

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.225.3

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.45.52

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

(медицинские науки)

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДНЫЙ КОМПЛЕКС, НА ИЗМЕНЕНИЕ СОСУДИСТОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

* Виктория Константиновна Мальцева¹, Марина Сергеевна Макиева²,
Элеонора Федоровна Степанова¹, Дмитрий Игоревич Поздняков¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия

²Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова, Владикавказ, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить степень влияния геля, содержащего флавоноидный комплекс, на изменение сосудистой проницаемости у крыс с экспериментальной хронической венозной недостаточностью. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 66 крысах-самках линии Wistar, масса которых составляла 200–220 г. Особи были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Величину сосудистой проницаемости оценивали в тесте Майлза. Кроме того, определяли содержание плотных контактов в сосудистой стенке белков. **Результаты исследования.** У животных, которым наносили анализируемую лекарственную форму, проницаемость сосудов была ниже таковой у группы негативного контроля крыс на 33,4 % ($p < 0,05$) и на 20,8 % ($p < 0,05$) в сопоставлении с особями, получавшими препарат сравнения. Выявлено, что анализируемая лекарственная форма в сопоставимой степени с препаратом сравнения устраняет застойные явления в венозной системе, о чем свидетельствует восстановление уровня кровотока у крыс. Кроме того, применение изучаемого геля способствовало снижению проницаемости сосудов и повышению содержания в стенке сосудов белков плотных контактов – окклюдина и клаудина, статистически достоверно превосходя по эффективности референтные препараты.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, проницаемость сосудов, гель, флавоноидный комплекс

Для цитирования: Мальцева В. К., Макиева М. С., Степанова Э. Ф., Поздняков Д. И. Изучение влияния геля, содержащего флавоноидный комплекс, на изменение сосудистой проницаемости у крыс с экспериментальной хронической венозной недостаточностью // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 45–52.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

STUDY OF THE EFFECT OF GEL CONTAINING FLAVONOID COMPLEX ON CHANGES IN VASCULAR PERMEABILITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Viktoriya K. Mal'tseva¹, Marina S. Makieva², Eleonora F. Stepanova¹, Dmitriy I. Pozdnyakov¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

²North Ossetian State University named after K. L. Khetagurov, Vladikavkaz, Russia

* © Мальцева В.К., Макиева М.С., Степанова Э.Ф., Поздняков Д.И., 2022

Abstract. The aim of the study was to evaluate the degree of influence of the gel containing the flavonoid complex on the change in vascular permeability in rats with experimental chronic venous insufficiency. **Materials and methods.** The study was performed on 66 Wistar female rats weighing 200-220 grams. The animals were obtained from the nursery of laboratory animals "Rappolovo" (Leningrad region). Determining the magnitude of vascular permeability was evaluated in the Miles test. The content of tight junction proteins in the vascular wall was also evaluated. **Research results.** In rats treated with the analyzed dosage form, vascular permeability was lower than that in the negative control group of rats by 33,4 % ($p < 0,05$) and by 20,8 % ($p < 0,05$) compared with animals treated with comparator drug. It was found that the analyzed dosage form, to a comparable extent with the reference drug, eliminates congestion in the venous system, as evidenced by the restoration of blood flow in rats. In addition, the use of the studied gel contributed to a decrease in vascular permeability and an increase in the content of tight junction proteins, occludin and claudin, in the vascular wall, statistically significantly surpassing the reference preparations in efficiency.

Keywords: chronic venous diseases, vascular permeability, gel, flavonoid complex

For citation: Mal'tseva V. K., Makieva M. S., Stepanova E. F., Pozdnyakov D. I. Study of the effect of gel containing flavonoid complex on changes in vascular permeability in rats with experimental chronic venous insufficiency. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 45–52. (In Russ.).

Введение. Среди «болезней цивилизации» не последнее место занимают хронические заболевания вен, распространенность которых, по данным российских исследователей, составляет от 10 до 19% в популяции. Зарубежные ученые указывают, что данная патология наблюдается у 35 % пациентов, причем первые признаки заболевания наблюдаются у лиц достаточно молодого возраста. Хронические заболевания вен чреваты осложнениями: кровотечением из венозного узла, развитием трофических язв и тромбоза, который, в свою очередь, может привести к тромбозу легочной артерии и ее ветвей. В лечении и профилактике хронических заболеваний вен существенное значение имеет фармакотерапия, носящая характер симптоматического или патогенетического лечения. Лекарственные средства, применяющиеся при этом и оказывающие воздействие на вены, традиционно называются флебопротекторами [1].

Фармакотерапия, особенно на ранних стадиях развития заболевания, способствует уменьшению выраженности основных клинических проявлений: боли и тяжести в нижних конечностях, отека и парестезии. Флебопротекторы проявляют капилляропротективный и противовоспалительный эффекты, повышают тонус сосудистой стенки, улучшают реологические свойства крови и лимфоотток [2, 3].

Группа флебопротекторов разнородна по признаку химического строения и представлена препаратами как синтетического происхождения, так и фитопрепаратами [1]. Синтетические средства на сегодняшний день применяются довольно редко, так как при их использовании существенно чаще наблюдается частота и выраженность побочных реакций. Наиболее востребованы в терапевтической практике препараты растительного происхождения, в частности биофлавоноиды.

Флебопротекторы, как правило, применяются перорально или местно. Препараты этой группы очень плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Увеличение биодоступности биофлавоноидов осуществляется с помощью различных приемов. Одним из наиболее эффективных является микронизация субстанции с целью получения частиц субмикронных и микронных размеров. Так, для микронизированной субстанции диосмина значительно возрастает абсорбция разовой дозы, что доказано как в доклинических, так и в клинических исследованиях [3, 4]. Однако фармакологический эффект этих препаратов находится в прямой зависимости от концентрации, что требует использования крайне высоких суточных доз: даже для микронизированной очищенной флавоноидной фракции доза составляет 1000 мг. Применение пероральных лекарственных форм часто связано с развитием неблагоприятных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (диспептические расстройства), в связи с чем срок их приема не должен превышать 2 месяцев [5]. Решением может стать употребление местных лекарственных форм, однако кратность их приема достаточно велика [5]. Поэтому особый интерес представляет разработка наружной лекарственной формы с модифицированным высвобождением.

Известно, что при хронической венозной недостаточности (ХВН) дисфункция венозных клапанов приводит к ретроградному течению крови, расширению вен и общему снижению уровня кровотока при манифестации застойных явлений. В этой связи оценка изменения скорости кровотока позволит косвенно определить состояние венозного клапанного аппарата [6]. Повышение

проницаемости сосудистой стенки является неблагоприятным прогностическим фактором появления отечности и варикозных язв нижних конечностей. Сосудистая дисфункция напрямую связана с поражением макро- и микрокомпонентов венозной системы и является одним из основных векторов флебопротекторной терапии.

Белки плотных контактов определяют физиологическое состояние эндотелиальной выстилки, регулируют парацеллюлярный транспорт различных веществ, но, прежде всего, выполняют барьерную функцию. Известны два основных типа интегральных белков плотных контактов – клаудин и окклюдин, которые имеют сходные топографические особенности, включая 4 трансмембранных домена, 2 внеклеточные петли, короткую внутрицитоплазматическую петлю и цитоплазматические N- и C-концы, что обеспечивает формирование плотного контакта. При нарушении структуры или функции данных белков отмечаются дистрофические процессы в эндотелии сосудов с потерей целостности сосудистой стенки и повышением межэндотелиоцитарной сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, ведет к формированию отека вазогенного типа. В тоже время восстановление структурно-функциональных свойств белков плотных контактов является многообещающим направлением терапии ХВН [7, 8]. Таким образом, комплексная оценка этих показателей в эксперименте на лабораторных животных может быть показателем эффективности исследуемой лекарственной формы, что определяет актуальность исследования.

Цель: оценить степень влияния геля, содержащего флавоноидный комплекс, на изменение сосудистой проницаемости у крыс с экспериментальной хронической венозной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 66 крысах-самках линии Wistar, которые были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Масса тела животных – 200–220 г. До включения в эксперимент крысы в течение 14 дней содержались в карантинных условиях. Во время исследования животных размещали по 5 особей в макролоновом клетках в контролируемых условиях вивария: температура воздуха $22 \pm 2^\circ \text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5 \%$, 12-часовой суточный цикл. Комбикорм для лабораторных животных и воду водопроводную крысы получали *ad libitum*. Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали международным требованиям и нормам надлежащих фармацевтических практик [9].

Уровень терапевтической эффективности исследуемого геля оценивали на модели ХВН. В ходе изучения эффективности применения изучаемого геля были сформированы следующие экспериментальные группы:

- ЛО – ложнооперированные животные (группа без патологического процесса);
- НК – негативный контроль (группа с патологией, но без фармакологической поддержки);
- группы крыс, которым наносили референтные препараты, содержащие очищенную флавоноидную фракцию и имеющие комплексный состав (препараты обозначены в эксперименте как «Препарат сравнения № 1» и «Препарат сравнения № 2»), гелевую основу и исследуемый гель.

Каждая группа крыс включала в себя 10 особей. Продолжительность курса терапии составила 28 дней с момента моделирования ХВН. Препараты сравнения и анализируемую лекарственную форму наносили на латеральную поверхность правой нижней конечности животных в дозах: изучаемый гель – $1/100$ от LD_{50} (в пересчете на содержание активного компонента), гели-сравнения – в эквивалентном анализируемому гелю объеме. На 29 день эксперимента у животных оценивали изменение уровня кровотока в коже, сосудистой проницаемости и концентрации белков плотных контактов в сосудах венозного типа.

Крыс анестезировали хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно) рассекали кожу на внутренней поверхности правой нижней конечности, отпрепаровывали мягкие ткани и выделяли глубокую бедренную вену (рис. 1). Под вену подводили филамент диаметром 450 мкм и перевязывали полиамидной нитью, что позволяло достичь частичной стриктуры глубокой бедренной вены. Далее рану ушивали и обрабатывали раствором 10 % повидон-йода [6].



Рис. 1. Место стриктуры глубокой бедренной вены

Измерение скорости в коже на латеральной поверхности задней правой конечности крыс осуществляли невазивно доплерографическим методом с применением системы ультразвукового доплерографа датчика УЗОП-010-01 с рабочей частотой 25МГц и программного комплекса ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1 («Минимакс» Санкт-Петербург, Россия). В качестве контактной среды использовали «УНИАГЕЛЬ». В ходе анализа определяли изменение средней систолической скорости кровотока в см/сек [10].

Определение величины сосудистой проницаемости оценивали в тесте Майлза [6]. Принцип метода основан на повышении экстравазации азокрасителя синего Эванса при повреждении сосудистой стенки, тогда как в физиологическом состоянии сосуда краситель не способен проникать в ткани из сосудистого русла.

Ход определения: животных фиксировали и в хвостовую вену вводили 0,5 % раствор синего Эванса в объеме 200 мкл. Экспонировали 30 мин, после чего животное декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, интраперитонеально), отпрепаровывали мышцы правой нижней конечности по ходу глубокой бедренной вены и взвешивали. После чего образец биоматериала перенесли в пробирку на 1,5 мл, добавляли 0,5 мл формамида и инкубировали на водяной бане при 55° С в течение 24 ч. Полученный формамидный экстракт синего Эванса центрифугировали в режиме 1000 g, 5 мин и определяли оптическую плотность полученного супернатанта при 620 нм. Количество красителя, высвободившегося из сосудистого русла, определяли по стандартной кривой зависимости «оптическая плотность-концентрация» и выражали в нг/мг ткани [6].

Оценку изменения концентрации белков плотных контактов (клаудин и окклюдин) осуществляли в сосуде венозного типа, для чего выделяли глубокую бедренную вену (участок длиной 10 мм) ниже места стриктуры, отсекали от тканей и перфузировали фосфатно-солевым буферным раствором в рН = 7,4. После чего сосуд гомогенизировали в аналогичной буферной системе и центрифугировали 10 мин в режиме 10 000 g. Полученный супернатант отбирали для проведения иммуноферментного анализа, который был выполнен с использованием видоспецифичных реактивов («Cloud Clone corporation», США) и микропланшетного ридера Infinite F50 («Tecan», Австрия).

Ход анализа произведен в соответствии с инструкцией производителя набора реактивов. Концентрацию окклюдина и клаудина выражали в пг (пикограммы) на мл (миллилитры) супернатанта [8].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с применением программного комплекса «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Для сравнения групп средних применяли метод ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса. Отличия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что у группы НК по отношению к группе ЛО наблюдалось снижение скорости кровотока в коже крыс на 42,9 % ($p < 0,05$). В тоже время у животных, которым наносили Препарат сравнения № 1 и исследуемую лекарственную форму, наблюдалось увеличение скорости кровотока относительно показателя группы НК на 47,6 % ($p < 0,05$) и 37,9 % ($p < 0,05$), тогда как применение Препарата сравнения № 2 и гелевой основы значимого влияния на изменение гемодинамики у крыс не оказало (рис. 2). При этом уровень кровотока у крыс,

получавших Препарат сравнения № 1 и анализируемый гель, был выше аналогичного у животных, которым наносили Препарат сравнения № 2.

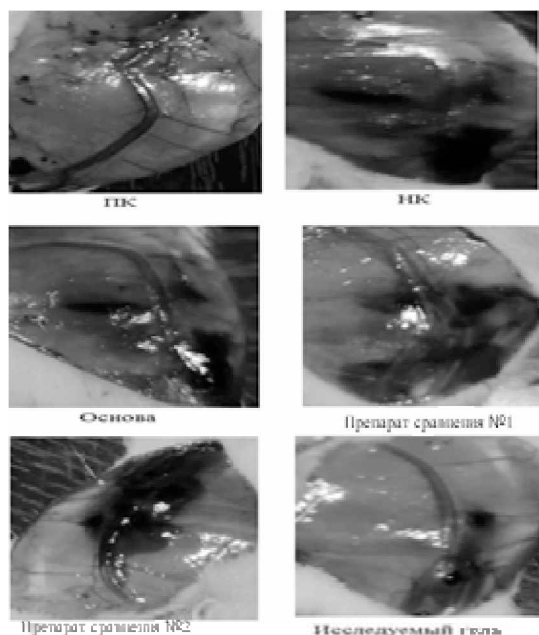


Рис. 2. Влияние изучаемого геля и препаратов сравнения на изменение скорости кровотока в коже у крыс с экспериментальной ХВН

Примечание: # – статистически достоверно относительно группы ЛО;

** – статистически достоверно относительно группы НК;*

Δ – статистически достоверно относительно животных, получавших Препарат сравнения № 2

Визуальная оценка изменения проницаемости сосудов у крыс в условиях ХВН показана на рисунке 3.

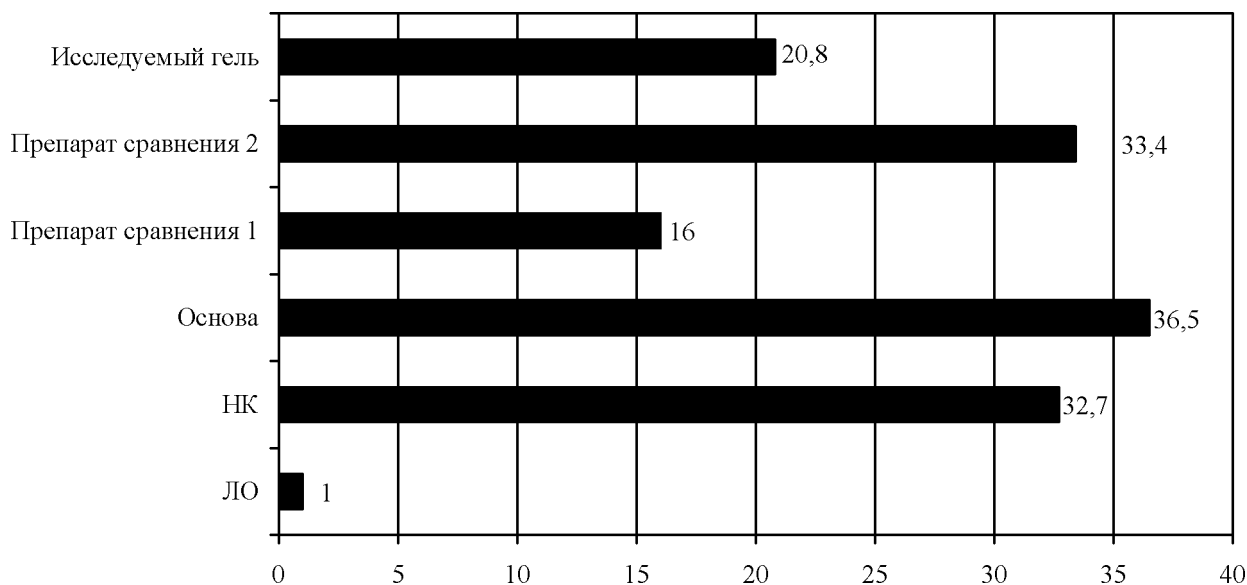


Рис. 3. Результаты визуальной оценки изменения степени сосудистой проницаемости у крыс при ХВН

У животных группы НК проницаемость сосудов (рис. 3) увеличилась по сравнению с группой ЛО в 32,7 раза ($p < 0,05$). Применение Препаратов сравнения № 1 и № 2 способствовало снижению степени экстравазации синего Эванса и, соответственно, сосудистой проницаемости по отношению

к группе НК на 36,5 % ($p < 0,05$) и 16,0 % ($p < 0,05$), соответственно.

В тоже время у крыс, которым наносили анализируемую лекарственную форму, проницаемость сосудов была ниже таковой у группы НК на 33,4 % ($p < 0,05$) и на 20,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими Препарат сравнения № 2. Стоит отметить, что применение гелевой основы значимого влияния на изменение сосудистой проницаемости у крыс с ХВН не оказало.

У крыс группы НК относительно группы ЛО наблюдалось уменьшение концентрации белков плотных контактов (клаудина – на 81,3 % ($p < 0,05$), окклюдина – на 73,0 % ($p < 0,05$)) (рис. 4). Аналогичные изменения были получены при применении гелевой основы (статистически достоверных отличий относительно группы НК не установлено).

На фоне применения Препарата сравнения № 1 отмечено увеличение концентрации клаудина и окклюдина на 46,7 % ($p < 0,05$) и 71,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой НК, соответственно. При курсовой аппликации Препаратом сравнения № 2 отмечено повышение содержания белков плотных контактов по отношению к группе НК: клаудина – на 26,7 % ($p < 0,05$) и окклюдина – на 64,3 % ($p < 0,05$).

Применение исследуемого геля способствовало повышению концентрации клаудина и окклюдина в сосудистой стенке у крыс, соответственно, на 106,7 % ($p < 0,05$) и 142,9 % ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей группы животных, лишенных фармакологической поддержки. У крыс, которым наносили анализируемую лекарственную форму, концентрация клаудина была на 40,9 % ($p < 0,05$) и 63,2 % ($p < 0,05$) выше, чем у животных, получавших Препараты сравнения № 1 и № 2, соответственно, при увеличении содержания окклюдина – на 41,7 % ($p < 0,05$); 47,8 % ($p < 0,05$), соответственно.

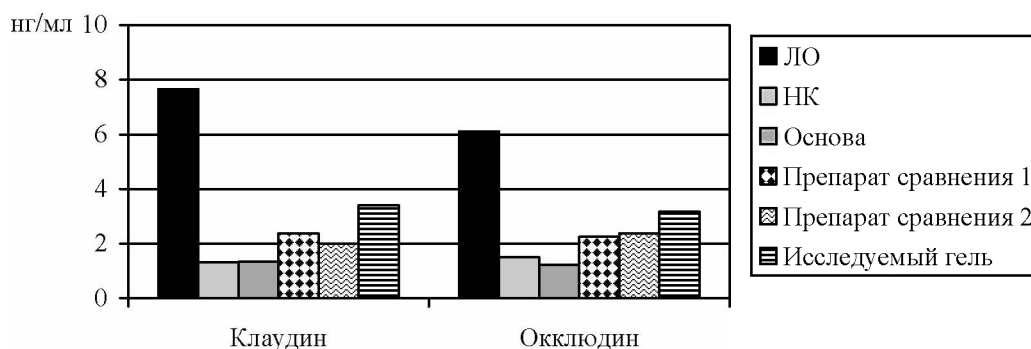


Рис. 4. Влияние изучаемого геля и препаратов сравнения на изменение концентрации белков плотных контактов в венозной сосудистой стенке у крыс с экспериментальной ХВН

Выводы. Исследование эффективности применения исследуемого геля позволило установить, что анализируемая лекарственная форма в сопоставимой степени с Препаратом сравнения № 1 устраняет застойные явления в венозной системе, о чем свидетельствует восстановление уровня кровотока у крыс. Применение изучаемого геля также способствовало снижению проницаемости сосудов и повышению содержания в стенке сосудов белков плотных контактов – окклюдина и клаудина, статистически достоверно превосходя по эффективности референтные препараты № 1 и № 2.

Список источников

1. Воронков А. В., Гамзелева О. Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2019. № 1–2. С. 27–33.
2. Богачев В. Ю., Болдин Б. В., Туркин П. Ю., Дженина О. В., Саменков А. Ю. Современные показания к флеботропной терапии и ее продолжительность // Амбулаторная хирургия. 2021. Т. 18, № 1. С. 13–23.
3. Дунаевская, С. С. Хроническая венозная недостаточность – взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 2–2. С. 60–63.
4. Максимов М. Л., Ермолаева А. С., Вознесенская А. А., Стародубцев А. К. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 4. С. 25–29.

5. Талибов О. Б. Диосмин в лечении венозной патологии: основы фармакокинетики и фармакодинамики // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. №3. С. 135–140.
6. Radu M., Chernoff J. An in vivo assay to test blood vessel permeability // Journal of Visualized Experiments. 2013. no. 73. P. 227–233.
7. Herouy Y., Kahle B., Idzko M., Eberth I., Norgauer J., Pannier F., Rabe E., Jünger M., Bruckner-Tuderman L. Tight junctions and compression therapy in chronic venous insufficiency // International Journal of Molecular Medicine. 2006. Vol. 18, no. 1. P. 215–219.
8. Morrow C. M., Mruk D., Cheng C. Y., Hess R. A. Claudin and occludin expression and function in the seminiferous epithelium // Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. 2010. Vol. 365, no. 1546. P. 1679–1696.
9. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>.
10. Voronkov, A. V. The effect of new forms for external application on the vasodilating function of the endothelium and the concentration of endothelial nitric oxide synthases in rats with an experimental model of a pathological scar at early healing times // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017. Vol. 3. no. 4. P. 151–159.

References

1. Voronkov A. V., Gamzeleva O. Yu. Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins. *Stacionarozameshchayushchietekhnologii: Ambulatornayakhirurgiya = Hospital-Replacing Technologies: Ambulatory Surgery*. 2019; (1-2): 27–33.
2. Bogachev V. Yu., Boldin B. V., Turkin P. Yu., Dzhennina O. V., Samenkov A. Yu. Current indications for phlebotropic therapy and its duration. *Ambulatornayakhirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021; 18 (1): 13–23.
3. Dunaevskaya, S. S. Chronic venous insufficiency – a look at the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical review*. 2018; 2 (2-2): 60-63.
4. Maksimov, M. L. Chronic venous diseases: features of pathogenesis and rational approaches to therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical review*. 2018; 2 (4): 25–29.
5. Talibov O. B. Diosmin in the treatment of venous disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (3): 135–140.
6. Radu M., Chernoff J. An in vivo assay to test blood vessel permeability. *Journal of Visualized Experiments*. 2013; (73): 227–233.
7. Herouy Y., Kahle B., Idzko M., Eberth I., Norgauer J., Pannier F., Rabe E., Jünger M., Bruckner-Tuderman L. Tight junctions and compression therapy in chronic venous insufficiency. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006; 18 (1): 215–219.
8. Morrow C.M., Mruk D., Cheng C.Y., Hess R. A. Claudin and occludin expression and function in the seminiferous epithelium. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2010; 365 (1546): 1679–1696.
9. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>.
10. Voronkov, A. V. The effect of new forms for external application on the vasodilating function of the endothelium and the concentration of endothelial nitric oxide synthases in rats with an experimental model of a pathological scar at early healing times. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3 (4): 151–159.

Информация об авторах

В.К. Мальцева, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: maltsev.tom@mail.ru.

М.С. Макиева, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации, Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова, Владикавказ, Россия, e-mail: makieva-marina@yandex.ru.

Э.Ф. Степанова, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru.

Д.И. Поздняков, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Information about the authors

V.K. Mal'tseva, post-graduate student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: maltsev.tom@mail.ru.

M.S. Makieva, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department, North Ossetian State University after K.L. Khetagurov, Vladikavkaz, Russia, e-mail: makieva-marina@yandex.ru.

E.F. Stepanova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

D.I. Pozdnyakov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.*

*Статья поступила в редакцию 28.09.2021; одобрена после рецензирования 25.10.2021; принята к публикации 25.03.2022.

The article was submitted 28.09.2021; approved after reviewing 25.10.2021; accepted for publication 25.03.2022.