

Оригинальное исследование
УДК 612.8.01: 615.322: 615.21: 57.085.23: 571.27

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЙ РОДА ANGELICA НА СИНТЕЗ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ IN VITRO

И.А. Волчек^{1,2}, А.С. Теряев², Л.А. Сафонова¹, А.П. Мичурина², Н.А. Балацкий², О.В. Гладько¹

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)». Москва, Россия

² ООО «Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии». Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Регуляция продукции нейротрофических факторов является актуальной для многих медицинских дисциплин. Один из путей для решения данной проблемы — использование препаратов природного происхождения, применяемых в традиционной медицине. В китайской медицине издревле известен Дудник Китайский (*Angelica Sinensis*), используемый для лечения многих неврологических расстройств. Однако распространение этого растения в основном ограничено ареалом Китая, что затрудняет его широкое использование. В отношении других растений рода *Angelica* семейства *Ariaceae* (зонтичные) исследования немногочисленны или отсутствуют.

Цель работы. Сравнительное исследование влияния экстракта *Angelica Amurensis* и *Angelica Sinensis* на уровень мРНК BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и NGF (nerve growth factor).

Материалы и методы. С помощью реакции количественной ПЦР в реальном времени (real time quantitative PCR) проводили исследование влияния водно-спиртовых экстрактов Дудника Китайского и Дудника Амурского на уровень экспрессии BDNF мРНК и NGF мРНК в культуре нейроглии.

Результаты. Добавление как экстракта Дудника Амурского, так и экстракта и Дудника Китайского в культуру клеток нейроглии значительно увеличивало уровень мРНК BDNF и NGF. При этом экстракт Дудника Амурского проявлял большую активность в ранние сроки (1 час инкубации). При более продолжительной инкубации (4 часа) действие обоих препаратов уравнивалось.

Выводы. Установлена высокая активность экстрактов Дудника Амурского и Дудника Китайского в отношении экспрессии основных нейротрофических факторов — BDNF и NGF, что подтверждает перспективность изучения и использования продуктов этих растений в фармацевтике и клинической медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейротрофические факторы BDNF и NGF, экстракты *Angelica Amurensis* и *Angelica Sinensis*

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Волчек Игорь Анатольевич, e-mail: igor.volchek@gmail.com

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Волчек И.А., Теряев А.С., Сафонова Л.А., Мичурина А.П., Балацкий Н.А., Гладько О.В. Влияние экстракта растений рода *Angelica* на синтез нейротрофических факторов in vitro // Вестник медицинского института непрерывного образования. — 2023. — Т. 3, № 4. — С. 8–13. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-4-8-13.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии, целевое финансирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

EFFECT OF A PLANT EXTRACT OF THE GENUS ANGELICA ON THE SYNTHESIS OF NEUROTROPHIC FACTORS IN VITRO

I.A. Volchek^{1,2}, A.S. Teryaev², L.A. Safonova¹, A.P. Michurina², N.A. Balatsky², O.V. Gladko¹¹ Medical Institute of Continuing Education of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia² Research Center for Immunology and Allergology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The regulation of the production of neurotrophic factors is relevant for many medical disciplines. One of the ways to solve this problem is the use of medications of natural origin used in traditional medicine. Angelica Sinensis has been known in Chinese medicine since ancient times for the treatment of many neurological disorders. However, the distribution of this plant is mainly limited by the area of China, which makes it difficult to be widely used. For other plants of the genus Angelica of the family Apiaceae there are few or no studies.

Purpose. A comparative study of the effect of Angelica Amurensis and Angelica Sinensis extracts on mRNA levels BDNF (brain-derived neurotrophic factor) and NGF (nerve growth factor) levels.

Materials and methods. Real time quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to study the effect of hydroalcoholic extracts of Angelica Sinensis and Angelica Amurensis on the expression level of BDNF mRNA and NGF mRNA in neuroglia culture.

Results. The addition of both Angelica Amurensis extract and Angelica Sinensis extract to the neuroglial cell culture significantly increased the mRNA levels of BDNF and NGF. At the same time, the extract of Angelica Amurensis showed great activity in the early stages (1 hour of incubation). At longer incubation (4 hours) the effect of both medicines was equalized.

Conclusions. The high activity of Angelica Amurensis and Angelica Sinensis extracts in relation to the expression of the main neurotrophic factors (BDNF and NGF) was established which confirms the perspective of studying and using the products of these plants in pharmaceuticals and clinical medicine.

KEYWORDS: neurotrophic factors BDNF and NGF, Angelica Amurensis and Angelica Sinensis extracts

CORRESPONDENCE: Igor Anatolievich Volchek, e-mail: igor.volchek@gmail.com

FOR CITATIONS:

Volchek I.A., Teryaev A.S., Safonova L.A., Michurina A.P., Balatsky N.A., Gladko O.V. Effect of a plant extract of the genus Angelica on the synthesis of neurotrophic factors in vitro. // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — V. 3. — N. 4. — S. 8–13. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-4-8-13.

FUNDING SOURCE: Research Center for Immunology and Allergology, targeted funding.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors have no conflicts of interest related to the content of this article.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск и изучение средств профилактики и лечения неврологической патологии, в том числе, регуляции продукции нейротрофических факторов, является актуальной проблемой современных медико-биологических наук. Одним из быстро развивающихся направлений фармакологии является исследование биологически активных средств на основе древней традиционной медицины (китайской, индийской, вьетнамской и др.). Среди множества рецептур особое внимание специалистов в последние годы привлекают продукты растений семейства зонтичные

(Apiaceae), особенно — род дудников (Angelica), ярким представителем которых является Дудник Китайский, широко известный как донг куай (當歸; dāngguī; Peh-ōe-jī). Это признанное китайское лекарство, которое используется на протяжении тысячелетий, а его биологическая эффективность доказана современными данными [1, 2].

Цель исследования.

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование влияния экстракта Дудника Амурского (Angelica Amurensis) и родственного ему Дудника Китайского (Angelica Sinensis) на продукцию наиболее изученных

нейротрофинов BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и NGF (nerve growth factor).

Для этого с использованием метода количественной ОТ-ПЦР в реальном времени (полимеразная цепная реакция продуктов обратной транскрипции) протестирована способность экстрактов Дудника Китайского (далее AS) и Дудника Амурского (далее AA) влиять на экспрессию на уровне мРНК генов BDNF и NGF в культивируемых астроцитах коры больших полушарий мозга крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приготовление экстрактов

В качестве исходного сырья использовали корни и траву Дудника Китайского и Дудника Амурского. Для экстрагирования материала применяли методы: водно-спиртовой экстракции в циркуляционном экстракторе «Сокслет»; погружной ультразвуковой экстракции в водно-спиртовом растворе; ускоренной экстракции этанолом ASE (Accelerated solvent extraction). Растворы стерилизовали фильтрованием и проводили лиофилизацию.

Исследование влияния экстрактов дудника китайского и дудника амурского на уровень экспрессии BDNF мРНК и NGF мРНК в культуре клеток нейроглии

Использованные материалы и реагенты

В работе использовались следующие реагенты: L-глутамин, MEM, F12, DMEM, эмбриональная сыворотка коровы (ICN), сахароза, BSA, SDS, EDTA, NaOH, Na_2CO_3 , Na_2HPO_4 , NaCl, PPO, POPOP, бензамидин, PMSE, BDNF, трис, инсулин, трансферрин, прогестерон, путресцин, Na_2SeO_3 , трифторуксусная кислота, гептафтормасляная кислота, трихлоруксусная кислота, ацетонитрил, полиэтиленмин, D-глюкоза, L-глутамин, аprotинин, лейпептин (Sigma, Sigma-Aldrich), CuSO_4 , параформальдегид, Ca,Na-гартрат, соляная кислота, толуол (Реахим), CaCl_2 , реактив Фолина (Merck), тритон X-100 ("Ferak Berlin"). Использовалась пластиковая культуральная посуда фирм Nunc и Costar.

Первичные культуры клеток нейроглии

Первичную культуру клеток нейроглии получали согласно методике [3]. Крыс линии Sprague-Dowly (17 особей) возраста 1–3 дня забивали с помощью углекислотной асфиксии (15 мин) и помещали на 1 мин в 80 % водный раствор этанола. Далее все операции проводили в асептических условиях при температуре 4–7 °C. Выделенный мозг помещали в раствор Хэнкса и далее выделяли кору больших полушарий, освобождая ткань от оболочек. Выделенную ткань один раз промывали раствором Хэнкса и переносили в среду MEM/F12 (1:1), содержащую 20 % эмбриональной сыворотки коровы и 2 мМ L-глутамин. Ткань диссоциировали на отдельные клетки механически. Полученную клеточную суспензию один раз промывали средой того же состава с помощью центрифугирования при 200 g. Клетки засевали плотностью 200 тыс. клеток/см² на обработанные поли-L-лизинем культуральные флаконы площадью 75 см². Культивирование клеток проводили в CO₂-инкубаторе при 37 °C в атмосфере, содержащей

5 % CO₂ и 95 % воздуха в среде MEM/F12 содержащей 15 % эмбриональной сыворотки коровы, 6 г/л D-глюкозы, 2 мМ L-глутамин, 25 мг/л инсулина, 100 мг/л трансферрина, 20 нМ прогестерон, 100 нМ путресцин и 30 нМ селенит натрия, 100 мкг/мл гентамицина. Культуральную среду меняли каждые 3–4 дня. Пересев клеток проводили после достижения монослоя в соотношении 1:3 (время достижения монослоя 1.5–2 нед.).

Выделение тотальной РНК

Для экспериментов использовали полученные после третьего пересева клетки: плотностью 100 тыс/см² высевали на обработанные поли-L-лизинем 6-луночные культуральные планшеты в указанной культуральной среде. После достижения клетками монослоя культуральную среду заменяли на бессывороточную (указанная среда без эмбриональной сыворотки коровы). После 48 ч инкубации в среду вводили стерильные растворы (40 мкл) тестируемых экстрактов до конечной концентрации 1 мкг/мл (3 параллели на точку). В качестве контроля вводили равный объем 0,9 % раствора NaCl в воде. Через указанные промежутки времени отбирали культуральную среду, клетки промывали холодным фосфатно-солевым буфером и выделяли тотальную РНК фенол-хлороформным методом с использованием набора YellowSolve (Клоноген, Россия) с использованием методики производителя. Чистоту и концентрацию РНК в полученных образцах проводили спектрофотометрически, и в дальнейших экспериментах использовали образцы с соотношением $A_{260}/A_{280} > 1.6$.

Обратная транскрипция и ПЦР

Для проведения обратной транскрипции отбирали 1 мкг тотальной РНК и проводили реакцию 1 час при 37 °C в среде, содержащей 8 ед/мл Moloney Murine Leukemia Virus (M-MLV)-обратную транскриптазу, 10 мМ дитиотрейтол, 800 мкМ dNTPs, случайные гексапраймеры (20 мкг/мл) и first-strand buffer (50 мМ Трис-HCl, 75 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂) в объеме 25 мкл. После последующей инкубации 10 мин при 70 °C образцы полученной кДНК хранили при -20 °C.

Оценку уровня экспрессии BDNF и NGF мРНК проводили с использованием количественной ПЦР в реальном времени (real-time quantitative PCR, система Mx3000P, Stratagene). Применяли высокоспецифичный dsДНК-связывающий краситель SYBR green I. Реакцию проводили в смеси объемом 25 мкл, содержащей 2 мкл кДНК образца или стандарта, или 2 мкл воды (негативная проба), 250 мкМ смеси дНТФ (дезоксинуклеозидтрифосфаты), 2,5 мМ MgCl₂, 15 мМ Трис-HCl (pH 8,8), 50 мМ KCl, 0,5 % глицерола, 0,1 % Tween 20, интеркалирующий краситель SYBR Green I, 1 ед Taq ДНК-полимеразу с ингибирующими активностью фермента антителами («Синтол», Россия) и по 10 пмоль смысловых и антисмысловых праймеров («Синтол», Россия; табл. 1) при следующих условиях: старт — 5 минут 95 °C, затем 40 циклов, включающих плавление — 30 секунд при 95 °C, отжиг — 30 сек при 68 °C, элонгация — 30 сек при 72 °C с детекцией флуоресценции в конце каждого шага элонгации.

Таблица 1.

Ген	Последовательности праймеров (прямой; обратный)
β -Актин	5'-CTACAATGAGCTGCGTGTGGC-3' 5'-CAGGTCCAGACGCAGGATGGC-3'
BDNF	5'-AGCCTCCTCTGCTCTTTCTGCTGGA-3' 5'-CTTTTGTCTATGCCCTGCAGCCTT-3'
NGF	5'-TCAGTGTGTGGGTGGAGAT-3' 5'-AGCCTGTTTGCTGCTGTTG-3'

Для подтверждения специфичности продуктов амплификации после окончания амплификации образцы охлаждали до 60 °C и через 20 мин получали кривые плавления нагреванием до 95 °C со скоростью 0.03 °C/сек с непрерывной детекцией флуоресценции. Для получения калибровочных кривых смесь кДНК образцов последовательно разбавляли водой, свободной от ДНКаз, получали стандартные растворы с известной относительной концентрацией соответствующего продукта. С использованием программного обеспечения производителя определяли номер цикла, соответствующий максимальному ускорению процесса амплификации, получали калибровочную кривую числа данных циклов от относительной концентрации продукта, и определяли относительную концентрацию в неизвестном образце с последующей нормализацией по β -актину.

Достоверности различий групповых средних оценивались с помощью дисперсионного анализа (one-way ANOVA). На диаграммах представлены средние значения групп с учетом стандартной ошибки среднего (Mean+SEM). Обозначения уровней достоверности: ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные исследований представлены на рис. 1–4.

В результате проведенных исследований было показано, что при введении в культуральную среду экстрактов AS и AA в концентрации 1 мкг/мл обнаружено сильное увеличение экспрессии мРНК как NGF, так и BDNF, составляющее 2,5–5,4 раза по сравнению с контролем. Такое увеличение экспрессии является длительным и наблюдается через 1 и через 4 часа после введения (рис. 1–4). При этом действие AA по сравнению с AS было более выраженным в отношении обоих факторов после 1 часа инкубации (рис. 1–2), что указывает на более быстрый эффект Дудника Амурского. Через 4 часа показатели выравнивались, а уровень BDNF под действием AS был даже несколько выше (рис. 3–4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из растений семейства Angelica в традиционной китайской медицине издавна применяют Дудник Амурский и Дудник Даурский при различной патологии нервной системы (невралгиях, зубной боли, головокружении и головной боли, парезе лицевого нерва), а также при кровотечениях различного характера, заболеваниях кожи [4]. В современных исследованиях показаны противовоспалительный [5], противоопухолевый [6], ранозаживляющий [7] эффекты Angelica Sinensis (Дуд-

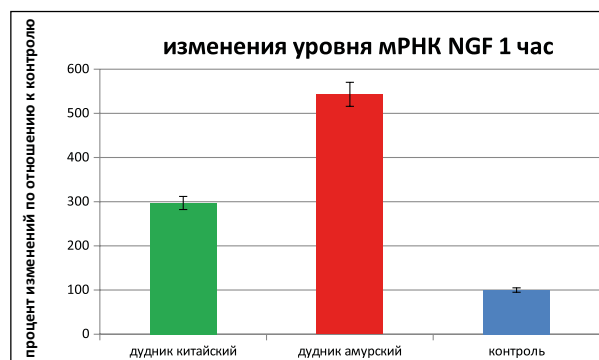


Рис. 1.



Рис. 2.

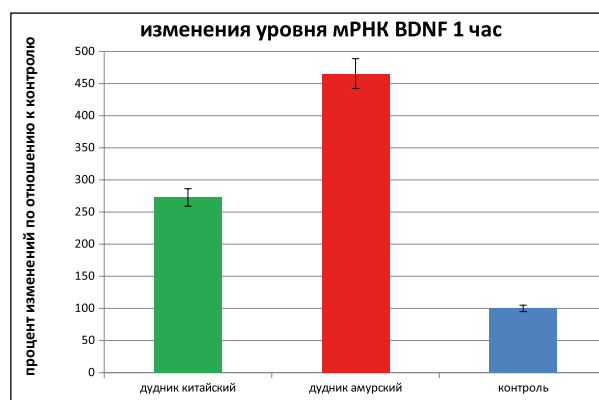


Рис. 3.

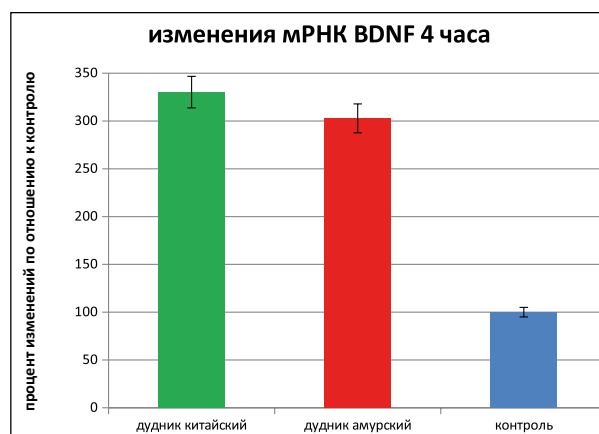


Рис. 4.

ника Китайского). Установлено, что экстракт *Angelica Sinensis* стимулировал регенерацию нервов [8], ослаблял невропатическую боль, связанную с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), а также гиперэкспрессией TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) и p-ERK (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase) в поврежденных нейронах [9]. Некоторые выводы показали, что инъекция *Angelica* при повреждении седалищного нерва улучшает восстановление мотонейронов через увеличение экспрессии BDNF и NGF [10]. Экстракт корня Дудника Даурского обеспечивал нейропротекцию и снижал воспаление за счет ингибции синтеза TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS и циклооксигеназы-2 в LPS-активированной линии клеток микроглии [11]. В эксперименте на крысах показан эффект Дудника Китайского как профилактического и лечебного средства при депрессии, обусловленной хроническим стрессом. Установлено, что действие осуществляется через активацию BDNF-опосредованного сигнального пути [2]. Проведенные *in vitro* исследования [1] позволили выявить стимулирующее действие экстракта *Angelica* на пролиферацию шванновских клеток, экспрессию BDNF (мозговой нейротрофический фактор), NCAM (молекула адгезии нервных клеток), PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток) белков.

Следует указать, что приведенные литературные данные в основном касаются *Angelica Sinensis* (Дудника Китайского), практически не встречающегося на территории Российской Федерации. В отноше-

нии Дудника Амурского, широко распространенного на Дальнем Востоке, подобные исследования авторам неизвестны.

Таким образом, проведенное исследование, а также данные литературы позволяют характеризовать продукты растений рода *Angelica* как обладающие высокой нейропротекторной активностью, которая опосредована, в том числе, через регуляцию экспрессии нейротрофинов.

Конкретный механизм и основные эффекторные молекулы еще предстоит выявлять. Растения данного рода содержат широкий спектр биологически активных веществ: эфирные масла, сесквитерпеновые соединения, пинен, феландрен, гидрооксипентадекановая и метилмасляная кислоты, умбеллипурин, ксантотоксин, остол, остенол, бергаптен, императорин, ангелицин, архангелицин, яблочную и ангеликовые кислоты, фитостерины, дубильные вещества. Однако уже сейчас известно значительное нейропротекторное действие ангелицина и бергаптена [12, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую активность экстрактов Дудника Амурского и Дудника Китайского в отношении экспрессии основных нейротрофических факторов — BDNF и NGF, что позволяет предположить высокую перспективность дальнейшего изучения данных препаратов как основы будущих фармацевтических субстанций для лечения неврологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jiang X, Liu L, Zhang B, Lu Z, Qiao L, Feng X, Yu W. Effects of Angelica Extract on Schwann Cell Proliferation and Expressions of Related Proteins. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:6358392. doi: 10.1155/2017/6358392. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28804503; PMCID: PMC5540469
2. Shen J, Zhang J, Deng M, Liu Y, Hu Y, Zhang L. The Antidepressant Effect of Angelica sinensis Extracts on Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression Is Mediated via the Upregulation of the BDNF Signaling Pathway in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:7434692. doi: 10.1155/2016/7434692. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27642354; PMCID: PMC5014956.
3. Goshi N, Morgan RK, Lein PJ, Seker E. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2020 May 11;17(1):155. doi: 10.1186/s12974-020-01819-z. Erratum in: *J Neuroinflammation*. 2022 Feb 12;19(1):49. PMID: 32393376; PMCID: PMC7216677.
4. Yang Y, Zhang M, Zhao J, Song S, Hong F, Zhang G. Effect of traditional Chinese medicine emotional therapy on post-stroke depression: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14):e25386. doi: 10.1097/MD.00000000000025386. PMID: 33832127; PMCID: PMC8036081.
5. Xu J, E XQ, Liu HY, Tian J, Yan JL. Angelica Sinensis attenuates inflammatory reaction in experimental rat models having spinal cord injury. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1;8(6):6779-85. PMID: 26261562; PMCID: PMC4525896.
6. Zheng S, Ren W, Huang L. Geoherbalism evaluation of Radix Angelica sinensis based on electronic nose. *J Pharm Biomed Anal*. 2015 Feb;105:101-106. doi: 10.1016/j.jpba.2014.10.033. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25543288.
7. Hsiao CY, Hung CY, Tsai TH, Chak KF. A Study of the Wound Healing Mechanism of a Traditional Chinese Medicine, Angelica sinensis, Using a Proteomic Approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:467531. doi: 10.1155/2012/467531. Epub 2012 Mar 25. PMID: 22536285; PMCID: PMC3319019.
8. Li R, Zhang J, Zhang L, Cui Q, Liu H. Angelica injection promotes peripheral nerve structure and function recovery with increased expressions of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in diabetic rats. *Curr Neurovasc Res*. 2010 Aug;7(3):213-22. doi: 10.2174/156720210792231796. PMID: 20560879.
9. Li R, Zhao C, Yao M, Song Y, Wu Y, Wen A. Analgesic effect of coumarins from Radix angelicae pubescentis is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain. *J Ethnopharmacol*. 2017 Jan 4;195:81-88. doi: 10.1016/j.jep.2016.11.046. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27915078.

10. Cui Q, Zhang J, Zhang L, Li R, Liu H. Angelica injection improves functional recovery and motoneuron maintenance with increased expression of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor. *Curr Neurovasc Res.* 2009 May;6(2):117-23. doi: 10.2174/156720209788185641. PMID: 19442161.
11. Moon YJ, Lee JY, Oh MS, Pak YK, Park KS, Oh TH, Yune TY. Inhibition of inflammation and oxidative stress by Angelica dahuricae radix extract decreases apoptotic cell death and improves functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2012 Jan;90(1):243-56. doi: 10.1002/jnr.22734. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21922518.
12. Gao S, Zou X, Wang Z, Shu X, Cao X, Xia S, Shao P, Bao X, Yang H, Xu Y, Liu P. Bergapten attenuates microglia-mediated neuroinflammation and ischemic brain injury by targeting Kv1.3 and Carbonyl reductase 1. *Eur J Pharmacol.* 2022 Oct 15;933:175242. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175242. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058290
13. Huang Y, Liao X, Wang H, Luo J, Zhong S, Zhang Z, Zhang F, Chen J, Xie F. Effects of imperatorin on apoptosis and synaptic plasticity in vascular dementia rats. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):8590. doi: 10.1038/s41598-021-88206-7. PMID: 33883654; PMCID: PMC8060272.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волчек Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Москва, Россия. Главный научный сотрудник научно-исследовательского центра иммунологии и аллергологии, Москва, Россия. ORCID 0009-0000-1451-6145; SPIN-код: 6743-2105; AuthorID: 740245

Теряев Андрей Сергеевич, генеральный директор научно-исследовательского центра иммунологии и аллергологии. Москва, Россия. ORCID 0009-0005-8393-2093. SPIN-код: 9924-8010; AuthorID: 1198738

Сафонова Лариса Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Москва, Россия. ORCID 0009-0007-4668-3619.

Мичурина Анна Павловна, консультант НИЦ иммунологии и аллергологии, Москва, Россия. ORCID 0009-0008-4432-2569

Балацкий Никита Андреевич, научный сотрудник НИЦ иммунологии и аллергологии. Москва, Россия. ORCID 0009-0008-6952-7966

Гладько Олег Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Москва, Россия. ORCID 0009-0001-1798-7919

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Волчек И.А. — теоретическое обоснование, практическое осуществление лабораторных исследований

Теряев А.С. — разработка и практическое осуществление получения тестируемых фармацевтических субстанций

Сафонова Л.А. — теоретическое обоснование перспектив клинического использования препаратов

Мичурина А.П. — практическое тестирование изучаемых субстанций

Балацкий Н.А. — теоретическое обоснование перспектив клинического использования препаратов в неврологической практике

Гладько О.В. — теоретическое обоснование перспектив клинического использования препаратов

ПОСТУПИЛА: 17.09.2023

ПРИНЯТА: 21.10.2023

ОПУБЛИКОВАНА: 15.12.2023