

УДК 615.322:577.352.335(613.166.9+613.165.6)

DOI: 10.12737/23256

**ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ТЕПЛОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ И
ВВЕДЕНИИ ФИТОАДАПТОГЕНОВ****Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, Е.Ю.Юртаева, М.А.Штарберг**

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ

Современные условия окружающей среды резко повысили уровень радикалообразующих процессов в организме. Тепловое воздействие стимулирует генерацию активных форм кислорода, индуцирующих процессы перекисного окисления липидов, вследствие развития гипоксии. В экспериментальных условиях исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран организма крыс пероральным введением фитоадаптогенов, содержащих комплекс природных антиоксидантов. Животные были разделены на 5 групп, в каждой по 30 крыс: интактные животные (1), которые содержались в стандартных условиях вивария; контрольная группа (2), где крысы подвергались тепловому воздействию в течение 45 минут ежедневно; подопытные группы (3, 4, 5), где животным перед тепловым воздействием ежедневно перорально вводили экстракты элеутерококка, родиолы, солодки в дозе 1 мл/кг. Установлено, что ежедневное тепловое воздействие в течение 45 минут способствует повышению в ткани печени животных содержания гидроперекисей липидов (на 34-41%), диеновых конъюгатов (на 45-50%), малонового диальдегида (на 62-74%) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение крысам фитоадаптогенов в условиях теплового воздействия способствует достоверному снижению в печени крыс гидроперекисей липидов на 22-28%, диеновых конъюгатов – на 22-32%, малонового диальдегида – на 30-37% по сравнению с животными контрольной группы. При анализе влияния фитоадаптогенов на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмينا в печени животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 68-82%, витамина Е – на 42-65%. Таким образом, использование фитоадаптогенов в условиях длительного теплового воздействия на организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: фитоадаптогены, экстракт элеутерококка, экстракт родиолы, экстракт солодки, тепловое воздействие, перекисное окисление липидов биологических мембран, продукты пероксидации (гид-

роперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система.

SUMMARY**LIPID PEROXIDATION OF THE LIVER IN THE
CONDITIONS OF HEAT EXPOSURE AND
INTRODUCTION OF PHYTOADAPTOGENS****N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina,
E.Yu.Yurtaeva, M.A.Shtarberg**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Modern environmental conditions dramatically increased the level of radical forming processes in the body. Heat exposure stimulates the generation of reactive oxygen species inducing peroxidation of lipids as a result of the development of hypoxia. In experimental conditions the possibility to correct free radical lipid oxidation of rats' organism membranes was studied with the oral introduction of the phytoadaptogens that contain the complex of natural antioxidants. The animals were divided into 5 groups and each of them had 30 rats: intact animals (1) which were held in standard conditions of vivarium; the control group (2) in which rats were exposed to heat during forty-five minutes daily; the experimental groups (3, 4, 5) in which before the effects of heat animals had a daily oral intake of the extracts of *Eleutherococcus*, *Rhodiola*, liquorice in a dose of 1 ml/kg. It was found out that in the liver tissue of experimental animals a daily heat exposure during forty-five minutes contributes to the increase of lipid hydroperoxides level (by 34-41%), of diene conjugate (by 45-50%), and of malonic dialdehyde (by 62-74%) against the decrease of antioxidant system activity in the liver of intact animals. The introduction of phytoadaptogens to rats in the conditions of heat exposure contributes to the reliable decrease in the liver of lipid hydroperoxides by 22-28%, of diene conjugates by 22-32%, and of malonic dialdehyde by 30-37% in comparison with the rats of the control group. While analyzing the effect of the phytoadaptogens on the activity of the components of antioxidant system it was shown that the level of ceruloplasmin in the liver of animals was reliably higher by 68-82%, of vitamin E by 42-65% in comparison with the same parameters of the rats of the control group. So, the application of phytoadaptogens in the conditions of long heat exposure of the organism of animals under experiment leads to the stabilization

of the processes of peroxidation against the increase of antioxidant system activity.

Key words: phytoadaptogens, extract eleutherococcus, extract rhodiola rosea, extract liquorice, heat exposure, biological membranes lipid peroxidation, products of peroxidation (lipid hydroperoxides, diene conjugates, malonic dialdehyde), antioxidant system.

Гипертермия стимулирует генерацию активных форм кислорода, индуцирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул, вследствие развития гипоксии, сопровождающей практически все повреждения тканей, приводящей к разобщению окислительного фосфорилирования и нарушению синтеза АТФ, что по однотипности реакции организма можно сравнить со стрессорным повреждением [1, 2, 4, 5]. В условиях напряжения и декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ) организма избыточная активация реакций свободнорадикального окисления липидов с накоплением первичных и вторичных продуктов пероксидации способствует развитию окислительного стресса [6, 9, 10]. В связи с этим, важным аспектом в регуляции температурного воздействия на организм является назначение препаратов с антиокислительной активностью, причем использование природных антиоксидантов, в частности фитоадаптогенов, обладающих определенным спектром преимуществ в сравнении с синтетическими, открывает перспективы применения и расширяет диапазон показаний к назначению ввиду многостороннего регулирующего и безопасного действия при длительном использовании [3, 8].

Цель исследования - изучение влияния фитоадаптогенов на интенсивность процессов ПОЛ в ткани печени при тепловом воздействии на организм экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Эксперимент проводили на 150 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г в течение 21 дня.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

При завершении научных исследований выведение

животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно Приложению №4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)»). Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Для изучения эффективности фитоадаптогенов была использована тепловая модель эксперимента, созданная и внедренная на базе Донецкого медицинского университета (1992): животные подвергались воздействию температуры $+40 \pm 1 - 2^\circ\text{C}$ в термостате воздушном лабораторном ТВЛ-К (Санкт-Петербург) с соблюдением адекватных условий влажности (45%) и вентиляции. Животные были разделены на 5 групп, в каждой по 30 крыс: 1 группа – интактные животные, которых содержали в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, где крысы подвергались тепловому воздействию по 45 минут ежедневно; 3, 4 и 5 группы – подопытные, где животным перед тепловым воздействием (время экспозиции – 45 минут) ежедневно перорально вводили, соответственно, экстракт элеутерококка в дозе 1 мл/кг, экстракт родиолы в дозе 1 мл/кг, экстракт солодки в дозе 1 мл/кг. Забой животных путем декапитации производили на 7, 14 и 21 сутки. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание в печени животных гидроперекисей липидов (ГП), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и компонентов АОС – церулоплазмина, витамина Е по методикам, изложенным в ранее опубликованной нами работе [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено (табл. 1), что воздействие на крыс высоких температур сопровождается активацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов пероксидации в ткани печени контрольных животных: увеличением содержания ГП на 41% (7 день), 34% (14 день) и 38% (21 день эксперимента) в сравнении с аналогичным показателем в группе интактных крыс; ДК – на 45%, 50% и 50% соответственно; МДА – на 62%, 67% и 74%. В свою очередь, введение фитоадаптогенов в условиях теплового воздействия сопровождалось снижением содержания продуктов радикального характера в сравнении с показателями в контрольной группе: на фоне применения экстракта элеутерококка концентрация ГП уменьшилась на 2% (7 день), 4% (14 день) и 23% (21 день эксперимента); ДК – на 10, 13 и 15%, соответственно; МДА – на 17, 22 и 30%, соответственно. На фоне введения экстракта родиолы содержание ГП снизилось на 4% (7 день), 9% (14 день) и 19% (21 день эксперимента); ДК – на 13, 13 и 22%, соответственно; МДА – на 21, 26 и 33%, соответственно. Введение экстракта

солодки сопровождалось достоверным снижением концентрации ГП на 22% (7 день), 26% (14 день) и 28% (21 день эксперимента); ДК – на 25, 28 и 32%, соответственно; МДА – на 31, 38 и 37%, соответственно. Указанные изменения согласуются с результатами исследований, опубликованными нами ранее, в кото-

рых было показано стабилизирующее влияние фитoadаптогенов на накопление продуктов радикального характера в крови и печени лабораторных животных в условиях гипотермии и ультрафиолетового облучения [8].

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Сроки эксперимента	ГП, нмоль/мл	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл
Интактные крысы (1)	7-й день	82,6±5,5	138,4±10,2	8,5±0,8
	14-й день	85,4±5,8	134,5±8,5	8,9±0,9
	21-й день	85,5±5,4	136,6±8,6	8,6±1,0
Воздействие тепла – контроль (2)	7-й день	116,2±6,8*	200,6±12,4*	13,8±1,0*
	14-й день	114,6±6,9*	202,0±12,0*	14,9±1,1*
	21-й день	118,0±7,0*	205,5±12,8*	15,0±1,0*
Тепло и введение экстракта элеутерококка (3)	7-й день	114,8±6,0	180,5±9,0	11,5±1,5
	14-й день	110,0±6,2	176,6±9,2	11,6±1,4
	21-й день	91,5±6,0**	174,8±9,5	10,5±1,0**
Тепло и введение экстракта родиолы (4)	7-й день	111,2±5,8	175,0±10,1	10,9±1,6
	14-й день	104,5±6,4	176,5±9,6	11,0±1,2
	21-й день	95,8±6,8	161,5±9,0**	10,0±1,5**
Тепло и введение экстракта солодки (5)	7-й день	90,6±5,5**	150,4±8,0**	9,5±1,0**
	14-й день	84,8±5,0**	144,8±8,2**	9,2±1,1**
	21-й день	84,5±5,6**	140,0±8,0**	9,5±1,1**

Примечание: здесь и в следующей таблице * – достоверность различия показателей по сравнению с группой интактных животных (p<0,05); ** – достоверность различия показателей по сравнению с группой животных, к которым применяли только воздействие тепла (p<0,05).

Таблица 2

Содержание компонентов АОС в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Сроки эксперимента	Церулоплазмин, мкг/мл	Витамин Е, мкг/мл
Интактные крысы (1)	7-й день	27,0±2,2	52,0±4,5
	14-й день	26,8±2,5	56,0±4,7
	21-й день	27,2±2,8	54,8±4,0
Воздействие тепла – контроль (2)	7-й день	15,5±1,6*	30,2±2,8*
	14-й день	14,6±1,5*	30,8±3,0*
	21-й день	14,5±1,6*	28,5±3,0*
Тепло и введение экстракта элеутерококка (3)	7-й день	20,8±2,0	36,0±4,0
	14-й день	21,0±2,0	37,2±3,5
	21-й день	24,6±2,2**	40,6±3,0**
Тепло и введение экстракта родиолы (4)	7-й день	22,5±2,1	30,5±3,2
	14-й день	25,9±2,4**	44,8±3,6**
	21-й день	25,5±2,0**	45,0±3,8**
Тепло и введение экстракта солодки (5)	7-й день	26,0±2,5**	49,2±4,0**
	14-й день	26,6±2,5**	50,8±4,2**
	21-й день	24,2±2,0**	46,6±4,0**

Активация процессов ПОЛ при воздействии на организм высоких температур сопровождается напряжением и истощением АОС, что, по-видимому, связано с воздействием недоокисленных продуктов метаболизма на эритроцитарные мембраны, прогрессирующим гемолизом, снижением общего числа эритроцитов и гемоглобина, обуславливающих формирование вторичной тканевой гипоксии, накопление лактата и развитие ацидоза в условиях активирующегося глико-

лиза, повышение проницаемости лизосомальных мембран и активацию лизосомальных ферментов, которая, в свою очередь, способствует усилению деструкции клеточных структур и ферментов, угнетая АОС. Наши суждения согласуются с результатами проведенных исследований: содержание церулоплазмينا в ткани печени контрольных крыс в сравнении с интактными животными снизилось на 43% (7 день), 44% (14 день) и 47% (21 день эксперимента); витамина Е – на 42, 45

и 48%, соответственно (табл. 2). Использование фитоадаптогенов для коррекции теплового воздействия способствовало повышению активности АОС в печени подопытных животных: на фоне введения экстракта элеутерококка содержание церулоплазмина выросло на 34% (7 день), 44% (14 день), 70% (21 день эксперимента) по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольных крыс; на фоне введения экстракта родиолы – на 45, 77 и 76%, соответственно; экстракта солодки – на 68, 82 и 67%, соответственно. Уровень витамина Е при использовании экстракта элеутерококка в эксперименте увеличился относительно контрольных животных на 19% (7 день), 21% (14 день) и 42% (21 день), экстракта родиолы – на 1, 45 и 58%, соответственно; экстракта солодки – на 63, 65 и 64%, соответственно.

В целом, экспериментально подтверждена возможность стабилизации процессов перекисидации в условиях гипертермии введением фитоадаптогенов. Важно отметить, что в условиях данной экспериментальной модели более выраженный антиоксидантный эффект у экстрактов элеутерококка и родиолы был зарегистрирован к концу третьей недели эксперимента. В свою очередь, использование экстракта корня солодки снижало интенсивность процессов ПОЛ на фоне повышения активности основных компонентов АОС к концу первой недели опыта, сохраняя подобную тенденцию на протяжении всего эксперимента, что связано, на наш взгляд, с химической идентичностью солодки голой и кортикостероидных гормонов благодаря наличию глицирризина, при гидролизе которого образуется глицирризиновая кислота. Последняя, подвергаясь в организме метаболическим преобразованиям, оказывает кортикостероидоподобное действие. Поскольку глюкокортикоидные гормоны, включая и кортикостерон, имеющийся в коре надпочечников у крыс, обладают способностью «нормализовывать» углеводный и белковый обмен в зависимости от характера отклонений, повышать устойчивость теплокровного организма к воздействию стрессовых факторов, к моменту активации свободнорадикального окисления липидов биомембран в условиях стрессового воздействия гипертермии, способность стабилизировать эти процессы на определенном уровне, по-видимому, и лежит в основе адаптивного влияния солодки как кортикостероидного растительного гормона, обладающего глюкокортикоидными свойствами. Во-вторых, учитывая, что солодка обладает свойством стимулировать кору надпочечников и, в частности, клетки пучкового слоя, продуцирующего у крыс кортикостерон, она влияет на синтез эндогенных антиоксидантов и их активность. Благоприятное влияние препарата солодки на организм подопытных животных объясняется также и тем, что в ней, помимо глицирризина и глицирризиновой кислоты, содержатся также и другие фармакологически активные вещества, прежде всего флавоновые гликозиды (около 27 компонентов), основными среди которых являются ликвиритин, ликвиритигенин и ликвиритозид. На наш взгляд, именно высокое содер-

жание флавоноидов в исследуемых экстрактах элеутерококка, родиолы и солодки обеспечивает антиоксидантное действие и стресс-протективную активность. В основе антирадикального действия фитопрепаратов, очевидно, лежит непосредственно реакция ингибитора с образующимися свободными радикалами, поскольку для молекулярной структуры фенольных соединений, входящих в состав фитоэкстрактов, как и для классических антиоксидантов типа α -токоферола, характерно наличие ароматических колец с ОН-группами, являющимися акцепторами электронов. Известно, что антирадикальная активность является характерным свойством растительных фенольных соединений [6]. Вместе с тем нельзя исключить, что в ингибировании ПОЛ определенную роль играет хелатирующая способность фитопрепаратов, поскольку известно, что фенольные соединения, содержащиеся в исследуемых экстрактах, способны образовывать прочные комплексы с металлами переменной валентности и, тем самым, предотвращать развитие свободнорадикальных процессов. Кроме этого можно полагать, что флавоноидные соединения, входящие в состав фитоэкстрактов, оказывают опосредованное антиоксидантное действие, выражающееся в способности защищать от окислительной деструкции важнейшие эндогенные антиоксиданты: аскорбиновую кислоту, адреналин, тиоловые соединения, тем самым способствуя усилению и пролонгированию их эффекта.

Таким образом, полученные данные об антиоксидантной активности исследуемых фитосредств позволяют рекомендовать экстракты адаптогенов к применению для коррекции процессов перекисидации в условиях воздействия высоких температур.

Выводы

1. Воздействие высоких температур на организм способствует формированию окислительного стресса в условиях накопления продуктов радикального характера и снижения активности основных компонентов АОС в ткани печени крыс.

2. Введение экстракта корня солодки лабораторным животным снижает интенсивность процессов ПОЛ, индуцированных тепловым воздействием, что подтверждается уменьшением содержания продуктов перекисидации в ткани печени на фоне достоверного увеличения активности основных компонентов АОС на 7, 14 и 21 дни эксперимента.

3. Исследование антиокислительной активности экстрактов элеутерококка и родиолы в течение 21 дня свидетельствовало о наиболее выраженном антиоксидантном эффекте к концу третьей недели опыта в условиях тепловой экспериментальной модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачериков А.Н., Кузьминов В.Н., Ткаченко Т.В., Назарчук А.Г. Современные представления о системе терморегуляции // Вісник психіатрії та психофармакології. 2006. №1. С.178–182.

2. Быстрова Н.А. Иммунометаболические эффекты, вызванные действием умеренно высокой внешней тем-

пературы // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. М., 2001. С.551.

3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Штарберг М.А. Адаптогены растительного происхождения в профилактике заболеваний органов дыхания у детей ясельного возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №1. С.41–44.

4. Доровских В.А., Симонова Н.В., Ли О.Н., Доровских В.Ю., Штарберг М.А., Ландышев С.Ю., Мишук В.П., Савинова Т.А. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях холодого воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.50. С.56–60.

5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Доровских Ю.В., Ли О.Н. Коррекция холодого воздействия с помощью препарата, содержащего янтарную кислоту // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.49. С.82–86.

6. Доровских В.А., Целуйко С.С., Симонова Н.В., Анохина Р.А. В мире антиоксидантов. Благовещенск: АГМА, 2012. 106 с.

7. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние настоя на основе сбора из листьев крапивы, березы и подорожника на интенсивность процессов перекисидации в условиях ультрафиолетового облучения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.44. С.90–94.

8. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Влияние адаптогенов растительного происхождения на интенсивность процессов перекисидного окисления липидов биомембран в условиях ультрафиолетового облучения // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №2. С.112–115.

9. Симонова Н.В., Доровских В.А., Симонова Н.П. Ультрафиолетовое облучение и окислительный стресс. Возможности фитокоррекции. Благовещенск: ДальГАУ, 2014. 140 с.

10. Симонова Н.В., Доровских В.А., Ли О.Н., Штарберг М.А., Симонова Н.П. Настой лекарственных растений и окислительный стресс в условиях холодого воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.48. С.76–80.

REFERENCES

1. Vacherikov A.N., Kuz'minov V.N., Tkachenko T.V.,

Nazarchuk A.G. Modern conceptions about the system of thermoregulation. *Vestnik psikiatrii i psikhofarmakoterapii* 2006; 1:178–182 (in Russian).

2. Bystrova N.A. Immunometabolic effects of moderately high ambient temperature. In: Abstracts of the VIII Russian national congress "Man and medicine". Moscow; 2001: 551 (in Russian).

3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Shtarberg M.A. Adaptogens of vegetable origin in prophylaxis of respiratory diseases in children of young age. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 1:41–44 (in Russian).

4. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Li O.N., Dorovskikh V.Yu., Shtarberg M.A., Landyshev S.Yu., Mishuk V.P., Savinova T.A. Effect of succinate containing drugs on the intensity of peroxidation in the conditions of cold exposure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 50:56–60 (in Russian).

5. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Dorovskikh Yu.V., Li O.N. Correction of cold effect by means of the drug with succinic acid. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 49:82–86 (in Russian).

6. Dorovskikh V.A., Tseluyko S.S., Simonova N.V., Anokhina R.A. In the world of antioxidants. Blagoveshchensk: AGMA; 2012 (in Russian).

7. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Effect of the tincture made of nettle, birch and plantain leaves on the intensity of peroxidation at ultraviolet radiation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 44:90–94 (in Russian).

8. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. The influence of vegetal adaptogens on the intensity of lipid peroxidation processes of biomembranes during ultraviolet irradiation. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010; 2:112–115 (in Russian).

9. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.P. Ultraviolet radiation and oxidative stress. The possibility of phitocorrection. Blagoveshchensk: Dal'GAU; 2014 (in Russian).

10. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Li O.N., Shtarberg M.A., Simonova N.P. Tincture of medicinal plants and oxidative stress in the conditions of cold influence. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 48:76–80 (in Russian).

Поступила 24.10.2016

Контактная информация

Наталья Владимировна Симонова,

доктор биологических наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia V. Simonova,

MD, PhD, DSc, Associate professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: simonova.agma@yandex.ru