

Коррекция гепатотоксичности циклофосфана водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного

Сафонова Е.А.¹, Лопатина К.А.¹, Ветошкина Т.В.¹, Гурьев А.М.², Разина Т.Г.¹, Зуева Е.П.¹

Correction of cyclophosphan hepatotoxicity by water-soluble polysaccharides from *Tussilago farfara* and *Acorus calamus*

Safonova Ye.A., Lopatina K.A., Vetoshkina T.V., Guriyev A.M., Razina T.G., Zuyeva Ye.P.

¹ НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Ветошкина Т.В. и др.

В эксперименте на крысах с карциносаркомой 256-Уокера исследована способность водорастворимых полисахаридов мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного влиять на эффективность противоопухолевой терапии и ее гепатотоксичность. Полисахариды снижают уровень печеночных ферментов в сыворотке крови крыс при повреждении печени циклофосфаном, а также повышают антиметастатическое действие цитостатика. Водорастворимые полисахариды аира болотного наиболее эффективно восстанавливают биохимические нарушения при интоксикации циклофосфаном.

Ключевые слова: полисахариды, циклофосфан, ферменты печени.

In experiments on rats with Walker-256 carcinosarcoma the ability of water-soluble polysaccharides from *Tussilago farfara* and *Acorus calamus* influence on efficiency antineoplastic therapy and hepatotoxicity investigated. Polysaccharides reduce a level of liver enzymes in blood serum of rats at cyclophosphamide damaged liver, as well as increase the antimetastatic effect of cytostatics. Water-soluble polysaccharides from *Acorus calamus* restore most efficiently biochemical disturbances at cyclophosphamide intoxication.

Key words: polysaccharides, cyclophosphan, hepatic enzymes.

УДК 615.277.3:616.36-099:615.32:547.458:[582.521.41:582.998.1]

Введение

В настоящее время химиотерапия является одним из основных способов лечения злокачественных опухолей [6, 7]. Хорошо известно, что большинство современных противоопухолевых средств обладают дозозависимым эффектом: более высокие дозировки используемых препаратов влекут за собой повышение эффективности проводимого лечения. Однако применение цитостатиков в высоких дозах приводит к повреждению здоровых органов и тканей и развитию нежелательных побочных эффектов. Циклофосфан — высокоэффективный цитостатический препарат против злокачественных опухолей различных локализаций, но применение этого антибластомного средства ограничено его токсичностью. В частности, существуют сведения о повреждающем действии данного

цитостатика на печень [8, 18]. Гепатотоксичность циклофосфана обусловлена образованием вредных продуктов, особенно акролеина, в процессе его метаболизма. Препарат вызывает у лабораторных животных жировую инфильтрацию печени, геморрагические, фиброзные, атрофические и некротические изменения, снижение содержания в печени цитохрома Р450, истощение внутриклеточных запасов восстановленного глутатиона с последующим повреждением всей системы антиоксидантной защиты гепатоцитов [5]. У онкологических больных лечение циклофосфаном может сопровождаться структурными и метаболическими нарушениями ткани печени [19]. В эксперименте и клинике показана эффективность различных гепатопротекторов в комплексной терапии злокачественных заболеваний. Исследовано применение

ние эссенциале, тиофана и эпира, лохеина и максара при поражениях печени, вызванных цитостатиками, различными по механизму действия [3, 9].

В данной работе исследована эффективность водорастворимых полисахаридов (ВРПС) мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного в сравнении с гепатопротектором «Эссенциале Н» при повреждении печени циклофосфаном в эксперименте. Полисахариды обладают широким спектром фармакологической активности, высокой биодоступностью и не имеют побочного действия. Они стимулируют иммунную систему, усиливают процесс фагоцитоза, повышают количество лимфоцитов в крови и лимфоидных органах. При введении в организм растительные полисахариды стимулируют обмен веществ, способствуя процессам регенерации [11]. Установлен факт активации процессов кроветворения некоторыми полисахаридами [12]. Ранее было показано, что полисахариды мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного способны повышать противоопухолевое и антималярийное действие цитостатиков, а также снижать их гематотоксический эффект и тем самым увеличивать эффективность химиотерапии перевиваемых опухолей [10]. Таким образом, полисахариды растений являются перспективными для создания на их основе препаратов — корректоров цитостатической терапии, в частности средств для снижения гепатотоксического эффекта цитостатиков.

Цель исследования — изучить гепатопротекторные свойства водорастворимых полисахаридов мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного при цитостатическом воздействии.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самках ($n = 50$), полученных из лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск) (сертификат № 188-05). Животные содержались в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). До и в период эксперимента крысы находились в виварии при температуре воздуха 20—22 °С, влажности — не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка — приток) 8 : 10, в световом режиме день — ночь, в стандартных пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой и получали стандартный рацион (гранулированный корм

ПК120-3 согласно приказу № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983). Для исключения сезонных колебаний исследуемых показателей эксперименты проводились в осенне-зимний период. Животные были разделены на пять групп (в каждой группе по 10 крыс): 1-я (контрольная) — крысы с карциносаркомой 256-Уокера без лечения; 2-я — животные, получавшие только циклофосфан (ЦФ); 3-я — крысы, леченные ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной совместно с ЦФ; 4-я — крысы, леченные ВРПС аира болотного в сочетании с ЦФ; 5-я — животные, получавшие препарат сравнения «Эссенциале Н» на фоне ЦФ.

Карциносаркому 256-Уокера перевивали 20%-й взвесью опухолевых клеток в 0,2 мл физиологического раствора под кожу спины. Для моделирования гепатотоксичности использовали циклофосфан (ОАО «Биохимик», г. Саранск). Цитостатик вводили внутривенно однократно в дозе 50 мг/кг массы тела на 16-е сут развития опухоли.

Водорастворимые полисахариды листьев мать-и-мачехи обыкновенной (*Tussilago farfara* L.) и корней аира болотного (*Acorus calamus* L.) получены из фармакопейного растительного сырья фракционным методом на кафедре химии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Крыс с карциносаркомой 256-Уокера начинали лечить полисахаридами с 6-х сут развития опухоли *per os* в дозе 50 мг/кг массы тела, продолжительность составляла 15 сут. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество растворителя. Препарат сравнения «Эссенциале Н» вводили в дозе 100 мг/кг массы тела на следующий день после циклофосфана в течение 6 сут.

На 3-и (13 введений ВРПС) и 6-е сут (16 введений ВРПС) после введения цитостатика изучали активность печеночных ферментов. Определение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом по S. Reitman и S. Frankel с помощью наборов «Трансаминаза АлТ Ново» и «Трансаминаза АсТ Ново» фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови определяли по методу Бодански [4].

В конце эксперимента (на 21-е сут после перевивки опухоли) крыс декапитировали под эфирным нар-

козом, оценивали способность ВРПС влиять на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность ЦФ, определяя массу основного опухолевого узла, процент торможения роста опухоли, частоту метастазирования, количество и площадь метастазов в легких крыс, а также массу подмышечных, паховых и парааортальных лимфоузлов.

Для анализа значимости различий средних значений показателей в сравниваемых группах применялся непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни [1], сравнение частот метастазирования проводилось с использованием углового преобразования Фишера. Статистические данные представлены в виде среднего значения X и ошибки среднего m .

Результаты и обсуждение

На 3-и сут после однократного введения ЦФ в дозе 50 мг/кг массы тела крысам с карциносаркомой 256-Уокера активность ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ в сыворотке крови не отличалась от соответствующих показателей в группе контрольных животных (рис. 1—3). Токсическое действие ЦФ проявлялось на 6-е сут после использования цитостатика, о чем свидетельствовало достоверное повышение указанных биохимических показателей. Однако ВРПС аира болотного предупреждали развитие цитолитического синдрома у животных уже в ранние сроки наблюдения: достоверно снижен оказался уровень АлАТ, АсАТ, ЩФ по сравнению с показателями в группе крыс, леченных только циклофосфаном (рис. 1—3). Применение ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной на фоне противоопухолевого препарата приводило к уменьшению активности АсАТ

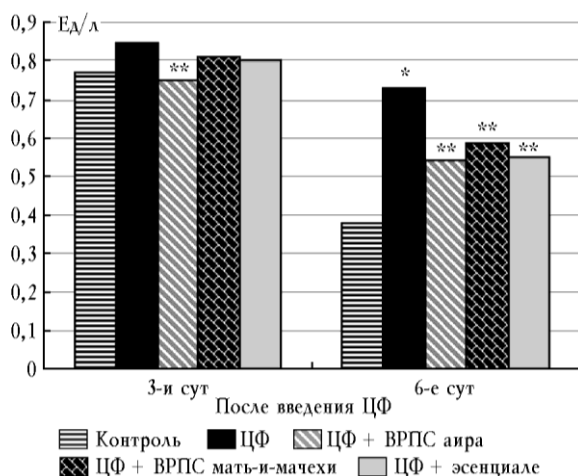


Рис. 1. Влияние ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эсенциале N на активность АлАТ в сыворотке крови крыс на фоне терапии ЦФ: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с циклофосфаном

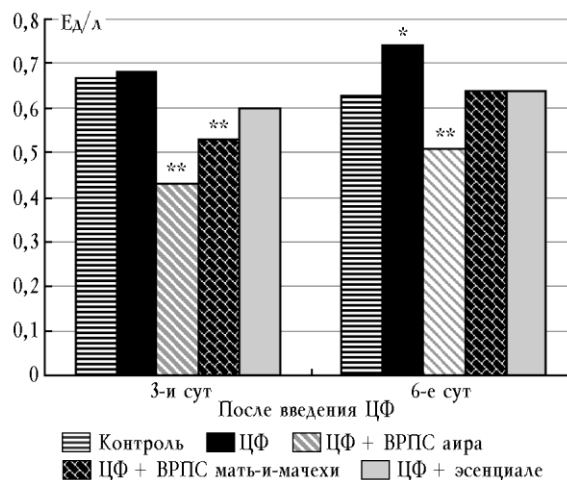


Рис. 2. Влияние ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эсенциале N на активность АсАТ в сыворотке крови крыс на фоне терапии ЦФ: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с циклофосфаном

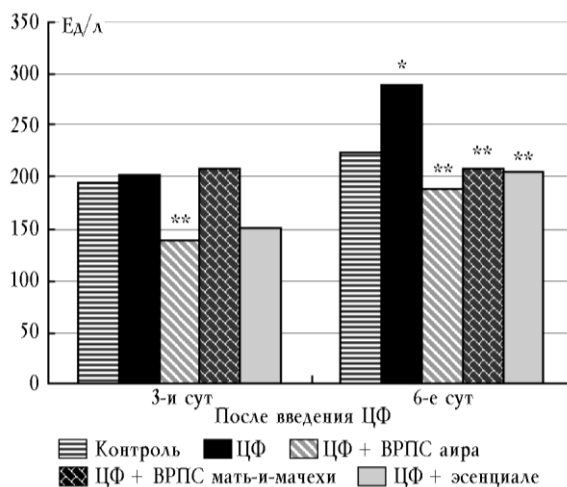


Рис. 3. Влияние ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эсенциале N на активность ЩФ в сыворотке крови крыс на фоне терапии ЦФ: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с циклофосфаном

в 1,3 раза ($p < 0,05$) на 3-и сут после введения цитостатика относительно этого показателя в группе животных, получавших только циклофосфан (рис. 2).

Масса печени (абсолютная и относительная) в этот период наблюдения под влиянием обоих ВРПС была достоверно увеличена по сравнению с таковой у крыс в группе, получавших только цитостатик

(рис. 4, 5). Препарат сравнения «Эссенциале Н» на 3-и сут после инъекции ЦФ в дозе 50 мг/кг массы тела статистически значимо не влиял на уровень печеночных ферментов, а также на абсолютную и относительную массу органа (рис. 1—5).

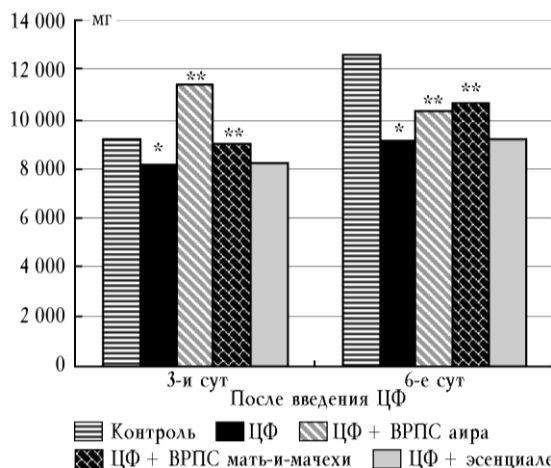


Рис. 4. Абсолютная масса печени крыс при введении ВРПС и эссенциале Н на фоне терапии ЦФ: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с циклофосфаном

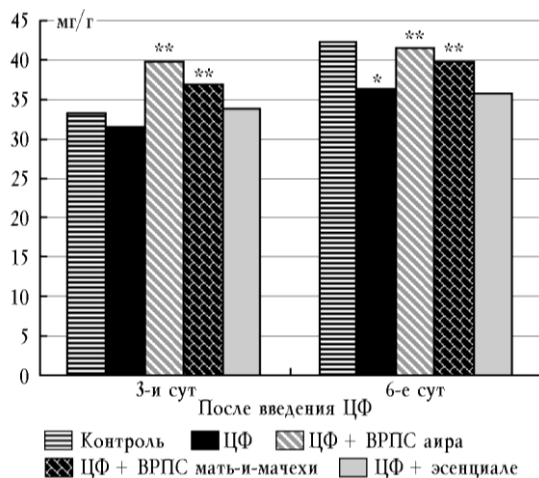


Рис. 5. Относительная масса печени крыс при введении ВРПС и эссенциале Н на фоне терапии ЦФ: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с циклофосфаном

На 6-е сут после введения цитостатика под его воздействием в сыворотке крови крыс отмечалось увеличение активности всех печеночных ферментов. Содержание АлАТ, АсАТ и ЩФ возрастало в 1,9 ($p < 0,01$); 1,2 ($p < 0,05$) и в 1,3 ($p < 0,05$) раза соответственно относительно контрольной группы животных (рис. 1—3). Повышенное поступление в кровеносное русло клеточных ферментов АлАТ и АсАТ свидетельствует об интенсивном цитолизе, который является

следствием повреждения целостности мембран гепатоцитов. Токсическое действие цитостатика приводит к накоплению реакционно-способных свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, которые, в свою очередь, повреждают органеллы и липидный бислой мембран печеночных клеток, что провоцирует формирование цитолитического синдрома [5]. ЩФ — фермент, локализованный в клетках желчных протоков. Под действием цитостатика возникают нарушения печеночных долек, отек и инфильтрация, способствующие застою желчи в протоках. Возникает холестатический синдром, приводящий к повышению активности ЩФ [4].

Терапия полисахаридами сопровождалась регрессом биохимических нарушений, вызванных цитостатиком. При назначении ВРПС аира болотного совместно с циклофосфаном активность АлАТ достоверно уменьшалась в 1,3 раза, АсАТ и ЩФ — в 1,5 раза по сравнению с этими значениями в группе крыс, получавших только цитостатик (рис. 1—3). У животных, в схему лечения которых входили ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной, статистически значимо снижался уровень АсАТ и ЩФ (в 1,2 и 1,4 раза соответственно) относительно активности этих ферментов в крови крыс, леченных циклофосфаном (рис. 2, 3).

Существуют литературные данные о возможности восстановления иммунной системы при иммунодепрессивных состояниях полисахаридами различной природы. Известно о воздействии водорастворимых полисахаридов на различные пулы макрофагов — печени, селезенки, легких [2, 13]. Механизм защитного действия этих соединений при повреждении печени цитостатиком может быть связан с активацией макрофагов этого органа. Макрофаги являются важнейшим элементом как системы естественной резистентности, так и приобретенного иммунитета. Они способны фагоцитировать микроорганизмы, а также вредные продукты обмена цитостатиков, которые образуются в результате их метаболизма. В пользу этого механизма свидетельствует тот факт, что масса печени крыс (как абсолютная, так и относительная), получавших ВРПС, была увеличена на 3-и и 6-е сут после введения циклофосфана. Вероятно, это происходило за счет притока макрофагов к печени. Крыс начинали лечить ВРПС за 10 сут до введения цитостатика, поэтому увеличение количества и активности макрофагов происходит до депрессивного воздействия ЦФ, когда макрофаги и

гепатоциты печени еще не повреждены, таким образом, корректорное действие растительных полисахаридов в отношении гепатотоксичности может быть связано именно с их предварительным введением.

Используемый в качестве препарата сравнения гепатопротектор «Эссенциале Н» на 6-е сут после введения цитостатика восстанавливал активность лишь АлАТ и ЩФ в сыворотке крови животных, но не влиял на уровень АсАТ. Под его воздействием активность АлАТ уменьшилась в 1,3 раза ($p < 0,05$), а ЩФ — в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой крыс, получавших циклофосфан (см. рис. 1, 3).

При оценке действия ВРПС на противоопухолевый и антиметастатический эффект цитостатика были получены следующие результаты: однократное введение циклофосфана в дозе 50 мг/кг массы тела привело к торможению роста опухоли, ее масса уменьшилась в 9,7 раза ($p < 0,01$) относительно контроля. Масса парааортальных и паховых лимфоузлов у животных, получавших только циклофосфан, оказалась достоверно меньше (в 1,2—1,4 раза соответственно) по сравнению с контролем. При анализе гематогенного метастазирования обнаружено, что под влиянием цитостатика количество метастазов в легких крыс уменьшилось в 1,5 раза, их площадь — в 2,7 раза, что, однако, не было статистически значимым. В то же время такой показатель процесса диссеминации, как частота гематогенного метастазирования, составила 20% ($p < 0,01$) против 80% у крыс контрольной группы (таблица).

Установлено, что полисахариды увеличивали антиметастатический эффект ЦФ. При совместном применении цитостатика и ВРПС мать-и-мачехи выявлена тенденция к уменьшению количества и площади метастазов в легких в 8,3—7,2 раза по сравнению с тако-

выми в группе монокимиотерапии. Зафиксировано полное подавление развития гематогенных метастазов в легких крыс при сочетанном использовании циклофосфана и ВРПС аира. Противоопухолевый эффект ЦФ не изменялся при добавлении ВРПС в схему его лечения (таблица).

Механизм антиметастатического действия растительных полисахаридов связан с активацией системы иммунитета, о чем свидетельствуют литературные данные [16, 17]. Помимо воздействия на систему естественной резистентности организма полисахариды способны подавлять ангиогенез в опухолевой ткани [15], они блокируют выработку сосудистого эндотелиального фактора роста и матриксной металлопротеиназы-9, что приводит к уменьшению образования новых сосудов в опухолевом узле. Возможно, уменьшение количества метастазов в легких крыс связано именно с замедлением образования новых сосудов. При возникновении опухолевого процесса в него вовлекаются регионарные лимфатические узлы, в которых накапливаются циркулирующие лимфоциты, преимущественно Т-класса [14]. Вероятно, полисахариды способствуют накоплению Т-лимфоцитов, которые способны распознавать опухолевый антиген, что и привело к увеличению массы паховых (ВРПС аира болотного и мать-и-мачехи обыкновенной) и парааортальных (ВРПС аира болотного) лимфоузлов (таблица).

Совместное применение циклофосфана и эссенциале Н не изменяло эффективности противоопухолевой терапии: показатели опухолевого роста и процесса диссеминации, а также масса лимфатических узлов оставались на уровне этих значений у крыс, леченных только цитостатиком (см. таблицу).

Влияние ВРПС мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного и эссенциале Н на эффективность терапии циклофосфаном беспородных крыс-самок с карциносаркомой 256-Уокера ($X \pm m$)

Группа наблюдения (доза препарата, мг/кг массы тела; число введений)	Масса опухоли, г	Торможение роста опухоли, %	Масса лимфатических узлов, мг			Количество метастазов в легких	Площадь метастазов на 1 животное, мм ²	Частота метастазирования, %
			Подмышечные	Паховые	Парааортальные			
1-я	64,38 ± 5,81	—	81,94 ± 7,84	27,07 ± 2,26	21,85 ± 1,38	12,70 ± 9,03	9,56 ± 8,12	80
2-я (ЦФ 50; 1)	6,64 ± 2,22 1—2p < 0,01	90	77,50 ± 6,51	18,95 ± 1,53 1—2p < 0,01	18,25 ± 1,56 1—2p < 0,05	8,30 ± 5,57	3,55 ± 2,49	20 1—2p < 0,01
3-я (ЦФ 50; 1 + ВРПС мать-и-мачехи 50; 12)	9,42 ± 3,53	85	67,3 ± 5,56	31,78 ± 5,42 2—3p < 0,05	24,55 ± 5,11	1,00 ± 0,56	0,49 ± 0,29	30
4-я (ЦФ 50; 1 + ВРПС аира 50; 12)	11,28 ± 2,03	82	81,95 ± 7,56	31,94 ± 9,38	21,85 ± 1,35 2—4p < 0,05	0 1—4p < 0,05	0 1—4p < 0,05	0 2—4p < 0,01

				2—4p < 0,05				
5-я (ЦФ 50; 1 + эссенциале 100; 6)	9,52 ± 3,90	85	74,70 ± 6,76	22,44 ± 3,42	20,3 ± 1,58	7,70 ± 6,52	2,23 ± 1,95	30

Примечание. Перед уровнем статистической значимости *p* указаны номера сравниваемых групп.

Заключение

Таким образом, все три используемые в настоящем исследовании корректора гепатотоксичности циклофосфана в разной степени предупреждали развитие цитолитического синдрома. ВРПС аира болотного уменьшали повышенную активность всех печеночных ферментов на 3-и и 6-е сут после введения цитостатика. ВРПС мать-и-мачехи снижали уровень биохимических показателей: АсАТ — на 3-и сут, а АлАТ и ЩФ — на 6-е сут после инъекции циклофосфана, в то время как препарат сравнения гепатопротектор «Эссенциале Н» на 3-и сут после введения противоопухолевого препарата не влиял на активность ферментов в сыворотке крови крыс, а на 6-е сут уменьшал активность только АлАТ и ЩФ. Антиметастатический эффект был более выражен при использовании ВРПС аира в комбинации с циклофосфаном. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ВРПС аира болотного явились наиболее эффективным средством как для повышения эффективности противоопухолевой терапии, так и для снижения вызванной циклофосфаном гепатотоксичности.

Литература

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., 1978. 193 с.
2. Дергунова М.А., Филатова Т.Г., Жанаева С.Я. и др. Влияние химически модифицированных полисахаридов на развитие селективной депрессии макрофагов печени // Бюл. СО РАМН. 2007. Т. 123, № 1. С. 27—32.
3. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2008. 20 с.
4. Камышиников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я: справочное пособие. М.: МедпрессИнформ, 2007. 320 с.
5. Каширо В.А., Карпищенко А.И., Глушков С.И. и др. Состояние системы глутатиона и перекисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном // Нефрология. 2006. Т. 10, № 2. С. 81—85.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая

7. Переводчикова Н.И. Место терапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Совр. онкология. 2001. Т. 3, № 2. С. 66—69.
8. Подунина Т.Е. Лекарственные гепатиты // Терапевт. арх. 1999. № 12. С. 46—49.
9. Саратиков А.С., Раткин А.В., Фролов В.Н. и др. Коррекция токсичности циклофосфана гепатопротекторами полифенольной природы // Бюл. сиб. медицины. 2004. Т. 3, № 1. С. 52—56.
10. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Федорова Е.П. Водорастворимые полисахариды мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного как корректоры гематотоксического эффекта паклитаксела // Сиб. онколог. журн. Прил. 1. 2009. С. 172—173.
11. Сычев И.А. Механизм повышения резистентности организма животных под действием растительных полисахаридов в норме и при патологии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2008. 37 с.
12. Сычев И.А., Порядин Г.В., Смирнов В.М. Действие полисахаридов на систему крови крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 5. С. 530—533.
13. Учасова Е.Г. Регуляция активности макрофагов полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного, календулы лекарственной, девясила высокого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 22 с.
14. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В. и др. Экспериментальное изучение иммуностимулирующей активности фармакологических препаратов // Ведомости фармаколог. комитета. 1999. № 1. С. 31—36.
15. Bandyopadhyay A., Wang L., López-Casillas F. et al. Systemic administration of a soluble betaglycan suppresses tumor growth, angiogenesis, and matrix metalloproteinase-9 expression in a human xenograft model of prostate cancer // Prostate. 2005. V. 63, № 1. P. 81—90.
16. Diao H., Li X., Chen J. et al. Bletilla striata polysaccharide stimulates inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression in macrophages // Biosci. Bioeng. 2008. V. 105, № 2. P. 85—89.
17. Im S.A., Kim K., Lee C.K. Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Salicornia herbacea // Int. Immunopharmacol. 2006. V. 6, № 9. P. 1451—1458.
18. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment // Crit. Care. Clin. 2001. V. 17, № 3. P. 483—502.
19. Ma B., Yeo W., Hui P. et al. Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer — a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series // Radiother. Oncol. 2002. V. 62, № 2. P. 185—189.

Поступила в редакцию 26.04.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Е.А. Сафонова — аспирант лаборатории онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

К.А. Лопатина — канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Ветошкина Т.В. и др. Коррекция гепатотоксичности циклофосфана ВРПС мать-и-мачехи...

Т.В. Ветошкина — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник отдела лекарственной токсикологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

А.М. Гурьев — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Т.Г. Разина — д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Е.П. Зуева — д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией онкофармакологии НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Сафонова Елена Андреевна, тел.: (382-2) 41-83-78, 8-903-952-1073; e-mail: zep0929@mail.ru (для Е.А. Сафоновой).