

УДК 616.831-005.4-085.21

<https://doi.org/10.23888/HMJ202194517-526>

Анти-апоптотические эффекты производных 2-пирролидона при церебральной ишемии

Д. И. Поздняков[✉], А. В. Сосновская, А. В. Мамлеев, А. А. Ладыка

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Поздняков Дмитрий Игоревич, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Неконтролируемый ход реакций апоптоза лежит в основе большого спектра патологических процессов, включая и ишемические события.

Цель. Изучить анти-апоптотические свойства некоторых рацетамов при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Церебральную ишемию моделировали у крыс линии Wistar путем необратимой окклюзии средней мозговой артерии. Изучаемые соединения и референтный препарат — пирацетам вводили *per os* в дозе 250 мг/кг. Через 72 часа ишемического периода у крыс в мозговой ткани оценивали активность апоптотических систем путем определения концентрации апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), каспазы-3, ионизированного кальция, латентного времени открытия митохондриальной поры переходной проницаемости и зоны некроза головного мозга.

Результаты. Проведенное исследование показало, что применение изучаемых соединений способствовало снижению интенсивности реакций, как каспаза-зависимого, так и каспаза-независимого апоптоза, что выражалось в уменьшении концентрации АИФ и каспазы-3 на 32,4% ($p < 0,05$); 34,6% ($p < 0,05$); 31,1% ($p < 0,05$), и 41,9% ($p < 0,05$); 39,1% ($p < 0,05$); 34,5% ($p < 0,05$) при введении PirPr, PirAc и PirBut соответственно. Также применение исследуемых веществ приводило к увеличению латентного периода открытия митохондриальной поры переходной проницаемости, снижению концентрации внутриклеточного кальция и сокращению зоны некроза головного мозга. При этом, фармакологический эффект при введении соединения PirAc превосходил действие пирацетама и остальных изучаемых веществ.

Выводы. На основании полученных результатов можно предполагать наличие у исследуемых рацетамов нейропротекторного действия, реализуемого за счет подавления реакций апоптоза.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; апоптоз; нейропротекция; рацетамы

Для цитирования:

Поздняков Д. И., Сосновская А. В., Мамлеев А. В., Ладыка А. А. Анти-апоптотические эффекты производных 2-пирролидона при церебральной ишемии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 4. С. 517–526. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194517-526>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202194517-526>

Anti-apoptotic effects of 2-pyrrolidone derivatives in cerebral ischemia

Dmitriy I. Pozdnyakov[✉], Anastasiya V. Sosnovskaya, Andrey V. Mamleyev, Alina A. Ladyka

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

Corresponding author: Dmitriy I. Pozdnyakov, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Uncontrolled course of apoptosis reactions underlies a wide range of pathological processes, including ischemic events.

AIM: To evaluate the anti-apoptotic properties of some racetams in experimental brain ischemia in rats.

MATERIALS AND METHODS: Cerebral ischemia was modeled in Wistar rats by irreversible occlusion of the middle cerebral artery. The test-compounds and the reference drug piracetam were administered *per os* at a dose of 250 mg/kg. After 72 hours of the ischemic period, the activity of apoptotic systems in the brain tissue was evaluated by determining the concentration of the apoptotic-inducing factor (AIF), caspase-3, ionized calcium, the latent opening time of the mitochondrial transition permeability pore and the zone of brain necrosis.

RESULTS: The study showed that the use of the studied compounds contributed to a decrease in the intensity of reactions, both caspase-dependent and caspase-independent apoptosis, which was reflected in a decrease in the concentration of AIF and caspase-3 by 32.4% ($p < 0.05$); 34.6% ($p < 0.05$); 31.1% ($p < 0.05$), and 41.9% ($p < 0.05$); 39.1% ($p < 0.05$); 34.5% ($p < 0.05$) when PirPr, PirAc and PirBut were administered, respectively. Also, the use of the studied substances led to an increase in the latent period of opening the mitochondrial transition permeability pore, a decrease in the concentration of intracellular calcium and the zone of brain necrosis. At the same time, the pharmacological effect of the administration of the compound PirAc exceeded the effect of piracetam and other test substances.

CONCLUSIONS: Based on the results obtained, it can be assumed that the studied racetams have neuroprotective action, realized through suppression of the reactions of apoptosis.

Keywords: *brain ischemia; apoptosis; neuroprotection; racetams*

For citation:

Pozdnyakov D. I., Sosnovskaya A. V., Mamleyev A. V., Ladyka A. A. Anti-apoptotic effects of 2-pyrrolidone derivatives in cerebral ischemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):517–526. <https://doi.org/10.23888/HMJ202194517-526>.

Актуальность

Апоптоз — процесс запрограммированной гибели клеток, характеризующийся отчетливыми морфологическими изменениями, протекающими по энергозависимым биохимическим механизмам. Апоптоз является нормальным физиологическим процессом, направленным на элиминацию поврежденных клеток, что обеспечивает поддержание гомеостатических механизмов клеточной пролиферации. Существует множество стимулов, как эндо-, так и экзогенных, способных активировать про-апоптотический сигнал. При этом, в условиях физиологического апоптоза, данный сигнал контролируется соответствующими ингибиторами, например, факторами роста и гормонами [1]. На сегодняшний день установлено, что неконтролируемый ход реакций апоптоза лежит в основе большого спектра патологических процессов, включая и ишемические события. В частности, в условиях церебральной ишемии активация апоптоза ведет к гибели нейронов в области «пенумбры», увеличивая тем самым степень повреждения головного мозга [2]. В зоне ишемии запрограммированная гибель клетки протекает по строго энергозависимому механизму и непосредственно связана с митохондриальной функцией и синтезом АТФ. Так при недостаточной продукции макроэргических соединений наблюдается экспрессия про-апоптотических молекул семейства Bcl-2, прямо активирующих эффекторные каспазы, например, каспазу-3. В то же время, разобщение реакций окислительного фосфорилирования приводит к релингу митохондриальных индукторов апоптоза — апоптоз-индуцирующего фактора и циклофиллина D, которые секвенируют ДНК через активацию эндонуклеазы G [3]. Учитывая значимую роль апоптоза в прогрессировании нейродегенеративных процессов при ишемическом инсульте, подавление апоптотического каскада можно считать перспективным направлением нейропротек-

тивной терапии, на что указывает Charriaut-Marlangue, 2004 [4]. «Защитное» действие рацетамов в отношении нервной ткани было установлено в ряде экспериментальных работ. Zhang, et al., 2020 показали, что применение оксирацетама при β -амилоид-индуцированной цитотоксичности способствовало уменьшению продукции ФНО- α и, соответственно, активности апоптоза [5]. Родоначалник класса рацетамов — пирацетам также оказывает нейропротекторный эффект, связанный с регуляцией сигнального пути Akt-mTOR [6]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что применение соединений PirPr, PirAc и PirBut способствовало восстановлению эндотелиальной функции в условиях ишемии головного мозга у крыс, что может свидетельствовать о высоком нейротропном потенциале этих веществ и послужило критерием выбора данных соединений в качестве изучаемых объектов в текущей работе [7].

Цель. Оценить влияние отдельных рацетамов на изменение активности систем апоптоза в условиях экспериментальной церебральной ишемии.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 72 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar*, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). На время исследования крысы содержались в контролируемых условиях экспериментального вивария, исключая скученность животных (по 6 особей в клетке), со свободным доступом к воде и корму. Все манипуляции и содержание животных соответствовали международным нормам экспериментальной этики (Директива 2010/63/ЕС Европейского парламента и совета по защите животных, используемых в научных целях, 22 сентября 2010 г.). В ходе исследования были сформированы следующие экспериментальные группы: ЛО — ложнооперированные животные, которым патологию не

воспроизводили; НК — негативный контроль — с воспроизведенной ишемией головного мозга, но лишенная фармакологической поддержки; группа животных, которой вводили препарат сравнения — пирацетам («Ноотропил» USB Pharm, Бельгия); группы крыс, получавшие исследуемые соединения PirPr, PirAc и PirBut соответственно. Количество животных в каждой экспериментальной группе равнялось 12 особям. Ишемию головного мозга у крыс моделировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, внутрибрюшинно) по методу Tamura путем правосторонней необратимой термокоагуляции средней мозговой артерии [8]. Референтный препарат и изучаемые соединения вводили *per os* в дозе 250 мг/кг в виде тонкодисперсной водной суспензии на протяжении трех дней после операции (однократно в сутки) [7], НК группа крыс получала воду, очищенную в эквивалентном объеме. Первое введение референта и исследуемых веществ осуществляли через 30 минут после окклюзии средней мозговой артерии. На 4-й день крыс декапитировали (под хлоралгидратной анестезией), вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг. У 6 животных из группы головной мозг гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере с pH 7,4 в механическом гомогенизаторе Поттера при частоте ударов 24 в минуту при нормальном атмосферном давлении и температуре не более 4°C. Полученный гомогенат использовали для определения зоны некроза головного мозга, оцениваемой трифенилтетразолиевым методом [8]. У оставшихся 6 крыс мозг гомогенизировали в среде, содержащей 1 ммоль/л ЭГТА, 215 ммоль/л маннита, 75 ммоль/л сахарозы, 0,1% раствор БСА, 20 ммоль/л HEPES, с pH 7,2. Гомогенат центрифугировали в течение 15 минут при 10000g и отбирали полученный супернатант. В супернатанте головного мозга оценивали изменение латентного времени открытия митохондриальной поры переходной проницаемо-

сти (МППП), активности апоптоза и концентрации ионизированного кальция. Время открытия МППП определяли спектрофотометрически при 540 нм при внесении в среду ингибитора МППП — циклоспорина А (1 ммоль/л). Содержание кальция оценивали флуорометрическим методом с использованием в качестве репортера Fura-2/AM при длинах волн возбуждения/эмиссии 340 нм/380 нм. Интенсивность апоптотических реакций изучали по изменению содержания активной формы каспазы-3 и апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ/АIF) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Величину спектрофотометрического сигнала регистрировали на микропланшетном ридере *Infinite F50*. Изменение флуоресценции оценивали на спектрофлуориметре Hitachi MPF-4 [9].

Полученные данные выражали в виде $M \pm SEM$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Сравнение групп средних проводили методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-обработкой Ньюмена-Кейлса при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с использованием программного пакета Statistica 6.0.

Результаты

В ходе проведения исследования было установлено, что у НК группы крыс в сравнении с ЛО животными наблюдалось увеличение концентрации внутриклеточного кальция (рис. 1) в 7,4 раза ($p < 0,05$), АИФ — в 10,1 раза ($p < 0,05$) и каспазы-3 (рис. 2) — в 4,7 раза ($p < 0,05$). При этом, у НК группы крыс латентное время открытия МППП (рис. 3) уменьшилось в сравнении с аналогичным показателем ЛО крыс на 49,9% ($p < 0,05$).

При применении пирацетама отмечено уменьшение содержания ионизированного кальция и каспазы-3 по отношению к НК группе животных на 23,6% ($p < 0,05$) и 36,4% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, у крыс, получавших пирацетам,

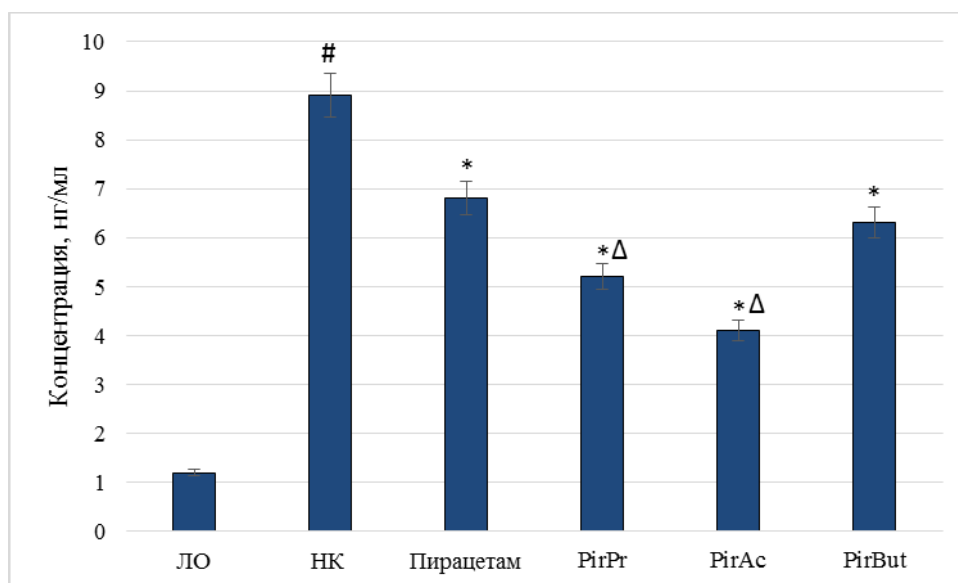


Рис. 1. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение концентрации кальция в супернатанте головного мозга крыс.

Примечание: # — статистически достоверно относительно ЛО животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); * — статистически достоверно относительно НК животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); Δ — статистически достоверно относительно животных, получавших пирацетам (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$).

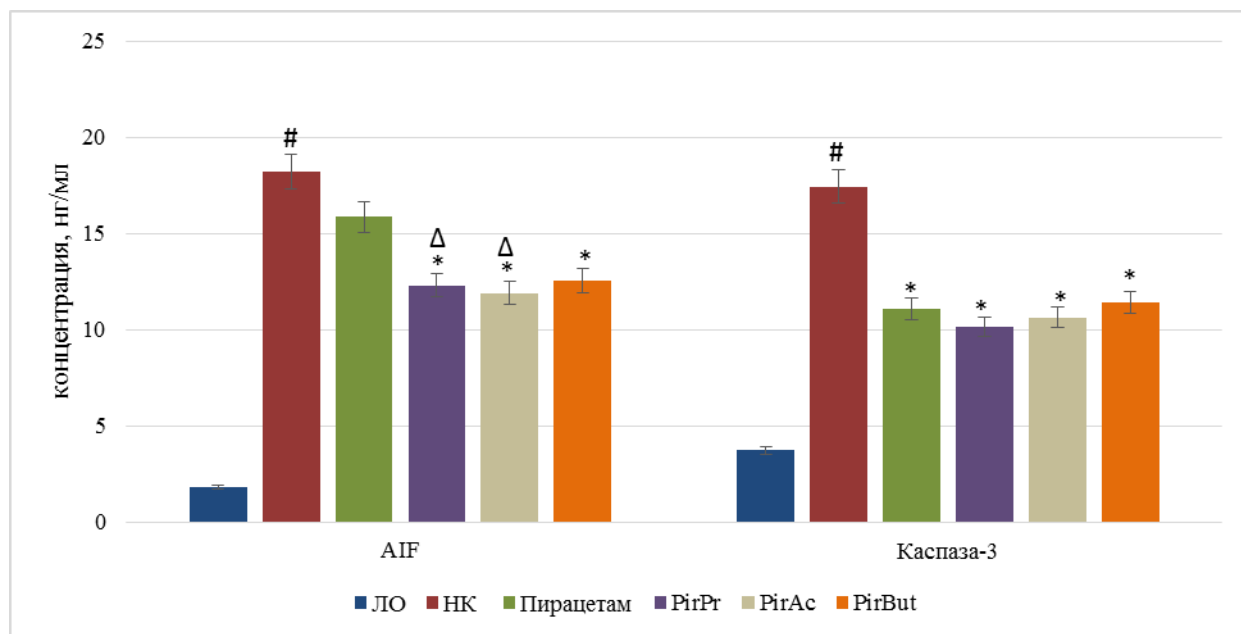


Рис. 2. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение концентрации про-апоптотических маркеров в супернатанте головного мозга крыс.

Примечание: # — статистически достоверно относительно ЛО животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); * — статистически достоверно относительно НК животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); Δ — статистически достоверно относительно животных, получавших пирацетам (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$).

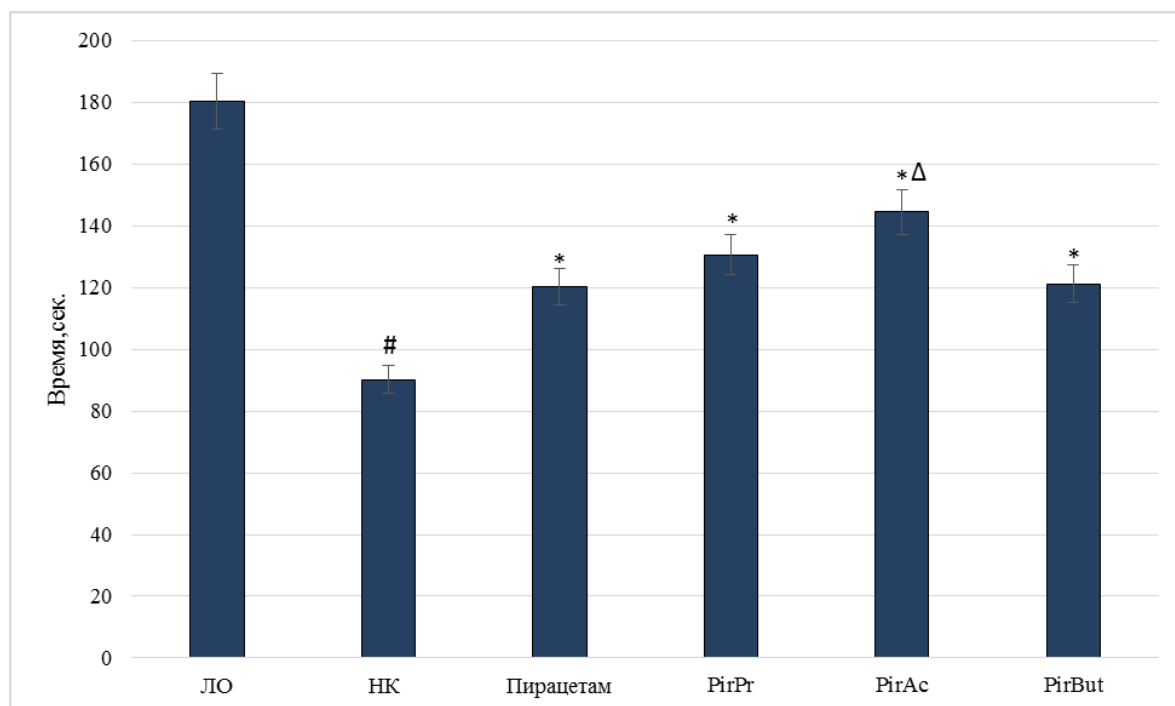


Рис. 3. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение латентного времени открытия митохондриальной поры переходной проницаемости.

Примечание: # — статистически достоверно относительно ЛО животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); * — статистически достоверно относительно НК животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); Δ — статистически достоверно относительно животных, получавших пирацетам (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$).

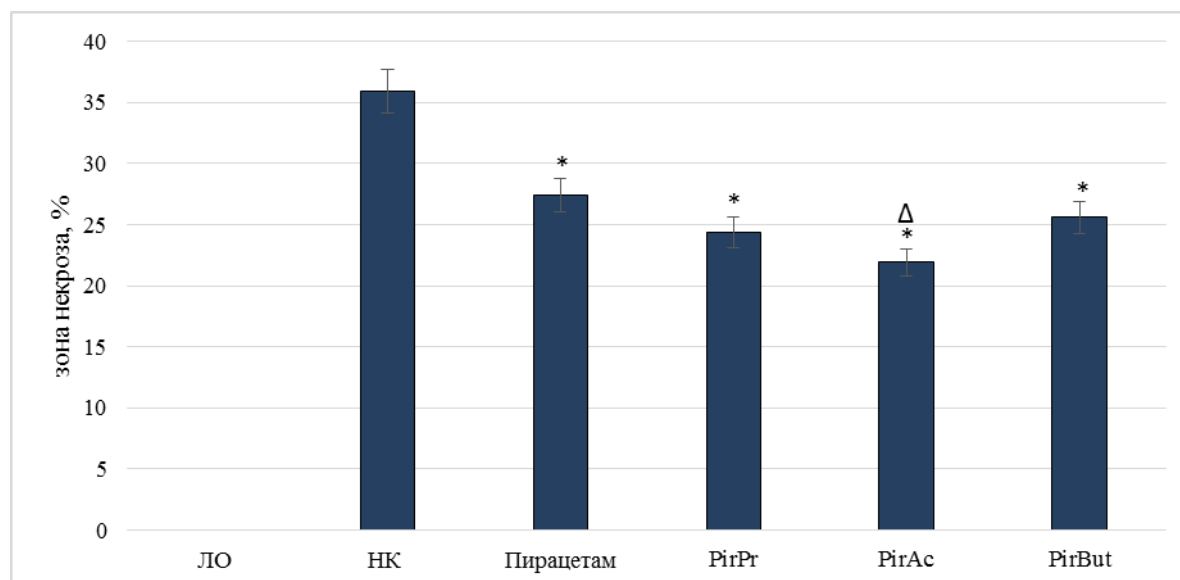


Рис. 4. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение зоны некроза головного мозга у крыс.

Примечание: # — статистически достоверно относительно ЛО животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); * — статистически достоверно относительно НК животных (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$); Δ — статистически достоверно относительно животных, получавших пирацетам (критерий Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$).

отмечено увеличение времен открытия МППП на 33,4% ($p < 0,05$), а зона церебрального некроза (рис. 4), напротив, уменьшилась на 23,7% ($p < 0,05$).

На фоне введения животным исследуемых соединений PirPr, PirAc и PirBut содержание кальция в супернатанте головного мозга снизилось по отношению к НК группе крыс на 41,6% ($p < 0,05$); 53,9% ($p < 0,05$) и 29,2% ($p < 0,05$) соответственно. Латентное время открытия МППП при применении изучаемых производных 2-пирролидона относительно НК группы животных увеличилось на 44,7% ($p < 0,05$) — при введении соединения PirPr, 60,1% ($p < 0,05$) — соединения PirAc и 34,3% ($p < 0,05$) — соединения PirBut.

Концентрация АИФ при введении животным соединений PirPr, PirAc и PirBut уменьшилась по отношению к НК группе крыс на 32,4% ($p < 0,05$); 34,6% ($p < 0,05$) и 31,1% ($p < 0,05$) соответственно, при этом содержание каспазы-3 снизилось соответственно на 41,9% ($p < 0,05$), 39,1% ($p < 0,05$) и 34,5% ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что зона некроза головного мозга при применении изучаемых производных 2-пирролидона снизилась на 32,1% ($p < 0,05$), 39,0% ($p < 0,05$) и 28,7% ($p < 0,05$) на фоне введения веществ PirPr, PirAc и PirBut соответственно (рис. 4). Кроме того, у крыс, получавших PirAc, зона некроза, концентрация АИФ и кальция были ниже таковых у животных, которым вводили парацетам, на 20,0% ($p < 0,05$), 34,6% ($p < 0,05$) и 39,7% ($p < 0,05$), а время открытия МППП — выше на 61,1% ($p < 0,05$). При применении соединения PirPr содержание АИФ и ионизированного кальция уменьшились по отношению к группе животных, получавших референтный препарат, на 32,4% ($p < 0,05$) и 23,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что применение соединений — представителей ряда парацетамов PirPr, PirAc и

PirBut, способствовало снижению интенсивности апоптотических реакций в мозговой ткани, при этом триггером уменьшения активности апоптоза может служить снижение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция. Известно, что избыток ионов кальция, проникая в митохондрии посредством митохондриального кальциевого унипортера, индуцирует образование макромолекулярного комплекса — митохондриальной поры переходной проницаемости, которая в подавляющем большинстве случаев является «точкой невозврата» апоптотического события. В силу того, что одной из составляющих МППП является F_1F_0 -АТФ-синтаза (теряющая свою активность при образовании МППП), формирование данного митохондриального порина ведет к существенному уменьшению синтеза АТФ и активации каспазы-зависимого апоптоза, поскольку активность эффекторных каспаз находится в прямой пропорциональной зависимости от уровня макроэргических веществ в клетке [10]. В то же время кальциевая перегрузка приводит к «набуханию» митохондриальных мембран (так называемый феномен «*blebs*»), увеличивая степень высвобождения про-апоптотических молекул, представленных АИФ. Описанные процессы приводят к секвенированию ДНК и потере структурной целостности клетки, что в свою очередь ведет к интенсификации некротических процессов в мозговой ткани, усиливая степень нейрональной деструкции [11]. В этой связи уменьшение содержания ионизированного кальция на фоне введения животным соединений PirPr, PirAc и PirBut, опосредует подавление активности систем каспазы-зависимого и каспазы-независимого апоптоза, снижая величину зоны некроза головного мозга. Стоит отметить, что наиболее выраженный анти-апоптотический эффект был отмечен при применении ацетил-замещенного производного 2-пирролидона, которое по уровню фарма-

кологической активности превосходило референтный препарат — пирацетам в эквивалентной дозе.

Выводы

1. Экспериментальная ишемия головного мозга, вызванная необратимой окклюзией средней мозговой артерии, приводит к увеличению активности апоптоза, выражающейся в повышении концентрации внутриклеточного кальция, снижении латентного времени открытия митохондриальной поры переходной проницаемости и увеличении концентрации основных маркеров апоптоза — апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы-3.

2. Применение исследуемых соединений-рацетамов способствовало редукции апоптотического сигнала, как каспаза-зависимого, так и каспаза-независимого, что выражалось в уменьшении кон-

центрации апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы-3.

3. Применение изучаемых соединений приводило к снижению концентрации ионизированного кальция, зоны некроза головного мозга и повышению латентного времени открытия митохондриальной поры переходной проницаемости. При этом, веществом с наиболее выраженным фармакологическим эффектом являлось соединение PirAc, на фоне введения которого зона некроза, концентрации апоптоз-индуцирующего фактора и кальция были ниже таковых у животных, получавших референтный препарат.

Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии у изучаемых рацетамов церебропротекторной активности, которая реализуется через подавление патологических реакций апоптоза.

Список источников

1. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy // *Cell Biology International*. 2019. Vol. 43, № 6. P. 582–592. doi: 10.1002/cbin.11137
2. Radak D., Katsiki N., Resanovic I., et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke // *Current Vascular Pharmacology*. 2017. Vol. 15, № 2. P. 115–122. doi: 10.2174/1570161115666161104095522
3. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death // *Toxicologic Pathology*. 2007. Vol. 35, № 4. P. 495–516. doi: 10.1080/01926230701320337
4. Charriaut-Marlangue C. Apoptosis: a target for neuroprotection // *Therapie*. 2004. Vol. 59, № 2. P. 185–190. doi: 10.2515/therapie:2004035
5. Zhang H., Jia L., Jia J. Oxiracetam Offers Neuroprotection by Reducing Amyloid β -Induced Microglial Activation and Inflammation in Alzheimer's Disease // *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. P. 623. doi: 10.3389/fneur.2020.00623
6. Yang Y., Feng J., Xu F., et al. Piracetam inhibits ethanol (EtOH)-induced memory deficit by mediating multiple pathways // *Brain Research*. 2017. Vol. 1676. P. 83–90. doi: 10.1016/j.brainres.2017.09.013
7. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Сосновская А.В., и др. Влияние новых производных 2-пирролидона на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов в условиях экспериментальной церебральной ишемии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020. Т. 8, № 1. С. 53–62. doi: 10.23888/HMJ20208153-62
8. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А. Изучение церебропротективных свойств хризина и хризантемина в условиях фокальной ишемии головного мозга // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. Т. 15, № 1. С. 112–115. doi: 10.14300/mnnc.2020.15026
9. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Аджахметова С.Л., и др. Митохондриальная дисфункция при нейродегенеративных и ишемических поражениях головного мозга. Экспериментальные и фармакологические аспекты. Казань: БУК; 2020.
10. Chinopoulos C. Mitochondrial permeability transition pore: Back to the drawing board // *Neurochemistry International*. 2018. Vol. 117. P. 49–54. doi: 10.1016/j.neuint.2017.06.010
11. Ji H.-Y., Yu J., Liu A.-J. Seleno- β -lactoglobulin (Se- β -Lg) induces mitochondria-dependant apoptosis in HepG2 cells // *Molecular Biology Reports*. 2019. Vol. 46, № 5. P. 5025–5031. doi: 10.1007/s11033-019-04953-x

References

1. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019;43(6):582–92. doi: 10.1002/cbin.11137
2. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, et al. Apoptosis and Acute Brain Ischemia in Ischemic Stroke. *Current Vascular Pharmacology*. 2017;15(2):115–22. doi: 10.2174/1570161115666161104095522
3. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337
4. Charriaut-Marlangue C. Apoptosis: a target for neuroprotection. *Therapie*. 2004;59(2):185–90. doi: 10.2515/therapie:2004035
5. Zhang H, Jia L, Jia J. Oxiracetam Offers Neuroprotection by Reducing Amyloid β -Induced Microglial Activation and Inflammation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:623. doi: 10.3389/fneur.2020.00623
6. Yang Y, Feng J, Xu F, et al. Piracetam inhibits ethanol (EtOH)-induced memory deficit by mediating multiple pathways. *Brain Research*. 2017; 1676:83–90. doi: 10.1016/j.brainres.2017.09.013
7. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Sosnovskaya AV, et al. Influence of new 2- pyrrolidone derivatives to change vasodilative function of vascular endothelium in experimental cerebral ischemia. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(1):53–62. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ20208153-62
8. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Nigaryan SA. Cerebroprotective properties of chrysin and chryzantemine under conditions of the focal cerebral ischemia. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):112–5. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2020.15026
9. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Adzhiakhmetova SL, et al. *Mitochondrial'naya disfunktsiya pri neurodegenerativnykh i ishemicheskikh porazheniyakh golovnogogo mozga. Eksperimental'nyye i farmakologicheskiye aspekty*. Kazan': BUK; 2020. (In Russ)
10. Chinopoulos C. Mitochondrial permeability transition pore: Back to the drawing board. *Neurochemistry International*. 2018;117:49–54. doi: 10.1016/j.neuint.2017.06.010
11. Ji H-Y, Yu J, Liu A-J. Seleno- β -lactoglobulin (Se- β -Lg) induces mitochondria-dependant apoptosis in HepG2 cells. *Molecular Biology Reports*. 2019; 46(5):5025–31. doi: 10.1007/s11033-019-04953-x

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этика. Исследование выполнено в соответствии с международными принципами экспериментальной этики.

Информация об авторах:

✉ **Поздняков Дмитрий Игоревич** — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, SPIN: 6764-0279, <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Сосновская Анастасия Викторовна — аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, <https://orcid.org/0000-0002-5037-994X>.

Мамлеев Андрей Викторович — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, SPIN: 9279-3540, <https://orcid.org/0000-0001-9657-2246>.

Ладька Алина Александровна — студент 4 курса фармацевтического факультета.

Вклад авторов:

Поздняков Д. И., Мамлеев А. В., Сосновская А. В. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание рукописи и ее редактирование.

Funding. The study was not sponsored.

Ethics. The study was carried out in accordance with the international principles of experimental ethics.

Information about the authors:

✉ **Dmitriy I. Pozdnyakov** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, SPIN: 6764-0279, <https://orcid.org/0000-0003-0889-7855>, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Anastasiya V. Sosnovskaya — PhD-student of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, <https://orcid.org/0000-0002-5037-994X>.

Andrey V. Mamleyev — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, SPIN: 9279-3540, <https://orcid.org/0000-0001-9657-2246>.

Ladyka Alina Alexandrovna — IVth year Student of Pharmaceutical Faculty.

Contribution of the authors:

Pozdnyakov D. I., Mamleyev A. V., Sosnovskaya A. V. — development of the concept and design of research, interpretation of data, writing of the manuscript and its editing.

Сосновская А. В., Поздняков Д. И., Ладыка А. А. — проведение экспериментальной части работы, сбор и статистическая обработка данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sosnovskaya A. V., Pozdnyakov D. I., Ladyka A. A. — experimental part of the work, data collection and statistical processing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.