ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА PADUS GRAYANAE MAXIM IN VITRO

И.З. ИСМАИЛОВ, А.З. ЗУРДИНОВ, Т.С. САБИРОВА

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель: изучить противоопухолевую активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*.

Материал и методы: объектом исследования был сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*, полученный методом лиофильной сушки из водно-спиртового извлечения растительного лекарственного сырья и стандартизованный по содержанию хлорогеновой и кофейной кислот. Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проведён на культурах опухолевых клеток, которые были получены из Американской коллекции типированных культур (ATCC). Смертность клеток оценивалась с помощью МТТ-теста по образованию нерастворимого формазана.

Результаты: установлено, что изучаемый фитоэкстракт обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека (HeLa), аденокарциномы желудка (AGS), панкреатической карциномы человека (MiaPaCa2) и рабдомиосаркомы мышей (RD). При этом достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитоэкстракта выявлена в отношении опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*.

Заключение: выявлено противоопухолевое действие сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*. При этом, специфическое действие в отношении различных опухолевых штаммов может быть обусловлено флавоноидами, хлорогеновой и кофейной кислотами, которые обладают широким диапазоном цитотоксичности.

Ключевые слова: сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*, противоопухолевая активность, флавоноиды, хлорогеновая кислота, кофейная кислота.

Для цитирования: Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. Противоопухолевая активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* *in vitro*. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):450-4. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-450-454>.

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF DRY EXTRACT PADUS GRAYANAE MAXIM IN VITRO

I.Z. ISMAILOV, A.Z. ZURDINOV, T.S. SABIROVA

Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective: To study the antitumor activity of dry extract *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* conditions.

Methods: The object of the study was dry extract *Padus Grayanae Maxim*, obtained by lyophilic drying method from water-alcohol extraction of plant medicinal raw materials and standardized in content chlorogenic and coffee acids. The study of the cytotoxicity of *Padus Grayanae Maxim* dry extract conducted on cultures of tumor cells that were derived from the American Type Culture Collection (ATCC). Cell mortality was assessed using the MTT test to form a non-soluble formazan.

Results: It has been established that the studied phytoextraction an antitumor effect in relation to the lines of tumor cells of human cervical adenocarcinoma (HeLa), stomach adenocarcinoma (AGS), human pancreatic carcinoma (MiaPaCa2) and rhabdomyosarcoma of mice (RD). At the same time, fairly high specificity of the action of the studied phytoextraction revealed in relation to the tumor cells adenocarcinoma of the human stomach (AGS). The cell line of tumor cells of human hepatocellular carcinoma (HepG2) has shown resistance to dry extract *Padus Grayanae Maxim*.

Conclusions: The antitumor effect of the dry extract *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* conditions has been revealed. At the same time, a specific action against various tumor strains may be due to flavonoids, chlorogenic and coffee acids, which have a wide range of cytotoxicity.

Keywords: Dry extract *Padus Grayanae Maxim*, antitumor activity, flavonoids, chlorogenic acid, coffee acid.

For citation: Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. Protivoopukholevaya aktivnost' sukhogo ekstrakta *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* [Anti-tumor activity of dry extract *Padus Grayanae Maxim* *in vitro*]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):450-4. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-450-454>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, в разных странах мира онкологические заболевания занимают второе место по смертности. Проблемы, связанные с лекарственной терапией злокачественных опухолей сложны и многогранны [1, 2]. В настоящее время в клинической практике используются сотни лекарственных средств для лечения различных форм рака, в некоторых случаях достигнуты значительные успехи (например, в терапии лимфомы Беркитта, семиномы яичка). Однако в целом процент выздоровления пациентов, страдающих онкологическими заболева-

ниями, остаётся небольшим. Поэтому поиск новых действующих веществ, обладающих противоопухолевым действием, остаётся актуальной задачей фармакологии. Активно ведутся исследования противоопухолевой активности и при изучении фармакологических свойств лекарственных растений. Научный анализ показывает, что в природных источниках содержится огромное количество химических соединений, которые потенциально могут быть использованы для лечения практически всех заболеваний человека, включая онкологические [3-6]. Более того, ряд противоопухолевых средств создан именно на основе лекарственных растений [7-9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить противоопухолевую активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся сухой экстракт *Padus Grayana Maxim*, полученный методом лиофильной сушки и стандартизованный по содержанию хлорогеновой и кофейной кислот [10-12].

Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводили на культуре MDCK (эпителиальные клетки почки собаки), а также на следующих опухолевых клеточных линиях: HeLa (цервикальная аденокарцинома человека), AGS (аденокарцинома желудка), RD (рабдомиосаркома мышей), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MiaPaCa2 (панкреатическая карцинома человека).

Все культуры опухолевых клеток были получены из Американской коллекции типированных культур (ATCC). Условия культивирования соответствовали рекомендациям ATCC для каждой культуры отдельно. Перед началом эксперимента каждую культуру проверяли на жизнеспособность трипановым синим. Во всех экспериментах использовали суспензию опухолевых клеток с процентом жизнеспособности более 90%.

Для получения рабочего раствора изучаемый фитоэкстракт растворяли в минимальном объеме этанола из расчета 10 мг на 0,2 мл 96% этанола. После чего полученный раствор разбавляли стерильной апиrogenной водой до 0,5 мл. Рабочий раствор сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* разбавляли средой RPMI в соотношении 1:1 и вносили в лунки со средой для культивирования и опухолевыми клетками. Инкубацию проводили в течение 24 часов. В качестве препарата сравнения использовали Доксорубин гидрохлорид (D1515, Sigma, США).

Смертность клеток оценивали МТТ-тестом по образованию нерастворимого формазана. Измерение оптической плотности растворенного формазана в 100 мкл DMSO производили на микропланшетном ридере Sunrise RC.4 при длине волны 540 нм. Опыты проводили в трёх повторах.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также с помощью графических методов с построением частотных гистограмм. Количественные данные, в силу выявленных их отличий от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 квантили). Сравнения по количественным данным двух независимых групп исследования между собой проводились с помощью непараметрического

го U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубин в наших исследованиях выступал в качестве позитивного контрольного препарата. Однако сравнивать противоопухолевую активность изучаемого фитоэкстракта с ним было бы не вполне корректно, так как эти вещества имеют различную химическую природу, и, по всей видимости, различные механизмы действия. Важно отметить, что все линии опухолевых клеток проявили схожую однонаправленную чувствительность к обоим веществам. Медианы цитотоксических концентраций для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и позитивного контрольного препарата – доксорубина представлены в табл.

Как видно из табл., сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* специфически и эффективно подавляет пролиферацию опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей в концентрациях 0,50-0,65 мг/мл, что статистически значимо ниже, чем CTK_{50} для нормальных клеток MDCK в 3,4 раза.

По результатам расчёта и сравнения CTK_{50} между различными клеточными линиями, использованными в эксперименте, чувствительность нормальных и опухолевых клеток к изучаемому фитоэкстракту и контрольному препарату доксорубину была не всегда одинакова.

Кроме того, из табличных данных следует, что CTK_{50} сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на клетках AGS и HepG2 статистически значимо отличались ($p < 0,001$). По другим клеточным линиям статистическая значимость для значения CTK_{50} не обнаружена.

На рис. 1-5 представлено влияние экстракта на каждую клеточную линию опухолевых клеток, которое проиллюстрировано в виде кривых «доза – эффект».

Установлено, что профили всех полученных кривых («доза – эффект») влияния экстракта на каждую клеточную линию опухолевых клеток имели схожие формы. Наиболее часто в качестве тестовой системы для исследования противоопухолевой активности разрабатываемых лекарственных препаратов используют клетки цервикальной аденокарциномы человека (HeLa). В наших исследованиях культура цервикальной аденокарциномы человека имела достаточно высокую чувствительность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim* сравнении с клетками MDCK (рис. 1).

Как видно из рис. 1, CTK_{50} для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на клетках HeLa составила 0,55 мг/мл, тогда как для MDCK этот показатель был 2,20 мг/мл, что примерно в четыре раза выше.

Изучение дозозависимого воздействия сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на линию опухолевых клеток аденокар-

Таблица CTK_{50} для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и доксорубина для культур различных опухолевых клеток, Me [25q-75q]

Клеточная линия	Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> (мг/мл)	Доксорубин (мг/мл)	U-критерий Манна-Уитни
MDCK	2,2 [2,04-2,36]	0,103 [0,079-0,127]	<0,001
HeLa	0,55 [0,35-0,75]	0,006 [0,004-0,008]	<0,001
AGS	0,65 [0,53-0,77]	0,0004 [0,0002-0,0006]	<0,001
RD	0,50 [0,30-0,70]	0,0048 [0,0019-0,0077]	<0,001
HepG2	2,0 [1,80-2,20]	0,006 [0,002-0,010]	<0,001
MiaPaCa2	0,51 [0,37-0,65]	0,0028 [0,0006-0,0050]	<0,001

Рис. 1 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в отношении клеток MDCK и HeLa

циномы желудка (AGS) в сравнении с нормальными эпителиальными клетками почки собак показало, что опухолевые клетки AGS более чувствительны к изучаемому фитоекстракту, чем нормальные клетки MDCK (рис. 2).

Цитотоксичность исследуемого фитоекстракта на культуре MDCK начинала проявляться с 0,625 мг/мл, тогда как для культуры опухолевых клеток линии AGS – с 0,078 мг/мл.

В состав сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim входят флавоноиды, хлорогеновая и кофейная кислоты, которые обладают широким диапазоном цитотоксичности, что может обусловить их специфическое действие в отношении различных опухолевых штаммов [13-14]. Так, в работе Dong Y et al [15] показана высокая активность флавоноидов против клеточной линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). В литературе также имеются данные, что хлорогеновая и кофейная кислоты, входящие в состав сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim, проявляют антираковый эффект в отношении клеток лейкемии HL-60, незначительно ингибируют рост клеток AGS и практически не действуют на HepG2 [16].

Исследование цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim на клетках рабдомиосаркомы мышей (RD) выявило резкое увеличение его эффективности в диапазоне концентраций 0,313-0,625 мг/мл с ЦТК₅₀ около 0,5 мг/мл по сравнению с нормальными клетками MDCK (рис. 3).

Интересными оказались результаты цитотоксического действия изучаемого фитоекстракта на одно из самых злокачествен-

Рис. 3 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в отношении клеток MDCK и RD

Рис. 2 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в отношении клеток MDCK и AGS

ных и плохо поддающихся терапии онкологических заболеваний – рак поджелудочной железы. Клетки панкреатической карциномы человека также проявили чувствительность к сухому экстракту *Padus Grayanae* Maxim. ЦТК₅₀ для этой линии клеток составила 0,51 мг/мл (рис. 4).

Профиль кривой «доза – эффект» на линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека практически не отличался от MDCK (рис. 5).

Рис. 4 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в отношении клеток MDCK и MiaPaCa2

Рис. 5 Цитотоксичность сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в отношении клеток MDCK и HepG2

Полученные результаты указывают на то, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* практически не проявил противоопухолевой активности вплоть до концентрации 1,2 мг/мл, что можно трактовать как устойчивость линии клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека к воздействию изучаемого фитоэкстракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение противоопухолевой активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* показало, что представленный фитоэкстракт обладает противо-

опухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей. Достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитоэкстракта выявлена в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*, и ЦТК₅₀ в этом случае были сравнимы с концентрациями для нормальной клеточной линии MDCK.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко ВМ. (ред.) *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)*. Москва, РФ: Российское общество клинической онкологии; 2015. 456 с.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганапольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56-63.
4. Селимзянова ЛР, Вишнёва ЕА, Федосеенко МВ, Промыслова ЕА. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488-93.
5. WHO traditional medicine strategy 2002-2005. 2002;1:74. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>.
6. Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы. *Научный журнал*. 2017;1:83-7.
7. Bosch-Barrera J, Menendez JA. Silibinin and STAT3: A natural way of targeting transcription factors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):540-6.
8. Olaru OT, Venables L, Van De Venter M, Nitulescu GM, Margina D, Spandidos DA, et al. Anticancer potential of selected Fallopia Adans species. *Oncology Letters*. 2015;10(3):1323-32.
9. Левицкий АП, Вертикова ЕК, Селиванская ИА. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология. *Микробиология и биотехнология*. 2010;2(10):6-20.
10. Исмаилов ИЗ. Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. *Наука, техника и образование*. 2016;10:100-2.
11. Исмаилов ИЗ, Зурдинов АЗ, Сабирова ТС. *Способ получения сухого экстракта из надземных частей Padus Grayanae Maxim*. Патент № 20170100.1. 28.09.2017
12. Исмаилов ИЗ. Изучение биологически активных веществ *Padus Grayanae Maxim* и их антиоксидантные свойства ВЭЖХ. *Вестник науки и образования*. 2017;4:105-9.
13. Исмаилов ИЗ. Исследование содержания химических элементов в фитоэкстракте *Padus Grayana Maxim*. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;7(1):117-20.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
15. Dong Y, Cao A, Shi J. Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. *Oncology Reports*. 2014;31(4):1788-94.
16. Yen GC, Chen CS, Chang WT, Wu MF, Cheng FT, Shiau DK, et al. Antioxidant activity and anticancer effect of ethanolic and aqueous extracts of the roots of *Ficus beecheyana* and their phenolic components. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018;26(1):182-92.

REFERENCES

1. Moiseenko VM. (red.) *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholey (RUSSCO)* [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors (RUSSCO)]. Moscow, RF: Rossiyskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii; 2015. 456 p.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolskiy VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Perspektivy ispol'zovaniya fitopreparatov v sovremennoy farmakologii [Prospects for the use of herbal remedies in modern pharmacology]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017;15(2):56-63.
4. Selimzyanova LR, Vishnyova EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Fitoterapiya: sovremennoe sostoyaniye voprosa [Herbal medicine: current status of the issue]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(5):488-93.
5. WHO traditional medicine strategy 2002-2005. 2002;1:74. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>.
6. Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. Razrabotka i primeneniye immunomodulyatorov na sovremennom etape: problemy i perspektivy [Development and use of immunomodulators at the present stage: problems and prospects]. *Nauchnyy zhurnal*. 2017;1:83-7.
7. Bosch-Barrera J, Menendez JA. Silibinin and STAT3: A natural way of targeting transcription factors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):540-6.
8. Olaru OT, Venables L, Van De Venter M, Nitulescu GM, Margina D, Spandidos DA, et al. Anticancer potential of selected Fallopia Adans species. *Oncology Letters*. 2015;10(3):1323-32.
9. Levytskiy AP, Vertikova EK, Selivanskaya IA. Khlorogenovaya kislota: biokhimiya y fiziologiya [Chlorogenic acid: biochemistry and physiology]. *Mikrobiologiya i biotekhnologiya*. 2010;2(10):6-20.
10. Ismailov IZ. Razrabotka tekhnologii polucheniya sukhogo ekstrakta Padus Grayana Maxim [Development of the technology for the production of dry extract Padus Grayana Maxim]. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2016;10:100-2.
11. Ismailov IZ, Zurdinov AZ, Sabirova TS. *Sposob polucheniya sukhogo ekstrakta iz nadzemnykh chastey Padus Grayanae Maxim* [A method of obtaining a dry extract from aerial parts of Padus Grayanae Maxim]. Patent № 20170100.1. 28.09.2017.
12. Ismailov IZ. Izucheniye biologicheskikh aktivnykh veshchestv Padus Grayanae Maxim i ikh antioksidantnye svoystva VEZHKh [The study of biologically active substances Padus Grayanae Maxim and their antioxidant properties by HPLC]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017;4:105-9.
13. Ismailov IZ. Issledovaniye soderzhaniya khimicheskikh elementov v fitoekstrakte Padus Grayana Maxim [The study of the content of chemical elements in the phytoextract Padus Grayana Maxim]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;7(1):117-20.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7-30.
15. Dong Y, Cao A, Shi J. Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. *Oncology Reports*. 2014;31(4):1788-94.
16. Yen GC, Chen CS, Chang WT, Wu MF, Cheng FT, Shiau DK, et al. Antioxidant activity and anticancer effect of ethanolic and aqueous extracts of the roots of *Ficus beecheyana* and their phenolic components. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018;26(1):182-92.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Исмаилов Исабек Зайлидинович, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-1468-8251

Author ID: 877010

SPIN-код: 9540 - 1750

E-mail: ism-isa@mail.ru

Зурдинов Ашир Али Зурдинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-7110-0901

Author ID: 877038

SPIN-код: 3719 - 0291

E-mail: a-zurdinov@yandex.ru

Сабирова Тамара Семёновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

ORCID ID: 0000-0002-3709-0244

Author ID: 877003

SPIN-код: 1684 - 5129

E-mail: sabirova_ts@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (№ государственной регистрации 0004828). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исмаилов Исабек Зайлидинович

доктор фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Тел.: +996 (559) 639 777

E-mail: ism-isa@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЗАЗ

Сбор материала: ИИЗ, СТС

Статистическая обработка данных: ИИЗ, СТС

Анализ полученных данных: ИИЗ, ЗАЗ

Подготовка текста: ИИЗ, СТС

Редактирование: ЗАЗ

Общая ответственность: ЗАЗ

Submitted

03.06.2019

Accepted

26.09.2019

AUTHOR INFORMATION

Ismailov Isabek Zaylidinovich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-1468-8251

Author ID: 877010

SPIN: 9540-1750

E-mail: ism-isa@mail.ru

Zurdinov Ashirali Zurdinovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-7110-0901

Author ID: 877038

SPIN: 3719-0291

E-mail: a-zurdinov@yandex.ru

Sabirova Tamara Semyonovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

ORCID ID: 0000-0002-3709-0244

Author ID: 877003

SPIN: 1684-5129

E-mail: sabirova_ts@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy (state registration number – 0004828). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ismailov Isabek Zaylidinovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

720020, Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhunbaev Street, 92

Tel.: +996 (559) 639 777

E-mail: ism-isa@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ZAZ

Data collection: IIZ, STS

Statistical analysis: IIZ, STS

Analysis and interpretation: IIZ, ZAZ

Writing the article: IIZ, STS

Critical revision of the article: ZAZ

Overall responsibility: ZAZ

Поступила

03.06.2019

Принята в печать

26.09.2019