ kDa) in the scheme of chemotherapy increases effectiveness of treatment. Alginates with low molecular weight arrest development of dissemination of Lewis lung carcinoma and sodium alginates ($M = 403$ kDa and $M = 20-30$ kDa) in combination with cyclophosphan increase its antimetastatic effect.

Key words: sodium alginate, transplantable tumours, cyclophosphan

Высокая заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований диктуют необходимость разработки новых, более эффективных, подходов к их лечению. Несмотря на то, что в последние десятилетия значительные усилия и ресурсы направляются на разработку новых таргетных препаратов, цитостатики по-прежнему остаются незаменимыми средствами химиотерапии опухолей, особенно на поздних стадиях болезни. Однако токсичность в отношении здоровых клеток организма и быстрое развитие химиорезистентности опухоли в процессе лечения лимитируют использование цитостатиков [4]. Таким образом, одним из подходов, направленных на совершенствование схем традиционной химиотерапии, является не только повышение эффективности, но и снижение ее побочного действия на различные системы организма за счет использования препаратов-корректоров. При этом лекарственные средства, повышающие эффективность химиотерапии, отсутствуют. В качестве такого рода средств все больше получают предпочтение препараты природного происхождения, в частности, растительного, в реализации эффектов которых важная роль принадлежит флавоноидам, алкалоидам, гликозидам, витаминам, дубильным веществам [2]. Менее изученными в этом плане остаются полисахариды, ярким представителем которых является альгинат натрия. Между тем, они являются перспективными для создания на их основе препаратов дополнительной терапии злокачественных

опухолей благодаря низкой токсичности, высокой биологической доступности и богатой сырьевой базе. Кроме того, в настоящее время класс полисахаридов привлекает к себе большой интерес из-за широкого спектра фармакологических свойств, обладая гастропротекторной, пребиотической, иммуномодулирующей, радиопротекторной, гиполипидемической и другими видами активности [5, 8, 10].

Цель работы: изучить влияние альгината натрия с различной молекулярной массой на развитие перевиваемых опухолей животных в условиях цитостатической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 255 аутбредных мышах CD1 и 195 мышах линии C57BL/6 обоего пола. Животные 1-й категории (конвенциональные мыши) разведения ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН (сертификат качества № 188-05) содержались в соответствии с международными правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [9]. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН.

Трансплантацию аденокарциномы Эрлиха (АКЭ) аутбредным мышам CD1 производили внутривенно по $7,5 \times 10^6$ клеток в 0,2 мл физиологического

раствора. Карциному легких Льюис (3LL) мышам линии C57BL/6 перевивали гомогенатом опухолевой ткани внутримышечно по $5-6 \times 10^6$ опухолевых клеток в объеме 0,1 мл физиологического раствора [6].

Циклофосфан (ЦФ) (ОАО «Биохимик», г. Саранск, Россия) вводили мышам однократно внутримышечно (АКЭ) в дозе 150 мг/кг через 72 часа после перевивки опухоли либо внутрибрюшинно (3LL) в дозе 125 мг/кг (на 10-е сутки).

Образцы альгинатов натрия, полученные из бурой водоросли по оригинальной методике химического гидролиза природных полисахаридов и стандартизованные по физико-химическим свойствам, были предоставлены для исследования лабораторией фармакологии Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (г. Владивосток). Физико-химические параметры исследуемых образцов альгината натрия с различной молекулярной массой представлены в таблице 1.

Полисахариды растворяли в дистиллированной воде и начинали вводить мышам внутрибрюшинно в дозах 50 и 100 мг/кг через 24 часа после перевивки асцитной опухоли АКЭ и продолжали в течение 7 суток. Животных с 3LL начинали лечить полисахаридами через 7 суток после перевивки и продолжали в течение 11–13 суток.

По окончании экспериментов животных умерщвляли, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», проводили вскрытие, ревизию внутренних органов, выделение опухоли и метастазов, производили забор асцитической жидкости. Определяли объем опухолевых клеток, массу опухоли, процент торможения ее роста, частоту метастазирования, количество и площадь метастазов в легких, индекс ингибирования метастазирования [1, 6]. Для определения значимости различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, точный тест Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН в течение ряда лет ведется исследование биологически активных соединений из природных источников с целью создания на их основе препаратов, повышающих эффективность специфических методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, выработана общая стратегия их изучения. На моделях аденокарциномы Эрлиха и кар-

циномы легких Льюис оценивается влияние веществ из растительного сырья на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии, изучается возможность коррекции изменений в системе крови после воздействия противоопухолевого агента.

Выбор на первом этапе скрининга модели аденокарциномы Эрлиха обусловлен возможностью получения результатов в короткие сроки, а также чувствительностью этой опухоли к веществам природного происхождения [7].

При изучении влияния альгинатов натрия с различной молекулярной массой на развитие АКЭ показано отсутствие связи между молекулярной массой и противоопухолевым эффектом. Так, при изолированном введении мышам CD1 как низкомолекулярных образцов альгината натрия ($M = 1$ kDa в дозе 50 мг/кг, $M = 1-10$ kDa в дозах 50 и 100 мг/кг), так и высокомолекулярного альгината натрия в дозе 100 мг/кг наблюдалось торможение роста опухоли (на 42 %, 36 %, 36 % и 45 % соответственно) (табл. 2). При изолированном введении альгината натрия ($M = 20-30$ kDa) в дозе 100 мг/кг не отмечено ингибирующего влияния на рост опухоли, а при совместном назначении с ЦФ выявлено повышение противоопухолевой активности последнего: торможение роста опухоли составило 39 % против 17 % в группе животных, получавших только цитостатик. В то же время введение в схему химиотерапии альгината натрия с молекулярной массой 403 kDa (50 мг/кг) способствовало стимуляции роста АКЭ у мышей (табл. 2).

По-видимому, в фармакологических эффектах этих веществ имеет значение не только их молекулярная масса, но и химическая структура. Подтверждают сказанное сведения о том, что противоопухолевая активность альгинатов зависит от соотношения маннуроновых и гулуруновых кислот. Так, альгинаты с большим количеством β -D-маннуроновой кислоты обладают иммуномодулирующим действием и более выраженным противоопухолевым эффектом, чем содержащие α -L-гулуруновую кислоту [8].

Второй этап исследования проведен на мышах с 3LL и посвящен оценке влияния исследуемых соединений на развитие первичной опухоли и метастазов. 3LL характеризуется высокой интенсивностью диссеминации опухоли и дает макроскопические метастазы, доступные для качественного и количественного анализа простыми способами. Считается, что карцинома легких Льюис по чувствительности к цитостатикам аналогична солидным опухолям человека [11].

Таблица 1
Физико-химические параметры исследуемых образцов альгината натрия с различной молекулярной массой

Параметры	Образец			
	Альгинат натрия ($M = 403$ kDa)	Альгинат натрия ($M = 20-30$ kDa)	Альгинат натрия ($M = 1-10$ kDa)	Альгинат натрия ($M = 1$ kDa)
Содержание натрия (%)	8,5	9,5–11,0	9,5–11,0	9,5–11,0
Содержание уоновых кислот (%)	77,3	85,2	85,2	85,2
Содержание золы (%)	28,0–31,0	28,0–31,0	0	0
Влажность (%)	< 8,0			

Таблица 2

Влияние альгинатанатрия с различной молекулярной массой на развитие АКЭ и эффективность терапии циклофосфаном аутбредных мышей CD1

Группа наблюдения, доза препарата	Объем опухолевых клеток ($X \pm m$), мл	Торможение роста опухоли, %
Серия 1. Альгинат натрия ($M = 403$ kDa) – образец 1		
1. Контроль	$1,83 \pm 0,17$	–
2. Образец 1, 50 мг/кг	$1,97 \pm 0,04$	–8
3. Образец 1, 100 мг/кг	$1,01 \pm 0,22^*$	45
4. ЦФ	$1,40 \pm 0,22$	23
5. ЦФ + образец 1, 50 мг/кг	$1,85 \pm 0,14^{##}$	–1
6. ЦФ + образец 1, 100 мг/кг	$1,64 \pm 0,11$	10
Серия 2. Альгинат натрия ($M = 20-30$ kDa) – образец 2		
1. Контроль	$1,78 \pm 0,18$	–
2. Образец 2, 50 мг/кг	$2,13 \pm 0,11$	–20
3. Образец 2, 100 мг/кг	$1,75 \pm 0,08$	2
4. ЦФ	$1,47 \pm 0,13$	17
5. ЦФ + образец 2, 50 мг/кг	$1,26 \pm 0,11^*$	29
6. ЦФ + образец 2, 100 мг/кг	$1,08 \pm 0,07^{**}$	39
Серия 3. Альгинат натрия ($M = 1-10$ kDa) – образец 3		
1. Контроль	$1,69 \pm 0,13$	–
2. Образец 3, 50 мг/кг	$1,08 \pm 0,11^*$	36
3. Образец 3, 100 мг/кг	$1,08 \pm 0,13^*$	36
4. ЦФ	$0,75 \pm 0,11^*$	56
5. ЦФ + образец 3, 50 мг/кг	$0,56 \pm 0,11$	67
6. ЦФ + образец 3, 100 мг/кг	$0,93 \pm 0,12$	45
Серия 4. Альгинат натрия ($M = 1$ kDa) – образец 4		
1. Контроль	$1,92 \pm 0,14$	–
2. Образец 4, 50 мг/кг	$1,12 \pm 0,13^*$	42
3. Образец 4, 100 мг/кг	$1,51 \pm 0,22$	21
4. ЦФ	$0,84 \pm 0,12^*$	56
5. ЦФ + образец 4, 50 мг/кг	$0,57 \pm 0,06$	70
6. ЦФ + образец 4, 100 мг/кг	$0,66 \pm 0,06$	66

Анализ результатов экспериментов позволил разделить исследуемые полисахариды по характеру влияния на опухолевый процесс изолированно и в схеме химиотерапии на три группы: 1) умеренно тормозящие развитие первичной опухоли; 2) оказывающие ингибирующее влияние на процесс метастазирования; 3) усиливающие антиметастатическое действие цитостатика (таблица 3).

В первую группу вошел альгинат натрия с высокой молекулярной массой. Применение этого полисахарида в изолированном режиме введения для лечения мышей с 3LL привело к статистически значимому торможению роста первичного опухолевого узла (таблица 3).

Во вторую группу вошли низкомолекулярные полисахариды, оказавшие ингибирующее влияние на процесс метастазирования карциномы лёгких Льюис при изолированном применении. Так, при лечении мышей альгинатом натрия с молекулярной массой

1 kDa, 1–10 kDa и 20–30 kDa снижалось количество гематогенных метастазов в легких (в 1,2; 1,1 и 1,3; 1,4 раза соответственно), по сравнению с аналогичным показателем у нелеченых животных. Кроме того, при использовании альгината натрия ($M = 1$ kDa) в дозе 100 мг/кг, альгината натрия ($M = 1-10$ kDa) в обеих дозах уменьшилось не только количество метастазов в легких, но и их площадь (табл. 3).

В третью группу полисахаридов, повышающих противометастатический эффект циклофосфана, вошли альгинатынатрия как с низкой, так и с высокой молекулярной массой. Так, при использовании альгината натрия с молекулярной массой 20–30 kDa и 403 kDa с циклофосфаном для лечения мышей с 3LL уменьшилось как количество метастазов в легких, так и их площадь, по сравнению с этими показателями у получавших цитостатик животных (табл. 3).

В механизме противоопухолевого действия полисахаридов одним из ключевых звеньев является их

Таблица 3

Влияние альгината натрия с различной молекулярной массой на развитие 3LL и эффективность терапии циклофосфаном у мышей-самок линии C57BL/6

Группа наблюдений, доза препарата	Масса опухоли (X ± m), г	ТРО, %	ЧМ, %	Количество метастазов на 1 мышь (X ± m)	Площадь метастазов на 1 мышь (X ± m), мм ²	ИИМ, %
Серия 1. Альгинат натрия (M = 403 kDa) – образец 1						
1. Контроль	7,09 ± 0,28	–	100	27,80 ± 2,01	60,84 ± 19,51	–
2. Образец 1, 50 мг/кг	6,23 ± 0,28*	12	100	27,80 ± 2,58	67,28 ± 21,64	0
3. Образец 1, 100 мг/кг	6,47 ± 0,35	9	100	23,90 ± 2,08	45,68 ± 7,56	14
4. ЦФ	4,97 ± 0,22*	30	80*	6,40 ± 1,85*	1,67 ± 0,68*	82
5. ЦФ + образец 1, 50 мг/кг	4,15 ± 0,29	41	60	1,60 ± 0,69**	0,67 ± 0,58**	97
6. ЦФ + образец 1, 100 мг/кг	4,65 ± 0,47	34	70	3,90 ± 2,28	1,19 ± 0,77	90
Серия 2. Альгинат натрия (M = 20–30 kDa) – образец 2						
1. Контроль	7,09 ± 0,28	–	100	27,80 ± 2,01	60,84 ± 19,51	–
2. Образец 2, 50 мг/кг	7,29 ± 0,22	–3	100	26,70 ± 2,64	49,85 ± 11,03	4
3. Образец 2, 100 мг/кг	7,15 ± 0,20	–0,8	100	19,80 ± 2,33*	26,60 ± 3,56	29
4. ЦФ	4,97 ± 0,22*	30	80*	6,40 ± 1,85*	1,67 ± 0,68*	82
5. ЦФ + образец 2, 50 мг/кг	4,75 ± 0,32	33	90	3,50 ± 0,97	1,32 ± 0,65	89
6. ЦФ + образец 2, 100 мг/кг	5,17 ± 0,29	27	70	1,60 ± 0,43**	0,11 ± 0,03**	96
Серия 3. Альгинат натрия (M = 1–10 kDa) – образец 3						
1. Контроль	6,59 ± 0,11	–	100	32,00 ± 1,60	77,44 ± 11,03	–
2. Образец 3, 50 мг/кг	6,09 ± 0,30	8	100	28,63 ± 1,20*	30,05 ± 3,92*	10
3. Образец 3, 100 мг/кг	6,61 ± 0,25	–0,3	100	24,60 ± 2,10*	37,07 ± 7,39*	23
4. ЦФ	5,20 ± 0,18*	21	50*	3,70 ± 1,57*	1,40 ± 0,73*	94
5. ЦФ + образец 3, 50 мг/кг	5,20 ± 0,15	21	70	2,40 ± 0,99	1,55 ± 0,98	95
6. ЦФ + образец 3, 100 мг/кг	5,53 ± 0,26	16	60	1,30 ± 0,50	0,45 ± 0,25	98
Серия 4. Альгинат натрия (M = 1 kDa) – образец 4						
1. Контроль	6,59 ± 0,11	–	100	32,00 ± 1,60	77,44 ± 11,03	–
2. Образец 4, 50 мг/кг	6,92 ± 0,19	–5	100	34,56 ± 4,41	50,76 ± 11,79	–8
3. Образец 4, 100 мг/кг	6,75 ± 0,27	–2	100	26,50 ± 3,39*	49,42 ± 7,99*	17
4. ЦФ	5,20 ± 0,18*	21	50*	3,70 ± 1,57*	1,40 ± 0,73*	94
5. ЦФ + образец 4, 50 мг/кг	5,19 ± 0,08	21	70	2,20 ± 0,80	0,72 ± 0,44	95
6. ЦФ + образец 4, 100 мг/кг	4,98 ± 0,21	24	80	4,00 ± 1,28	2,02 ± 0,85	90

способность оказывать влияние на апоптоз опухолевых клеток [13]. Другой возможный механизм, приводящий к торможению роста опухоли под влиянием растительных полисахаридов, может быть опосредован активацией системы естественной резистентности, способствующей элиминации из организма трансформированных клеток. Установлено, что альгинаты обладают иммуномодулирующей активностью, в частности, они активируют антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты), стимулируют Т-лимфоциты, индуцируют продукцию IFN-γ и ИЛ-2 [10]. Антиметастатическое действие полисахаридов, помимо активации иммунной системы организма, может быть связано с уменьшением процесса ангиогенеза в опухолевой ткани (неоангиогенеза), который способствует развитию метастазов на этапах инвазии и миграции опухолевых клеток. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о наличии у полисахаридов антиангиогенных свойств [12].

Таким образом, анализ результатов скринингового исследования альгината натрия с различной молекулярной массой позволил определить наиболее перспективным для дальнейшего исследования альгинат натрия с молекулярной массой 20–30 kDa, который повышал эффективность химиотерапии мышей как с аденокарциномой Эрлиха, так и с карциномой легких Льюис. Необходимо отметить тот факт, что этот образец полисахаридов, помимо описанных эффектов, также обладает гемостимулирующей активностью, снижая токсическое действие химиотерапии на кроветворную ткань [5].

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Архипов С.А., Юнкер В.М., Грунтенко Е.В. Изменение интенсивности метастазирования в легкие перевиваемых опухолей мышей в зависимости от величины перевивочной дозы опухолевых клеток

// Исследование по индукции и метастазированию опухолей у экспериментальных животных. – Новосибирск, 1984. – С. 14–32.

Arkhipov S.A., Yunker V.M., Gruntenko E.V. Change of intensity of pulmonary metastasis of transplantable tumors in mice depending on the value of transferring dose of tumor cells // Issledovanie po indukcii i metastazirovaniju opuholej u jeksperimental'nyh zhivotnyh. – Novosibirsk, 1984. – P. 14–32. (in Russian)

2. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. – М.: Изд-во РАМН, 2008. – 232 с.

Goldberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N. et al. Plants in complex therapy of tumors. – Moscow: Izd-vo RAMN, 2008. – 232 p. (in Russian)

3. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.

Lakin G.F. Biometry. – Moscow: Vysshaja shkola, 1980. – 293 p. (in Russian)

4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.

Perevodchikova N.I. Guideline on the chemotherapy of tumors. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2005. – 704 p. (in Russian)

5. Рыбалкина О.Ю. Использование некрахмальных полисахаридов в комплексной терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2014. – 25 с.

Rybalkina O.Yu. Using non-starch polysaccharides in complex therapy of cancer (experimental research): abstract of dissertation of Candidate of Biological Sciences. – Tomsk, 2014. – 25 p. (in Russian)

6. Софьина З.П., Сыркин А.Б., Голдин А., Кляйн А. Экспериментальная оценка противоопухолевых

препаратов в СССР и США. – М.: Медицина, 1980. – 296 с.

Sofjina Z.P., Syrkin A.B., Goldin A., Klein A. Experimental assessment of antitumor drugs in USSR and USA. – Moscow: Medicina, 1980. – 296 p. (in Russian)

7. Трещалина Е.М., Седакова Л.А., Фирсова Г.А. Выбор для скрининга природных веществ на противоопухолевую активность // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35, № 2. – С. 26–29.

Treshchalina E.M., Sedakova L.A., Firsova G.A. Choice of natural substances for screening on antitumor activity // Antibiotiki i himioterapija. – 1990. – Vol. 35, N 2. – P. 26–29. (in Russian)

8. Хотимченко М.Ю. Фармаконутрициология альгинатов. – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 170 с. Khotimchenko M.Yu. Pharmacothrepsology of alginates. – Vladivostok: Dal'nauka, 2009. – 170 p. (in Russian)

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg: Council of Europe, 1986.

10. Fujihara M., Nagumo T. An influence of the structure of alginate on the chemotactic activity of macrophages and antitumor activity // Carbohydr. Res. – 1993. – Vol. 243. – P. 211–216.

11. Hellmann K. Antimetastatic drugs: from Laboratory to clinic // Clin. Exp. Metastas. – 1984. – Vol. 2, N 1. – P. 1–4.

12. Lee H., Kim J.-S., Kim E. Fucoidan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human lung cancer cell via PI3K-AKT-mTOR pathways // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7. – P. 506–524.

13. Zhang Z., Teruya K., Eto H. et al. Induction of apoptosis by low-molecular-weight fucoidan through calcium- and caspase-dependent mitochondrial pathways in MDA-MB-231 breast cancer cell // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2013. – Vol. 77, N 2. – P. 235–242.

Сведения об авторах

Рыбалкина Ольга Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. Е.Д. Гольдберга (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3; тел.: 8 (3822) 41-47-77; e-mail: olgatomsk87@gmail.com)

Лопатина Ксения Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. Е.Д. Гольдберга

Сафонова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. Е.Д. Гольдберга

Ефимова Лариса Анатольевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии им. Е.Д. Гольдберга

Information about the authors

Rybalkina Olga Yurievna – Junior Research Officer of the Laboratory of Oncopharmacology of Goldberg Research Institute of Pharmacology (Lenin av., 3, Tomsk, 634028; tel.: +7 (3822) 41-47-77; e-mail: olgatomsk87@gmail.com)

Lopatina Ksenia Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer of the Laboratory of Oncopharmacology of Goldberg Research Institute of Pharmacology

Safonova Elena Andreevna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer of the Laboratory of Oncopharmacology of Goldberg Research Institute of Pharmacology

Efimova Larisa Anatoljevna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer of the Laboratory of Oncopharmacology of Goldberg Research Institute of Pharmacology