

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФЛАВОНОИДЫ, НА МОДЕЛИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Михайлова И.В.¹, Перунова Н.Б.², Иванова Е.В.^{1,2}, Чайникова И.Н.^{1,2}, Кузьмичева Н.А.¹, Филиппова Ю.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Резюме. Существенным достоинством лекарственных препаратов растительного происхождения является их слабая токсичность для человека и совокупное действие комплекса биологически активных веществ, преимущественно полисахаридов, флавоноидов и терпеноидов. Один из механизмов влияния лекарственных растений на процессы иммунорегуляции реализуется через воздействие на продукцию определенного спектра цитокинов. В работе проведено исследование иммунорегуляторной активности водных извлечений из лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащего полифенольные соединения – флавоноиды (рутин, кверцетин, называемые Р-витаминами). Целью исследования явилась оценка профиля и уровня цитокинов, секретируемых мононуклеарами периферической крови человека под влиянием водных извлечений ЛРС, содержащих флавоноиды. Использованы водные извлечения ЛРС (1:10) следующих видов: листья смородины черной (*Ribes nigrum L.*), трава хвоща полевого (*Equisetum arvense L.*), трава тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium L.*), корни солодки (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*), цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium (L.) Moench*), листья земляники лесной (*Fragaria vesca L.*), плоды черемухи обыкновенной (*Padus avium Mill.*), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) и трава овса посевного (*Avena sativa L.*), приобретенных через аптечную сеть. Продукция про- (TNF α , IL-8, IL-1 β) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов исследовалась с помощью ИФА («Цитокин», Россия) в супернатанте культуры мононуклеаров в присутствии ЛРС (опыт) и без добавления настоев (контроль). Количественное определение суммы флавоноидов в цветках и листьях проводили на основе реакции комплексообразования с алюминия хлоридом на спектрофотометре UV-3600 (Shimadzu, Япония). Установлено преимущественно ингибирующее влияние водных извлечений из ЛРС на уровень секреции как про- (TNF α , IL-8, IL-1 β), так и противовоспалительного (IL-10) цитокинов. Выраженность супрессивного эффекта влияния водных извлечений из лекарственных растений на секрецию

Адрес для переписки:

Михайлова Ирина Валерьевна
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., 7.
Тел.: 8 (905) 886-44-48.
E-mail: michaylova74@yandex.ru

Address for correspondence:

Mikhailova Irina V.
Orenburg State Medical University
460000, Russian Federation, Orenburg, Park ave., 7.
Phone: 7 (905) 886-44-48.
E-mail: michaylova74@yandex.ru

Образец цитирования:

И.В. Михайлова, Н.Б. Перунова, Е.В. Иванова, И.Н. Чайникова, Н.А. Кузьмичева, Ю.В. Филиппова «Иммунорегуляторные эффекты лекарственных растений, содержащих флавоноиды, на модели мононуклеарных клеток периферической крови человека» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 139-144.
doi: 10.46235/1028-7221-330-IEO

© Михайлова И.В. и соавт., 2020

For citation:

I.V. Mikhailova, N.B. Perunova, E.V. Ivanova, I.N. Chaunikova, Yu.V. Filippova, N.A. Kuzmicheva "Immunoregulatory effects of flavonoid-containing medicinal herbs in human peripheral blood mononuclear cells", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 139-144.
doi: 10.46235/1028-7221-330-IEO

DOI: 10.46235/1028-7221-330-IEO

цитокинов составляла от $51,5 \pm 3,4$ до $99,5 \pm 4,1\%$ в сравнении с контрольным значением ($p < 0,05$). Установлено наличие прямой связи суммарного содержания флавоноидов в изученных пробах ЛРС с выраженностью их иммунорегуляторной активности по влиянию на секрецию цитокинов: для $\text{TNF}\alpha$ ($r = 0,65$), IL-8 ($r = 0,4$), IL-1 β ($r = 0,48$) и IL-10 ($r = 0,68$). Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что извлечения из изученного лекарственного растительного сырья могут рассматриваться как перспективные компоненты на этапе разработки препаратов, обладающих иммунорегуляторным и антифлогогенным эффектами.

Ключевые слова: мононуклеары, цитокины, водные извлечения, лекарственные растения, флавоноиды

IMMUNOREGULATORY EFFECTS OF FLAVONOID-CONTAINING MEDICINAL HERBS IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

Mikhailova I.V.^a, Perunova N.B.^b, Ivanova E.V.^{a, b}, Chaynikova I.N.^{a, b},
Filippova Yu.V.^a, Kuzmicheva N.A.^a

^a Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

^b Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Plant-derived medicinal products provide a prominent advantage due to their low toxicity to humans and combined effects of biologically active substances, mainly presented by polysaccharides, flavonoids and terpenoids. One of the mechanisms underlying effects from medicinal plants on the immunoregulation-related events is mediated via controlled production of certain cytokines. Here we examined immunoregulatory activity of water extracts derived from medicinal plant raw materials (LRS) containing polyphenolic compounds – flavonoids (rutin, quercetin, called P-vitamins). The aim of the study was to assess profile and level of cytokines secreted by human peripheral blood mononuclear cells exposed to flavonoid-containing LRS water extracts. LRS (1:10) water extracts of the following species were used: black currant leaves (*Ribes nigrum* L.), field horsetail grass (*Equisetum arvense* L.), common yarrow grass (*Achillea millefolium* L.), licorice roots (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.), sand immortelle flowers (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench), wild strawberry leaves (*Fragaria vesca* L.), fruit common bird cherry (*Padus avium* Mill.), tansy flowers (*Tanacetum vulgare* L.) and oat grass (*Avena sativa* L.) (all purchased at the pharmacy). Production of pro – ($\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines was measured by using ELISA kits (“Cytokine”, Russia) in mononuclear cell culture supernatant treated with / without LRS (experiment and control group, respectively). Amount of flavonoids contained in flowers and leaves was quantified after complexation reaction with aluminum chloride on UV-3600 spectrophotometer (Shimadzu, Japan). It was found that LRS water extracts predominantly inhibited production both of pro- ($\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines so that magnitude of such suppressive effect ranged from 51.5 ± 3.4 to $99.5 \pm 4.1\%$ compared to untreated control samples ($p < 0.05$). Total flavonoid level in the LRS samples directly correlated with intensity of related immunoregulatory activity on cytokine secretion particularly $\text{TNF}\alpha$ ($r = 0.65$), IL-8 ($r = 0.4$), IL-1 β ($r = 0.48$) and IL-10 ($r = 0.68$). The data of our study allow to conclude that extracts from the examined medicinal plant raw materials can be considered as promising components while developing new drugs with exhibiting immunoregulatory and antiflogogenic effects.

Keywords: mononuclear cells, cytokines, aqueous extract, medicinal plants, flavonoids

Введение

Альтернативой традиционной терапевтической стратегии в отношении инфекционно-воспалительных заболеваний человека является использование лекарственных растений с иммунорегуляторной и противовоспалительной активностью. Как правило, противовоспалительной (антифлогоген-

ной) и иммунорегуляторной активностью обладают вторичные метаболиты растений – флавоноиды, алкалоиды, терпены [11, 12].

В данной работе акцентируется внимание на исследовании иммунорегуляторной активности отдельных представителей растительных антифлогистиков – флавоноидов. Флавоноиды – по-

лифенольные соединения, содержащие 15 углеродных атомов, образующих два ароматических кольца, соединенных с помощью трехуглеродного мостика. Эти соединения, являющиеся вторичными метаболитами, чаще в виде гликозидных форм, выявляются во всех частях растений, где они выполняют важные функции, определяя пигментацию, запах, вкус, рост, репродукцию и обеспечивая природный иммунитет и резистентность к различным патогенным факторам микробного происхождения [2, 4, 13].

Существенным достоинством лекарственных препаратов растительного происхождения является их, в большинстве случаев, слабая токсичность для человека, а также то, что они действуют на организм всем комплексом содержащихся в них веществ. Иммуномодулирующая активность лекарственных средств может быть обусловлена совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, полисахаридов, флавоноидов и терпеноидов [8, 11].

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность флавоноидов, связанная с воздействием на различные звенья воспалительной реакции, может реализовываться различными механизмами. Один из механизмов влияния лекарственных растений на процессы иммунорегуляции реализуется через воздействие на продукцию определенного спектра цитокинов [9, 14, 15]. Учитывая структурное разнообразие флавоноидов, представляется перспективным оценить вклад лекарственных растений, содержащих различные группы флавоноидов, в проявление иммуномодулирующей активности (индукция/супрессия продукции цитокинов) *in vitro* на модели клеток адаптивного иммунитета человека.

Целью настоящего исследования явилось изучение профиля и уровня цитокинов, секретируемых мононуклеарами периферической крови человека, под влиянием водных извлечений лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды.

Материалы и методы

В работе были использованы водные извлечения (1:10) лекарственного растительного сырья (СЛР) следующих видов: листья смородины черной (*Ribes nigrum L.*), трава хвоща полевого (*Equisetum arvense L.*) (ООО «Беловодье», Россия), трава тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium L.*), корни солодки (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*), цветки бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium (L.) Moench*) (ООО «Кима», Россия), листья земляники лесной (*Fragaria vesca L.*) (ООО «Компания Хорст», Россия), плоды черемухи обыкновенной (*Padus avium Mill.*) (ООО «Здоровье», Россия), цвет-

ки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) (АО «Красногорсклексредства», Россия) и трава овса посевного (*Avena sativa L.*) (ООО «НК-модель», Россия), приобретенных через аптечную сеть.

Количественное определение суммы флавоноидов в цветках и листьях проводили методом дифференциальной спектрофотометрии (спектрофотометр UV-3600, Shimadzu, Япония) на основе реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. Расчет содержания суммы флавоноидов проводили в пересчете на доминирующий флавоноид и абсолютно сухое сырье по удельному показателю поглощения.

Иммунорегуляторную активность водных извлечений ЛРС определяли на модели мононуклеаров периферической крови (ПМК) здоровых лиц (доноров). Исследования проведены в соответствии с «Правилами лабораторной практики в РФ» (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Для этого готовили настои ЛР (1:10) путем 10-минутного кипячения на водяной бане, после чего выполняли стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров Filtropur S 0,45 (Sarstedt, Германия). Водные извлечения хранили при 6 °С не более 24-48 ч. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из крови здоровых доноров методом градиентного центрифугирования (400 g) в градиенте плотности фиколл-верографин (Pharmacia, Швеция) плотностью 1,077 г/см³. Продукция про-(TNF α , IL-8, IL-1 β) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов исследовалась в супернатанте культуры мононуклеаров при сокультивировании их с водными извлечениями ЛРС (опыт) и без добавления водных извлечений ЛРС (контроль) после 24-часовой инкубации клеток (2×10^6) при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в полной культуральной среде RPMI-1640 с добавлением 10%-ной инактивированной фетальной сыворотки (Sigma, США) и 80 мкг/мл гентамицина.

Исследования проводили в 3 дублях для каждого растения и каждого вида цитокинов. Уровень спонтанной продукции цитокинов в супернатанте после сокультивирования мононуклеаров с водными извлечениями ЛРС исследовали ИФА («Цитокин», Санкт-Петербург). Регистрация результатов проводилась на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия), длина волны 492 нм.

Результаты проведенных исследований обрабатывались методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 10.0, включая методы параметрического (критерий Стьюдента), непараметрического (критерий Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, корреляционного (коэффициент Спирмена) анализов. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наибольшее содержание суммы флавоноидов было установлено в водных извлечениях из травы бессмертника песчаного ($3,98 \pm 0,05$ мг/г), превышающее в 2-3 раза концентрации некоторых исследуемых извлечений ($p \leq 0,05$). Минимальное содержание флавоноидов выявлено в водных извлечениях из травы овса посевного ($0,34 \pm 0,02$ мг/г), хвоща полевого ($0,71 \pm 0,01$ мг/г) и травы тысячелистника обыкновенного ($0,96 \pm 0,03$ мг/г). Диапазон определяемых концентраций флавоноидов в остальных извлечениях из изученного ЛРС составил от $2,4 \pm 0,01$ до $3,0 \pm 0,05$ мг/г.

Анализ иммунорегуляторной активности исследуемых водных извлечений из ЛРС позволил установить, что все исследуемое ЛРС подавляло спонтанную продукцию мононуклеарами провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-8, IL-1 β ($p < 0,05$), а извлечения из ЛРС бессмертника, зверобоя, пижмы, черной смородины, земляники и корня солодки супрессировали продукцию IL-10 ($p < 0,05$).

Выраженность ингибирующего эффекта в отношении секреции цитокинов для TNF α у водных извлечений из бессмертника, черной смородины, пижмы, земляники и корня солодки изменялась в пределах от $73,6 \pm 1,2$ до $82,6 \pm 2,3\%$, из тысячелистника, хвоща и овса составляла в среднем $54,3 \pm 9,5\%$ по отношению к контролю. Для IL-8 уровень супрессии изменялся в диапазоне от $81,1 \pm 3,6\%$ у водных извлечений из черной смородины и земляники, до $99,5 \pm 4,1\%$ – у всех остальных ЛРС, за исключением извлечения из овса, не влияющего на продукцию данного хемокина.

Все анализируемые водные извлечения ЛРС ингибировали продукцию IL-1 β : бессмертник, зверобой, пижма на $91,2 \pm 6,3$ – $95,7 \pm 3,5\%$ в сравнении с контрольным значением ($p < 0,05$); черная смородина, земляника, черемуха и корень солодки – на $67,9 \pm 1,2$ – $74,0 \pm 1,8\%$. У водного извлечения из хвоща, тысячелистника и овса в отношении IL-1 β ингибирующий эффект, по сравнению с контролем, был наименьшим и составлял $51,4 \pm 2,3$ – $56,9 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). В отношении IL-10 у бессмертника, зверобоя, пижмы, черной смородины, земляники и корня солодки выявлен ингибирующий эффект по сравнению с контролем в диапазоне от 66,1 до 91,4%. Уровень IL-10 в опытных пробах составил 1,5 (0,5-2,1) – 5,9 (4,5-7,6) пг/мл против 17,4 (15,9-18,4) в контроле ($p < 0,05$). Не влияли на секрецию IL-10 водные извлечения из хвоща, тысячелистника и овса.

Корреляционный анализ установил прямую связь между суммарным содержанием флавоноидов в водных извлечениях из ЛРС и выраженно-

стью их иммунорегуляторной активности, оцениваемой по уровню секреции цитокинов: для TNF α ($r = 0,65$), IL-8 ($r = 0,4$), IL-1 β ($r = 0,48$) и IL-10 ($r = 0,68$).

Раскрытие механизмов регулирующего влияния флавоноидов и их производных на клетки-эффекторы адаптивного иммунитета позволяет обосновать их таргетную «мишень» – направленное применение при ряде патологических состояний организма человека. Выраженный иммуномодулирующий эффект, опосредованный ограничением продукции IL-6, IL-17 и усилением секреции IL-10, показан для тритерпеноида милиацина при экспериментальной сальмонеллезной инфекции [1].

Флавоноиды и их производные *in vitro* ингибируют различные транскрипционные факторы, которые модулируют дифференцировку, пролиферацию, активацию иммунных клеток и усиливают генерацию регуляторных Т-клеток [7]. Некоторые флавоноиды оказывают противовоспалительное действие через блокаду NF- κ B и инфламмосомы NLRP3, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α , IL-17A, снижение секреции хемокинов и образования активных форм кислорода и азота [10].

Для отдельного ЛРС показана способность подавлять секрецию цитокинов и функцию Th17- и Th1-лимфоцитов [3], что может иметь значение в терапии аутоиммунных заболеваний. Подавление активности фактора транскрипции NF- κ B и, как следствие, ингибция секреции провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6 показаны для ряда лекарственных сборов, применяемых у больных ревматоидным артритом [5]. Установлено, что природные флавоноиды проявляют оптимальные иммуномодулирующие свойства в предотвращении иммуноопосредованных нарушений путем регулирования баланса Th1/Th2-цитокинов [6].

Заключение

Очевидно, что установленное в нашей работе ингибирование секреции про- и противовоспалительных цитокинов водными извлечениями из исследуемого ЛРС обусловлено совокупным действием их компонентного состава, в том числе и флавоноидов, что подтверждается корреляционными связями уровня секреции цитокинов и суммарного содержания флавоноидов в полученных извлечениях. Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что исследуемые растительные экстракты могут рассматриваться как перспективные компоненты на этапе разработки препаратов, обладающих иммунорегуляторным и противовоспалительным эффектами.

Список литературы / References

1. Фролов В.А., Чайникова И.Н., Филиппова Ю.В., Смолягин А.И., Панфилова Т.В., Железнова А.Д. Механизмы реализации защитного действия милиацина при экспериментальной сальмонеллезной инфекции: влияние на эндотоксинемию и продукцию цитокинов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2014. № 5. С. 8-12. [Frolov V.A., Chaynikova I.N., Filippova Yu.V., Smolyagin A.I., Panfilova T.V., Zheleznova A.D. Mechanisms for the implementation of the protective effect of miliacin in experimental salmonella infection: effect on endotoxemia and cytokine production. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 5, pp. 8-12. (In Russ.)]
2. Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.*, 2012, no. 196, pp. 67-76.
3. Asadi-Samani M., Bagheri N., Rafeian-Kopaei M., Shirzad H. Inhibition of Th1 and Th17 cells by medicinal plants and their derivatives: A systematic review. *Phytother. Res.*, 2017, Vol. 31, no. 8, pp. 1128-1139.
4. Biswas T., Dwivedi U.N. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, *in vitro* production, and pharmacological relevance. *Protoplasma*, 2019, Vol. 256, no. 6, pp. 1463-1486.
5. Farzaei M.H., Farzaei F., Abdollahi M., Abbasabadi Z., Abdolghaffari A.H., Mehraban B. A mechanistic review on medicinal plants used for rheumatoid arthritis in traditional Persian medicine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2016, Vol. 68, no. 10, pp. 1233-1248.
6. Gandhi G.R., Neta M., Sathiyabama R.G., Quintans J., de Oliveira E, Silva A.M., Araújo A., Narain N., Júnior L., Gurgel R. Q. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: A systematic review of studies on animal models. *Phytomedicine*, 2018, Vol. 44, pp. 74-84.
7. Hosseinzade A., Sadeghi O., Naghdipour Biregani A., Soukhtehzari S., Brandt G.S., Esmailzadeh A. Immunomodulatory effects of flavonoids: possible induction of T CD4⁺ regulatory cells through suppression of mTOR pathway signaling activity. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, pp. 41-51.
8. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci. World J.*, 2013, Vol. 2013, 162750. doi: 10.1155/2013/162750.
9. Leyva-López N., Gutierrez-Grijalva E.P., Ambriz-Perez D.L., Heredia J.B. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 6, 921. doi: 10.3390/ijms17060921.
10. Martínez G., Mijares M.R., de Sanctis J.B. Effects of flavonoids and its derivatives on immune cell responses. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 2019, Vol. 13, no. 2, pp. 84-104.
11. Moses T., Papadopoulou K.K., Osbourn A. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2014, Vol. 49, no. 6, pp. 439-462.
12. Silva V., Dos Santos M.H., Viegas C. Biological and chemical aspects of natural biflavonoids from plants: A brief review. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2017, Vol. 17, no. 10, pp. 834-862.
13. Shirley B.W. Flavonoid biosynthesis: "new" functions for an "old" pathway. *Trends Plant Sci.*, 1996, Vol. 1, no. 11, pp. 377-382.
14. Yi Y.S. Regulatory roles of flavonoids on inflammasome activation during inflammatory responses. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2018, Vol. 62, no 13, e1800147. doi: 10.1002/mnfr.201800147.
15. Zhang B., Wang B., Cao S., Wang Y., Wu D. Silybin attenuates LPS-induced lung injury in mice by inhibiting NF-κB signaling and NLRP3 activation. *Int. J. Mol. Med.*, 2017, Vol. 39, no. 5, pp. 1111-1118.

Авторы:

Михайлова И.В. — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Перунова Н.Б. — д.м.н., профессор РАН, заведующая лабораторией биомониторинга и молекулярно-генетических исследований, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Authors:

Mikhailova I.V., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Perunova N.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory for Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Иванова Е.В. — д.м.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Чайникова И.Н. — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Оренбург, Россия

Филиппова Ю.В. — к.м.н., ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Кузьмичева Н.А. — ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Ivanova E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University; Leading Research Associate, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Chaunikova I.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; Leading Research Associate, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Branch of Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

Filippova Yu.V., PhD (Medicine), Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Kuzmicheva N.A., Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Поступила 09.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received 09.06.2020
Accepted 06.07.2020