

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНЕРГЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КУРКУМИНА И КАРНАЗОЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ РАКОВЫХ КЛЕТОК ПРОСТАТЫ

С.О. ОСИКБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак является одной из основных причин смерти в мире. Результаты проведенных исследований по изучению энергетического метаболизма раковых клеток могут содействовать определению молекулярных мишеней при лечении рака. Известно, что широко распространенные в растениях полифенолы обладают противораковым действием, основанным на их известном антиоксидантном, противовоспалительном, антипролиферативном, проапоптотическом и антиангиогенном потенциале.

Основными методами лечения рака предстательной железы (РПЖ) являются хирургическая резекция, химио- или лучевая терапия. В последнее десятилетие полифенолы привлекают внимание для использования в комплексной химиотерапии РПЖ. Поиск природных соединений, повышающих устойчивость организма к развитию опухолей и снижающих возможность рецидива опухоли после проведенной лучевой или химиотерапии, а также исследование механизмов их действия являются актуальными направлениями в исследованиях *in vitro*. Растет интерес к изучению эффективных подходов к лечению, сочетающих препараты с различными механизмами действия.

**Цель исследования** – выявить синергический эффект влияния куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты.

**Методы:** Проллиферативную активность клеток в культуре на планшетах под влиянием полифенолов в различных концентрациях оценивали с помощью красителя аламар синего (Alamar blue) на аппарате Plate reader BioTek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA).

**Результаты:** При определении воздействия полифенолов природного происхождения на пролиферацию раковых клеток простаты эффект куркумина было значительно выше, чем у карназоловой кислоты. В комбинации с более высокой концентрацией их эффект на пролиферацию раковых клеток простаты был выше и останавливал рост клеток на 30–60% в зависимости от концентрации и времени воздействия.

**Заключение:** Детальная оценка данных по ингибированию роста клеток PC3, Du145 выявила четкое синергическое взаимодействие между куркумином и карназоловой кислотой, которое было особенно сильным при концентрации куркумина 7 мкМ в сочетании с карназоловой кислотой 5 мкМ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы (РПЖ), полифенолы, куркумин, карназоловая кислота, метаболизм.

**Введение:** Рак – это состояние, характеризующееся значительно повышенными темпами клеточной пролиферации в сочетании с уклонением от клеточной гибели. Эти нерегулируемые клеточные процессы происходят после генетических мутаций, приводящих к активации онкогенов, потере генов-супрессоров опухолей и нарушению ключевых сигнальных путей, которые способствуют гомеостазу и контролируют его [1]. Растительные экстракты и соединения растительного происхождения исторически использовались в качестве лекарственных средств в различных культурах в силу их противовоспалительных, антиоксидантных и противомикробных свойств. Многие химиотерапевтические средства, используемые при лечении рака, получают из растений, и научный интерес к обнаружению химических веществ растительного происхождения с противоопухолевым потенциалом сохраняется и сегодня. Поиск природных соединений, повышающих устойчивость организма к развитию опухолей и снижающих возможность рецидива опухоли после проведенной лучевой или химиотерапии, а также исследование механизмов их действия является актуальным направлением профилактики и лечения онкологических заболеваний [2].

Комбинации куркумина с различными фитохимическими веществами или лекарственными средствами продемонстрировали усиленные противоопухолевые

эффекты на различных моделях злокачественных новообразований человека по сравнению с отдельными препаратами. Например, соединение куркумина с полифенолами – кверцетином [3], ресвератролом [4, 5], галлатом эпигаллокатехина [6] или урсоловой кислотой [7] – оказывало синергический ингибирующий эффект на рост и выживание клеток рака толстой кишки, молочной железы и предстательной железы.

На сегодняшний день в рационе человека идентифицировано более 8000 соединений полифенольного происхождения [8]. Куркумин – полифенол, полученный из куркумы, – обладает антипролиферативными и проапоптотическими свойствами [9, 10]. Экстракт розмарина – карназоловая кислота – обладает антиоксидантными, противовоспалительными и противораковыми свойствами. Лечение нечувствительных к андрогенам клеток РПЖ PC-3 RE привело к значительному ингибированию пролиферации, выживаемости, миграции, передачи сигналов Akt и mTOR [11].

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто распространенным видом рака среди мужчин, который занимает вторую позицию в мире. Результаты научных исследований доказывают эффективность куркумина и карназоловой кислоты против РПЖ, однако представляют интерес исследования их применения в комбинации, благодаря чему может быть усилен эффект предотвращения или уменьшения развития РПЖ.

**Цель исследования** – выявить синергический эффект влияния куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты.

**Материалы и методы:**

*Объекты исследования*

Метастазирующие клетки простаты человека DU145 (метастазируют в отделах мозга) и PC3 (более агрессивные, метастазируют в кости) были получены из Американской коллекции типовых культур, используется до 70-го пассажа (Manassas, США). Клетки поддерживались в среде Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) для роста, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS).

*Методы исследования*

Пролиферативную активность клеток в культуре на планшетах, под влиянием полифенолов в различных концентрациях оценивали с помощью красителя аламар синего (Alamar blue) [12] на аппарате Plate reader BioTek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA). Аламар синий окрашивает условно метаболические живые клетки, и он менее токсичен для клеточных культур, сравнительно с другими красителями.

Измерение флуоресцентной интенсивности производили на планшете Plate Reader (возбуждение при 530 нм, эмиссия при 590 нм). Контрольными клетками служили клетки, которые культивировались в средах без добавки полифенолов.

Влияния полифенолов на пролиферацию клеток исследованы в пяти независимых экспериментах с 5-ью образцами для каждой концентрации. Количество живых клеток рассчитывали в процентах от контроля, которым являлись клетки, культивированные без добавления полифенолов. Для определения действия полифенолов на рост колоний опухолевых клеток культур были выбраны концентрации: 0,25 мкМ; 0,5 мкМ; 1 мкМ; 2,5 мкМ; 5 мкМ; 7 мкМ; 10 и 20 мкМ.

Был применен метод определения числа клеток в монослое культуры с использованием кристаллического фиолетового. Он основан на наблюдении, что в фиксиро-

ванных клетках кристаллический фиолетовый связывается с нуклеопротеинами, и количество связанных соединений линейно коррелирует с количеством клеток.

Окрашенные колонии были рассмотрены на Zeiss Axiovert 40 CFL инвертированном микроскопе с помощью SPOT RT-SE™ цифровой фотокамеры (Diagnostic Instruments Inc., США). Изображения были проанализированы с помощью программы ImageJ.

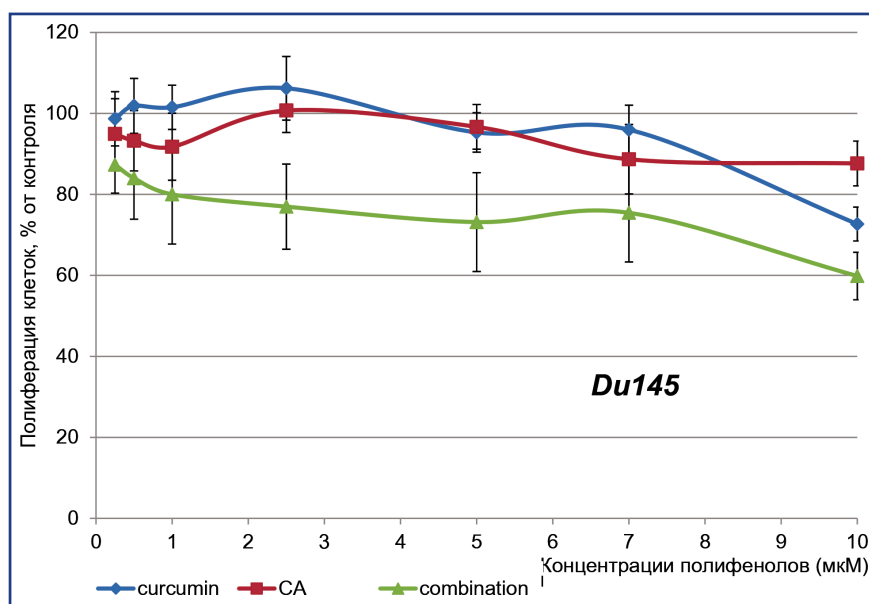
**Результаты:** Были проведены исследования воздействия куркумина и карназоловой кислоты (отдельно и в комбинации) на раковые клетки простаты. При определении цитотоксичности воздействия полифенолов природного происхождения использовались разные концентрации куркумина (Cur) (0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 7; 10 мкМ) и карназоловой кислоты (CA) (0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 7; 10 мкМ), которые растворялись в диметилсульфоксиде.

Воздействие полифенольных соединений изучалось на клеточных линиях простаты (клетки РПЖ, метастазирующие в костную ткань – PC3, клетки РПЖ, метастазирующие в мозг).

Для определения цитотоксичности и оптимальных доз полифенолов природного происхождения на воздействие клеточных линий простаты, клетки помещали в 96-луночные планшеты в одинаковом количестве (по 5000 клеток в лунку), и через сутки в них добавляли куркумин и карназоловую кислоту в различных концентрациях.

Эксперимент проводили в трех повторностях, для каждой повторности был свой контроль. О цитотоксичности судили по проценту выживших клеток от контроля в зависимости от концентрации воздействующих полифенолов. Контролем служили те же клетки различных линий без воздействия полифенолов, контроль принимался при этом за 100%. Выжившие клетки определялись по окраске аламар синим, являющимся индикатором метаболически живых клеток.

Воздействие полифенольных соединений исследовались на раковые клетки простаты Du145. На рисунке 1 отражено количество (%) оставшихся клеток после 24 часов воздействия.



curcumin – куркумин, CA – карназоловая кислота, combination – комбинация куркумина 0,25-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ. По абсциссе: среднестатистические значения показателя ( $\pm$  SEM) – % клеток, по ординате: концентрации полифенолов (мкМ).

Уровень статистической значимости: \* $p \leq 0,05$

Рисунок 1 – Действие куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки простаты Du145 в течение 24 часов

Как видно на рисунке 1, при воздействии полифенолов природного происхождения по отдельности куркумина и карназоловой кислоты сильных изменений в пролиферации клеток не выявлено, однако низкие концентрации не значительно стимулировали рост раковых клеток Du145. Например, куркумин в концентрации 0,25 до 5,0 мкМ незначительно стимулировал рост раковых клеток (различия не достоверны).

Воздействие карназоловой кислоты в концентрации 0,25-1 мкМ ингибировало рост раковых клеток простаты, в концентрации 1,0 мкМ – стимулировало пролиферацию клеток рака простаты Du145. Эффект ингибирования куркумина в концентрации 7 мкМ составлял 5-12%, а в концентрации 10 мкМ – до 20% ( $p \leq 0,05$ ). Действие карназоловой кислоты на пролиферацию клеток в больших концентрациях (7 и 10 мкМ) было более ощутимым, ингибирование роста клеток составляло 25-28% ( $p \leq 0,05$ ).

При воздействии куркумина (0,25 мкМ) и карназоловой кислоты (5 мкМ) в комбинации рост клеток составлял 87-88%.

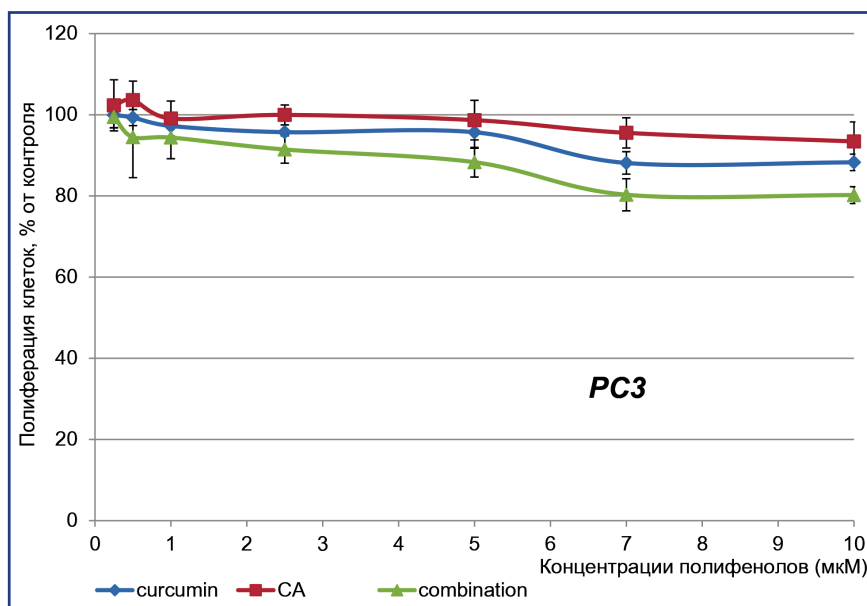
При концентрациях куркумина 0,5-7 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ рост клеток варьировал

от 76-80%. Самый сильный эффект наблюдался при концентрациях куркумина 10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ, ингибирование раковых клеток составило 24-29% ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, рост клеток варьировал в пределах 76-88%. При действии полифенолов по отдельности на раковые клетки Du145 особых изменений не наблюдалось. В комбинации эти полифенолы в высоких концентрациях (7-10 мкМ) ингибировали пролиферацию клеток до 29%.

Также было выявлено действие полифенолов на раковые клетки PC3, метастазирующие в костях (рисунок 2). При воздействии куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки PC3 сильных изменений на пролиферацию клеток не было выявлено. Как видно на рисунке 2, карназоловая кислота при концентрациях 0,25 до 5 мкМ не оказывала действие на рост раковых клеток простаты PC3 – показатель был в пределах контроля. СА в концентрации 7 и 10 мкМ ингибировала рост клеток всего на 2-4%.

Действие куркумина было эффективнее в сравнении с карназоловой кислотой, эффект воздействия куркумина на рост клеток наблюдался уже в меньших концентрациях – 0,25-2,5 мкМ.



curcumin – куркумин, CA – карназоловая кислота, combination – комбинация куркумина 0,25-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ. По абсциссе: среднестатистические значения показателя ( $\pm$  SEM) – % клеток, по ординате: концентрации (мкМ) полифенолов. Уровень статистической значимости: \* $p \leq 0,05$

Рисунок 2 – Действие куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки простаты PC3 в течение 24 часов

При концентрациях куркумина 0,25-5 мкМ рост клеток ингибировался на 5-7%, при 7 и 10 мкМ – на 8-11%. Сравнительное действие комбинации этих полифенолов в течение 24 часов показало значительное угнетение пролиферации раковых клеток. При концентрациях куркумина 0,25-5 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ, ингибирование клеток составляло 2-8%. В высоких концентрациях куркумина 7-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ в комбинации ингибировали рост раковых клеток PC3 до 16-17% ( $p \leq 0,05$ ). При этом эффект был выше, чем воздействие этих полифенолов по отдельности.

**Обсуждение:** Многочисленные исследования *in vitro* с использованием разнообразных культур опухолевых клеток дают основания полагать, что полифенолы способны ингибировать этапы развития раковых клеток: ингибирование клеточной пролиферации [13, 14]. Применение полифенолов в комбинации является более эффективным. Рассматривалось их противоопухолевое действие на различные раковые клетки, а также ингибирующее действие их комбинаций на процесс пролиферации и индуцирование каспаза-зависимого апоптоза клеток острой миелоидной лейкемии [15]. В

наших исследованиях мы видим положительный эффект комбинации полифенолов природного происхождения куркумина и карназолной кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты, ингибирования их роста. В клетках Du 145 воздействие полифенолов было ярко выраженным. Так, комбинация полифенолов оказывала воздействие на 80-100% клеток. В отношении более агрессивных раковых клеток РСЗ особого отличия в случае действия комбинации не отмечено. Это показывает, что раковые клетки РСЗ более агрессивны и устойчивы к действию полифенолов. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения действия полифенолов на клеточные механизмы раковых клеток, включая мембранный потенциал, оксидативный стресс и клеточный цикл.

**Заключение:** Из полученных данных можно заключить, что полифенолы природного происхождения по отдельности действовали на пролиферацию раковых клеток простаты менее эффективно, чем в комбинации, и их действие зависело от концентрации. Детальная оценка данных по ингибированию роста клеток РСЗ, Du145 выявила четкое синергическое взаимодействие между куркумином и карназолной кислотой, которое было особенно сильным при концентрации куркумина 7 мкМ в сочетании с карназолной кислотой 5 мкМ.

#### Список использованных источников:

1. Papanikolaou S., Vourda A., Syggelos S., Gyftopoulos K. Cell Plasticity and Prostate Cancer: The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression, Invasion, Metastasis and Cancer Therapy Resistance // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13(11). – P. 2795. <https://doi.org/10.3390/cancers13112795>;
2. Осикбаева С.О. Воздействие куркумина на мембранный потенциал раковых клеток простаты in vitro // Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов Казахстана с межд. участием 14-16 октября 2021 года, Туркестан, Казахстан. – С. 93. <https://oncojournal.kz/docs/archive/10.52532-2521-6414-2021-14-1610-VIII-congress-of-oncologists-radiologists-of-kazakhstan>;
3. Kundur S., Prayag A., Selvakumar P., Nguyen H., McKee L., Cruz C., Srinivasan A., Shoyele S., Lakshmikuttyamma A. Synergistic anticancer action of quercetin and curcumin against triple-negative breast cancer cell lines // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – P. 11103-11118. <https://doi.org/10.1002/jcp.27761>;
4. Majumdar A.P.N., Banerjee S., Nautiyal J., Patel B.B., Patel V., Du J., Yu Y., Elliott A.A., Levi E., Sarkar F.H. Curcumin Synergizes With Resveratrol to Inhibit Colon Cancer // *Nutr. Cancer*. – 2009. – Vol. 61. – P. 544-553. <https://doi.org/10.1080/01635580902752262>;

5. Gavrilas L.I., Cruceriu D., Ionescu C., Miere D., Balacescu O. Pro-apoptotic genes as new targets for single and combinatorial treatments with resveratrol and curcumin in colorectal cancer // *Food Funct.* – 2019. – Vol. 10. – P. 3717-3726. <https://doi.org/10.1039/c9fo01014a>;

6. Eom D.-W., Lee J.H., Kim Y.-J., Hwang G.S., Kim S.-N., Kwak J.H., Cheon G.J., Kim K.H., Jang H.-J., Ham J., Yamabe N. Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells // *BMB Rep.* – 2015. – Vol. 48. – P. 461-466. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.8.216>;

7. Lodi A., Saha A., Lu X., Wang B., Sentandreu E., Collins M., Kolonin M.G., DiGiovanni J., Tiziani S. Combinatorial treatment with natural compounds in prostate cancer inhibits prostate tumor growth and leads to key modulations of cancer cell metabolism // *NPJ Precis. Oncol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0024-z>;

8. Nasir A., Bullo M.M.H., Ahmed Z., Imtiaz A., Yaqoob E., Jadoon M., Ahmed H., Afreen A., Yaqoob S. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol. 60(8). – P. 1375-1387. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1571480>;

9. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health // *Foods*. – 2017. – Vol. 6(10). – P. 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>;

10. Termini D., Den Hartogh D.J., Jaglanian A., Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(11). – P. 1536. <https://doi.org/10.3390/biom10111536>;

11. Jaglanian A., Termini D., Tsiani E. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract inhibits prostate cancer cell proliferation and survival by targeting Akt and mTOR // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110717>;

12. Munshi S., Twining R.C., Dahl R. Alamar blue reagent interacts with cell-culture media giving different fluorescence over time: potential for false positives // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. – 2014. – Vol. 70(2). – P. 195-198. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2014.06.005>;

13. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2009. – Vol. 2. – P. 270-278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>;

14. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types // *Pharmacogn. Rev.* – 2014. – Vol. 8(16). – P. 122-146. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.134247>;

15. Жаманбаева Г.Т., Мурзахметова М.К., Тулеуханов С.Т., Жапаркулова Н.И. Противоопухолевые эффекты растительных полифенолов // Доклады Нац. Акад. Наук Республики Казахстан. – 2016. – №3. – С. 108-115 [Zhamanbaeva G.T., Murзахmetova M.K., Tuleuxanova S.T., Zhaparkulova N.I. Protivoopuxolevyje e'ffekty rastitel'nyx polifenolov // *Doklady Nac. Akad. Nauk Respubliki Kazaxstan*. – 2016. – №3. – S. 108-115 (in Russ.)]. [https://nauka-nanrk.kz/assets/assets/журнал%202016%203/Доклад\\_03\\_2016.pdf](https://nauka-nanrk.kz/assets/assets/журнал%202016%203/Доклад_03_2016.pdf).

## ТҰЖЫРЫМ

### КУРКУМИН МЕН КАРНОЗОЛ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ПРОСТАТА ОНЫРЫ ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ПРОЛИФЕРАЦИЯСЫНА СИНЕРГЕТИКАЛЫҚ ӘСЕРІН АНЫҚТАУ

С.Ө. Өсікбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

**Өзектілігі:** Қатерлі ісік әлемдегі өлімнің басты себептерінің бірі болып табылады. Рак клеткаларының энергия алмасуын зерттеу бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижелері қатерлі ісік ауруын емдеудегі молекулалық нысандарды анықтауға көмектеседі. Өсімдіктерде кең таралған полифенолдардың белгілі антиоксидантты, қабынуға қарсы, антипролиферативті, проапоптоздық және ангиогендік потенциалына негізделген қатерлі ісікке қарсы әсері бар екені белгілі. Қуық асты безінің қатерлі ісігін емдеудің негізгі әдістері хирургиялық резекция, химиялық немесе сәулелік терапия болып табылады. Соңғы онжылдықта полифенолдар РРН кешенді химиотерапиясында қолдануға назар аударды. Дененің ісіктердің дамуына төзімділігін арттыратын және радиациялық немесе химиотерапиядан кейін ісіктің қайталану мүмкіндігін төмендететін табиғи қосылыстарды іздеу, сондай-ақ олардың әсер ету механизмдерін зерттеу in vivo зерттеулерінде өзекті бағыттар болып табылады. Осыған байланысты дәрі-дәрмектерді әртүрлі әсер ету механизмдерімен біріктіретін емдеудің тиімді тәсілдерін зерттеуге қызығушылық артып келеді.

**Зерттеудің мақсаты:** Куркумин мен карназол қышқылының простата обыры жасушаларының көбеюіне синергиялық әсерін анықтау.

**Әдістері:** Әр түрлі концентрациядағы полифенолдардың әсерінен планшеттердегі культурадағы жасушалардың пролиферативті белсенділігі аламар көк (Alamar blue) бояғышының көмегімен, Plate reader biotek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA) аппаратында бағаланды.

**Қорытынды:** PC3, Du145 жасушаларының өсуін тежеу туралы мәліметтерді егжей-тегжейлі бағалау куркумин мен карназол қышқылы арасындағы айқын синергиялық әрекеттесуді анықтады, ол әсіресе 7 мкМ куркумин концентрациясында 5 мкМ карназол қышқылымен комбинациясында болды.

**Түйінді сөздер:** простата обыры, полифенолдар, куркумин, карназол қышқылы, метаболизм.

---

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF THE SYNERGISTIC EFFECT OF CURCUMIN AND CARNOSIC ACID ON THE PROLIFERATION OF PROSTATE CANCER CELLS

S.O. Ossikbayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Cancer is one of the main causes of death globally. The results of the conducted studies on the energy metabolism of cancer cells can contribute to identifying molecular targets in the treatment of cancer. It is known that polyphenols widely distributed in plants have an anti-cancer effect based on their well-known antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, proapoptotic, and antiangiogenic potential.

Primary prostate cancer treatment methods include surgical resection and chemo- or radiation therapy. In the last decade, polyphenols have attracted attention for use in complex chemotherapy of prostate cancer. The search for natural compounds increasing the body's resistance to tumor development and reducing the possibility of tumor recurrence after radiation or chemotherapy and the study of their mechanisms of action are relevant directions of further in vivo research. There is a growing interest in studying effective treatment approaches combining drugs with various mechanisms of action.

**The study aimed to** identify the synergistic effect of curcumin and carnosic acid on the proliferation of prostate cancer cells.

**Methods:** The proliferative activity of cells in culture on tablets, under the influence of polyphenols in various concentrations were evaluated by Alamar blue using a BioTek Synergy plate reader (BD Biosciences, San Jose, CA).

**Conclusion:** A detailed evaluation of the data on inhibition of PC3, Du145 cell growth revealed a clear synergistic interaction between curcumin and carnosic acid, which was especially strong at a concentration of curcumin 7  $\mu$ l in combination with carnosic acid 5  $\mu$ l.

**Keywords:** prostate cancer, polyphenols, curcumin, carnosic acid, metabolism.

---

**Прозрачность исследования:** Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Автор заявляет об отсутствии финансирования.

**Вклад автора:** вклад в концепцию – Осикбаева С.О.; научный дизайн – Осикбаева С.О.; исполнение заявленного научного исследования – Осикбаева С.О.; интерпретация заявленного научного исследования – Осикбаева С.О.; создание научной статьи – Осикбаева С.О.

**Сведения об авторе:**

Осикбаева Саня Омрхановна (корреспондирующий автор) – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, пр-т Абая 91, Республика Казахстан, тел: +77023367405, e-mail: omirhanovna86@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1420-7486>.