

Для цитирования: *Филонова М.В., Федорова Е.П., Дубская Т.Ю., Неупокоева О.В., Чурин А.А.* Влияние цисплатина на показатели гемостаза экспериментальных животных. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 109–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-109-115.

For citation: *Filonova M.V., Fedorova E.P., Dubskaya T.Yu., Neupokoeva O.V., Churin A.A.* Effect of cisplatin on hemostasis in experimental animals. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 109–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-109-115.

## ВЛИЯНИЕ ЦИСПЛАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

**М.В. Филонова<sup>1,2</sup>, Е.П. Федорова<sup>1</sup>, Т.Ю. Дубская<sup>1</sup>, О.В. Неупокоева<sup>1</sup>,  
А.А. Чурин<sup>1,2</sup>**

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3. E-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru<sup>1</sup>  
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36<sup>2</sup>

### Аннотация

**Введение.** Одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных занимают тромботические осложнения, вызванные как самой опухолью, так и последствиями ее лечения. Разработка модели патологии гемостаза, в частности избыточного патологического тромбообразования у экспериментальных животных на фоне введения противоопухолевых препаратов, в перспективе позволит провести поиск новых патогенетически обоснованных фармакологических способов коррекции нарушений в системе свертывания крови. **Целью исследования** явилось изучение влияния цисплатина на показатели коагуляционного звена гемостаза экспериментальных мышей и крыс. **Результаты.** В эксперименте на аутбредных мышах было показано, что на 10-е сут после введения цисплатина в максимально переносимой дозе (10 мг/кг) наблюдалось снижение показателей активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ, сек), протромбинового времени (ПВ, сек), международного нормализованного отношения (МНО), а также возрастание концентрации фибриногена. На 15-е сут исследования отмечалось значимое уменьшение ПВ, МНО и АПТВ только у самок мышей. Введение цисплатина аутбредным крысам в максимально переносимой дозе 4 мг/кг также вызывало снижение ПВ и МНО, АПТВ и повышение концентрации фибриногена на 10-е сут. У крыс на 15-е сут исследования наблюдалось значимое снижение показателей ПВ и АПТВ как у самок, так и у самцов. **Заключение.** Изменение показателей ПВ и МНО, АПТВ в сторону уменьшения, а также увеличение концентрации фибриногена свидетельствуют о запуске процессов тромбообразования.

**Ключевые слова:** цисплатин, аутбредные мыши, аутбредные крысы, коагуляционный гемостаз, тромбообразование.

## EFFECT OF CISPLATIN ON HEMOSTASIS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

**M.V. Filonova<sup>1,2</sup>, E.P. Fedorova<sup>1</sup>, T.Yu. Dubskaya<sup>1</sup>, O.V. Neupokoeva<sup>1</sup>,  
A.A. Churin<sup>1,2</sup>**

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>  
3, Lenina Avenue, Tomsk-634028, Russia. E-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru<sup>1</sup>  
National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk<sup>2</sup>  
36, Lenina Avenue, Tomsk-634050, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**Introduction.** Thrombotic complications caused by the tumor and consequences of its treatment are the leading causes of death in cancer patients. The development of a model for the pathology of hemostasis, in particular the excessive pathological clot formation, in the laboratory animals receiving antitumor agents, could help find new pharmacological methods for correcting hemostatic disorders. **The purpose of the study** was to study the effect of cisplatin on the blood coagulation system in mice and rats. **Results.** An experiment using outbred mice showed that the levels of PT-INR and aPTT were decreased and the level of fibrinogen was increased on day 10 after administration of cisplatin in the maximum tolerated dose of 10 mg/kg. A significant decrease in the PT-INR and aPTT levels was observed on day 15 after cisplatin injection only in female mice. The cisplatin injection at a dose of 4 mg/kg resulted in a decrease in the PT-INR, and aPTT levels and an increase in fibrinogen concentration on day 10. In rats, a significant decrease in the PT and aPTT levels was observed in both females and males on day 15 after cisplatin injection. **Conclusion.** A change in the PT and NIR, aPTT levels towards decrease and fibrinogen concentration towards increase indicates the initiation of thrombus formation.

**Key words:** cisplatin, outbred mice, outbred rats, coagulative hemostasis, thrombus formation.

## Введение

Одной из основных причин смертности онкологических больных являются последствия нарушений свертывающей системы крови, в частности тромбозы. Показано, что при онкологических заболеваниях риск тромбоза повышается в 4,1 раза. Известно, что раковые клетки оказывают протромботическое действие на их микроокружение напрямую вследствие высвобождения прокоагулянтов и косвенно за счет выделения цитокинов и других соединений, активирующих тромбоциты, лейкоциты и эндотелиальные клетки [1, 2].

Применение химиотерапии увеличивает риск тромботических осложнений в 6,5 раз, причем этот показатель зависит от схемы химиотерапии и ряда других факторов [3, 4]. Возникновение тромбозов у онкологических больных приводит к отсроченному проведению химиотерапии, а в некоторых случаях и к отказу от нее [2, 3].

Во многих схемах лечения онкологических заболеваний различной локализации используется цисплатин, побочными эффектами которого являются нефротоксические, гепатотоксические, кардиотоксические, нейротоксические и аллергические реакции, а также миелосупрессия, ото- и гастротоксичность [5–7]. Цисплатинсодержащие схемы химиотерапии могут являться одним из факторов риска нарушения свертываемости крови, вызывая тромбозы артерий и/или вен [5, 6, 8, 9].

Анализ литературы позволяет сделать заключение, что цисплатин можно использовать для моделирования процессов тромбообразования на фоне химиотерапии. Данная модель позволит провести поиск путей фармакологической коррекции нарушений системы гемостаза, что будет способствовать оптимизации лекарственной терапии онкологических больных.

**Цель исследования** – изучить влияние цисплатина на показатели коагуляционного звена гемостаза экспериментальных мышей и крыс.

## Материал и методы

Исследование проведено на 40 мышах (самцы и самки) линии CD 1 массой 20–30 г и 40 крысах (самцы и самки) стока SD массой 200–300 г (питомник НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, сертификат здоровья имеется). Мышей содержали в неполной барьерной системе в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [10]. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.

Для моделирования нарушений свертывающей системы крови цисплатин (Cisplatin-LANS, ЛЭНС-ФАРМ ООО, Россия) вводили внутривенно однократно в максимально переносимой дозе (МПД): мышам – 10 мг/кг и крысам – 4 мг/кг. Контрольным животным в аналогичных условиях в эквивалентном объеме вводили физиологический раствор. Величину МПД установили в предварительных исследованиях.

Исследование показателей проводилось на 5, 10, 15-е сут после введения цитостатика. Забор крови осуществлялся в пластиковые пробирки путем пункции сердца. В качестве стабилизатора крови использовался 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Кровь центрифугировали для получения плазмы в течение 15 мин на 3000 об/мин. Исследование показателей системы коагуляционного гемостаза выполнялось на полуавтоматическом коагулометре Helena C-4 (Helena Biosciences Europe, Великобритания) с использованием реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Россия). Нарушение активности коагуляционного звена системы гемостаза определяли по изменению следующих показателей: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ, сек), протромбиновое время (ПВ, сек), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена, г/л.

Анализ полученных результатов исследования проводился с применением описательной статистики с расчетом среднего значения и стандартной ошибки среднего. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6. Оценка межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия определялись при 0,05 % уровне достоверности и обозначены маркером – \*.

**Результаты**

При введении цисплатина в МПД у мышей-самок на 10-е сут исследования наблюдалось значимое увеличение содержания фибриногена на 103 % в сравнении с контрольными величинами (рис. 1). В этот же период исследования было отмечено сокращение АПТВ на 51 % в сравнении с соответствующим показателем группы контроля. Показатели ПВ и МНО на 10-е сут были снижены на 27 и 28 % соответственно. Со стороны ПВ и МНО наиболее выраженное снижение значений показателей было отмечено на 15-е сут исследования – на 30 и 34 %, тогда как АПТВ снизился на 42 % относительно контрольных значений.

При введении цисплатина мышам-самцам в МПД значимые отличия от показателей контроля выявлялись только на 10-е сут (рис. 2). В данный период исследования наблюдалось увеличение концентрации фибриногена на 82 % относительно значений контрольных животных. Также отмечалось снижение ПВ и МНО на 32 % и 34 % в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. Значение показателя АПТВ на 10-е сут было ниже контрольных величин на 24 %.

У крыс при введении цисплатина в динамике показателей наблюдалась тенденция, сходная с таковой у мышей. При использовании цисплатина у крыс-самок в МПД на 10-е сут наблюдалось зна-

чимое увеличение концентрации фибриногена – на 40 % по сравнению с контрольными показателями (рис. 3). В указанный период исследования также было выявлено уменьшение значений ПВ и МНО на 42 % и 47 % относительно показателей группы контроля. Значение АПТВ на 10-е сут сократилось на 30 % по сравнению с контрольными значениями. На 15-е сут значение ПВ практически не изменилось, и снижение составило также 40 %, значение МНО было ниже контрольных значений, однако значимых отличий не наблюдалось. Показатель АПТВ на 15-е сут также практически не изменился, и снижение составило 29 % относительно показателей контроля.

При введении цисплатина крысам-самцам на 10 и 15-е сут было отмечено достоверное снижение ПТ – на 24 % и 42 %, МНО – на 29 % и 48 % в сравнении с соответствующими показателями группы контроля (рис. 4). Уменьшение значения АПТВ на 24 % наблюдалось как на 10-е, так и на 15-е сут в сравнении с соответствующими показателями группы контроля.

**Обсуждение**

Цитостатическое действие цисплатина основано на способности сшивать пуриновые основания ДНК, вмешиваясь в механизмы репарации и повреждая ДНК, впоследствии вызывая апоптотическую гибель клеток [6, 11]. Цисплатин усваивается и накапливается преимущественно в клетках печени и почек, вызывая каскады воспалительного и окислительного стресса, индуцируя образование активных форм кислорода (АФК) [6, 12].

Ферменты печени СУР450, участвуя в биотрансформации цитостатиков, играют важную роль в вызываемом лекарственными средствами развитии гепатотоксичности и нефротоксичности. Главным образом СУР2Е1 из семейства цитохромов Р450 за счет взаимодействия с цисплатином

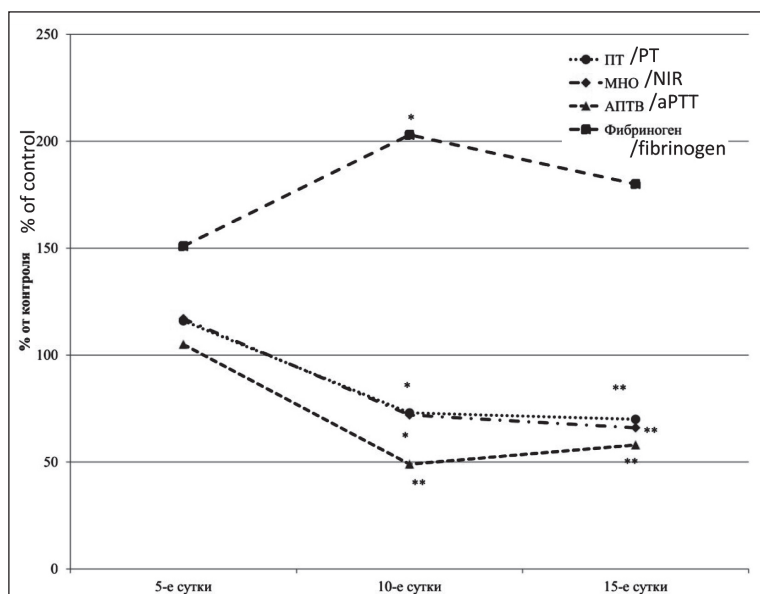


Рис. 1. Влияние цисплатина при однократном введении в МПД на показатели гемостаза самок мышей

Fig. 1. The effect of cisplatin after a single injection in the MPD on hemostasis indicators of female mice

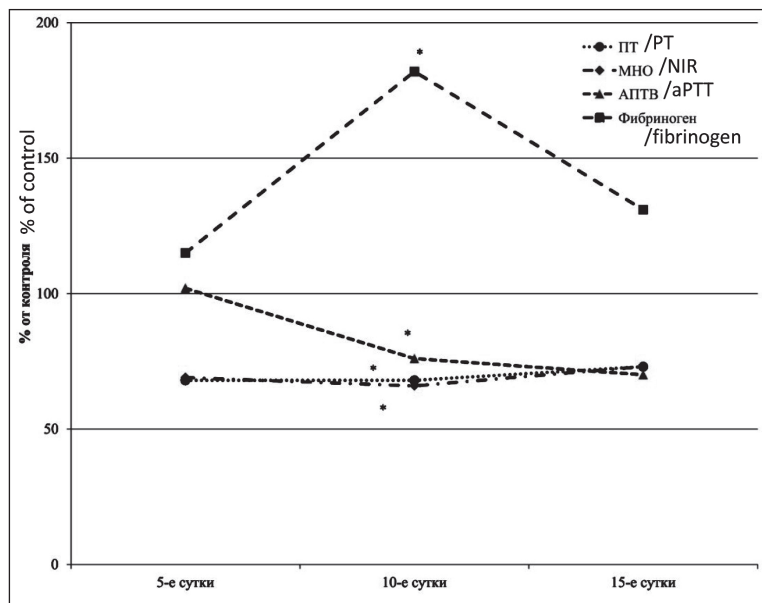


Рис. 2. Влияние цисплатина при однократном введении в МПД на показатели гемостаза самцов мышей  
 Fig. 2. The effect of cisplatin after a single injection in the MPD on hemostasis indicators of male mice

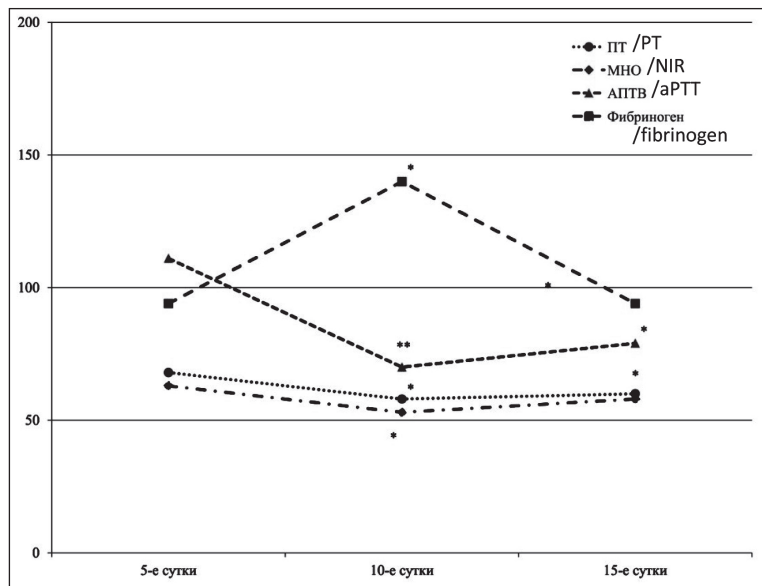


Рис. 3. Влияние цисплатина при однократном введении в МПД на показатели гемостаза самок крыс  
 Fig. 3. The effect of cisplatin after a single injection in the MPD on hemostasis indicators in female rats

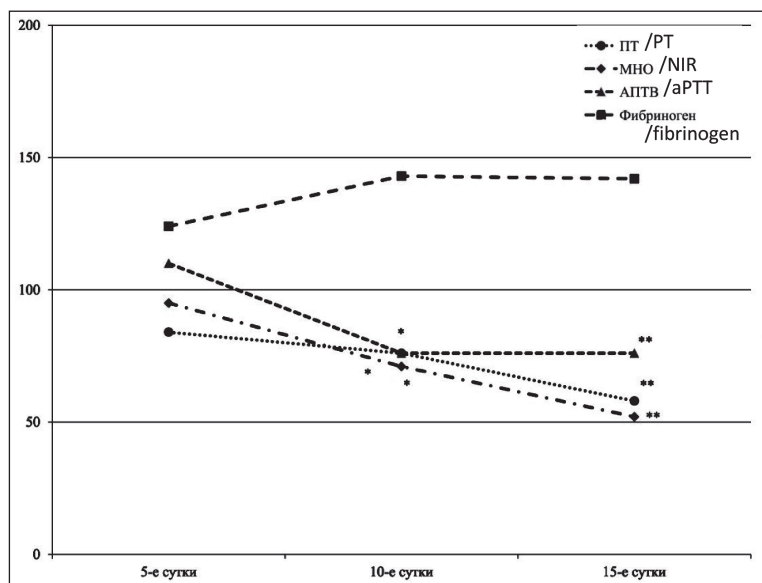


Рис. 4. Влияние цисплатина при однократном введении в МПД на показатели гемостаза самцов крыс  
 Fig. 4. Effect of cisplatin after a single injection in the MPD on hemostasis rates in male rats

вызывает образование АФК [13], что усиливает гепатотоксичность цисплатина [6]. Печень является местом синтеза фибриногена, факторов II, V, VII, IX, X, XI, XII, а также VIII, поэтому токсическое действие цисплатина на печень приводит также к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза [14], в частности к повышенной гиперкоагуляции и образованию тромбов.

Помимо гепатотоксичности (стеатоз и холестаз) [15], цисплатин вызывает повреждение эндотелия, приводящее к дисфункции эндотелиальных клеток и повышению уровня фактора Виллебранда в плазме, а также к снижению фибринолитической активности [16], что влечет за собой комплексные нарушения системы гемостаза. Чрезмерная продукция АФК вследствие введения цисплатина вызывает дисбаланс антиоксидантов, стимуляцию перекисного окисления липидов и повреждение клеток, в частности кровеносных сосудов [11, 17]. Следствием этого является выделение в кровь тканевого фактора, который активирует фактор VII, что приводит к активации фактора X и запускает процессы свертывания крови [18]. Этот «внешний» путь активации отражают показатели ПВ и МНО, снижение уровня которых указывает на гиперреактивность факторов свертывания (что может быть обусловлено гиперфибриногенемией) и свидетельствует о гиперкоагуляции и риске тромбозов.

Снижение АПТВ характеризует ускоренное образование активного комплекса протромбиназы, под влиянием которой происходит превращение II фактора из неактивной формы (протромбин) в активную (тромбин), что соответствует внутреннему механизму коагуляции. При повреждении эндотелия кровеносных сосудов запускается внутренний механизм вследствие активации плазмен-

ного фактора XII на мембране тромбоцитов. Таким образом, активация каскада плазменных факторов (XI, IX, VIII) приводит к активации фактора X, дальнейшее развитие механизма свертывания идет по одному пути [18]. В проведенном исследовании снижение ПВ и АПТВ указывает на активацию как «внешнего», так и «внутреннего» механизма свертывания крови. В результате образующийся тромбин катализирует превращение фибриногена в фибрин, который составляет основу кровяного сгустка [18]. Таким образом, повышение концентрации фибриногена, так же как и снижение ПВ и АПТВ, свидетельствует о претромботическом состоянии и высоком риске развития тромбообразования на фоне действия цисплатина.

### Заключение

Таким образом, при введении цисплатина в МПД мышам и крысам на 10-е сут исследования наблюдается сокращение протромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени и увеличение концентрации фибриногена. На 15-е сут на фоне действия цисплатина у крыс зафиксировано снижение ПВ и АПТВ, у мышей подобные значимые изменения наблюдались только в группе самок. Значимое снижение ПВ и АПТВ, а также увеличение концентрации фибриногена свидетельствуют о гиперкоагуляционном сдвиге и повышении риска тромбообразования у экспериментальных животных в выбранных условиях наблюдения. Таким образом, предложенная схема введения цисплатина экспериментальным животным может использоваться в качестве модели патологии гемостаза.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Donnellan E., Khorana A.A.* Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017; 22(2): 199–207. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0214.
2. *Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л.* Тромбозы и тромбоземболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. Злокачественные опухоли. 2014; 3(10): 172–176. [*Somonova O.V., Majuga A.V., Elizarova A.L.* Thrombosis and thromboembolism in oncology. A modern view of the problem. *Malignant Tumors*. 2014; 3(10): 172–176. (in Russian)].
3. *Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–07. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
4. *Olgun D.C., Bakan S., Samanci C., Tutar O., Demiryas S., Korkmaz B., Kantarci F.* Simultaneous thrombosis of superior mesenteric artery and superior mesenteric vein following chemotherapy: MDCT findings. *Jpn J Radiol*. 2014 Feb; 32(2): 113–6. doi: 10.1007/s11604-013-0273-x.
5. *Khosla S., Kennedy L., Abdulaal Y.* Cisplatin induced acutemesenteric ischaemia: A case report and review of the literature. *International journal of surgery case reports*. 2017; 41: 347–351. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.007.
6. *Dasari S., Tchounwou P.B.* Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 364–78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
7. *Topal İ., Özbek Bilgin A., Keskin Çimen F., Kurt N., Süleyman Z., Bilgin Y., Özççek A., Altuner D.* The effect of rutin on cisplatin-induced oxidative cardiac damage in rats. *Anatol J Cardiol*. 2018 Sep; 20(3): 136–142. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.32708.
8. *Lü C.F., Yu H.J., Hou J.X., Zhou J.* Increased procoagulant activity of red blood cells in the presence of cisplatin. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121(18): 1775–80.
9. *Sato C., Okuda K., Tamiya H., Yamamoto K., Hoshina K., Narumoto O., Urushiyama H., Noguchi S., Amano Y., Watanabe K., Mitani A., Kage H., Tanaka G., Yamauchi Y., Takai D., Nagase T.* Acute Arterial Thrombosis during Postoperative Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy for Completely Resected Lung Adenocarcinoma. *Intern Med*. 2018 Feb 15; 57(4): 557–561. doi: 10.2169/internalmedicine.8996-17.
10. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Internet].* URL: <https://www.coe.int/ru/web/conventions/full-list/conventions/rms/090000168007a67b> (cited 30.04.2019).
11. *Gong C., Qian L., Yang H., Ji L.L., Wei H., Zhou W.B., Qi C., Wang C.H.* Hepatotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin in combination therapy with a traditional Chinese medicine compound of Zengmian Yiliu granules in ICR mice and SKOV-3-bearing nude mice. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Aug 18; 15: 283. doi: 10.1186/s12906-015-0799-9.
12. *Omar H.A., Mohamed W.R., Arab H.H., Arafa el-S.A.* Tangeretin Alleviates Cisplatin-Induced Acute Hepatic Injury in Rats: Targeting MAPKs and Apoptosis. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151649. doi: 10.1371/journal.pone.0151649.
13. *Quintanilha J.C.F., de Sousa V.M., Visacri M.B., Amaral L.S., Santos R.M.M., Zambrano T., Salazar L.A., Moriel P.* Involvement of cytochrome P450 in cisplatin treatment: implications for toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Aug; 80(2): 223–233. doi: 10.1007/s00280-017-3358-x.
14. *Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О.* Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Вестник трансплантологии и искусственных

органов. 2010; 12(2): 82–91. [Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver diseases. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2010; 12(2): 82–91. (in Russian)..

15. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. Semin Oncol. 2006 Feb; 33(1): 50–67. doi: 10.1053/j.semincol.2005.11.002.

16. Heinrich N., Born M., Hoebert E., Verrel F., Simon A., Bode U., Fleischhack G. Aortobifemoral embolism in an 18-year old patient following cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Vasa. 2010 Aug; 39(3): 271–3. doi: 10.1024/0301-1526/a000042.

17. Dkhal M.A., Al-Quraishy S., Aref A.M., Othman M.S., El-Deib K.M., Abdel Moneim A.E. The potential role of Azadirachta indica treatment on cisplatin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in female rats. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013: 741817. doi: 10.1155/2013/741817.

18. Галстян Г.М., Суханова Г.А. Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию. Медицинский совет. 2013; 5–6: 11–16. [Galstyan G.M., Sukhanova G.A. Introduction to hemostasis, modern blood products and their effect on coagulation. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2013; 5–6: 11–16. (in Russian)].

Поступила/Received 30.04.2019  
Принята в печать/Accepted 12.07.2019

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Филонова Мария Васильевна**, лаборант-исследователь лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант, ассистент кафедры физиологии растений и биотехнологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). E-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru. SPIN-код: 5983-7800. Researcher ID (WOS): V-2247-2017. Author ID (Scopus): 7801538052.

**Федорова Елена Павловна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5373-4874. Researcher ID (WOS): J-2455-2017. Author ID (Scopus): 56927884700. ORCID: 0000-0001-6788-964X.

**Дубская Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6476-9276. Researcher ID (WOS): J-1826-2017. Author ID (Scopus): 6507049571. ORCID: 0000-0002-0203-3768.

**Неупокоева Оксана Владимировна**, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2832-5836. Researcher ID (WOS): J-3805-2017. Author ID (Scopus): 36642768800. ORCID: 0000-0002-5732-0705.

**Чурин Алексей Александрович**, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры физиологии растений и биотехнологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8730-7188. Researcher ID (WOS): J-3206-2017. Author ID (Scopus): 55771081300. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Филонова Мария Васильевна**: проведение экспериментов, подбор и анализ источников литературы по теме исследования, анализ полученных результатов, написание рукописи, оформление финального варианта рукописи статьи.

**Федорова Елена Павловна**: статистическая обработка материала, участие в написании рукописи.

**Дубская Татьяна Юрьевна**: участие в проведении экспериментального исследования по теме статьи.

**Неупокоева Оксана Владимировна**: участие в проведении экспериментального исследования по теме статьи.

**Чурин Алексей Александрович**: планирование и организация исследования, составление дизайна экспериментального исследования, анализ и обобщение полученных результатов, руководство проектом.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Maria V. Filonova**, Assistant Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate, Assistant in Department of Plant Physiology and Biotechnology, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru. Researcher ID (WOS): V-2247-2017.

**Elena P. Fedorova**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2455-2017. Author ID (Scopus): 56927884700. ORCID: 0000-0001-6788-964X.

**Tatyana Yu. Dubskaya**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1826-2017. Author ID (Scopus): 6507049571. ORCID: 0000-0002-0203-3768.

**Oksana V. Neupokoeva**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3805-2017. Author ID (Scopus): 36642768800. ORCID: 0000-0002-5732-0705.

**Alexey A. Churin**, MD, DSc, Head of the Drug Toxicology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor in Department of Plant Physiology and biotechnology, Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3206-2017. Author ID (Scopus): 55771081300. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Maria V. Filonova**: collection and analysis of literature data, analysis of results obtained, writing of the manuscript, final approval of the manuscript.

**Elena P. Fedorova**: statistical data analysis, writing of the manuscript.

**Tatyana Yu. Dubskaya**: participation in the experimental study.

**Oksana V. Neupokoeva**: participation in the experimental study.

**Alexey A. Churin**: planning of the study, study design and conception, data analysis and interpretation, critical revision for the important intellectual content.

#### ***Funding***

*This study required no funding.*

#### ***Conflict of interest***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*