

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕКЦИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АДМА-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Цель. Исследовать эффективность использования препарата триметазидина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при преэклампсии в эксперименте.

Методика. Эксперимент выполнен на 150 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. АДМА-подобный агент – (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в с 14 по 20 сут. беременности. Триметазидин (Предуктал, Сервьё) в дозировке 3мг/кг и 6 мг/кг вводили внутривентриально через зонд 1 раз в сут. с 14 по 20 сут. беременности. На 21 сут. беременности проводили функциональные пробы и лабораторные исследования.

Результаты. Введение животным триметазидина приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной АДМА-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического давления соответственно, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения триметазидина для коррекции морфофункциональных изменений при преэклампсии и обосновывают целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: триметазидин, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, крысы, протеинурия, микроциркуляция

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN ADMA PREECLAMPSIA BY TRIMETAZIDINE

Antsiferova O.E., Yurakova A.V., Lokteva T.I., Severinova O.V., Gureev V.V.

Belgorod State National Research University, 85, Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia

Abstract

Objective. To study the effectiveness of the use of the drug Trimetazidine in the correction of morphofunctional disorders that occur during preeclampsia in the experiment.

Methods. The experiment was performed on 150 white female rats of the Wistar line weighing 250-300 g. ADMA-like agent (L-NAME) was introduced intraperitoneally at a dose of 25 mg/kg/day from 14 to 20 days of gestation. Trimetazidine (Preduktal, Servier) at a dosage of 3 mg/kg and 6 mg/kg was introduced intragastrically through a probe 1 time per day from 14 to 20 days of gestation. On the 21st day of gestation, functional tests and laboratory tests were performed.

Results. Administration of trimetazidine to animals leads to a pronounced correction of pathological changes in experimental ADMA-like preeclampsia with the greatest effect at a larger dose of the preparation used. There was a significant decrease in systolic and diastolic pressure, respectively, improvement of microcirculation in the placenta, restoration of the NO-synthesizing function of the endothelium, reduction of proteinuria.

Conclusion. The results of the study indicate the potential of using trimetazidine for the correction of morphofunctional changes in preeclampsia and justify the feasibility of further research in this direction.

Keywords: trimetazidine, preeclampsia, endothelial dysfunction, rats, proteinuria, microcirculation

Введение

Около 10% беременностей в мире сопровождается гипертензивными расстройствами, при этом от 2 до 8% приходится на преэклампсию. По данным Росстата, гипертензивные расстройства в период беременности, родов и послеродового периода с 2013 по 2016 г. унесли жизни 100 женщин, а их распространенность у беременных и рожениц составила 164,1 и 81,5 на 1000 родов в 2013 и 2016 гг. соответственно. Кроме того, гипертензивные состояния во время беременности приводят к развитию патологических состояний не только у женщины, но и у плода, способствуя инвалидизации матерей и детей [9]. Проблема профилактики и лечения преэклампсии, а также оценка тяжести течения и перинатальных рисков во многом обусловлена отсутствием единого мнения медицинского сообщества об ее этиологии и патогенезе, хотя изучению данного осложнения беременности посвящено огромное количество исследований по всему миру. При этом все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3]. Одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции при преэклампсии является «оксидантный стресс» как результат истощения антиоксидантной системы в условиях тканевой ишемии [6]. Развивающаяся на этом фоне эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей, и как следствие, к развитию полиорганных нарушений, составляющих клинические проявления преэклампсии [8]. Одним из ведущих патофизиологических факторов снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) и развития преэклампсии является плацентарная ишемия. Достичь повышения активности NO-синтазы можно снижением ишемических явлений плаценты и оксидативного стресса за счет ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы.

В некоторых исследованиях продемонстрированы эндотелиопротективные свойства триметазидина. Селективно ингибируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, триметазидин способствует увеличению количества eNOS, синтезу оксида азота как одного из важнейших факторов вазорелаксации [14]. Триметазидин уменьшает инактивацию оксида азота путем инактивации процессов перекисного окисления липидов и защищает сосудистый эндотелий от прямого повреждающего действия свободных радикалов и гуморальных факторов, что говорит о его противоишемических и антиоксидантных свойствах.

С учетом вышесказанного можно предположить, что применение данного препарата может быть эффективно у беременных с нарушением процессов роста и формирования плаценты на ранних сроках беременности с исходом в плацентарную ишемию и гипертензивные расстройства, основными патогенетическими механизмами которых являются тяжелые нарушения функции эндотелия и оксидантный стресс.

Цель – исследовать эффективность использования препарата триметазидина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при ADMA-подобной преэклампсии.

Методика

Исследование проводилось в Центре доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Проведение эксперимента выполнялось в соответствии с нормативно-правовыми актами и руководствами, регламентирующими проведение экспериментальных исследований в Российской Федерации: (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33217-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими», «Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств» под ред. Миронова А.Н., 2012). Этические принципы обращения с лабораторными животными соответствовали «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N170».

Эксперимент выполнен на 150 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. Для формирования групп беременных животных с заданными сроками, находящихся на раздельном содержании, к самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на 24 ч. Затем животных рассаживали и через 10-14 суток в условиях эфирного сна пальпаторно определяли наличие беременности. В наших экспериментах беременность наступала в 30-40%. Затем беременные крысы были разделены на 4 группы: 1 группа – интактные, 2 группа – Контроль (введение L-NAME), 3 группа – L-NAME + триметазидин (3 мг/кг), 4 группа – L-NAME + триметазидин (6 мг/кг).

ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилэфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20 сутки беременности) [1,5]. Триметазидин (Сервье) в дозировке 3мг/кг и 6 мг/кг вводили внутривентриально через зонд в 1 раз в сут. с 14 по 20 сутки беременности животными 3 и 4 групп. На 21 сут. беременности лабораторное животное наркотизировали путем внутривентриальной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты [4].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных оценивали по соотношению показателей эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации с последующим расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [7]. Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NO_x) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса.

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте на 21 сут. беременности под наркозом в 4 точках измеряли уровень микроциркуляции на расстоянии 1 мм от края плацентарного диска. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд) [2].

Сбор мочи у интактных и опытных групп крыс проводился с использованием специальных метаболических клеток. Животное помещалось в клетку на 12 ч. с обеспечением свободного доступа к воде. В основе метода Брандберга-Робертса-Стольниковца лежит кольцевая проба Геллера.

Для исследования содержания жидкости в большом сальнике, производили его взвешивание с последующим высушиванием при 37⁰С в течение 24 ч. и повторным взвешиванием.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна-Уитни. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования

После введения L-NAME у беременных крыс происходило значимое повышение артериального давления: САД составляло 193,6±6,28 мм рт.ст., ДАД 150,8±80 мм рт.ст., в то время как у интактных животных показатели систолического и диастолического давления составляли 123,4±3 и 83,8±5,47 мм рт.ст. соответственно. В результате введения триметазидина в дозировке 3мг/кг и 6 мг/кг в сутки отмечалось достоверное снижение АД систолического до 174,4±2,84 мм рт.ст и 152,5±1,99 мм рт.ст. соответственно и диастолического до 131,9±3,86 мм рт.ст и 112,5±3,90 мм.рт.ст. соответственно (табл. 1).

Введение L-NAME беременным крысам приводило к нарушению регуляторных механизмов сосудистого тонуса, о чем свидетельствует повышение КЭД с 1,21±0,13 до 2,89±0,25. Курсовое использование в течении 7 сут. триметазидина в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг у беременных животных с ADMA-подобной преэклампсией снижало КЭД до 2,14±0,19 и 1,57±0,15, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия.

У животных с ADMA-подобной преэклампсией наблюдалось снижение микроциркуляции с 472,6±22,44 ПЕд до 215,6±9,29 ПЕд. Введения триметазидина в исследуемых дозах восстанавливало микроциркуляцию до 331,9±17,20 ПЕд и 402,3±15,81 ПЕд соответственно.

Влияние триметазидина в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг на значения показателей 12-часового диуреза и протеинурии при моделировании ADMA-подобной преэклампсии наглядно представлены в табл. 2. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии не вызывало достоверных изменений суточного диуреза у беременных крыс, в то же время характеризовалось умеренной протеинурией значения которой достигали 2,34±0,14 г/л (p<0,05). Введение триметазидина в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг с 14 до 20 сут. у беременных животных с моделированием ADMA-

подобной преэклампсии значительно снижало по сравнению с контрольной группой показатели белка в моче, однако эти значения не достигали целевых у интактных самок.

Таблица 1. Влияние триметазида на АД, КЭД и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии

Группы	интактные	контроль	триметазидин	
			3 мг/кг	6 мг/кг
САД, мм.рт.ст.	123,4±3,54*	193,6±6,28 [#]	174,4±2,84* [#]	152,5±1,99* [#]
ДАД, мм.рт.ст	83,8±5,47*	150,8±4,80 [#]	131,9±3,86* [#]	112,3±3,90* [#]
КЭД, усл.ед.	1,21±0,13*	2,89±0,25 [#]	2,14±0,19* [#]	1,57±0,15*
Микроциркуляция, ПЕД	472,6±22,44*	215,6±9,29 [#]	331,9±17,20* [#]	402,3±15,81* [#]

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); ПЕД – перфузионные единицы; [#] – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p<0,05 в сравнении с группой контроля

Исследование NO-синтезирующую функцию эндотелия проводилась на основании определения нитрит – ионов NOx в плазме крови с 2,20±0,06 мкмоль/дЛ до 1,27±0,01 мкмоль/дЛ. Введение триметазида в дозах 3 мг/кг и 6 мг/кг достоверно (p<0,05) увеличивал значение содержание нитрит-ионов (NOx) в плазме крови у животных с ADMA-подобной преэклампсией до 1,60±0,03 мкмоль/дЛ и 1,74±0,01 мкмоль/дЛ соответственно.

Таблица 2. Влияние триметазида на диурез и протеинурию при ADMA-подобной преэклампсии

Группы	интактные	Контроль	триметазидин	
			3 мг/кг	6 мг/кг
Объем мочи, мл/100 г/1/2 сут	5,4±0,22	5,63±0,21	5,75±0,21	5,65±0,25
Протеинурия, г/л	0,85±0,07*	2,34±0,14 [#]	1,7±0,1* [#]	1,33±0,07* [#]

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); ПЕД – перфузионные единицы; [#] – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; * – p<0,05 в сравнении с группой L-NAME

Введение триметазида в дозировках 3 мг/кг и 6 мг/кг с 14 до 20 сут. у беременных животных с моделированием ADMA-подобной преэклампсии значительно снижало содержание жидкости в тканях большого сальника с 55,44±0,87% (p<0,05) у животных получавших L-NAME, до 48,67±1,02% и 46,76±1,74% соответственно и стремилось к показаниям у интактных крыс (44,52±0,91%).

Обсуждение результатов исследования

При морфологическом исследовании плаценты у женщин перенесших преэклампсию исследователи отмечают нарушение в ее формировании. Это проявляется в том, что происходит не полное прорастание ворсин хориона в спиральные артерии матери. При этом спиральные артерии сохраняют свои слои вплоть до мышечного, что приводит к ишемии трофобласта [11, 12]. Ответной реакцией на ишемию является выделение большого количества гуморальных факторов, действие которых и приводит в конечном итоге к развитию дисфункции эндотелия [11, 17]. В связи с этим, логично было предположить, что препараты обладающие противоишемическим действием могут опосредовано влиять на дисфункцию эндотелия. Однако, сведения о том, что преэклампсия развивается чаще у женщин с заболеваниями ассоциированными с нарушением функции эндотелия а так же разнообразие клинических вариантов ее проявления, не дает на сегодняшний день точного ответа на вопрос: «Что же первично – ишемия плаценты или дисфункция эндотелия». Но очевидно, что дисфункция эндотелия и ишемия плаценты взаимопотенцирующие компоненты патогенеза преэклампсии.

Выбранная нами модель преэклампсии, не смотря на то, что вызывается вазоактивным ADMA-подобным веществом, имеет и ишемический компонент. По всей видимости, сосуды плаценты наиболее чувствительны к L-NAME [13, 18], что обуславливает их спазм и последующую ишемию вплоть до некротических явлений [15, 16].

Результаты проведенных экспериментов убедительно свидетельствуют о выраженных дозозависимых положительных эффектах триметазида при коррекции морфофункциональных нарушений возникающих у животных с ADMA-подобной преэклампсией. Механизмом реализации протективного действия может служить ингибирование фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Уменьшение дефицита кислорода приводит к уменьшению степени ишемии, что приводит к уменьшению выделения гуморальных факторов приводящих к дисфункции эндотелия. Кроме этого, ингибирование фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы приводит к снижению образования перекисных радикалов, что приводит к уменьшению инактивации ими NO [15, 16].

Вывод

Введение животным триметазида в дозировке 3 мг/кг и 6 мг/кг в сутки приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной ADMA-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение САД и ДАД, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшения протеинурии. Полученные данные экспериментально обосновывают перспективность использования триметазида при преэклампсии и актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Литература (references)

1. Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Гуреев В.В. и др. Сравнительное исследование морфофункциональных нарушений при моделировании ADMA-подобной преэклампсии и гипоперфузии в плаценте // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – С. 120. [Anciferova O.E., Lokteva T.I., Gureev V.V. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N4. – P. 120. (in Russian)]
2. Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №3. – С. 23-25. [Artyushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskij M.V. i dr. *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology – 2008. – V.71, N3. – P. 23-25. (in Russian)]
3. Воднева Д.Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 9-12. [Vodneva D.N. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2013. – N11. – P. 9-12. (in Russian)]
4. Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье – 2012. – №2. – С. 14-20. [Gureev V.V., Polyanskaya O.S., Dolzhikov *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik CHelovek i ego zdorov'e*. Kursk Scientific and Practical Journal Human and his health. – 2012. – N2. – P. 14-20. (in Russian)]
5. Гуреев В.В., Ступакова Е.Г., Гуреева Е.Г., и др. Новые подходы к коррекции ADMA-подобного гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т.26, №11-1(182). – С. 157-160. [Gureev V.V., Stupakova E.G., Gureeva E.G., I dr. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Scientific statements of Belgorod State University. – 2014. – V.26, N11-1(182). – P. 157-160. (in Russian)]
6. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – №5. – С. 90-95. [Krasnyj A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2016. – N5. – P. 90-95. (in Russian)]
7. Покровский М. В., Кочкаров В. И., Покровская Т. Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №10 (91). – С. 72-77. [Pokrovskij M. V., Kochkarov V. I., Pokrovskaya T. G. i dr. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Herald. – 2006. – N10 (91). – P. 72-77 (in Russian)]
8. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13. – №3. – С. 4-8. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. I dr. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2013. – V.13, N3. – P. 4-8. (in Russian)]

9. Ходжаева З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 12-17. [Hodzhaeva Z.S. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynecology. – 2015. – N1. – P. 12-17. (in Russian)]
10. Buhimsch I.A., Saade G.R., Chwalisz K. et al. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications // *Human Reproduction Update*. – 1998. – V.4, N1. – P. 25-42.
11. Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – V.156, N1. – P. 29-34.
12. Fang M.R., Li J.C. Evaluation of the efficacy of ligustrazine collaborated with magnesium sulfate in the treatment of pregnancy-induced hypertension in rats // *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao, Journal of experimental biology*. – 2005. – V.38(1). – P. 45-53.
13. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia. A review // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2009. – V.14, N7. – P. 70.
14. Mahfoudh-Boussaid A., Hadj Ayed Tka K. et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion // *Renal failure*. – 2014. – V.36(9). – P. 1436-1442.
15. Rosselli M., Keller P.J., Dubey R.K.. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // *Human Reproduction Update*. – 1998. – V.4, N1. – P. 3-24.
16. Rui-qiong M.A., Sun Min-na, Yang Zi. Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on fetoplacental outcomes in a mouse model // *Chinese Medical Journal*. – 2010. – N.123(6). – P. 707-712.
17. Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy // *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. – 2010. – V.10(1). – P. 33-52.
18. Wang Q.J., Song B.F., Zhang Y.H. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration // *Placenta*. – 2015. – V.36(4). – P. 350-356.

Информация об авторах

Анциферова Оксана Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: AnciferovaO@ya.ru

Юракова Алеся Викторовна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: lysenko.av@bk.ru

Северинова Ольга Владимировна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: frendic@mail.ru

Локтева Татьяна Ивановна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: 1161778@bsu.edu.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: produmen@mail.ru