

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193339-344>
УДК 615.322



Антикомпульсивные эффекты новых производных кумарина у крыс

© Б.Б. Далиев, Е.Р. Бычков, Л.В. Мызников, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Введение. До настоящего времени нейротропное действие, в частности влияние на эмоциональное поведение кумаринов, недостаточно изучено. Имеются лишь немногочисленные данные об их центральном действии. В настоящее время проводятся исследования по синтезу новых соединений на основе природных кумаринов, которые потенциально будут обладать более высокой биологической активностью.

Цель. Изучение центрального действия новых соединений на основе оксикумарина — ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144, в частности на компульсивное поведение у крыс.

Материалы и методы. Для оценки поведения крыс линии Вистар использовали методы «Marble-test» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Производные оксикумарина — ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144 вводили внутривентриально в дозах 1, 10 и 25 мг/кг. Об эффективности препаратов судили по количеству закопанных шариков в Marble-test и по продолжительности нахождения в открытом и закрытом рукавах «приподнятого крестообразного лабиринта».

Результаты. Показано что в Marble-test препараты на основе оксикумарина (ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144) вызывали снижение количества закопанных шариков, что показывает их противокompульсивное действие. После введения препаратов ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144 (в дозе 1–25 мг/кг) наблюдали дозозависимые эффекты ($p < 0,05$). В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» не наблюдалось анксиолитического действия, характерного для транквилизаторов. Более того, после введения соединений ИЭМ-2886 и LVM-S144 в дозе 25 мг/кг наблюдали увеличение времени нахождения в закрытом рукаве лабиринта ($p < 0,05$), то есть анксиогенный эффект.

Заключение. Таким образом, препараты на основе оксикумарина являются селективными для оценки антикомпульсивного действия.

Ключевые слова: оксикумарины; Marble-test; приподнятый крестообразный лабиринт; компульсивность; поведение.

Как цитировать:

Далиев Б.Б., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Антикомпульсивные эффекты новых производных кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 339–344. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193339-344>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193339-344>

Anticompulsive effects of novel derivatives of coumarin in rats

© Bakhodir B. Daliev, Eugeni R. Bychkov, Leonid V. Myznikov, Andrei A. Lebedev, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Until now, the neurotropic effect, in particular the effect on the emotional behavior of oxy-coumarins, has not been adequately studied. There are only few data on their central action. Currently, research is underway on the synthesis of new compounds based on natural oxy-coumarins, which will potentially have a higher biological activity.

AIM: Was to study the central action of new oxycoumarin-based compounds – IEM-2886, LVM-99, LVM-S144, in particular, on compulsive behavior in rats.

MATERIALS AND METHODS: To assess the behavior of Wistar rats, the “Marble-test” and “Elevated plus maze” methods were used. Oxycoumarin derivatives (IEM-2886, LVM-99, LVM-S144) were injected intraperitoneally at doses of 1, 10 and 25 mg/kg. The effectiveness of the drugs was judged by the number of balls buried in the “Marble test” and by the duration of staying in the open and closed sleeves of the “Elevated plus maze”. Results. It was shown that in the Marble test, oxycoumarin-based compounds (IEM-2886, LVM-99, LVM-S144) caused a decrease in the number of buried balls, which shows their anti-compulsive effect. After administration of IEM-2886, LVM-99, LVM-S144 (1–25 mg / kg) compounds, dose-dependent effects were observed ($p < 0.05$). The “elevated plus maze” test did not show the anxiolytic effect typical for tranquilizers. Moreover, after the administration of IEM-2886 and LVM-S144 at a dose of 25 mg / kg, an increase in the time spent in the closed sleeve of the maze ($p < 0.05$) was observed, i.e. an anxiogenic effect.

CONCLUSION: Thus, oxy-coumarin-based compounds are selective for the assessment of anticompulsive effects.

Keywords: oxycoumarins; Marble-test; elevated plus maze; compulsiveness; behavior.

To cite this article:

Daliev BB, Bychkov EuR, Myznikov LV, Lebedev AA, Shabanov PD. Anticompulsive effects of novel derivatives of coumarin in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):339–344. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193339-344>

Received: 23.07.2021

Accepted: 11.08.2021

Published: 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Кумарины — органические соединения растительно-го происхождения, в природе чаще встречаются простые производные кумаринов, в основном в свободном состоянии или в виде агликонов. В связи с плохой растворимостью в воде и относительно высокой токсичностью они не нашли широкого применения в клинической практике. Кумарины и их производные обладают разнообразными фармакологическими свойствами: анти-микробным, антикоагулянтным, коронарорасширяющим, гипотензивным, спазмолитическим, противосудорожным [7, 11, 14]. Для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, инфаркта миокарда, тромбоза сосудов мозга было предложено использовать дикумарин. Недавние исследования показали их антигипоксический эффект в условиях острой гипоксии [2]. Ряд кумаринов проявляет противосудорожные свойства [12]. Многие кумарины обладают спазмолитической активностью; на этом основано мочегонное, желчегонное, гипотензивное действие. Известны также соединения на основе кумаринов с противовоспалительным и анальгетическим эффектами [10]. Некоторые соединения проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток человека и анти-ВИЧ-активность. Следовательно, кумаринам свойственна высокая биологическая активность, что послужило основанием для использования некоторых из них в качестве противоопухолевых средств [9].

До настоящего времени нейротропное действие, в частности влияние на эмоциональное поведение, у производных кумарина изучено недостаточно [1]. Имеются лишь немногочисленные данные в этом отношении. Было продемонстрировано, что кумарины проявляют противосудорожные эффекты, которые опосредованы через ГАМК-ергическую рецепторную систему [11]. Имеются также работы об их противострессорных и транквилизирующих эффектах [3]. В настоящее время проводятся исследования по синтезу новых соединений на основе природных кумаринов, которые предположительно будут обладать более высокой биологической активностью.

Цель данной работы — изучение центрального действия новых соединений на основе оксикумарина (ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144), в частности на компульсивное поведение и уровень тревожности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено с использованием 98 крыс самцов породы Wistar, выращенных в питомнике лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Для каждого эксперимента крыс разделяли на несколько групп (по 10 особей в каждой) в соответствии с протоколом конкретного эксперимента.

Крыс содержали в соответствии с нормами виварного содержания в стандартных пластиковых боксах при инвертированном свете 8.00–20.00 при температуре 20 ± 2 °C. Доступ к пище и воде был свободным.

Тест закапывания шариков (Marble-test). В клетку размерами $20 \times 25 \times 17$ см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равномерно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин и предоставляли свободно передвигаться, затем регистрировали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3.

Приподнятый крестообразный лабиринт. Приподнятый крестообразный лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом — 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, число свешиваний и число грумингов. Продолжительность теста составляла 3 мин.

Фармакологические средства. Были использованы новые соединения, синтезированные на основе кумарина [1, 2]: ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144 (в дозах 1, 10 и 25 мг/кг в/бр). В качестве растворителя использован Твин-85 в соотношении 1 : 10. Крысам контрольных групп вводили физиологический раствор в объеме 1 мл.

Статистические методы. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ GraphPadPrism 6. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Marble-test соединения оксикумарина ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144 снижали число закопанных шариков по сравнению с контролем, причем по мере повышения дозы антикомпульсивный эффект нарастал, то есть наблюдали дозозависимое действие (табл. 1). Это в меньшей степени касалось соединения ИЭМ-2886 и весьма отчетливо наблюдалось после введения соединений LVM-S144 и LVM-99.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» исследуемые соединения в дозе 1–10 мг/кг не вызывали значимых эффектов, но после введения LVM-S144 и ИЭМ-2886 в дозе 25 мг/кг животные в 2 раза меньше находились в открытых рукавах лабиринта, чем контрольная группа крыс ($p < 0,05$), что указывает на отсутствие у них анксиолитического действия (табл. 2).

Таблица 1. Действие новых производных оксикумарина на поведение крыс в тесте закапывания шариков (Marble-test), $M \pm m$

| Соединения | Число закопанных шариков | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------|---------------|
| | LVM-99 | LVM-S144 | ИЭМ-2886 |
| Контроль (физраствор) | 15,17 ± 1,24 | 13,14 ± 0,70 | 11,96 ± 0,76 |
| 1 мг/кг, в/бр | 12,86 ± 0,67 | 10,00 ± 0,75* | 8,71 ± 1,20* |
| 10 мг/кг, в/бр | 13,29 ± 0,86 | 7,14 ± 1,10** | 7,57 ± 0,84** |
| 25 мг/кг, в/бр | 9,85 ± 0,70***& | 7,7 ± 0,99** | 8,28 ± 0,68** |

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ — по сравнению с дозой 1 мг/кг; & $p < 0,05$ — по сравнению с дозой 10 мг/кг.

Таблица 2. Действие производных оксикумарина на поведение крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте», $M \pm m$

| Соединения | Дозы, в/бр | Время пребывания в открытом рукаве, с | Время пребывания в закрытом рукаве, с | Число свешиваний | Число грумингов | |
|-------------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------|
| | | | | | | Контроль (физ. раствор) |
| LVM-99 | 1 мг/кг | 44,40 ± 11,57 | 135,6 ± 11,5 | 3,14 ± 0,79 | 3,00 ± 0,95 | |
| | 10 мг/кг | 55,80 ± 6,23 | 124,2 ± 6,2 | 3,00 ± 1,02 | 4,86 ± 1,14 | |
| | 25 мг/кг | 41,57 ± 3,76 | 138,4 ± 3,7 | 1,71 ± 0,56 | 3,14 ± 0,91 | |
| Контроль (физ. раствор) | 0,5 мл | 55,00 ± 8,94 | 125,0 ± 8,9 | 1,14 ± 0,51 | 2,28 ± 0,47 | |
| | LVM-S144 | 1 мг/кг | 45,14 ± 4,61 | 134,9 ± 4,6 | 2,16 ± 0,16 | 3,42 ± 0,75 |
| | | 10 мг/кг | 48,29 ± 4,42 | 131,7 ± 4,4 | 0,85 ± 0,34# | 2,85 ± 0,59 |
| 25 мг/кг | | 28,43 ± 5,78*& | 151,6 ± 5,7***& | 0,57 ± 0,36# | 1,28 ± 0,56# | |
| Контроль (физ. раствор) | 0,5 мл | 41,83 ± 3,95 | 138,2 ± 3,95 | 1,43 ± 0,57 | 2,28 ± 0,64 | |
| | ИЭМ-2886 | 1 мг/кг | 45,71 ± 6,51 | 134,3 ± 6,5 | 2,43 ± 0,29 | 2,57 ± 0,72 |
| | | 10 мг/кг | 47,17 ± 8,75 | 138,8 ± 8,7 | 1,00 ± 0,63# | 1,83 ± 0,91 |

* $p < 0,05$ — по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — по сравнению с дозой 1 мг/кг; & $p < 0,05$ — по сравнению с дозой 10 мг/кг в рамках исследования каждого соединения.

Таким образом, исследованные соединения на основе оксикумарина, согласно нашим данным по тесту закапывания шариков, обладают как антикомпульсивным, так и транквилизирующим эффектом. Ранее тест закапывания шариков был использован для оценки тревожности у крыс. Помимо очевидной способности соответствовать критериям по чувствительности, селективности и простоты выполнения тест закапывания шариков обладает рядом практических свойств, что может облегчить скрининг потенциальных анксиолитических и других нейротропных соединений, которые сейчас исчисляются тысячами. Скорость и простота Marble-test позволяют производить скрининг большого количества соединений за относительно короткий промежуток времени. Эффект надежно отмечается после однократной инъекции анксиолитического или противоконпульсивного соединения [13]. Традиционно тест закапывания шариков используется как для оценки тревожности, так и для оценки компульсивности. Но в последнее время его в большей степени применяют для исследования выраженности обсессивно-компульсивного поведения

грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов, поскольку данный тест отвечает соответствующим критериям моделей психопатологий, которые составляют предпосылку для развития поведенческой симптоматики. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [3, 12]. Ранее мы использовали тест закапывания шариков для оценки компульсивного компонента игровой зависимости. Компульсивное поведение является главным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимостей [4]. Хотя тревожные расстройства и обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) клинически диагностируются как коморбидные расстройства, важное различие между ОКР и тревожностью состоит в том, что расстройства, связанные с тревогой, обычно связаны с реальными повседневными ситуациями или опасениями,

тогда как обсессии (навязчивые действия) часто бывают более абстрактными, с иррациональной природой [6]. Поскольку компульсивность лучше всего описывается постоянным, повторяющимся и ригидным поведением, предполагается, что поведение крыс при закапывании шариков, применяемое в качестве скринингового теста на антикомпульсивное действие препарата, оценивается лучше [6]. В связи с этим его все чаще применяют при изучении последствий ОКР. Поэтому наши данные в большей степени свидетельствуют об антикомпульсивном действии изученных препаратов. Это подтверждается полученными в настоящем исследовании результатами отсутствия действия соединений на основе кумарина в дозах 1 и 10 мг/кг на уровень тревожности в классическом тесте на тревожность «приподнятый крестообразный лабиринт». Подтверждением селективного эффекта исследованных препаратов служит также усиление тревожности у крыс при использовании соединений в высоких дозах (25 мг/кг), когда мы наблюдали эффект анксиогении вместо транквилизирующего действия.

В перспективе структурные изменения молекул могут раскрыть новые возможности использования

производных кумарина в клинической практике. В частности, нами было доказано, что новые соединения на основе оксикумарина (ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144) вызывают дозозависимые противокompульсивные эффекты. В дальнейшем их потенциальное использование может распространяться на применение в практике лечения ОКР как в психиатрической клинике, так и с целью коррекции компульсивного компонента игровой зависимости.

ВЫВОДЫ

1. Производные оксикумарина ИЭМ-2886, LVM-99, LVM-S144 проявляют дозозависимые эффекты снижения закапывания шариков в Marble-test, что указывает на их антикомпульсивное действие, перспективное для лечения при обсессивно-конвульсивных расстройствах и терапии аддиктивных нарушений.

2. Введение ИЭМ-2886, LVM-99 и LVM-S144 не вызывает противотревожного действия в «приподнятом крестообразном лабиринте», что подтверждает селективный антикомпульсивный эффект исследованных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каширин А.О., Полукеев В.А., Пшеничная А.Г., и др. Поведенческие эффекты новых соединений на основе кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 1. С. 37–42. DOI: 10.7816/RCF18137-42
2. Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Каширин А.О., и др. Влияние новых производных кумарина на выживаемость мышей в модельных условиях острой гипоксии // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19, № 4. С. 103–108. DOI: 10.17816/MAJ19258
3. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 34–42. DOI: 10.7816/RCF16134-42
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // Наркология. 2017. Т. 16, № 1. С. 32–38.
5. Albelda N., Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update // Neuroscience. 2012. Vol. 211. P. 83–106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.070
6. De Brouwer G., Fick A., Harvey B.H., Wolmarans D.W. A critical inquiry into marble-burying as a preclinical screening paradigm of relevance for anxiety and obsessive-compulsive disorder: Mapping the way forward // Cogn Affect Behav Neurosci. 2019. Vol. 19. No. 1. P. 1–39. DOI: 10.3758/s13415-018-00653-4
7. Debeljak Z., Skrbo A., Jasprica I., et al. QSAR study of antimicrobial activity of some 3-nitrocoumarins and related compounds // J Chem Inf Model. 2007. Vol. 47. No. 3. P. 918–926. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci600473z>
8. Declodet E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder // Neuropsychiatr Dis Treat. 2010. Vol. 6. No. 1. P. 233–242. DOI: 10.2147/NDT.S3149
9. Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella A., et al. Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma // J Clin Oncol. 1990. Vol. 8. No. 2. P. 325–329. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.2.325.
10. Egan D., O’Kennedy R., Moran E., et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds // Drug Metab Rev. 1990. Vol. 22. No. 5. P. 503–529. DOI: 10.3109/03602539008991449
11. Lake B.G. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment // Food Chem Toxicol. 1999. Vol. 37. No. 4. P. 423–453. DOI: 10.1016/s0278-6915(99)00010-1
12. Marazziti D., Carlini M., Dell’Osso L. Treatment Strategies of Obsessive-Compulsive Disorder and Panic Disorder/Agoraphobia // Curr Top Med Chem. 2012. Vol. 12. No. 4. P. 238–253. DOI: 10.2174/1568026799078688
13. Treit D., Pinel J.P.J., Fibiger H.C. Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents // Pharmacol Biochem Behav. 1981. Vol. 15. No. 4. P. 619–626. DOI: 10.1016/0091-3057(81)90219-7
14. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder // Brit Med J. 2014. Vol. 348. ID g2183. DOI: 10.1136/bmj.g2183

REFERENCES

1. Kashirin AO, Polukeev VA, Pshenichnaya AG, et al. Behavioral effects of new compounds based on coumarin in rat. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2020;18(1):37–42. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF18137-42
2. Rodionova OM, Safonova AF, Kashirin AO, et al. The influence of new coumarin derivatives on survival rate of mice in model conditions of acute hypoxia. *Medical academic journal*. 2019;19(4):103–108. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ19258
3. Tissen IYu, Yakushina ND, Lebedev AA, et al. Effect of SB-408124, an OREX in a ox1r receptor antagonist, on the compulsive behavior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(1):34–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16134-42
4. Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Modeling the obsessive-compulsive and addictive gambling behavior in a rat marble test by means of amphetamine administration. *Narcology*. 2017;16(1):32–38. (In Russ.)
5. Albelda N, Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update. *Neuroscience*. 2012;211:83–106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.070
6. De Brouwer G, Fick A, Harvey BH, Wolmarans DW. A critical inquiry into marble-burying as a preclinical screening paradigm of relevance for anxiety and obsessive-compulsive disorder: Mapping the way forward. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2019;19(1):1–39. DOI: 10.3758/s13415-018-00653-4
7. Debeljak Z, Skrbo A, Jasprica I, et al. QSAR study of antimicrobial activity of some 3-nitrocoumarins and related compounds. *J Chem Inf Model*. 2007;47(3):918–926. DOI: 10.1021/ci600473z
8. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6(1):233–242. DOI: 10.2147/NDT.S3149
9. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1990;8(2):325–329. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.2.325
10. Egan D, O'Kennedy R, Moran E, et al. The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metab Rev*. 1990;22(5):503–529. DOI: 10.3109/03602539008991449
11. Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(4):423–453. DOI: 10.1016/s0278-6915(99)00010-1
12. Marazziti D, Carlini M, Dell'Osso L. Treatment Strategies of Obsessive-Compulsive Disorder and Panic Disorder/Agoraphobia. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(4):238–253. DOI: 10.2174/1568026799078688
13. Treit D, Pinel JPJ, Fibiger HC. Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;15(4):619–626. DOI: 10.1016/0091-3057(81)90219-7
14. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *Brit Med J*. 2014;348: g2183. DOI: 10.1136/bmj.g2183

ОБ АВТОРАХ

***Баходир Бахтиёрович Далиев**, аспирант;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: bahodirdaliev@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru.

Леонид Витальевич Мызников, д-р хим. наук;
e-mail: postleo@mail.ru.

Лебедев Андрей Андреевич, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedeviem@rambler.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Bakhodir B. Daliev**, post graduate student;
address: 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia;
e-mail: bahodirdaliev@gmail.com

Eugenii R. Bychkov, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Leonid V. Myznikov, PhD, Dr. Sci. (Chem.);
e-mail: postleo@mail.ru

Andrei A. Lebedev, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru